

# Медичні журнали для лікаря-практика

## Содержание

### УРОЛОГІЯ

- Ефективність і безпечностъ застосування тамсулозину в лікуванні доброкісної гіперплазії передміхурової залози  
S. Milicevic, R. Bijelic ..... 45

### ОНКОУРОЛОГІЯ

- ОНКО-2012. Противоречия в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний  
Обзор конференции  
В.Г. Дубинина, Э. Фридман, П. Яржемски и др. ..... 10

- Новые виды гормонального лечения кастрационно-резистентного рака простаты  
А.С. Переверзев ..... 19

### РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

- Цитокінова регуляція чоловічої плідної функції  
А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як, І.Й. Кріль та ін. ..... 28

### НЕФРОЛОГІЯ

- Нефротоксичність лікарських засобів:  
клінічні прояви, патофізіологічні механізми  
та підходи до лікування  
О.О. Пентюк, Н.І. Волошук, О.В. Машевська ..... 55

### МЕДДИЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

- Инновационные технологии профилактики и лечения артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике  
Обзор конференции  
Н.И. Бойко, Ю.И. Карпенко ..... 5

- Бионорике – 80 лет: фитотерапия на уровне высоких технологий ..... 39

### Аллергические заболевания половых органов

- С.В. Зайков, Ю.В. Полищук ..... 49

- Медицина будущего ..... 63

- Современная диагностика мужского здоровья в сети лабораторий «Синэво» ..... 69

### ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Дайджест ..... 72

- Анонс ..... 9

- Книжная полка ..... 73

Рациональная  
фармакотерапия  
96488  
<http://rpt.com.ua>



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



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



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



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



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



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



Дитячий лікар  
37812  
<http://d-l.com.ua>



Медицинские  
аспекты  
здоровья мужчины  
89519

**Учредитель**

Игорь Иванченко

**Руководитель проекта**

Татьяна Артюнина

**Издатель**

ООО «Медицинские аспекты здоровья человека»

**Генеральный директор**

Анастасия Чаплыженко

**Медицинский директор**

Валерий Кидонь

**Отдел рекламы**Анастасия Чаплыженко  
Chaplyzhenko@id-zu.com**Шеф-редактор**Мария Арефьева  
m\_arefieva@inbox.ru  
arefieva@id-zu.com**Ответственный секретарь**

Алла Яворская

**Медицинские редакторы**Марина Малей  
Ольга Жигунова**Литературные редакторы**Алла Яворская  
Анастасия Классен**Дизайн/верстка**

Елена Заболотная

**Начальник производственного отдела**

Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 391-31-40  
parubec@id.zu.comРегистрационное свидетельство  
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08Подписано в печать 13.05.13  
Заказ № 13/05  
Печать – ООО «Издательский дом «Авантост-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.

Материалы с пометкой публикуются на правах рекламы.

Пометка используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию.

Публикации с пометкой содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников.

Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96ВР

«О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несет лица, подавшие указанные материалы для размещения в журнале.

Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.

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

© Иванченко И.Д., 2006.

**Берадзе Тина Игоревна**

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

**Бидер Давид**

профессор Государственного медицинского центра «Тел Ашмер Шеба», медицинский центр «Ассута», Израиль

**Бойко Николай Иванович**

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

**Веропотвелян Петр Николаевич**

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

**Возианов Сергей Александрович**

член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

**Гаврилюк Анна Мирославовна**

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

**Горпинченко Игорь Иванович**

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

**Иванов Дмитрий Дмитриевич**

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

**Лутай Михаил Илларионович**

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

**Мавров Геннадий Иванович**

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Пасечников Сергей Петрович**

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

**Переверзев Алексей Сергеевич**

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

**Пирогов Виктор Алексеевич**

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

**Радченко Владимир Александрович**

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

**Стаховский Эдуард Александрович**

д.мед.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака НАМН Украины

**Тронько Николай Дмитриевич**

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

**Яворская Валентина Алексеевна**

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

# Инновационные технологии профилактики и лечения артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике

## Обзор конференции

В Киеве 29-30 ноября 2012 г. на базе Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами была проведена Всеукраинская научно-практическая конференция «Инновационные технологии профилактики и лечения артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике». В рамках мероприятия были рассмотрены современные методы диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующей патологии.

Д.мед.н., профессор Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины Н.И. Бойко выступил с докладом «Артериальная гипертензия и сексуальная дисфункция у мужчин».

Эректильную дисфункцию (ЭД) можно определить как неспособность достигать или поддерживать эрекцию для совершения удовлетворительного полового акта. Распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, по данным Массачусетского исследования, достигает 52%. Согласно той же статистике, полное отсутствие эрекции или очень выраженная ЭД встречается у 10% мужчин, минимальная ЭД – у 17%, умеренная – у 25%. Достаточно хорошо известно, что для ЭД существуют определенные факторы риска, в основном это сосудистые патологии (АГ, ишемическая болезнь сердца [ИБС], дислипидемия, сахарный диабет), а также курение и злоупотребление алкоголем. Поскольку все вышеперечисленные факторы риска в результате приводят к эндотелиальной дисфункции, последствием которой в большинстве случаев является ЭД, можно поставить между ними знак равенства. Результаты исследований показывают, что среди мужчин с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией количество пациентов с ЭД значительно больше, чем без нее: при гипертонии 36 и 19%, при ИБС 17 и 7%, при гипер-

холестеринемии 29 и 16%, при сахарном диабете 14 и 4% соответственно. При наличии нескольких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в свою очередь еще больше повышается относительный риск возникновения ЭД.

Кроме органических, существуют также психогенные факторы, приводящие к нарушению сексуальной функции у мужчин, – депрессия, повышенная тревожность, хронический стресс.

У мужчин с АГ наблюдается высокая частота ЭД, а наличие последней в свою очередь является фактором, отягощающим течение гипертонии.

ЭД можно также рассматривать в качестве раннего маркера ИБС, поскольку у 71% пациентов с хронической ИБС ЭД предшествовала заболеванию (средний интервал 25 мес). Распространенность этой патологии среди 162 мужчин с ИБС (средний возраст 54–56 лет) составила 46%. Также существует связь между степенью тяжести ИБС и распространенностью ЭД (при стенозировании одной артерии – 18%, двух-трех – 57%, при хронической ИБС – 66%).

По данным ряда зарубежных исследователей (Chew K.K., Araujo A.B., Travison T.G., Ganz P., Ponholzer A., Corona G.J.), ЭД является предиктором повышения сердечно-сосудистой смертности, общей смертности, больших сердечно-сосудистых событий (прежде всего инсульта).

**Почему ЭД появляется раньше сердечно-сосудистых заболеваний?**

Существует гипотеза, которая объясняет это явление. Дело в том, что артерии полового члена имеют наименьший диаметр (1–2 мм) в сравнении с артериями других органов, подверженных ССЗ (коронарные артерии 3–4 мм, каротидные артерии 5–7 мм, бедренные артерии 6–8 мм), поэтому клинические последствия обструктивного синдрома проявляются в первую очередь при поражении артерий полового члена.

**Связь между ЭД и продолжительностью жизни мужчин**

Сексуальная активность является важной составляющей качества жизни пациентов с ССЗ.

Продолжительность жизни мужчин коррелирует с сексуальной активностью, а также с уровнем общего тестостерона. При наличии ЭД возрастает относительный риск общей (на 26%) и сердечно-сосудистой (на 43%) смертности.

Также распространено мнение о высоком риске внезапной смерти больных ССЗ во время полового акта, поскольку физическая нагрузка во время коитуса сопоставима с подъемом на 20 ступеней лестницы за 10 с, при этом частота сердечных сокращений возрастает до 120-130 уд/мин, а sistолическое артериальное давление (АД) – до 150-180 мм рт. ст. Так, количество смертных случаев во время полового акта составляет 1-2 на 1 млн человек. При этом риск повышается при внебрачных половых связях, чаще всего с молодой партнершей, а также после обильного приема пищи и алкоголя.

#### **Оценка риска сексуальных отношений – «Принстонский консенсус»**

Для стандартизации врачебного подхода к проблеме сексуальной активности и сердечного риска на международной конференции, проводившейся в 1999 г. в Принстонском университете (США), были разработаны рекомендации по лечению сексуальной дисфункции у больных ССЗ. Согласно «Принстонскому консенсусу» (табл.), больных разделяют на группы низкого, среднего и высокого риска. При низком риске возобновление сексуальной активности или лечение сексуальной дисфункции считают безопасным, при среднем – перед возобновлением сексуальной активности необходимо дополнительное обследование. Наличие высокого риска требует коррекции состояния, связанного с ССЗ.

#### **Лечение эректильной дисфункции у пациентов с АГ**

Препаратами первой линии в лечении больных с ЭД в настоящее время являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – силденафил (виагра), тадалафил (сиалис), udenafil и варденафил

(левитра). Недавно была создана новая форма этого препарата – орально диспергируемые таблетки левитра ОДТ. Анализируя объединенные результаты исследований POTENT I и POTENT II, целью которых было изучение эффективности и безопасности данного препарата, авторы подтверждают, что левитра ОДТ улучшает эректильную функцию независимо от возраста, тяжести ЭД и наличия сопутствующих заболеваний при минимально выраженных нежелательных реакциях.

Положительным моментом в лечении ЭД у пациентов с АГ является применение комбинации антигипертензивных средств и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако в таком случае не следует забывать о возможном усилении гипотензивного эффекта, вследствие чего необходимо контролировать АД.

#### **Влияние антигипертензивной терапии на эректильную функцию**

Безусловно, антигипертензивная терапия оказывает влияние на эректильную функцию. Частота ЭД выше у больных, получающих лечение тиазидными диуретиками в сравнении с антагонистами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ. Наиболее низкая частота возникновения нарушений сексуальной функции наблюдается у пациентов, принимающих  $\alpha$ -адреноблокаторы.

При терапии тиазидоподобными диуретиками (хлорталидон), спиронолактоном частота ЭД составляет 17-28%. Петлевые диуретики и индапамид не вызывают серьезных нарушений эректильной функции.

«Старые»  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол) оказывают негативное воздействие на эректильную функцию, в то время как более новые препараты этого класса (селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы небиволол, бисопролол) имеют нейтральный или положительный эффект.

Таблица. «Принстонский консенсус» по стратификации сердечно-сосудистого риска среди мужчин с ЭД

Степень риска	Сердечно-сосудистые заболевания	Рекомендации по ведению больных
Низкий	Бессимптомное течение, менее трех факторов риска ИБС, контролируемая АГ, стенокардия напряжения (функциональный класс [ФК] I-II), состояние после успешной реваскуляризации коронарных артерий, неосложненный инфаркт миокарда, легкое клапанное поражение, сердечная недостаточность (ФК I)	Возможны сексуальные отношения или лечение сексуальных нарушений; переоценку проводят с регулярностью 1 раз в 6-12 мес
Средний	Более трех факторов риска ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда давностью от 2 до 6 нед, сердечная недостаточность (ФК II), другие сосудистые проявления атеросклероза	Требуется проведение ЭКГ-пробы с нагрузкой и Эхо-КГ, на основании которых пациента относят к группе высокого или низкого риска
Высокий	Нестабильная или рефрактерная стенокардия, неконтролируемая АГ, сердечная недостаточность (ФК III-IV), инфаркт миокарда или инсульт давностью менее 2 нед, жизнеугрожающие аритмии, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тяжелое клапанное поражение	Сексуальные отношения или лечение сексуальной дисфункции откладывают до стабилизации состояния

Препаратами первого выбора в лечении пациентов с гипертонической болезнью и ЭД должны быть антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), которые способствуют улучшению эректильной функции. Блокируя эффекты ангиотензина II, эти препараты обусловливают дозозависимое повышение давления и расслабление гладких мышц кавернозного тела, способствуя таким образом возникновению эрекции (Clin J. Hypertens., Le Jacq Communications, Inc., 2002). Так, согласно результатам исследования Caro et al., терапия лозартаном в дозе 50-100 мг в день в течение 12 нед привела к улучшению сексуальной удовлетворенности (с 7,3 до 58,1%,  $p < 0,001$ ), увеличению сексуальной активности (с 40,5 до 62,3%,  $p < 0,001$ ), снижению ЭД (с 75,3 до 11,8%), повышению качества жизни (у 73,7% пациентов на 25,5%). Также этот препарат обладает высокой комплаентностью, так как при его применении количество больных, которым потребовалась смена терапии, было значительно меньше, чем при стандартном лечении.

Также отмечают положительное влияние статинов (розувастатина, аторвастатина) на эректильную функцию. Гиполипидемический препарат гемфиброзил, наоборот, приводит к ее снижению.

В целом негативное влияние антигипертензивных препаратов на эректильную функцию может быть вызвано воздействием на системное АД, гормональным фактором, приемом β-адреноблокаторов.

Проблема эффективного лечения ЭД заключается в том, что не все врачи считают данную функцию столь важной, чтобы придавать ей особое значение, а сами пациенты стесняются обращаться по этому поводу к специалистам.

Обобщив все вышесказанное, можно сделать следующие выводы.

1. Мужчина с ЭД в возрасте 40-70 лет в 60-70% случаев является кардиологическим или сосудистым больным.
2. Половая жизнь достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов с ССЗ.
3. У больных с АГ и ЭД необходимо применение антигипертензивных препаратов, улучшающих эректильную функцию.

**Ю.И. Карпенко, д.мед.н., заведующий кафедрой внутренней медицины с курсом сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета, руководитель Одесского регионального центра кардиохирургии** представил вниманию слушателей доклад «Транскатетерная симпатическая денервация почечных артерий в лечении резистентной артериальной гипертензии».

Проблема АГ остается одной из самых актуальных в современной медицине. Это подтверждают следующие данные: почти у 30% взрослого населения планеты отмечается повышенное систолическое ( $> 160$  мм рт. ст.) и/или диастолическое

( $> 95$  мм рт. ст.) АД; в общей сложности этому заболеванию подвержены около 1 млрд человек в мире; АГ становится причиной около 7 млн смертей в год.

Несмотря на доступность поливалентного фармакологического воздействия, только около 30% пациентов достигают адекватного контроля АД. В связи с этим проблема резистентной АГ является весьма актуальной для всех специалистов, занимающихся лечением ССЗ.

Резистентная АГ – это состояние, при котором показатели АД остаются выше целевого уровня (140/90 мм рт. ст.) на фоне оптимального приема максимально переносимых доз трех антигипертензивных препаратов, одним из которых является диуретик. Около 5% от общего количества пациентов с АГ страдают резистентной АГ, и почти у половины гипертоников в нефрологических отделениях диагностируют эту форму АГ (Daunas M., Cardiol Am. J., 2010).

Симпатическая нервная система, в частности ренальные эfferентные и afferentные нервы, является ведущим механизмом в развитии АГ (путем повышения синтеза ренина и задержки натрия в организме). Поэтому деструкция ренальных симпатических нервов давно рассматривается как привлекательная терапевтическая цель в лечении резистентной АГ. До эры современной фармакотерапии АГ модуляция симпатической импульсации изучалась достаточно широко. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпатической денервации относительно успешно применяли для снижения АД у пациентов с так называемой злокачественной АГ. Однако эти операции были сопряжены с высокой смертностью и риском осложнений, как возникающих непосредственно после вмешательства, так и отсроченных, включавших дисфункцию желудочно-кишечного тракта и тазовые расстройства. В связи с этим интересы исследователей были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации. Из них наиболее изученным и перспективным на сегодняшний день является селективная катетерная абляция почечных симпатических нервов.

Афферентные и эфферентные симпатические нервные волокна, иннервирующие почку, проходят непосредственно в стенке главной почечной артерии и прилежат к ней. К тому же ренальная артерия – единственное место, где оба этих симпатических нерва расположены рядом в почечной ножке. С помощью катетерной радиочастотной абляции можно вызвать их разрушение без нарушения иннервации органов брюшной полости и нижних конечностей. Безопасность данного метода симпатической денервации ренальных артерий и его антигипертензивная эффективность были изучены в нескольких клинических исследованиях.

Когортное нерандомизированное исследование Symplicity HTN-1 является первым многоцентровым исследованием безопасности и эффективности катетерной денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной АГ. В него входили 153 пациента в медицинских центрах США, Европы и Австралии. Критерии включения были таковы: возраст 18 лет и старше; систолическое АД  $\geq 160$  мм рт. ст. ( $\geq 150$  мм рт. ст. у больных сахарным диабетом 2-го типа); скорость клубочковой фильтрации по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; терапия тремя и более антигипертензивными препаратами, одним из которых является диуретик; отсутствие вторичной АГ. Критериями исключения были: сахарный диабет 1-го типа; гемодинамически значимые пороки сердца; терапия клонидином, моксонидином, рилменидином и варфарином; наличие имплантированного кардиостимулятора. Также из исследования исключали больных с аномалиями сосудов почек. Следует обратить внимание на исходную характеристику пациентов: в среднем они получали одновременно 4,7 препарата из группы антигипертензивных средств и несмотря на это имели среднее АД 177/101 мм рт. ст. После выполнения абляции симпатических почечных нервов АД снизилось на 20/10, 24/11, 25/11, 24/11, 25/15 и 25/15 мм рт. ст. спустя 1; 3; 6; 12; 18 и 24 мес соответственно. Никаких отдаленных нежелательных явлений не отмечено, не зафиксированы случаи аневризмы или стеноза почечной артерии, что было подтверждено результатами многократных исследований, включая ангиографию почек спустя 14–30 сут и МРТ-ангиографию через 6 мес после вмешательства.

Интересные результаты получены во втором многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое в отличие от первого было рандомизированным. В исследовании участвовали 24 медицинских центра Европы, Австралии и Новой Зеландии. Критерии включения и исключения были аналогичны таковым в исследовании Symplicity HTN-1. Все участники ( $n = 106$ ) были рандомизированы на две группы: пациентам первой (основной) ( $n = 52$ ) группы была выполнена абляция почечных нервов, вторая (контрольная) группа ( $n = 54$ ) получала только медикаментозную терапию. Всем больным исходно выполняли визуализацию почечных артерий (КТ, МРТ, дуплексное сканирование или ангиографию) для исключения гемодинамически значимых стенозов и аномалий их строения. На протяжении всего исследования дозы антигипертензивных препаратов у пациентов в обеих группах не изменялись. В основной группе отмечено среднее снижение систолического АД на 32/12 мм рт. ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт. ст. В кон-

трольной группе изменений АД по сравнению с исходным средним АД не отмечено. Серьезных осложнений, связанных с процедурой, не было зафиксировано.

В 2011 г. в США начато третье проспективное рандомизированное исследование Symplicity HTN-3, в ходе которого планируется обследовать 530 пациентов. Исследование закончится в сентябре 2013 г.

Используемая зарубежными специалистами методика проведения транскатетерной симпатической денервации почечных артерий была следующей: катетер проводился через бедренный доступ в почечную артерию, радиочастотная абляция мощностью до 8 Вт наносилась дискретно длительностью 2 мин на каждую точку по окружности в продольном направлении стенки артерии. Время воздействия на каждую артерию составляло 10–12 мин (4–6 точек).

На базе нашей клиники была проведена катетерная абляция почечных артерий у 18 пациентов. При этом ее параметры немного отличались от использованных в зарубежных исследованиях (радиочастотная абляция мощностью до 8–10 Вт наносилась дискретно длительностью 30–45 с на каждую точку, в общей сложности – 8–10 мин на каждую артерию). Период наблюдения составил  $18 \pm 7$  мес. Положительный эффект отмечен у 15 (83,3%) пациентов – АД снизилось на  $38 \pm 7/18 \pm 5$  мм рт. ст.

Согласно консенсусу Французского общества кардиологов (2012), показания для катетерной денервации почек должны ограничиваться наличием у пациентов резистентной АГ, которая сохраняется несмотря на использование четырех или более антигипертензивных средств в том случае, если в схему лечения входит диуретик (тиазидный или петлевой, по необходимости), при таких условиях:

- применение спиронолактона в анамнезе или в настоящее время в дозе 25 мг/сут;
- офисное АД  $> 160/100$  мм рт. ст.;
- скорость клубочковой фильтрации  $> 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- анатомическая возможность проведения денервации почек;
- наличие двух функционирующих почек размером 90 мм при предпроцедурном исследовании почечных артерий методом КТ, магнитно-резонансной визуализации или обычной контрастной ангиографии;
- отсутствие в анамнезе процедур ангиопластики/стентирования целевых почечных артерий;
- доступ к периферическим сосудам, позволяющий осуществлять катетеризацию.

Решение относительно процедуры денервации принимается мультидисциплинарно «почечной» группой специалистов, включая специалиста по лечению резистентной АГ.

Методику денервации почек нельзя применять у больных АГ с такими характеристиками:

- стеноз просвета почечной артерии > 30%;
- фибромышечная дисплазия почечной артерии;
- возраст моложе 18 лет;
- беременность.

Проведение денервации почек возможно при соответствии следующим критериям: диаметр почечной артерии > 4 мм с обеих сторон; ствол основной почечной артерии длиной > 20 мм, что позволяет осуществить от 4 до 6 последовательностей радиочастотной абляции, лечение только одной артерии в каждой почке. КТ для

визуализации почек следует применять через 12 и 36 мес после денервации почек.

Таким образом, транскатетерная ренальная симпатическая денервация – это относительно малотравматичная недлительная чрескожная процедура, с отсутствием серьезных осложнений, в результате которой можно получить существенное и длительное снижение АД у пациентов с рецидивирующей АГ. Также прогнозируется, что этот перспективный метод лечения в будущем будут применять у больных с более «мягкой» АГ, различной сердечно-сосудистой патологией, хроническими болезнями почек.

*Подготовил Александр Шмерхлев*

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

**Кафедра урології, нефрології та андрології  
Харківського національного медичного університету  
Кафедра загальної, дитячої та онкологічної урології  
Харківської медичної академії післядипломної освіти  
Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала**

### Вельмишановні колеги!

Зaproшуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – 2013», яка відбудеться 30-31 травня 2013 р. у прес-конференції залі ПАТ ФК «Металіст», м. Харків.

У конференції візьмуть участь урологи, нефрологи, трансплантологи, онкологи, андрологи, акушери-гінекологи, сімейні лікарі, дитячі хірурги, дитячі урологи, сексологи.

Мета конференції: можливість ознайомитись з історією становлення української урології, найсучаснішими науковими знаннями та лікувально-діагностичними методиками, а також обговорити та обмінятись власним досвідом з питань урології, андрології, нефрології та трансплантології.

Конференція включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які відбудуться 2013 р.

#### Реєстрація учасників конференції:

- I етап – на сайті [www.urology.kharkov.ua](http://www.urology.kharkov.ua) – із 15 травня 2013 р.;
- II етап – 30 травня 2013 р. з 8.00 до 18.00 (прес-конференція зал ПАТ ФК «Металіст»).

Організаційний внесок – 400 грн (включає право на отримання матеріалів конференції та сертифіката).

#### Основні питання конференції

- Історія урології України.
- Комплексне лікування онкоурологічних захворювань.
- Урогенітальні інфекції.
- Травма та невідкладна допомога.
- Пластична та реконструктивна хірургія.

- Замісна ниркова терапія.
- Інноваційні технології.
- Круглий стіл.

#### Форми участі у конференції:

- доповідь на засіданнях;
- стендова доповідь;
- участь у засіданнях;
- лише публікація;
- для фірм і організацій – участь у проведенні виставки сучасних засобів діагностики та лікування, зразків медичної та лабораторної техніки, демонстрація новітніх інформаційних технологій у медичній практиці.

Учасники конференції будуть забезпечені інформаційними матеріалами, сертифікатами, які будуть вкладені у портфель учасника конференції (видаватимуться при реєстрації).

Матеріали конференції у вигляді статей та тез будуть надруковані у збірнику. Статті та тези, оформлені відповідно до вимог, необхідно надсилати на адресу оргкомітету до 1 травня 2013 р.

#### Контактні дані:

- адреса оргкомітету: Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, кафедра загальної, дитячої та онкологічної урології ХМАПО, просп. Московський, 195, м. Харків, 61037, тел/факс: (057) 738-71-34, e-mail: [urology.edu.ua@gmail.com](mailto:urology.edu.ua@gmail.com);
- тел.: (050) 343-42-52 – завідувач кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології ХМАПО, к.мед.н. І.М. Антонян.

*Оргкомітет*

# ОНКО-2012. Противоречия в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний

## Обзор конференции

В Одессе 19-20 октября 2012 г. состоялась научно-практическая конференция с международным участием «ОНКО-2012. Противоречия в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний», организаторами которой выступили Общество онкоурологов Украины и Национальный институт рака. Во время работы конференции были проведены пленарные заседания, выставки ведущих отечественных и иностранных производителей лекарственных средств и медицинского оборудования. Благодаря высокому уровню проведения мероприятия все участники имели возможность получить актуальную для их профессиональной деятельности информацию, ознакомиться с новыми достижениями в сфере онкоурологии, обменяться бесценным опытом в ходе активных дискуссий.

Открыл конференцию вступительным словом д.мед.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака Э.А. Стаховский. Профессор отметил, что в области онкоурологии сейчас разрабатываются клинические протоколы, призванные унифицировать методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний, но между тем все равно остается много вопросов, которые являются достаточно дискутильными и не имеют однозначного решения. Многие из этих вопросов и были рассмотрены на конференции, дабы привнести в них ясность и расширить кругозор занимающихся данной проблематикой специалистов.

Первый доклад на тему «Реальность и перспективы развития онкоурологической службы в Одесской области» представила вниманию слушателей В.Г. Дубинина, д.мед.н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующая кафедрой онкологии Одесского национального медицинского университета.

Докладчик предоставила основные статистические показатели по онкоурологическим заболеваниям в Одессе и Одесской области за 2010 г. Так, заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ), почек и мочевого пузыря составила 38,4; 11,9 и 13,7 на 100 тыс. человек населения,

а смертность – 15,8; 4,62 и 5,42 соответственно. Несмотря на наличие в арсенале врачей неинвазивных методов ранней диагностики РПЖ (пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование [ТРУЗИ], определение простатспецифического антигена [ПСА]); рака почек и мочевого пузыря (УЗИ, спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, лабораторная диагностика), проблема низкого уровня выявления онкоурологических заболеваний, особенно на ранних стадиях, все равно является актуальной как в Одесской области, так и по всей Украине.

Причину таких неудовлетворительных результатов вряд ли стоит искать в недоработанной законодательной и нормативной базе, ведь на сегодняшний момент в стране существует ряд приказов МЗ Украины, регулирующих вопросы осуществления помощи онкобольным, утверждена Программа борьбы с онкозаболеваниями до 2016 г. Все заключается в недостаточном финансировании и отсутствии хорошо настроенного взаимодействия между специалистами первичного и специализированного звена оказания медицинской помощи.

Характеризуя диагностическую базу медицинских учреждений Одесской области, стоит отметить, что в наличии имеются 12 современных компьютерных томографов, 6 магнитно-резонансных томографов, 6 многопрофильных лабораторий с возможностью определения сывороточных онкомаркеров, иммуногистохимическая лаборатория и лаборатория молекулярной генетики Одесского национального медицинского университета. Восемь урологов городских и областных учреждений имеют специальную подготовку по онкоурологии. Таким образом, в отношении диагностического и высокоспециализированного кадрового резерва в области имеется хорошее обеспечение.

С целью улучшения диагностики онкоурологической патологии на сегодняшний день в программу последипломной подготовки семейных врачей включена лекция по онкоурологии, целью которой является обучение методам скрининга, определения первых признаков и факторов

возникновения раковых заболеваний. Также семейные врачи должны в кратчайшие сроки направлять больных с подозрением на наличие онкоурологического заболевания в высокоспециализированные учреждения.

Специалисты общелечебной сети при оказании помощи онкоурологическим пациентам должны также осуществлять организацию скрининговых мероприятий с применением современных методов диагностики, ведь эффективнее один раз использовать спиральную компьютерную томографию, чем выполнить множество малоинформативных рентген-исследований. Также необходимо информировать семейных врачей и специалистов лечебных учреждений второго уровня о возможностях специализированной высококвалифицированной помощи онкоурологическим больным.

Комбинированные оперативные вмешательства при местнораспространенной опухолевой патологии должны выполняться только в много-профильных хирургических центрах, где работают специалисты, владеющие знаниями по онкологии и навыками реконструктивной хирургии, и имеется возможность привлечения к лечебному процессу радиолога и химиотерапевта.

Целесообразной является централизация усилий для оказания помощи больным РПЖ как наиболее угрожающей онкоурологической патологией путем создания Центра рака предстательной железы, который должен иметь все современные возможности, начиная от скрининга до выполнения лапароскопических радикальных оперативных вмешательств.

На сегодняшний день Одесский областной онкологический диспансер и клиника медицинского университета, которые являются единой базой кафедры онкологии, лучевой диагностики и терапии, готовы предоставить полный цикл высококвалифицированной помощи онкоурологическим больным с применением современных методов обследования и комбинированных методов лечения, используя при этом не только стандарты МЗ Украины, но и рекомендации Европейской ассоциации урологов.

Продолжил работу конференции докладом «Требования и необходимая информация от патофизиолога в диагностике онкоурологических заболеваний» Э. Фридман, профессор, заведующий отделением урологической патологии Медицинского центра им. Хaima Шиба (Израиль).

Патофизиолог – это специалист, о котором онкобольные, как правило, не знают, однако именно он предоставляет данные о их диагнозе. Докладчик отметил, что существует некий пробел во взаимопонимании между патофизиологами и онкохирургами, что приводит к ошибочной интерпретации последними отчетов патолога. Поэтому стандартизация формата таких отчетов поможет достичь полного понимания между эти-

ми специалистами. Также крайне важным аспектом успешного лечения должно быть отсутствие переоценки или недооценки диагноза рака со стороны патофизиолога.

П. Яржемски, д.мед.н., отделение урологии Университетского госпиталя № 2 им. Бэзия (г. Быдгощ, Польша) рассказал участникам конференции о роли лапароскопической хирургии в лечении заболеваний мочеполовой системы. В настоящий момент лапароскопия является самой молодой и динамично развивающейся хирургической отраслью. Несмотря на то что в урологии лапароскопия была внедрена значительно позже, чем в других отраслях хирургии, она нашла широкое применение в данной сфере. Сегодня не существует недоступных областей для применения лапароскопии, при этом результаты операций полностью сопоставимы с классическими методами, а зачастую и превосходят их.

Л.А. Сивак, д.мед.н., заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии солидных опухолей Национального института рака выступила с докладом «Современные подходы к химиотерапии в онкоурологии». Она отметила, что в настоящее время достоверно доказана эффективность химиотерапии опухолей мочеполовых органов (пallиативной и неoadьювантной – у больных раком мочевого пузыря, паллиативной – у пациентов с гормонорезистентным РПЖ). Дальнейшее изучение биологии и метастатического потенциала опухолей мочеполового тракта позволит более широко применять индивидуализированную терапию. Мультидисциплинарный подход к назначению лечения при участии онкоуролога, лучевого терапевта и химиотерапевта способствует проведению высокоэффективного лечения пациентам с онкоурологическими заболеваниями.

Ю.П. Дийчук, заведующий отделением онкоурологии Львовского государственного онкологического лечебно-диагностического центра осветил в своем докладе особенности проведения парциальной цистэктомии (ПЦЭ).

ПЦЭ следует выполнять у больных с высоко-дифференцированными, одиночными, впервые диагностированными опухолями, расположеными в стороне от устьев мочеточников и дна мочевого пузыря, у которых можно осуществить резекцию, отступив минимум на 2 см от границы опухоли. Следует провести рандомизированную биопсию на этапе определения стадии, чтобы установить наличие мультифокальной дисплазии и/или *carcinoma in situ*, которые в случае выявления требуют выполнения операции более радикальной, чем ПЦЭ. Решение о назначении адьювантной лучевой терапии или химиотерапии базируется на определении патологической стадии (N+, T3b), как и при радикальной цистэктомии. Основным недостатком ПЦЭ является высокая (до 78%) частота возникновения

местных рецидивов, однако этот вид оперативного вмешательства менее травматичен и обеспечивает более высокое качество жизни пациентов в сравнении с радикальной простатэктомией (РПЭ).

Также, придерживаясь соответствующих критериев селекции пациентов, с помощью ПЦЭ можно достичь хороших результатов выживаемости, сравнимых с радикальной операцией.

В докладе Ю.П. Серняка, д.мед.н., профессора, руководителя клиники и кафедры урологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького был рассмотрен метод простатсберегающей цистэктомии (ПСЦЭ).

В настоящее время радикальная цистостратэктомия рассматривается как стандарт лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и демонстрирует наилучший онкологический эффект. При этом, к сожалению, функциональные результаты являются хорошими, но не оптимальными: частота недержания мочи составляет 5-27%, импотенции – 100% (Turner et al., 1997).

Каким же образом можно улучшить функциональные результаты операции без ухудшения онкологических? Для достижения этой цели необходимо рассмотреть целесообразность проведения нервосберегающей цистостратэктомии, при которой частично или полностью сохраняется простата, семенные пузырьки, нейроваскулярные пучки и дистальный сфинктерный комплекс. При выполнении этой процедуры используют ту же технику, что и при нервосберегающей простатэктомии. Потенция после такой операции сохраняется у 62% пациентов в возрасте 40-49 лет, у 47% – 50-59 лет, у 43% – 60-69 лет и у 20% больных в возрасте 70-79 лет (Sclosenburg J., 1996; Stenclal J., 2001).

Существуют такие разновидности ПСЦЭ:

- Millin – удаление простаты с сохранением капсулы железы и семенных пузырьков;
- Splitz – пересечение простаты в поперечном направлении в проксимальных отделах с сохранением интактной дистальной части аденомы вместе с семенными пузырьками и маточкой;
- двухэтапная процедура с предварительной трансуретральной резекцией простаты.

Важной составляющей правильного отбора пациентов для выполнения такой операции является предоперационная биопсия и скрининг, которые позволяют выявить инвазию опухолевых клеток в простату. Статистика показывает, что при гистологическом исследовании из 128 препаратов после цистэктомии в 39% случаев обнаружена инвазия в простату, однако в 79% из них инвазия была выявлена предоперационно при биопсии простатической части уретры. У 14% пациентов с неустановленным до операции диагнозом имела место прямая инвазия в простату, а у остальных – экстракапсулярная инвазия семен-

ных пузырьков, которая могла быть заподозрена при ректальном исследовании и установлена при трансректальной биопсии. Следовательно, проведение пальцевого ректального исследования, трансректальной биопсии, предоперационной биопсии простатической уретры и (крайне обязательно) интраоперационной экспресс-биопсии края простаты позволяет отобрать пациентов, которым показана ПСЦЭ.

Кандидатами для ПСЦЭ являются больные в возрасте < 60 лет, высокомотивированные в плане сохранения эректильной функции, с поверхностным переходноклеточным раком или тщательно отобранные пациенты с инвазивным раком при отсутствии признаков инвазии простатической уретры, шейки мочевого пузыря и треугольника Льето. При этом результаты мультифокальной биопсии должны быть негативными, а уровень ПСА – составлять < 2,5 нг/мл.

Докладчик рассмотрел наиболее часто используемую в его клинике технику операции ПСЦЭ (Miguel Srougl, 2003), которая состоит из традиционного этапа радикальной цистэктомии, затем выполняются перевязка и прошивание сплетения Санторини, энуклеация аденомы, выделение задней поверхности простаты, удаление пузыря и простаты en bloc и, в завершение, выполнение анастомоза между мочевым пузырем и простатой. Осложнения после данной операции возникают крайне редко, а функциональные результаты значительно лучше, чем при радикальной цистостратэктомии. В клинике было прооперировано 17 больных в возрасте 32-66 лет. Результаты показывают, что пятилетняя выживаемость составляет 76,5%, потенция сохраняется в 58,2% случаев, а недержание мочи возникает у 5,8% пациентов.

Таким образом, ПСЦЭ по-прежнему является приемлемым методом лечения определенной группы больных инвазивным раком мочевого пузыря после тщательного их отбора. Он дает возможность добиться высокой онкологической выживаемости вместе с очень хорошими функциональными результатами.

Профessor Э.А. Стаковский в своем следующем докладе акцентировал внимание аудитории на цистэктомии без сохранения предстательной железы.

Сохранение простаты во время радикальной цистэктомии – это одна из наиболее противоречивых тем в современной онкоурологии. Сохранение простаты, с одной стороны, повышает риск возникновения рецидива рака мочевого пузыря, а с другой – улучшает функциональные результаты и качество жизни пациентов.

Операция ПСЦЭ является довольно рискованной, поскольку рак мочевого пузыря очень часто ассоциируется с раком простаты либо распространяется на предстательную часть уретры. Результаты исследований ряда авторов показывают, что частота выявления РПЖ после

цистопростатэктомии по поводу рака мочевого пузыря составляет 18-47%. Клинически значимый РПЖ встречается в 48% случаев. РПЖ занимает переднюю половину железы в 61% случаев, экстракапсулярное распространение наблюдается у 13% пациентов.

При раке мочевого пузыря перед проведением операции необходимо исключить РПЖ, который чаще локализуется в области верхушки. Также следует учитывать, что рак мочевого пузыря часто распространяется на предстательную часть уретры (простата и задняя часть уретры в 16-48% случаев вовлекаются в опухолевый процесс путем пенетрации и трансуретральным путем).

Авторы считают, что причиной быстрого метастазирования является трансуретральная резекция предстательной железы за 2 нед до цистэктомии. Моча содержит опухолевые клетки, которые метастазируют через открытые сосуды простаты во время ее резекции; также наблюдается местное распространение опухолевых клеток после трансуретральной резекции.

При условии цистопростатэктомии в зависимости от степени поражения простаты имеется вероятность рецидива рака в уретре. В настоящее время нет параметров, четко определяющих вероятность вовлечения задней части уретры в опухолевый процесс мочевого пузыря.

ПСЦЭ улучшает функциональные результаты, однако ухудшает онкологические: приводит к повышению локального и системного рецидивирования, снижает канцероспецифическую выживаемость. Данная операция может иметь место в клинической практике лишь при строгом соблюдении показаний.

Цистэктомия у мужчин должна сопровождаться сохранением семенных пузырьков, что способствует сохранению эректильной функции и восстановлению акта мочеиспускания.

**Ю.В. Витрук, к.мед.н., научный сотрудник отдела пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака** выступил с докладом «**Виды деривации мочи – клинические случаи**».

Для многих пациентов с мышечно-инвазивной формой рака мочевого пузыря, а также в случае неинвазивной прогрессирующей его формы цистэктомия является эффективным методом лечения. Тем не менее больные после цистэктомии сталкиваются с большим количеством нежелательных последствий, отрицательно влияющих на их здоровье. Они главным образом связаны с отведением мочи и реконструкцией мочевого резервуара.

Результат цистэктомии зависит от правильно выбранного метода отведения мочи, так как именно способ деривации мочи и его осложнения определяют эффективность операции и качество жизни пациента.

Существуют следующие методы отведения мочи.

1. Неудерживающие (инконтинентные):
  - уретерокутанеостомия;
  - тонкокишечный кондукт (операция Брикера).
2. Удерживающие (континентные):
  - наружное (ортотопический резервуар): Kock pouch, Indiana pouch, Florida pouch, Mainz pouch;
  - трансуретральное (артифициальный мочевой пузырь, илеоноцистопластика): Studer, Hautman, Skinner, Double U;
  - ректосигмоидное: операция Maintz II, уретеросигмостомия, уретероилеосигмостомия.

По данным U. Studer, наиболее часто используется метод илеоноцистопластики (создание артифициального мочевого пузыря) – в 46,9% случаев. Этот метод обеспечивает потенциальные преимущества за счет сохранения естественного, контролируемого мочеиспускания, целостности мочевыводящих путей, отсутствия мочеприемников и дренажей, несложной хирургической техники выполнения. Однако существует ряд противопоказаний к выполнению илеоноцистопластики: распространенный опухолевый процесс; поражение опухолью шейки мочевого пузыря (у женщин), уретры; нарушение функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта, функции наружного сфинктера уретры, проходимости уретры.

Основными требованиями, которые касаются всех методов деривации мочи, являются: предупреждение ухудшения функции почек, сохранение функциональной и анатомической целостности мочевыводящих путей, обеспечение высокого качества жизни при низком уровне осложнений.

Докладчик рассмотрел ряд клинических случаев, демонстрирующих индивидуальный подход к выбору различных методов отведения мочи. Этот подход зависит от многих факторов: стадии заболевания, функции печени, почек, кишечника, возраста пациента, а также опыта хирурга-уролога.

Далее в ходе конференции были рассмотрены вопросы, связанные с РПЖ.

**А.С. Переверзев, д.мед.н., профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования** представил вниманию слушателей доклад на тему «**Необходимость скрининга рака простаты: аргументы “за”**».

Согласно определению экспертов ВОЗ, скрининг – это система периодического обследования определенной группы населения, позволяющая отделить возможно больных людей от возможно здоровых. Скрининг, или организованная система раннего распознавания РПЖ, включает комбинацию методов, реализация которых проводится под эгидой органов здравоохранения при обязательном участии специалистов-урологов.

На сегодняшний день уникальность рака простаты состоит в том, что диагноз этой

злокачественной опухоли может быть подтвержден при отсутствии клинических проявлений у здоровых мужчин без использования сложных радиологических методов.

Так оправдана ли необходимость проведения скрининга РПЖ? Большинство специалистов считают, что оправдана, поскольку начальные стадии любых видов рака излечимы. Многочисленные статистические данные подтверждают, что около 40% мужчин имеют риск развития рака простаты на протяжении жизни, однако только у 10% течение болезни сопровождается симптоматикой и 3% – умирают от последствий этой опухоли. Смертность от рака простаты составляет 10%, и он находится на третьем месте среди злокачественных заболеваний. За последние 30 лет частота выявления РПЖ у мужчин в возрасте < 70 лет повысилась в 4,5 раза, что объясняется исключительно диагностическим использованием ПСА-теста, который также служит инструментом для определения стадии заболевания.

Основные требования, соблюдаемые при скрининге независимо от конкретной его модели, сводятся к следующему:

- безопасность и доступность для населения;
- медицинская эффективность;
- экономическая целесообразность;
- высокая пропускная способность.

Также при патологии, на выявление которой направлен скрининг, должны использоваться хорошо разработанные и широко распространенные методы диагностики и лечения.

Доказательством преимуществ скрининга может служить опыт онкоурологической службы в США, где выявляемость ранних стадий рака простаты достигает 80%.

Несмотря на столь очевидные преимущества раннего выявления РПЖ, у многих пациентов при этом наблюдается развитие психологического стресса, поскольку широко доступная информация об устрашающих последствиях раковых заболеваний и их неизлечимости порождает в сознании многих мужчин неустранимое чувство страха.

Тем не менее существуют неоспоримые доводы в пользу необходимости скрининга РПЖ:

- простота, доступность и необременительность тестов (уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ);
- раннее выявление потенциально курабельного заболевания;
- снятие психологического груза у тех мужчин, у которых отсутствует рак;
- возможность снижения смертности от рака простаты.

Сегодня в урологии нет сложностей с ранним выявлением рака простаты, однако есть проблемы с гиперлечением и гиперпрогнозированием агрессивности процесса. В связи с этим пока не будут

найдены молекулярные или какие-либо другие маркеры, которые смогут точно спрогнозировать прогрессирование рака простаты и в конце концов снизить смертность, мы будем находиться в капкане гипердиагностики и потенциального перелечивания – «инь» и «янь» скрининга РПЖ.

Далее А.В. Гайсенко, к.мед.н., заведующий отделением организации противораковой борьбы Национального института рака МЗ Украины высказал публике свои аргументы против проведения скрининга РПЖ.

Согласно статистическим данным США, после широкомасштабного внедрения скрининга рака простаты распространность этого заболевания возросла до 18% в сравнении с показателем 1985 г. (8,5%), тогда как показатели смертности остались практически неизменными (3 и 2,5% соответственно).

Следует отметить, что ПСА обладает органной, но не раковой специфичностью, и содержание его может быть повышенено при различных заболеваниях простаты, таких какadenома простаты, острый простатит, острая задержка мочи, ишемия простатической ткани. Необходимо помнить, что при раке простаты не у всех, а лишь у большинства больных имеет место повышение уровня ПСА.

Докладчик отметил несколько зарубежных исследований, в которых говорится о том, что скрининг рака простаты с помощью ПСА не всегда оправдан и часто дает большое количество ложноположительных результатов, ненужных биопсий, операций, в результате чего снижается качество жизни пациентов. Так, результаты скринингового клинического исследования РПЖ, рака легких, колоректальной зоны и яичников (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, PLCO) точно показали, что проведение скрининга не обеспечивает каких-либо дополнительных положительных эффектов на фоне многих нежелательных явлений. Последние включают ложноположительные результаты скрининга, бесполезные биопсии, излишнюю диагностику РПЖ и нарушенное качество жизни. По результатам Европейского рандомизированного исследования скрининга на ПСА (ERSPC), 13% всех скрининговых тестов были ложноположительными по сравнению с 7% в исследовании PLCO. Кроме того, в исследовании ERSPC 76% биопсий не привели к диагностике рака простаты. Частота гипердиагностики в исследовании ERSPC приближалась к 50% по сравнению с 17-30% в PLCO.

Сопоставить результаты исследований ERSPC и PLCO сложно, однако они дают онкологам возможность уверенно утверждать, что более интенсивный скрининг РПЖ с помощью ПСА является необоснованным и следует болеезвешенно подходить к назначению этого обследования.

**О.А. Войленко, к.мед.н., отделение пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака** выступил с докладом «Ранняя диагностика РПЖ: оценка уровня ПСА и его производных».

ПСА – это опухолевый маркер, определение которого проводится в сыворотке крови; применяется для диагностики и наблюдения за течением рака простаты иadenомы простаты. По химической структуре ПСА является гликопротеином, выделяемым эпителиальными клетками простаты и обеспечивающим разжижение эякулята. В норме небольшое количество ПСА поступает в эякулят и секрет простаты (1 млн мкг/мл) и очень незначительное его количество (< 4 нг/мл) попадает в кровь. С 1987 г. ПСА широко используется в диагностике РПЖ, определении стадии процесса, группы риска, эффективности лечения. Уровень ПСА повышается при раке простаты за счет увеличения его продукции опухолевыми клетками, с одной стороны, и нарушения барьеров (повреждение базальных клеток, которое сопровождается разрушением базальной мембраны) – с другой. Однако его содержание может повышаться и при других состояниях (аденома простаты, простатит, травма уретры или предстательной железы, гепатит А, сердечная или почечная недостаточность), а также вследствие некоторых манипуляций (массаж или биопсия простаты, эякуляция, цистоскопия, ТРУЗИ). К факторам, снижающим уровень ПСА, относятся хирургическая или фармацевтическая кастрация, применение ингибиторов 5α-редуктазы, резекция, инволютивные изменения простаты.

К сожалению, ПСА является органоспецифическим, но не канцероспецифическим маркером, в чем и состоит основная проблема в его применении для диагностики и оценки прогрессирования РПЖ. На данный момент стратегия повышения чувствительности и специфичности ПСА заключается в применении его производных:

- возрастных норм ПСА;
- плотности ПСА;
- соотношения свободного/общего ПСА;
- скорости прироста и времени удвоения ПСА.

Возрастные значения верхнего уровня общего ПСА в сыворотке крови, являющиеся более точными показателями, таковы:

- 40-49 лет – 2,5 нг/мл;
- 50-59 лет – 3,5 нг/мл;
- 60-69 лет – 4,5 нг/мл;
- более 70 лет – 6,5 нг/мл.

Соотношение свободного/общего ПСА у мужчин с низким уровнем ПСА уменьшает количество незначимых биопсий – до 6% при уровне ПСА 2-4 нг/мл и до 18% при уровне 4-10 нг/мл.

Плотность ПСА представляет собой отношение концентрации ПСА к объему предстательной железы, определяемому с помощью ТРУЗИ. Учитывая более высокие концентрации ПСА у больных

раком по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при одинаковом объеме простаты, данный показатель теоретически может быть использован для определения вероятности наличия adenокарциномы в нормальной при пальцевом исследовании железе при значениях ПСА 4-10 нг/мл и, соответственно, для принятия решения о показаниях к биопсии.

При сравнении темпов повышения уровня ПСА в течение нескольких лет было отмечено, что больные РПЖ имеют достоверно более высокий прирост ПСА, чем пациенты с ДГПЖ. Ежегодное повышение уровня ПСА более чем на 0,75 нг/мл свидетельствует о возможном наличии РПЖ даже у лиц с показателями ПСА, находящимися в пределах возрастной нормы. Скорость прироста ПСА – абсолютная величина изменения его уровня во времени, которая рассчитывается как наклон линейной регрессии измерения ПСА с течением времени (нг/мл в год). Время удвоения ПСА представляет собой относительную степень изменения его содержания и определяется как время, необходимое для удвоения уровня ПСА. Время удвоения ПСА от 4,3 до 11,7 мес ассоциируется с метастатическим поражением или локальным рецидивом после проведения РПЭ.

Существуют также новые потенциальные биомаркеры, имеющие отношение к диагностике РПЖ: early prostate cancer antigen (EPCA), ген суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GSTP1), антиген стволовых клеток простаты (PSCA), α-метилацил-КоА-рацемаза (AMACR), Prostate cancer antigen 3 (PCA 3), hepsin.

Наиболее перспективным биомаркером РПЖ является PCA 3, потому что он вырабатывается клетками рака простаты и его уровень не зависит от размера железы. Очевидно продолжающееся развитие биотехнологий позволит разработать новый маркер развития РПЖ с достаточной чувствительностью и специфичностью для использования в качестве идеального инструмента его ранней диагностики.

**В.В. Лысенко, к.мед.н., отделение урологии университетской клиники Одесского национального медицинского университета**, представила вниманию слушателей доклад «Биопсия предстательной железы – показания, техника, осложнения, прогностическое значение».

На современном этапе диагноз РПЖ должен всегда подтверждаться результатами полифокальной биопсии. Целью биопсии является стадирование опухоли и выбор метода лечения. Это обследование нецелесообразно выполнять больным в возрасте > 80 лет при отсутствии клинических симптомов и/или при отказе от любого вида исследования.

Показания к проведению биопсии простаты таковы:

- наличие у больного пальпируемого уплотнения или узла в предстательной железе;

- неоднородность эхоструктуры простаты с гиперваскуляризацией при ТРУЗИ;
- уровень ПСА > 3 нг/мл.

При значении ПСА до 10 нг/мл и свободном ПСА менее 20% также необходимо проведение полифокальной биопсии.

Противопоказания к биопсии включают:

- тяжелое состояние больного, связанное с сопутствующей патологией;
- психические заболевания;
- острые воспалительные процессы прямой кишки и простаты.

За 3-5 дней до проведения биопсии пациентам отменяют антикоагулянты. С целью профилактики гнойно-септических осложнений исследования больному назначают курс антибактериальной терапии. За 1-2 дня до манипуляции пациент начинает принимать антибиотик широкого спектра действия, чаще всего фторхинолонового ряда (3-5 дней). Не позднее чем за 4 ч до биопсии больному выполняют очистительную клизму (до чистой воды). Для проведения данного исследования используют местную (поверхностную, инфильтрационную, проводниковую) или внутривенную (у лиц с лабильной психикой) анестезию. К возможным осложнениям данной процедуры относят макрогематурию, гемоспермию (наиболее часто – до 75% случаев), кровотечения из прямой кишки, гемотампонаду мочевого пузыря, острый простатит, абсцесс простаты, лихорадку, острую задержку мочи.

При сексантной биопсии производится забор стомбиков ткани по парасагиттальной линии по средине между междолевой бороздой и боковой границей простаты из основания, средней части и верхушки каждой доли под углом 45° (6 точек).

При применении расширенной методики биопсии из 12 точек места дополнительных пункций располагаются между стандартными вколами и латеральной границей соответствующей доли простаты. При этом точность диагностики повышается с 80 до 96%.

На точность биопсии влияют также соотношение объема простаты и патологического очага, опыт уролога и его владение интерпретацией данных ТРУЗИ, совершенствование методов ТРУЗИ-наведения (допплеровское картирование, эластография).

Задача уролога заключается в том, чтобы согласно результатам биопсии выбрать метод лечения для каждого конкретного больного с учетом степени агрессивности РПЖ и оценки прогностических факторов. Задача патоморфолога – указать урологу морфологические факторы прогноза заболевания (индекс Глисона, стадия TNM, гистологический тип опухоли, объем опухоли, пloidность ДНК, периневральная инвазия, капиллярная плотность, маркеры пролиферации, нейроэндокринной дифференцировки). Далее, исходя из данных, предоставленных патоморфо-

логом, уролог выбирает метод лечения, определяет необходимость дополнительного обследования.

Следует отметить, что в диагностике РПЖ используют также различные иммуногистохимические маркеры, такие как PCNA, Ki-67, IGF, хромогранин А и т.д. Так, например, признаками адекватного лечебного патоморфоза и эффективности проведенного лечения, помимо атрофии желез, плоскоклеточной метаплазии и фиброза стромы, является отсутствие экспрессии PCNA и Ki-67, которое наблюдается у 91,3% больных без прогрессирования.

В заключение необходимо отметить, что полифокальная биопсия простаты является относительно безопасным и высокоинформативным методом исследования в диагностике и прогнозировании клинического течения РПЖ. Ее результаты существенно влияют на выбор метода лечения, а их успешная оценка невозможна без тесного взаимодействия уролога с патоморфологом.

Следующие доклады были посвящены вопросам оптимизации лечения локализованного РПЖ.

Профессор А.С. Переверзев в своем следующем докладе рассказал об активном контроле РПЖ – методе ведения больных, при котором изначально не назначается терапия и в результате регулярного наблюдения делается вывод о том, существует ли потребность в лечении. Активный контроль является ключевым методом тактики ведения рака простаты стадий T1, T2.

Основные требования к активному контролю таковы:

- умение специалиста отличить незначительные опухоли от тех, которые представляют угрозу жизни больного;
- лечение, назначаемое с некоторым запаздыванием, должно быть таким же эффективным, как и осуществляемое при первонаучальном диагнозе;
- психологическая нагрузка у больного вследствие того, что лечение не проводится, не должна влиять на качество жизни больше, чем потенциальные осложнения при проведении дефинитивной терапии.

В.Н. Григоренко, д.мед.н., заведующий отделом восстановительной урологии и новых технологий ГУ «Институт урологии НАМН Украины» предоставил вниманию слушателей доклад «Радикальная простатэктомия у больных с клиническим локализованным раком простаты: факторы прогноза и онкологические результаты».

Одним из хирургических методов лечения больных локализованным РПЖ является открытая и/или лапароскопическая РПЭ. Статистика показывает, что общая десятилетняя выживаемость после радикальной операции составляет 44-74%, выживаемость без прогрессирования – 33-54%. Более 25% пациентов имеют

рецидив опухоли после РПЭ, биохимическое прогрессирование отмечается более чем у 50% пациентов в течение 5 лет наблюдения. Подтверждена прямая зависимость последней от дооперационного уровня ПСА, стадии и дифференциации опухоли по Глисону.

Результаты рандомизированных исследований указывают на преимущества РПЭ в отношении общей и канцероспецифической выживаемости, особенно у больных с высоким риском прогрессирования. Применение дифференцированного подхода в лечении РПЖ позволяет достичь высокого уровня пятилетней общей выживаемости –  $84,1 \pm 4,07\%$ .

**Профессор Ю.П. Серняк** во втором докладе рассмотрел преимущества лапароскопической радикальной простатэктомии (ЛРПЭ), которую впервые выполнил в 1997 г. R. Gaston. К основным преимуществам лапароскопического доступа во время проведения РПЭ относятся: лучшая визуализация во время операции, уменьшение кровопотери, большие возможности для сохранения нервных пучков, уменьшение времени послеоперационного пребывания в стационаре.

Триединой задачей, с которой должна справляться ЛРПЭ, является: удаление простаты без позитивных хирургических краев, отсутствие недержания мочи, сохранение потенции.

Основные принципы проведения ЛРПЭ на современном этапе таковы:

- интрафасциальное удаление простаты с сохранением сосудисто-нервных пучков;
- прошивание дорзального венозного комплекса после пересечения уретры для предотвращения деформации сфинктера;
- выполнение реконструкции фасции Денонвилье;
- проведение везикоуретральной сuspензии.

Однако широкое внедрение данного метода РПЭ связано с такими проблемами, как недоступность лапароскопического оборудования; трудность освоения техники операции; нежелание хирургов, выполняющих открытые вмешательства, к овладению лапароскопической методикой. Освоение лапароскопической техники требует работы под руководством опытного хирурга, базовой и специализированной теоретической подготовки, а также обучения с использованием тренажеров.

Применение меньшего количества анальгетиков для выполнения операции, отсутствие рубцов на коже, быстрое выздоровление, лучшие онкологические и функциональные результаты, предпочтение пациентов также являются аргументами в пользу ЛРПЭ.

Любой хороший хирург должен использовать самые лучшие современные методы лечения и самосовершенствоваться ради здоровья своих пациентов.

**Н.Г. Семикоз**, д.мед.н., профессор кафедры онкологии, лучевых методов диагностики и лечения Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького в своем докладе отметила, что лучевые методы лечения РПЖ (дистанционная лучевая терапия, промежностная внутритканевая брахитерапия и протонная терапия), применяемые наряду с хирургическими, позволяют значительно снизить риск прогрессирования и рецидивирования рака. При этом более современные аппараты (линейные ускорители), применение компьютерных программ и конформного облучения позволяют значительно снизить уровень лучевых осложнений.

**К.мед.н. Р.Н. Молчанов** продолжил конференцию докладом «Постоянная андрогенная депривация в гормональной терапии РПЖ». Андроген-депривационной терапией является любое лечение, приводящее к подавлению андрогенной активности (хирургическая кастрация, прием эстрогенов, антиандрогенов, антагонистов гонадотропного рилизинг-фактора). Этот вид терапии рассматривается как метод выбора для гормонального лечения гормоночувствительного метастатического РПЖ, а также при наличии кастрационно-резистентного рака простаты.

**В.С. Сакало**, д.мед.н., профессор, отделение онкоурологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» посвятил свое выступление интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ).

ИГТ на сегодняшний день остается единственной терапевтической схемой, предлагающей сохранение сексуальной функции у больных РПЖ. Как подтверждает клинический опыт, ИГТ является важным лечебным методом у пациентов с неметастатическим РПЖ, местно-распространенным процессом без или с поражением лимфоузлов, а также при наличии рецидива после применения традиционных методов лечения. Результаты исследований показывают, что ИГТ также отдаляет развитие кастрационной резистентности.

В завершение следует отметить, что организаторы конференции построили программу мероприятия таким образом, чтобы осветить существующие противоречия как в диагностике, так и в лечении онкоурологических заболеваний. Ознакомившись с аргументами «за» и «против», участники могли выбрать наиболее оптимальный диагностический и лечебный алгоритм.

В рамках данной статьи, к сожалению, невозможно в полной мере охватить все актуальные темы, рассмотренные на конференции. Мы надеемся, что проведение подобных мероприятий станет традиционным, а на страницах нашего журнала появится еще не один обзор, посвященный одной из важнейших проблем современной медицины – онкоурологическим заболеваниям.

Подготовил Александр Шмерхлев

**Резолюція**  
**науково-практичної конференції з міжнародною участю**  
**«ОНКО-2012. Протиріччя в онкоурології»**  
**[19-20 жовтня 2012 р., м. Одеса]**

Онкоурологічні захворювання є важливою не тільки медичною, але й соціальною проблемою, у вирішенні якої за останні роки досягнуто значних успіхів. Суттєво збільшився арсенал діагностичних можливостей при застосуванні променевих, морфологічних, генетичних та молекулярно-біологічних методик. Широко використовуються ендоскопічні, лапароскопічні, променеві та інші сучасні технології для оптимізації та розробки нових методів комплексного лікування.

До порядку денного конференції були включені доповіді, що стосувались актуальних проблем діагностики та лікування онкоурологічних захворювань і містили протиріччя у підходах до їх розв'язання. Це викликало високопрофесійні обговорення, жваві дискусії серед учасників заходу. Такий формат конференції забезпечив можливість виробити й прийняти оптимальне рішення щодо стандартів діагностики та лікування онкоурологічних захворювань в Україні.

Після виголошення та обговорення доповідей провідних зарубіжних і вітчизняних вчених та фахівців на конференції було прийнято за необхідне:

- для оптимізації лікування хворих на онкоурологічні захворювання використовувати мультидисциплінарний підхід (спільне рішення онкоуролога, променевого та хіміотерапевтів), при

цьому тактика ведення пацієнтів повинна базуватись на даних доказової медицини відповідно до результатів рандомізованих клінічних досліджень та згідно зі стандартами, прийнятими в Україні;

- рекомендувати виконання органозберігаючого лікування (резекції нирки) хворим на нирково-клітинний рак при розмірах пухлини до 4 см у спеціалізованих установах;
- включити до стандарту лікування препарат пазопаніб як засіб першої та другої лінії терапії метастатичного нирково-клітинного раку;
- сприяти впровадженню в практику сімейного лікаря та лікаря загальної практики виконання аналізу крові на ПСА як обов'язкового для чоловіків віком понад 50 років з метою виявлення раку передміхурової залози на ранніх стадіях;
- забезпечити проходження курсів стажування та інформації в провідних онкологічних установах країни для лікарів з регіонів з метою впровадження нових технологій (лапароскопічних оперативних втручань) в онкоурологічну практику.

Голова Спілки онкоурологів України,  
д.мед.н., професор Е.О. Стаковський

# Новые виды гормонального лечения кастрационно-резистентного рака простаты

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



**С**татистические исследования последних лет свидетельствуют о катастрофическом повышении частоты рака простаты (РП), заболеваемость которым стремительно растет во всем мире, опережая прогнозируемые темпы. Так, в странах Европейского союза на долю этой онкоурологической патологии у мужчин приходится от 20 до 30%. Неутешительна и статистика летальности, которая достигает 9-11% среди всех видов солидных форм рака, уступая только раку легких и желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на ряд оптимистических сообщений о возможности выявления ранних стадий РП и успешности его излечения, в действительности около 70% больных начинают лечение при распространенных, метастатических стадиях заболевания. Основные причины запущенности РП кроются в отсутствии явных клинических проявлений либо в обычном неприятии большинством специалистов поликлинического звена такого информативного теста в распознавании ранних стадий рака, каковым является определение сывороточного уровня простатспецифического антигена (ПСА), повышенная концентрация которого служит показанием к биопсии. ПСА до настоящего времени остается наиболее достоверным предиктором выявления и контроля эффективности лечения этого вида злокачественного новообразования.

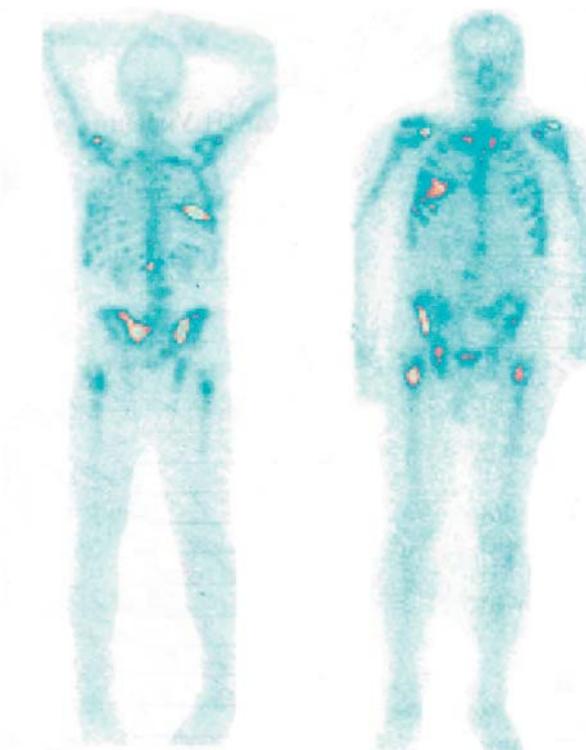
РП, прогрессирующий на фоне полной андрогенной блокады, т.е. при кастрационных значениях сывороточного уровня тестостерона, определяется как гормонорезистентный. Это определение теперь используется для характеристики процесса, резистентного к воздействию антиандрогенов и любым вариантам гормональной терапии. В свою очередь «кастрационно-рефрактерный» РП – процесс, устойчивый к кастрационной терапии, но сохраняющий чувствительность к гормонам и отвечающий на гормональную терапию 2-й линии (отмена антиандрогенов, эстрогены, кетоконазол).

В обновленных рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2011) опубликованы критерии гормонорезистентности, к которым относяны:

- кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови ( $< 50$  нг/дл или  $< 1,7$  нмоль/л); необходимо отметить, что оптимальным значением уровня тестостерона теперь признаны значения 32 нг/дл, в то время как его максимальное количество не должно превышать дискриминационного уровня, установленного для кастрационной терапии международными стандартами – 50 нг/дл;
- прогрессирование уже существующих или появление не менее двух новых костных (по данным остеосцинтиграфии) или мягкотканых метастазов в лимфоузлах диаметром  $> 2$  см;
- поражения мягких тканей (т.е. метастатические висцеропатии) считаются абсолютно специфичным признаком гормонорезистентности. Из-за относительно редкого метастазирования РП во внутренние органы (10%) и нерегионарные лимфоузлы (26%) этот критерий недостаточно чувствителен;
- повышение сывороточного уровня ПСА в каждом из трех измерений, последовательно проведенных с интервалом в 1 нед. При этом в двух измерениях прирост должен составлять 50% от достигнутой ранее максимально низкой концентрации ПСА, и его абсолютное значение должно составлять  $> 2$  нг/мл;
- прогрессирующий рост ПСА, несмотря на адекватную гормональную терапию. Повышение уровня ПСА используется в качестве суррогатного маркера прогрессирования РП;
- синдром отмены антиандрогенов; регистрируется после прекращения их приема через  $\geq 4$  нед (для флутамида) или  $\geq 6$  нед (для бикалутамида). Под синдромом отмены понимают клиническое и/или биохимическое

(снижение ПСА) улучшение течения РП после прекращения приема антиандрогенов. Причиной синдрома отмены служит мутация андрогенных рецепторов (AP), в результате которой антиандрогены становятся их агонистами. Этот синдром описан на фоне приема флутамида, бикалутамида, ципротерона, мегестрола. В среднем его длительность составляет около 4 мес.

Клинически кастрационно-резистентный рак простаты (КРРП) подтверждается наличием костных метастазов с болью, частота которых достигает 85%; патологическими переломами; потерей веса; спинальной компрессией; анемией; тромбоцитопенией, ведущими к отчетливо-му ухудшению общего физического состояния. В частности, метастазы в кости при РП рассматриваются как основа устойчивого к гормонотерапии роста опухоли (рис. 1).



**Рис. 1. Остеосцинтиграфия.  
Обширные костные метастазы при КРРП**

Классический вид гормонотерапии, называемый также андрогенной депривацией (АДТ), физиологически направлен на подавление продукции андрогенов в яичках. Основная цель состоит в снижении сывороточного тестостерона до кастрационного уровня, т.е.  $< 50$  нг/дл или  $< 1,7$  нмоль/л, что сопровождается торможением роста раковых клеток простаты.

В качестве причин КРРП обсуждаются различные механизмы, которые включают повышенную чувствительность рецепторов к андрогенам, увеличение их экспрессии. Активация AP является решающей для роста РП на всех стадиях заболевания.

Синтез яичковых андрогенов регулируется осью «лютеинизирующий гормон – гонадотропин-рилизинг гормон» (ЛГРГ), в то время как синтез андрогенов надпочечников регулируется осью «кортикотропин-рилизинг гормон (КТРГ) – адренокортикотропный гормон (АКТГ)» (рис. 2.)

Ряд исследований последних лет подтверждает клиническую эффективность снижения тестостерона ниже исторически допустимого кастрационного уровня [1]. Очевидно, что цель  $< 50$  нг/дл следует теперь считать устаревшей, и медикаментозная андрогенная супрессия состоит в том, чтобы достичь уровней тестостерона, эквивалентных достигнутым хирургической кастрацией, т.е.  $< 20$  нг/дл. Стандартным видом лечения больных гормоночувствительным метастатическим заболеванием является снижение концентрации тестостерона до указанных значений.

Для первичной гормонотерапии используются: субкапсулярная орхидэктомия, агонисты и антагонисты ЛГРГ, ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы и антагонисты AP. Такими же эtablированными средствами в гормональной терапии РП остаются антиандрогены (стериоидные: ципротерон ацетат – андрокур и нестериоидные: флуцином и бикалутамид – касодекс). Эти вещества непосредственно вытесняют ДГТ из AP простаты.

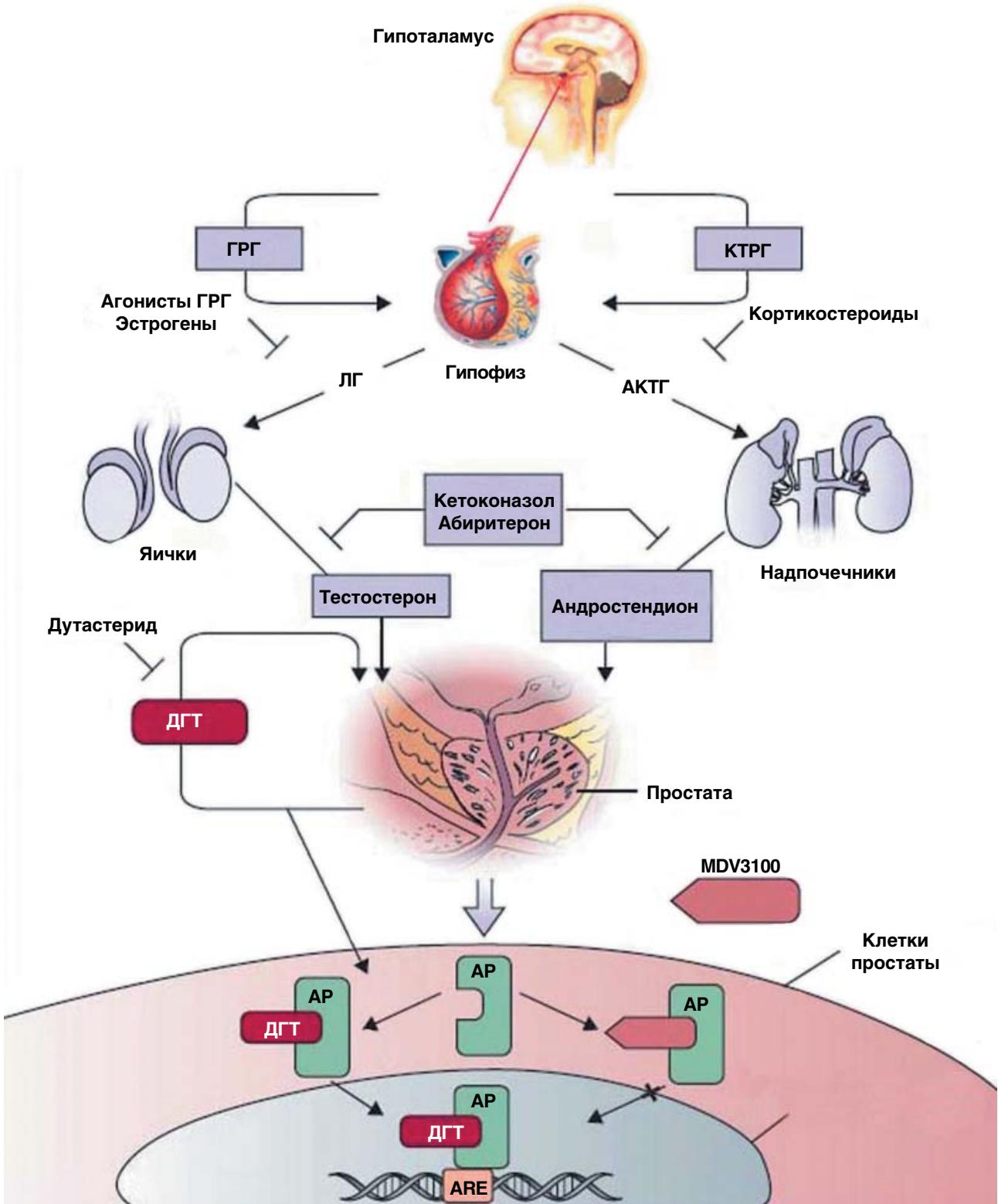
Промежуток времени до прогрессии рака при проведении первичной гормонотерапии, включая использование антиандрогенов, составляет в среднем около 20-30 мес. В стадии потери андрогенчувствительности выживает не более чем 20% больных на протяжении  $< 3$  лет [2].

Последующая вторичная гормонотерапия проводится с использованием кортикоидов, бикалутамида либо кетоконазола, которые способны ингибировать надпочечниковый синтез андрогенов, где вырабатывается около 10% всего их количества в организме. Ответ ПСА на вторичную гормонотерапию составляет около 40-60% со средними сроками свободного от прогрессии времени на протяжении от 4 до 8 мес [2].

Возникновение новой прогрессии опухоли после первичной и вторичной гормонотерапии сопровождается повышением ПСА либо появлением системных метастазов.

Для лечения этой группы больных используется системная химиотерапия, основу которой до недавнего времени составлял доцетаксел. В ряде исследований было доказано, что введение доцетаксела в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед в сочетании с эстромустином отчетливо удлиняет медиану средней выживаемости до 17,5 мес сравнительно с метоксантроном – 15,6 мес [3].

Другим исследованием подтверждено преимущество применения доцетаксела в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> один раз в 3 нед с медианой выживаемости на протяжении 18,9 мес по сравнению с митоксантроном – 16,5 мес [4].



ДГТ – дигидротестостерон

Рис. 2. Ось андрогенной сигнализации и ее ингибиторы: препарат MDV3100 конкурентно подавляет связывание андрогенов с AP; ARE (element responsive to androgen) – элемент, реагирующий на андроген

Наиболее частыми осложнениями лечения доцетакселом являлись: нейтропения (максимальное снижение на 7-й день), анемия, алопеция, тошнота, рвота, стоматит, диарея, астения. Помимо этого, отмечается изменение ногтей, ладонно-подошвенный синдром и миалгия.

Ввиду многочисленных осложнений отдельных специалистов не устраивают результаты лечения КРРП доцетакселом. Неудачи в использовании доцетаксела побудили к поиску новых средств, способных оказать антиопухолевый эффект в 3-й линии лечения. Химиотерапия

получает успешное развитие в связи с появлением новых субстанций.

Кабазитаксел (Jevtana) в июне 2010 г. одобрен в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. Результаты исследования III фазы TROPIC показали, что кабазитаксел в комбинации с преднизолоном на 30% снижает риск смерти у мужчин с метастатическим гормонорезистентным РП. Это новый препарат из группы таксанов с доказанной эффективностью, применяемый при отсутствии у больных эффекта лечения доцетакселом. В отдельных исследованиях подтверждено, что этот препарат достоверно продлевает жизнь пациентов на несколько месяцев, снижая риск смерти примерно на 28%.

Исследование TROPIC проведено 146 клиническими центрами в 26 странах. Обследовано 755 пациентов с метастатическим гормонорезистентным РП, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения доцетакселом. Общая выживаемость составила 15,1 мес по сравнению с 12,7 мес в группе, получавшей комбинацию митоксантрона и преднизолона [5].

В группе комбинированной терапии кабазитакселом и преднизолоном отмечалось значительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования – 2,8 мес по сравнению с 1,5 мес в группе митоксантрона и преднизолона, а также существенное увеличение среднего времени до прогрессирования – 8,8 против 5,4 мес [[www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com)].

Концентрат препарата кабазитаксел в дозе 60 мг, приготовленный с физиологическим раствором, вводится однократно внутривенно 1 раз в сутки. Механизм действия заключается в разрушении сети микротрубочек внутри клетки. Кабазитаксел связывается с тубулином и обуславливает полимеризацию (объединение молекул) тубулина, одновременно ингибируя его деполимеризацию, что приводит к разрушению микротрубочек. Среди побочных реакций 3-4-й степени частыми ( $\geq 5\%$ ) были: нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея.

Большинство современных методов лечения, действующих на АР, не полностью развиваются резистентность к кастрации путем приобретения изменений, которые включают чрезмерное выделение АР и ферментов, вовлеченных в биосинтез андрогенов, что опять же ведет к повторной активации рецептора [6]. Помимо этого, в механизмы прогрессирования заболевания до развития КРРП включены: лиганд-независимая активация посредством усиления путей сигнализации факторов роста или утраты фосфатазы и гомолога тензина; изменение уровня стероидных рецепторных ко-факторов, связывающих протеины и филамина A, а также возрастание уровня ферментов, вовлеченных в биосинтез андрогенов, что приводит к повышению концентрации по-

следних в опухолях по сравнению с кровью [7]. Такое понимание привело к клиническим исследованиям направленных на многие ступени снижения активности АР, включая новые антиандрогены, ингибиторы синтеза андрогенов, ингибиторы протеина теплового шока, ингибиторы гистоацетилазы и ингибиторы киназы.

Помимо локализации АР в сосудистом эндотелии и клетках гладкой мускулатуры, они могут появляться в очагах метастазов. Доказательства андрогенной продукции внутри раковых клеток революционизировали представления о биологии РП [8]. Парадоксальность ситуации состоит в том, что сами опухолевые клетки в дальнейшем остаются чувствительными к андрогену. Поэтому на данном этапе лечения КРРП возникла необходимость использования новых видов лечения и определенных субстанций, действие которых направлено на ингибирование внутриклеточного синтеза тестостерона и снижение уровня АР (рис. 3).

Основу третьей линии гормонального лечения КРРП составляют: абиатерона ацетат, MDV3100, TAK-700 и ТОК-001. Используется также ряд новых комбинаций с известными препаратами – кетоконазолом, дугастерионом.

### Ингибиторы СҮР 17А

СҮР 17А – ключевой энзим на пути синтеза андрогенов, который функционирует в яичках и надпочечниках как катализатор соответствующего превращения прогненолона и прогестерона в слабые андрогены – дигидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА) и андростенедион. Абиатерона ацетат первоначально разрабатывался как препарат перорального приема, альтернативный агонистам ЛГРГ. Однако добавление абиатерона к лечению с использованием аналогов ЛГРГ привело к длительному снижению концентрации как тестостерона, так и надпочечниковых андрогенов [10].

В исследованиях I фазы, направленных на определение дозы абиатерона у пациентов с КРРП, концентрации тестостерона, ДГЭА и андростенедииона в сыворотке крови снижались от исходного уровня до начала лечения – 0,25; 10,0 и 1,2 нмоль/л соответственно до менее чем 0,03; 3,0 и 0,07 нмоль/л [11]. Это снижение поддерживалось в течение более 4 мес лечения без признаков тахифилаксии. В подавлении надпочечниковых андрогенов абиатерон является первым лекарственным средством, которое существенно снижает концентрацию тестостерона.

Абиатерона ацетат (Zytiga) используется в качестве основной субстанции антигормонального лечения 3-й линии. Препарат относится к классу абиатеронов, применяемых *per os*, которые необратимо ингибируют С-17,20-лиазу а также 17 $\alpha$ -гидроксилазу в надпочечниках, яичках и опухолевых клетках. Эти важнейшие энзимы необходимы для синтеза тестостерона [12]. Препарат

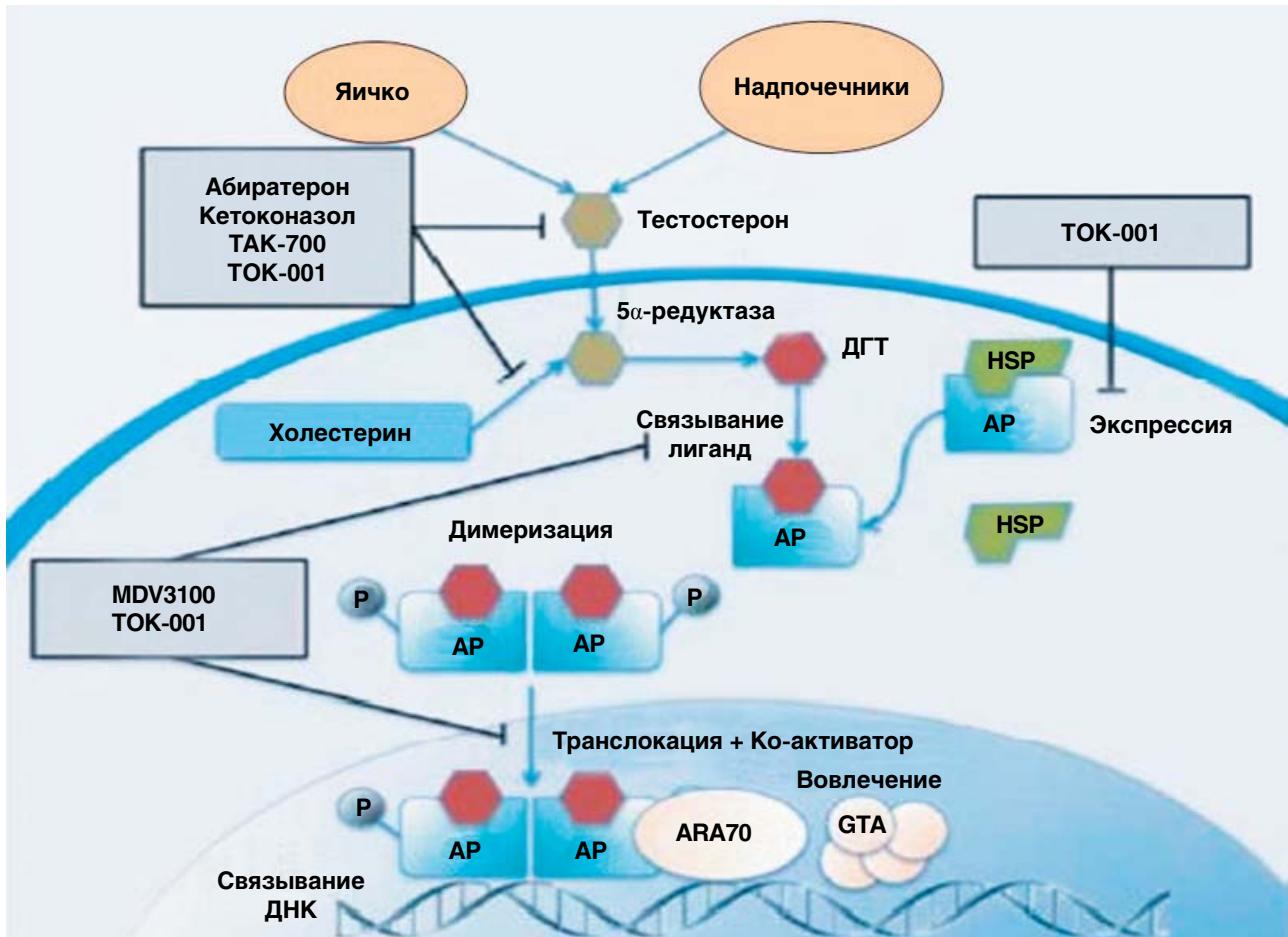


Рис. 3. Схема участия тестостерона в стимуляции роста раковой клетки, сигналльных путей AR и точек приложения новых субстанций (Ohlmann C.H. et al., 2012) [9]

применяется ежедневно в дозе 1000 мг 1 раз вне приема пищи. Наряду со снижением синтеза андрогенов редуцируется также продукция кортизола, однако относительно повышаются секреция АКТГ и синтез минералокортикоидов. Одновременный прием преднизолона по 5 мг дважды в день снижает уровень АКТГ и редуцирует ряд побочных эффектов.

Во II фазе исследований у пациентов с КРРП и прогрессией после лечения доцетакселом использование абираптерона позволило снизить уровень ПСА более чем на 30; 50 и 90% у 68; 51 и 15% пациентов со средним интервалом беспрогрессивной выживаемости на протяжении 167 дней [13].

Во II фазе проводились отдельные исследования у больных КРРП, получавших химиотерапию, и у тех, которым химиотерапия не проводилась. Последние данные о лечении получены более чем у 100 пациентов, не проходивших химиотерапию, и более чем у 100 пациентов после химиотерапии, о которых сообщалось на ежегодном конгрессе Американской ассоциации клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2008 г. Результаты исследования показали снижение уровней ПСА на 50% или более приблизительно у 60% пациентов,

не проходивших химиотерапию, и у около 40% больных, которым проводилась химиотерапия. Средний период времени до прогрессирования в этих двух группах составлял 8 и 5,5 мес соответственно [14].

В аналогичных исследованиях III фазы показано отчетливое преимущество выживания при использовании абираптерона в сочетании с преднизолоном по сравнению с плацебо и преднизолоном. Новый препарат увеличивает продолжительность беспрогрессивной выживаемости на 4,6 мес [15]. В этом исследовании достоверно показано, что значения ПСА не являются идеальным маркером для оценки ответа на лечение при прогрессирующем РП. В качестве нового маркера в оценке лечения этого вида злокачественной опухоли является подсчет числа циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови. При лечении абираптероном количество ЦОК < 5 в 7,5 мл крови или их уменьшение до этого показателя является лучшим фактором благоприятного прогноза, чем снижение уровня ПСА более чем на 50% [16].

В мультивариантном анализе подтверждено, что значения уровня ПСА не являются отчетливым фактором прогноза для оценки выживания, в то время как количество ЦОК, а также

значения лактатдегидрогеназы могут быть независимыми факторами прогноза.

Наряду с улучшением и увеличением общей выживаемости при лечении абираптероном отчетливо увеличивается время до появления скелетных осложнений (патологические переломы, компрессия спинного мозга, необходимость облучения или проведения хирургического вмешательства), составляя от 15 до 301 дня [16]. В то же время отмечается редукция опухолевозависимой боли более чем на 30% на протяжении 4 нед от начала лечения у 44,4% больных в сравнении с 27% при использовании плацебо. В целом абираптерон выявляет низкий профиль токсичности. Однако при высоких уровнях минералокортикоидов частота осложнений при его приеме возрастает, сопровождаясь гипокалиемией, отеками, артериальной гипертензией, рядом побочных кардиальных эффектов или возможным повышением печеночных трансаминаз.

В ряде публикаций последнего времени сообщается о рациональности использования абираптерона с преднизолоном у лиц с асимптоматическим течением либо минимальными проявлениями метастатического РП, которые не уменьшаются при лечении доцетакселом.

Несмотря на перспективную терапевтическую активность, у части пациентов, которых в I и II фазе лечили абираптероном, в конечном счете наблюдалось прогрессирование. Последнее, как правило, сопровождалось повышением концентраций ПСА в сыворотке крови, что дает основание предполагать повторную активацию АР. Возможным механизмом повторной активации рецептора является выделение усеченной, структурно активной формы АР. Установлено, что ряд стероидных субстанций – кортикостерон, альдостерон, прогестерон – активирует определенные мутантные протеины АР, изолированных в КРРП, и таким образом мутация рецепторов могла бы представлять собой еще один из механизмов «уклонения» от их связывания [17].

Полученные положительные результаты лечения КРРП абираптероном позволяют отнести его к 3-й линии гормонотерапии. Однако в ряде исследований указывается на возможность использования абираптерона для лечения метастатического РП с прогрессией после неэффективного лечения доцетакселом [12].

Учитывая сравнительно низкую токсичность и паллиативную направленность, следует считать, что в повседневной клинической практике цитотоксическая терапия доцетакселом либо каизитакселом будет вытеснена в последнюю линию лечения.

### **TAK-700**

TAK-700 является еще одним ингибитором 17,20-лиазы и 17 $\alpha$ -гидроксилазы. Селективная ингибиция при этом дозозависима. В низкой

дозе (< 300 мг 2 раза ежедневно) препарат ингибирует 17 $\alpha$ -гидроксилазу только незначительно. При высокой дозировке увеличивается ингибиция 17 $\alpha$ -гидроксилазы с одновременной редукцией выработки кортизола и стимуляцией секреции АКТГ. В некоторых исследованиях III фазы показано, что дозировка 400 мг 2 раза в день свидетельствует о компенсаторной секреции АКТГ и поэтому предотвращает возникновение побочных эффектов. В III фазе исследования у пациентов с КРРП показано снижение уровня сывороточной концентрации тестостерона и ДГТ до кастрационных уровней при дозировке 400 мг 3 раза в день [18]. Онкологическая эффективность подтверждается снижением уровня ПСА более чем на 50% у 11 (70%) из 14 больных, причем у 4 (29%) из 11 отмечено падение ПСА более чем на 90%.

### **TOK-001**

Это единственная субстанция, которая помимо ингибиции 17,20-лиазы и 17 $\alpha$ -гидроксилазы снижает регуляцию экспрессии АР и непосредственно ингибирует синтез тестостерона.

В заключение следует отметить, что для лечения метастазирующего КРРП разрабатываются новые принципы лечебной тактики. Они основываются на возможности блокады внутриопухолевого синтеза андрогенов, их внутритканевого обмена и формирования последующих сигнальных путей. Все это создает возможность применить новые точки приложения медикаментов, лечебный эффект которых оказался исчерпаным в 1-й и 2-й линиях гормонального лечения. Основная задача состоит в том, чтобы новые виды лекарственных средств (абираптерона ацетат, MDV3100, TAK-700 и TOK-001) могли с успехом интегрироваться в новые концепции лечения РП.

### **Анtagонисты и модуляторы АР**

Один из механизмов, посредством которого антиандrogenы трансформируются в клеточные агонисты, происходит в результате мутации в АР. Открыто более 70 мутаций в данном рецепторе, которые последовательно вызывают в нем повышенную базальную активность или в результате мутации они могут активироваться неандrogenными лигандами [19]. Мутации АР распространены в первичных опухолях, но могут в 30% случаев присутствовать в метастатических образцах [20, 21]. Чрезмерное выделение АР представляет наиболее распространенный механизм, посредством которого антиандrogenы могут приобретать агонистическую активность. Протеин АР интенсивно выделяется в большинстве видов КРРП [22, 23].

Повышенные уровни АР рассматриваются как молекулярная причина резистентности к лекарству, и имеющиеся в настоящее время антиандrogenы

проявляют свойства агонистов андрогенных рецепторов при их чрезмерном выделении.

### MDV3100

Новая субстанция MDV3100 представляет подобие антиандрогена бикалутамида (касадекса), однако с более высокой аффинностью к АР, связывая его с силой, в 8 раз большей, чем бикалутамид [24]. Препарат MDV3100 активен относительно опухолевых клеток РП, резистентных при использовании бикалутамида. MDV3100 подавляет опухолевый рост, действуя на три звена АР-сигнального пути *in vitro*:

- блокирует АР более выраженно, чем бикалутамид;
- ингибирует транслокацию АР в ядро клетки;
- блокирует транслокацию ДНК, благодаря чему останавливается рост опухолевой клетки.

Связываясь с рецептором и последующей транслокацией в ядро, MDV3100 снижает активирование коактиваторов АР в комплексе с ДНК (рис. 4).

Исследование препарата MDV3100 в фазах 1/2 охватывало пациентов с КРРП, которые не проходили химиотерапию (типичное лечение), и лиц, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после химиотерапии на основе додетаксела и для которых не существовало стандартного терапевтического метода (нетипичное лечение). В последних публикациях ASCO (2009)

сообщались данные о безопасности применения препарата у первых 140 пациентов и первоначальные данные об эффективности у первых 114 пациентов, которые были охвачены при уровнях 5 доз от 30 до 360 мг в день и наблюдались минимум 12 нед [25]. Лечение хорошо переносилось, однако наблюдался токсический эффект, выражавшийся в повышенной утомляемости, и поэтому доза 240 мг была выбрана как максимально переносимая.

После 12 нед лечения MDV3100 у 36 (55%) из 65 пациентов, которые не проходили химиотерапию, и у 27 (36%) из 75 пациентов после химиотерапии наблюдалось снижение ПСА более чем на 50% от начального уровня. ЦОК были получены до и после лечения. Предельное число в 5 клеток на 7,5 мл крови оценивалось как благоприятное для выздоровления, а > 5 — как неблагоприятное [25]. У 92% пациентов с благоприятным количеством ЦОК до начала лечения таковое сохранилось после лечения. При этом важным является то, что у 53% лиц первоначально неблагоприятное число ЦОК после лечения стало благоприятным. Новые данные позволяют полагать, что изменение числа ЦОК может явиться более прогностически верным в отношении выживания, чем уровень ПСА, причем благоприятное число ЦОК после лечения сочеталось с выживаемостью в среднем 21 мес [26].

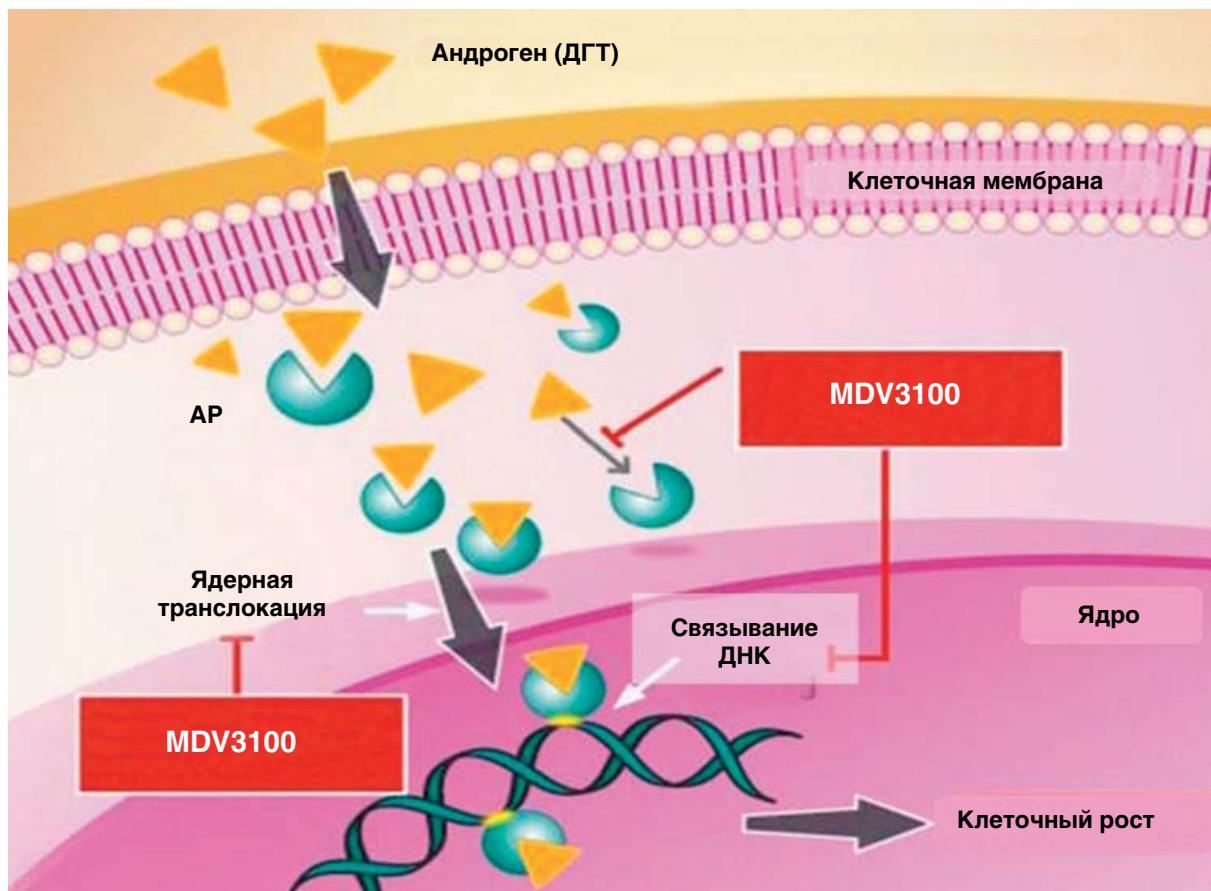


Рис. 4. Механизм действия препарата MDV3100

Еще в двух исследованиях при лечении КРРП MDV3100 отмечено снижение уровня ПСА более чем на 50% у 59 (52%) из 114 больных после 12 нед лечения. В этом временном промежутке констатирована стабилизация костных метастазов у 50 (62%) из 81 больного. Кроме того, доказана радиологическая стабилизация мягкотканых метастазов у 35 из 74 больных (74%). Еще одним из доказательств эффективности препарата явилась динамика ЦОК. Их конверсия с более чем 5 к менее 5 в 7,5 мл крови подтверждена у 75% больных, в то время как такая же конверсия после химиотерапии доцетакселом отмечена только у 37% [27,28].

В одном из последних сообщений MDV3100 показал статистически достоверное улучшение общей выживаемости с медианой улучшения 4,8 мес [29]. Помимо этого, все вторичные цели получили достоверное преимущество в пользу MDV3100, а именно:

- медиана выживаемости без рентгенологической прогрессии (8,3 мес в группе MDV3100 по сравнению с 2,9 мес в группе плацебо);
- увеличение времени до прогрессирования ПСА (8,3 против 3,0 мес);
- снижение ПСА на 50% или более (54,0 против 1,5%);
- снижение ПСА на 90% и выше (24,8 против 0,9%) [30].

Оптимальная дозировка препарата составляет 240 мг ежедневно и может использоваться у ряда больных при безуспешности лечения доцетакселом.

Препарат можно назначать пациентам с прогрессией опухоли после лечения аналогами ЛГРГ либо тем, которым выполнена орхидэктомия.

Хотя применение MDV3100 является высокоперспективным методом лечения КРРП, не у всех больных наблюдается эффект лечения данным препаратом; резистентность развивается у многих пациентов, которые первоначально реагировали на его прием, как и при любой другой терапии, направленной на АР. Прогрессирование заболевания наиболее часто соотносится с повышением концентрации ПСА, указывая на возобновление активации рецептора. Открытие механизмов резистентности поможет не только в разработке антиандrogenов следующего поколения, но также и в дальнейшем разъяснении функции АР. Возможным механизмом «уклонения» могло бы стать появление рецепторов-мутантов, резистентных к лекарству, в то время как еще один механизм мог бы возникнуть из недавнего открытия дополнительных форм соединения АР. Это может привести к возникновению конструктивно активных рецепторов, усеченных непосредственно перед лиганд-связанными доменами. Выделение этих усеченных транскриптов и протеинов повышается в опухолях КРРП в сравнении с локализованным заболеванием [31, 32].

## Кетоконазол, дутастерид

Подобно абиатерону и ТАК-700 кетоконазол в высоких дозах неспецифически ингибирует СУР17,20-лиазу и 17 $\alpha$ -гидроксилазу и энзим Р<sub>450</sub>, вызывая торможение синтеза тестостерона и кортизола в надпочечниках. Одновременно кетоконазол снижает 11 $\beta$ -гидроксилазу, тем самым тормозя синтез альдостерона. Дополнительно описывается прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки [30].

В клинической практике находит использование комбинация кетоконазола и дутастерида, который путем блокирования изоэнзима 1-го и 2-го типов 5 $\alpha$ -редуктазы предупреждает конверсию тестостерона в его биологически активный метаболит ДГТ. Эта субстанция в лечении РП играет определяющую роль. Рядом исследований доказана эффективность комбинированного использования кетоконазола, гидрокортизона и дутастерида в ингибции биосинтеза андрогенов [30]. Однако в ряде клинических испытаний отмечается ограниченная активность дутастерида у пациентов с КРРП [33].

## Выводы

В заключение отметим, что андрогены остаются основным фактором прогрессии опухоли при КРРП. Опухолевые клетки генерируют «приспособительные механизмы», сохраняются для продолжения злокачественного роста даже при кастрационном уровне тестостерона. Самые минимальные концентрации андрогенов могут провоцировать рост опухоли. Подавление синтеза андрогенов до минимально возможного уровня является регламентирующим условием успешного лечения КРРП.

Необходимо остановиться на дальнейших перспективах лечебной тактики КРРП. Так, в качестве таргетной терапии могут использоваться ингибиторы тирозинкиназы – сунитиниб (сутент), сорафениб (нексавар), блокаторыangiогенеза – бевацизумаб (авастин), талидомид; антагонисты эндотелина-1 (атразантан), а также ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin – белок, киназная субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов) – рапамицин и антиопухолевая вакцина GVAX.

И хотя лечение метастатического КРРП можно сравнить с шахматной игрой любителя против Гарри Каспарова, при грамотном планировании лечебных приемов можно надолго отсрочить неизбежный финал.

## Литература

1. Morote J., Orsola A., Planas J. et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2007; 178 (4 Pt 1): 1290-5.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relaps-

- ing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2011; 59: 572-583.
3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1502-12.
  4. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1513-1520.
  5. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1147-54.
  6. Chen Y., Clegg N.J., Scher H.I. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol.* 2009; 10(10): 981-91.
  7. Scher H.I., Halabi S., Tannock I., Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(7): 1148-59.
  8. Attard G., Belldegrun A.S., de Bono J.S. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 96(9): 1241-6.
  9. Ohlmann C.H., Kamradt J., Stockle M. Antihomonelle Therapie des Prostatakarzinoms der 3. Generation. *Urologe*, 2012; 51: 522-526.
  10. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004; 90(12): 2317-25.
  11. Attard G., Reid A.H., Yap T.A. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4563-71.
  12. Reid A.H., Attard G., Danila D.C. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol.* 2010; 28(9): 1489-95.
  13. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1995-2005.
  14. Ryan C., Smith M.R., Rosenberg J.E. Impact of prior ketoconazole therapy on response proportion to abiraterone acetate, a 17-alpha hydroxylase C 17-20-lyase inhibitor in castration resistant prostate cancer (CRPC). *Proc.Am.Coc.Clin.Oncol.* 2008; 26 (15 Supple): 5018.
  15. Scher H.I., Morris M.J., Basch E., Heller G. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol.* 2011; 29(27): 3695-704.
  16. Efstathiou E., Titus M., Tsavachidou D. Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(6): 637-43.
  17. Ракул С.А., Галимов Р.Д. Гормональная рефрактерность при раке предстательной железы и ее развитие на фоне антиандrogenной терапии. *Онкоурология*, 2012; 2: 87-91.
  18. Dreicer R. Safety, pharmacokinetics and efficacy of TAK-700 in castration-resistant metastatic prostate cancer: a phase I/II open label study. *Genitourin. Cancer Symp.Proc.*, 2010; 89: 103.
  19. Bergerat J.P., Ceraline J. Pleiotropic functional properties of androgen receptor mutants in prostate cancer. *Hum Mutat.* 2009 ; 30(2): 145-57.
  20. Taplin M.E., Rajeshkumar B., Halabi S. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(14): 2673-8
  21. Steinkamp M.P., O'Mahony O.A., Brogley M. Treatment-dependent androgen receptor mutations in prostate cancer exploit multiple mechanisms to evade therapy. *Cancer Res.* 2009; 69(10): 4434-42.
  22. Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol.* 2004; 164(1): 217-27.
  23. Stanbrough M., Bubley G.J. Ross K. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(5): 2815-25.
  24. Tran C., Ouk S., Clegg N.J. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009; 324(5928): 787-90
  25. Scher H.J., Beer T.M., Higano C.S. Antitumoral activity MDV3100 in a phase 1/2 study of castration-resistant prostate cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2009; 27 (15 Supple): 5011.
  26. de Bono J.S., Scher H.I., Montgomery R.B. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(19): 6302-9.
  27. Scher H.J., Beer T.M., Higano C.S. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010; 375(9724): 1437-46.
  28. Scher H.J. et al. Results from the phase 3 AFFIRM study. Presented at ASCO-GU. 02 february 2012.
  29. Taplin M.E., Regan M.M., Ko Y.J. Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(22): 7099-105.
  30. Small E.J., Halabi S., Dawson N.A. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol.* 2004; 22(6): 1025-33.
  31. Dehm S.M., Schmidt L.J., Heemers H.V. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res.* 2008; 68(13): 5469-77.
  32. Hu R., Dunn T.A., Wei S. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(1): 16-22.
  33. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008; 68(11): 4447-54.

# Цитокінова регуляція чоловічої плідної функції

А.М. Гаврилюк, к.б.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології

В.В. Чоп'як, д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології

І.Й. Кріль, кафедра клінічної імунології та алергології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Н.М. Влох, Р.Д. Шваліковська, лабораторно-діагностичне відділення РМЦКІА, Львівський обласний клінічний діагностичний центр

М. Курпіш, професор, завідувач відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини Польської академії наук, м. Познань, Польща

**Н**а сьогодні частка чоловічого фактора в по-  
дружньому неплідді сягає 50%. Серед чис-  
ленних його причин уже добре відомі й  
надалі ґрунтовно вивчаються анатомічні, інфек-  
ційні, генетичні, гормональні та імунологічні чин-  
ники. Відповідно до класичної точки зору щодо  
виникнення імунозалежного чоловічого непліддя,  
воно є автоімунним захворюванням з посиленим  
утворенням антиспермальних антитіл. Проте клі-  
нічні імунологи при проведенні імунологічних до-  
сліджень у хворих з імунопатологією завжди вра-  
ховують, що синтез антитіл – динамічний процес,  
який регулюється імунними механізмами. Провід-  
ним типом регуляції в імунній відповіді є цитокі-  
новий, який впливає на всі види імунокомпетент-  
них клітин, в т.ч. на Т- і В-лімфоцити (ключові у  
набутій імунній відповіді). Дано стаття є оглядом  
літератури про цитокіновий тип регуляції імунної  
відповіді у чоловіків у нормі та при патології уро-  
генітального тракту.

## Роль анатомічного бар'єра кров-яєчко в нормі

У період статевого дозрівання хлопчиків (11-13 років) на статевих клітинах з'являються дифе-  
ренційовані антигени. Після цього постає про-  
блема забезпечення охорони гамет від імунної  
відповіді з боку власного організму, що потенцій-  
но становить ризик для кожного чоловіка. Анти-  
гени, експресовані на статевих клітинах, стають  
«забар'єрними» і тому невідомими для власних  
імунокомпетентних клітин. У цьому процесі бе-  
рутуть участь дві групи факторів – так званий анатомічний бар'єр кров-яєчко, відділяючий систему диференціювання гамет від кровотоку, у якому містяться імунні елементи, та стан імунологічної  
толерантності. Секвестрація, або анатомічне від-  
городження від імунного нагляду за допомогою  
слизових оболонок сперматогенних каналців, –  
це пасивний фактор «забар'єрності», а імуноре-

гуляція із залученням багатьох медіаторів – це її  
активний фактор. В активній імунорегуляції до-  
мінуючу роль відіграють клітини Сертолі. Вони є важливим елементом сперматогенного гомеос-  
тазу, бо через свої різного роду з'єднання зі ста-  
тевими клітинами сприяють їх диференціації.  
Тільки одна п'ята частина сперматогоній зали-  
шає адлюмінальну частину, решта клітин під-  
лягають апоптозу та резорбції. Сім'яна рідина,  
яка створює мікросередовище для диференціо-  
ваних гамет, є дуже багатим розчином і містить  
цилу гаму активних біологічних факторів з імуно-  
модулюючим та попереджуvalним щодо ініціа-  
ції імунної відповіді ефектом. На місцевому рівні  
імуносупресивно впливають прогестерон та сте-  
ройдні гормони, синтезовані в гонадах, особливо  
тестостерон. Існування активної імунологічної  
регуляції свідчить про те, що вже згадуваний анатомічний бар'єр не є повністю щільним. Статус  
секвестрації не поширюється на наступні рівні  
чоловічої статевої системи, наприклад придатки,  
в яких уже присутні лімфоцити [2].

Вивчення епітелію бар'єрів кров-тканина у  
різних органах дорослих чоловіків (наприклад  
нирці, мозку, очах), включаючи бар'єр кров-  
яєчко, показало важливу роль таких цитокінів,  
як фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), трансформуючі фактори росту  $\beta$   
(TGF- $\beta 2/\beta 3$ ), інтерлейкіни (IL) IL-1 $\alpha$  та IL-12, у  
регуляції проникності бар'єра при нормальніх  
та патологічних станах. Найбільш імовірно, що  
цитокін-опосередковане посилення ендоцитозу  
білків, які потрібні для підтримки бар'єра кров-  
яєчко, в основному пов'язане із рівнем TGF- $\beta 3$   
(він може індукувати пошкодження проникності  
цього бар'єра для білків). Ці дані переконують,  
що цитокіни TGF- $\beta 2/\beta 3$ , TNF- $\alpha$  та IL-1 $\alpha$  віді-  
грають керуючу роль у регуляції динаміки бар'єра  
кров-яєчко. Цитокіни регулюють взаємодію між

полярними білками. Це важливо і для регуляції ендоцитозних процесів транспорту білків, і для синергізації актин- та стероїд-опосередкованих впливів на бар'єр кров-яечко. Клітини Сертолі та/або гермінальні клітини відомі як продуценти спектра цитокінів. Останні регулюють сперматогенез на різних стадіях диференціації гермінальних клітин. Найбільше регулюють динаміку бар'єра кров-яечко TGF- $\beta$ 2/ $\beta$ 3, TNF- $\alpha$  та IL-1 $\alpha$ . Ці чотири цитокіни в семінофорному епітелії є продуктами клітин Сертолі та гермінальних клітин (в т.ч. сперматоцитів та ранніх сперматид, бо «нерозтягнуті» сперматиди продукують виключно TNF- $\alpha$ , рецептори до якого розташовані переважно на клітинах Сертолі) [30].

### **Сім'яна рідина**

Сім'яна рідина (плазма) – це комплекс змішаних секретів з яєчок, епідидимісу та додаткових залоз [16]. Вона становить близько 80-90% об'єму еякуляту і є збірним продуктом синтезу придатків, сім'яних пухирців, простати та залоз, асоційованих із насіннєводами. Фактори, які містяться в сім'яній рідині, здійснюють імуносупресивний вплив (гальмують презентацію антигенів моноцитами та макрофагами; пригнічують фагоцитарні властивості макрофагів та нейтрофілів; зменшують реактивність Т-, В- та NK-лімфоцитів; ослаблюють цитотоксичні реакції, залежні від антитіл та системи комплементу). У сім'яній рідині здорового чоловіка, крім невеликої кількості лейкоцитів (блізько 1 млн/мл), знайдено цитокіни TGF- $\alpha$ / $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 та розчинний receptor для IL-2. Деякі з цих молекул, такі як IL-1 чи TGF- $\beta$ , синтезуються в яєчках, інші, вірогідно, – в придатках чи інших чоловічих статевих залозах [2].

Головною функцією нормальної сім'яної рідини є сприяння транспорту сперматозоїдів та підтримка їх виживання, що підвищує фертильність чоловіка. Серед компонентів сім'яної рідини знайдено імунорегуляторні фактори. Припускають, що їх місцева функція полягає в модуляції імунної відповіді до спермальних антигенів та захисті сперматозоїдів від різних реакцій імунної системи жінки. У сім'яній рідині панує локальна імуносупресія, що може призводити до інфікування вірусами та бактеріями, які містяться в еякуляті [27].

### **Цитокіни**

У медичній імунологічній термінології існує щонайменше два визначення цитокінів. Згідно з першим, під терміном «цитокіни» розуміють так звані ростові фактори, які регулюють проліферацію, диференціацію та функцію клітин крові, в т.ч. клітин імунної системи, здійснюючи автокринну та паракринну дію [1]. Відповідно до другого визначення, цитокіни – це молекули, що регулюють різноманітні процеси: проліферацію,

диференціацію та рух клітин. За своєю біохімічною будовою цитокіни є білковими молекулами з малою молекулярною масою. Характерними рисами цитокінів є плейотропність (здатність певного цитокіну впливати на багато різних клітин і викликати різні ефекти) та синергізм (здатність різних цитокінів викликати одинаковий ефект) [11]. Для здійснення своїх функцій цитокіни зв'язуються з особливими рецепторами, які можуть знаходитись на мембраних клітин у нормі або з'являтися при їх активації [1].

Цитокіни відіграють центральну роль як медіатори численних фізіологічних та патофізіологічних процесів, особливо в ініціації імунозапального каскаду [9]. Загальноприйнятим є їх поділ на прозапальні, тобто ті, що активують імунні реакції, та антizапальні, що інгібують ці реакції [1].

У процесі запалення взаємодія між імунокомпетентними клітинами є ускладненою; вона відбувається внаслідок безпосереднього контакту або завдяки цитокінам, які синтезуються. На рисунку представлені тільки деякі цитокіни, які беруть участь у цьому процесі [11].

### **Фізіологічна роль цитокінів у сім'яній рідині**

Оскільки у сім'яній рідині були виявлені цитокіни, це наштовхнуло дослідників на думку щодо їх особливого впливу на сперматозоїди. Рівні цитокінів у сім'яній плазмі не тільки відображають темпи їх синтезу, але й потребу в них для взаємодії зі сперматозоїдами. У дослідженні O. Vera et al. (2003) виявили наявність IL-6, IL-10 та TNF- $\alpha$  у сім'яній рідині плідних биків. При цьому вони проводили порівняння рівня цих цитокінів та таких показників якості сперматозоїдів, як концентрація, рухливість, морфологія [27]. Ще у 1994 р. Naz i Kaplan довели, що рівні IL-6 у сім'яній рідині статистично достовірно позитивно корелювали з іншими її параметрами та здатністю до пеметрації [28].

Інші літературні дані свідчать, що різні сигнальні молекули (в т.ч. цитокіни) у репродуктивній функції чоловіка забезпечують міжклітинну взаємодію та інтегративність яєчок і беруть участь у гормональній регуляції дозрівання гермінальних клітин [17].

Сім'яна рідина містить TGF- $\beta$ , який вважається промотором ембріонального розвитку, бо забезпечує модифікацію імунної відповіді матері в аспекті підтримки тolerантності щодо батьківських антигенів. Цей фактор може індукувати продукцію цитокінів, які сприяють розвитку ембріона. Загалом регуляторні молекули (цитокіни) у сім'яній рідині відіграють важливу роль, адже впливають на підтримку материнської імунної тolerантності щодо зародка; активують макрофагів, залучених у процеси ремоделювання тканини та імплантациї; навіть на ріст плоду [23]. Сім'яна рідина пригнічує хемотаксис поліморфно-ядерних нейтрофілів та фагоцитоз

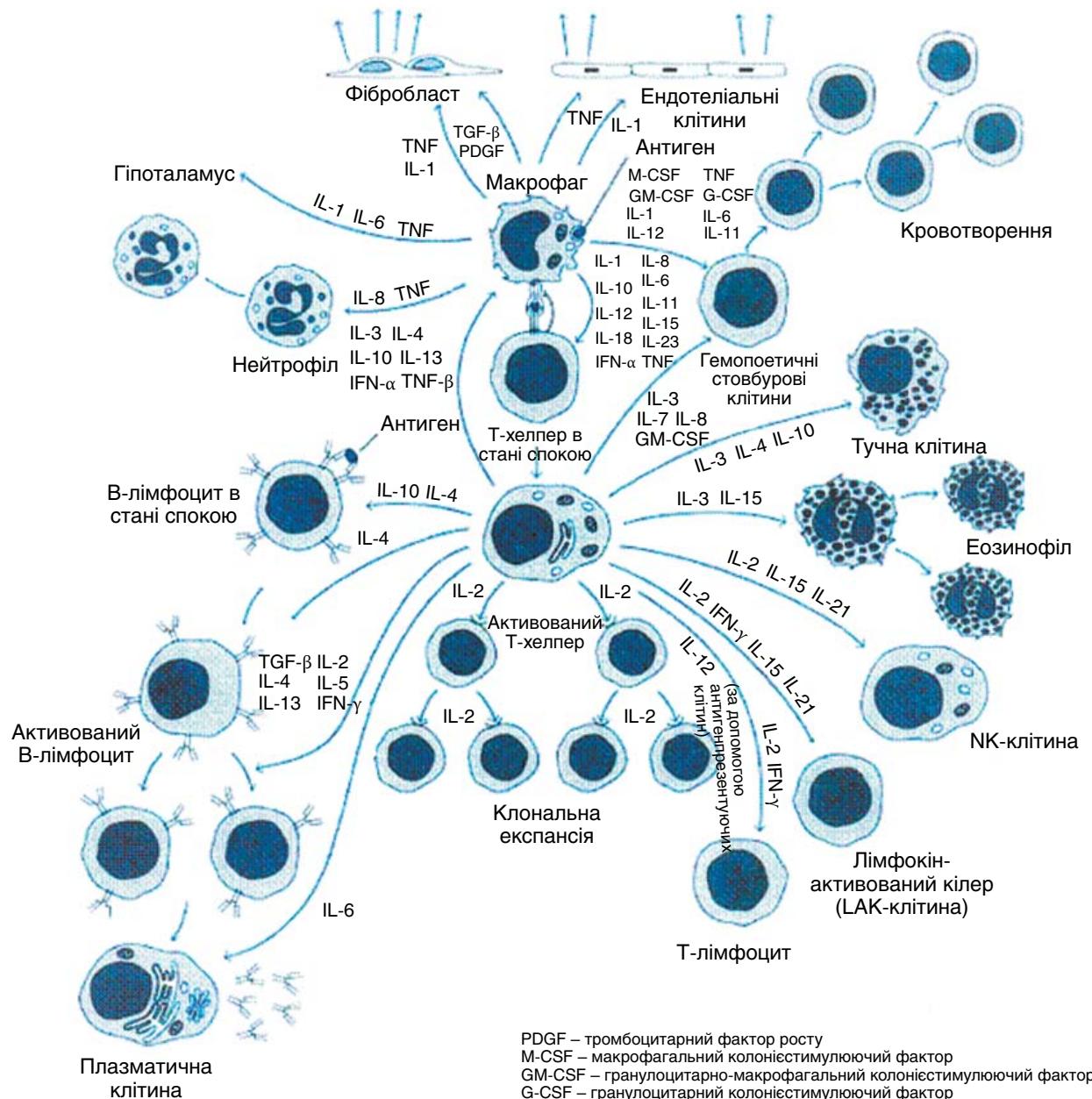


Рисунок. Цитокінова «буря» в процесі запалення

сперматозоїдів, інгібуючи активацію комплементу. Таким чином, призупиняється елімінація сперматозоїдів із жіночого уrogenітального тракту після статевого контакту [20].

Цитокіни відіграють важливу регуляторну роль у розвитку та нормальному функціонуванні яєчок. Наприклад, такі прозапальні цитокіни, як IL-1 та IL-6, безпосередньо впливають на сперматогенез, диференціювання клітин та стероїдогенез в нормальному яечку [7].

### Найпоширеніші механізми формування чоловічого непліддя

Традиційно завжди вважалося, що непліддя чи субнепліддя чоловіків пов’язане із вадами сім’явивідних проток (їх обструкцією), викликаними, наприклад, генетичними мутаціями (ге-

нітальним муковісцидозом) чи запальним процесом. Цей унікальний транспортний механізм вистелений зсередини клітинами особливого епітелію, який підтримує дозрівання сперматозоїдів – регулює вміст люмінальної рідини, секрецію та абсорбцію іонів, рівень pH, синтез білків. Якщо цей фізичний бар’єр матиме підвищену проникність, транспорт буде неефективним. Також він містить імунологічно протективні елементи, які попереджують автоімунну реакцію проти сперматозоїдів [22].

Первинна недостатність яєчок зустрічається приблизно в 1% усіх чоловіків. У пацієнтів із азооспермією (необструктивною) можна виявити синдром «лише клітини Сертолі» (Sertoli cell-only syndrome) або гіпосперматогенез. У більшості цих хворих також виявляли гіперплазію клітин

Лейдіга (Leydig cell hyperplasia) – вузловату та дифузну. В експерименті дане порушення може бути індуковане різними чинниками – гормонами, ферментами та хімічними агентами. У багатьох повідомленнях вказано, що лютеїнізуючий гормон, андрогени та/або в однаковій мірі естрогени стимулюють поділ клітин Лейдіга. Функція цих клітин переважно контролюється гонадотропінами і цитокінами. Численні інтратестикулярні фактори також впливають на стероїдогенну функцію клітин Лейдіга [12].

Чоловічий фактор є причиною безпліддя подружньої пари у половині всіх випадків. Інфекції та запалення неінфікованого чоловічого статевого тракту, включаючи яєчка, вважають важливим етіологічним чинником непліддя у чоловіків. Оскільки хронічні запальні реакції в яєчках (орхіт) часто асимптоматичні, цю патологію як можливу причину непліддя, як правило, недооцінюють [14].

Базові дослідження автоімунних захворювань чоловічих гонад – важливий внесок у розуміння патогенезу органоспецифічних автоімунних патологій. Тривалий час їх формування пов’язували з автoreактивними CD4+ Т-хелперами 1-го типу. З часом були відкриті Т-хелпери 17-го типу. Завдяки великій кількості нових результатів досліджень специфічні Т-хелпери 17-го типу разом із Т-хелперами 1-го типу стали вважати ко-ефекторами автоімунного пошкодження тканини. Т-хелпери 1-го та 17-го типів мають подібні транскрипційні фактори, потрібні для їх диференціації та продукції певних цитокінів. Диференціація та активація Т-хелперів 1-го порядку ініціюється цитокіном IFN- $\gamma$ , що приводить до активації властивого Т-хелперам 1-го порядку транскрипційного фактора T-bet, який, у свою чергу, індукує продукцію IFN- $\gamma$  та IL-12. Диференціація Т-хелперів 17-го типу індукується комбінацією IL-6 і TGF- $\beta$  та особливим транскрипційним фактором ROR $\gamma$ t. Після цієї активації Т-хелпери 1-го порядку продукують IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$ , тоді як Т-хелпери 17-го типу синтезують у великій кількості IL-17, IL-21, IL-22 та експресують рецептори до IL-23. Останній діє на попередньо диференційовані Т-хелпери 17-го порядку, індукуючи експансію і/або стабілізацію цього фенотипу. Отже, Т-хелпери 1-го та 17-го типів виділяють цитокіни, які підтримують запалення, спричинюють пряме пошкодження тканин та зростання секреції прозапальних цитокінів та хемокінів клітинами, резидентними в органах [14].

Було доведено, що продукуючі TNF- $\alpha$  Т-хелпери 1-го типу є головними «гравцями» в індуkcії автоімунного орхіту. Попередніми дослідженнями показано, що кількість Т-хелперів (CD4+) і цитотоксичних Т-лімфоцитів-ефекторів (CD8+ або Teff) суттєво збільшується в яєчку в процесі формування експериментального авто-

імунного орхіту. Можна зробити висновок, що як CD4+ Т-хелпери 1-го типу, так і Т-хелпери 17-го типу є важливими в індуkcії експериментально-го автоімунного орхіту, а CD8+ Т-лімфоцити та синтезовані Т-хелперами 1-го та 17-го типів цитокіні визначають хронічну стадію хвороби [19].

### Запальний процес інфекційного генезу

Питання про роль субклінічних та клінічно виражених інфекцій чоловічого статевого тракту у формуванні непліддя досі дебатується. Погрішення якості сперматозоїдів дійсно спричинено інфекцією придаткових статевих залоз або запаленням, у якому задіяні багато різних механізмів. В асимптомних пацієнтів інфекцію діагностують тільки за лабораторними параметрами. Маркерами інфекції є лейкоцити, але щодо впливу їх наявності у сім’яній рідині на фертильність чоловіка існують контраверсійні точки зору. Згідно рекомендацій ВООЗ, кількість 1 млн лейкоцитів у 1 мл еякуляту слід вважати як межу лейкоцитоспермії. Однак у багатьох наукових роботах не знайдено кореляції між числом лейкоцитів та кількістю клітин-попередників сперматозоїдів чи їх функцією. Важливіше було б дізнатися, які із субпопуляцій клітин переважають у гетерогенній популяції лейкоцитів чи у якому місці локалізоване запалення урогенітального тракту [9].

Найпоширенішим методом ідентифікації три-віальної бактеріальної інфекції урогенітального тракту у чоловіків є мікробіологічний посів соку простати та/або сім’яної рідини. Якщо після класичного посіву кількість колоній патогенів є великою, виникає версія щодо імовірного пошкодження структури сперматозоїдів вільними кисневими радикалами. Останні завжди в надлишку містяться в інфікованих біологічних рідинах, бо при запальному процесі до них мігрують фагоцити з активованими кисневозалежними ферментами [2].

Інфекція, викликана *Ureaplasma urealyticum*, – найбільш небезпечна для репродуктивної функції чоловіків. Даний одноклітинний паразит є одним із найпоширеніших мікроорганізмів, що інфікують статеву систему чоловіка. Цей збудник змінює різні характеристики сперматозоїдів, такі як в’язкість, pH, концентрацію, рухливість, густину та морфологію. Також він впливає на рівні цитокінів IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ . У чоловіків внаслідок вищезгаданої інфекції погрішується якість сперматозоїдів, збільшується кількість патологічних форм голівки ( знайдено навіть сперматозоїди без голівок або з макроголівками). *U. urealyticum* може прикріплюватися до сперматозоїда, зокрема до акросоми, знижуючи або взагалі позбавляючи здатності до акросомальної реакції, знижує здатність до пенетрації, впливає на апоптоз сперматозоїдів (посилює фрагментацію ДНК). У той же час

пациєнти з цією інфекцією мають нормальні параметри сім'яної рідини; мікроструктура яєчок, сім'явивідних проток та простати залишається в нормі [28].

### Автоімунний процес як модель імунного запалення

Яєчка – імунологічно привілейовані органи, у яких антигени гермінальних клітин захищені від автоімунних атак. Проте тестикулярне мікросистемне не попереджує запальних реакцій та не зупиняє проходження тканинно-специфічних Т-лімфоцитів – ключових компонентів запального каскаду. Доведено, що тестикулярні запальні процеси призводять до порушення сперматогенезу – первинної причини чоловічого непліддя. Гістопатологічні зміни у пошкоджених яєчках проявляються у збільшенні кількості лейкоцитів в інтерстиціумі, продукції антитіл, дегенерації гермінальних клітин різного ступеня, що може в результаті призвести до асперматогенезу та атрофії семінофорних тубул [7].

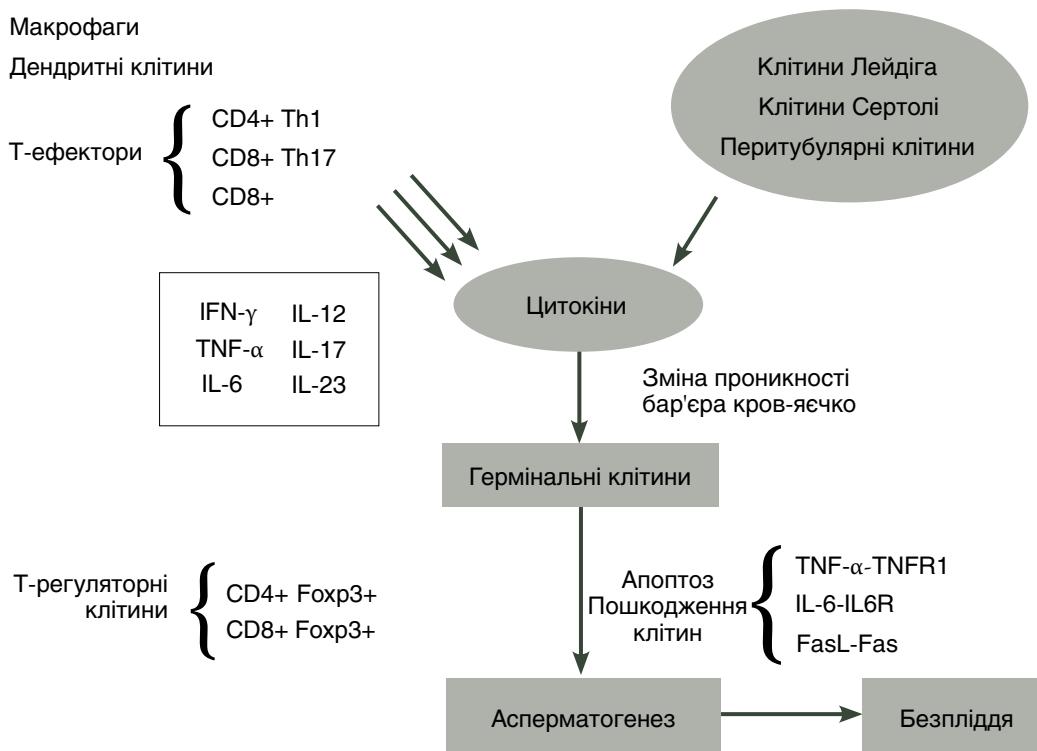
Автоімунний орхіт є Т-залежною тестикулярною запальною хворобою, спричиненою антигенами чи патогенами, які руйнують імунологічну привілейованість яєчок. Експериментальну модель автоімунного орхіту у шурів удосконалили активною імунізацією тестикулярними антигенами з ад'ювантами. Пошкодження яєчок у цій експериментальній моделі діагностують за збільшенням числом Т-лімфоцитів, макрофагів та дендритних клітин, які інфільтрують інтерстиціум (схема 1). Поряд із семінофорними тубулами

зайдено апоптичні гермінальні клітини та інші пошкоджені клітини, що проявляється асперматогенезом та атрофією [14]. Автоімунний орхіт є моделлю імунного запалення, яке викликає чоловіче непліддя. Гістопатологічно це захворювання характеризується внутрішньояєчковою інфільтрацією Т-лімфоцитами CD4+ (Т-хелперами) та CD8+ (Т-цитотоксичними), В-лімфоцитами та плазматичними клітинами, супроводжується погіршенням сперматогенезу. *In vivo* цю хворобу можна призупинити введенням анти-TNF- $\alpha$ -моноклональних антитіл. При дослідженнях шурів з експериментальним автоімунним орхітом виявили, що в тканині яєчка не спостерігається суттєве підвищення експресії матричної РНК IL-6, при цьому експресія IL-1 $\alpha$  знижується, а рівень IL-1 $\beta$  не змінюється [26].

### Роль цитокінів у запальних процесах урогенітального тракту чоловіків

Щоб виявити, в який спосіб цитокіни причетні до перебігу запального процесу в урогенітальному тракті, перелічимо основні його медіатори: вільні кисневі радикали, які викликають оксидативний стрес; білки гострої фази запалення; білки теплового шоку (heat shock protein, HSP), або «білки стресу» – шаперони; продукти NO-залежного механізму фагоцитозу тощо [9]. Цитокіни як унікальні регулятори імунних реакцій беруть участь у реалізації всіх прозапальних ефектів цих медіаторів. Показано їх шкідливий вплив на рухливість і властивості мембрани сперматозоїдів, потенційно опосередкований посиленням

**Схема 1. Провідні імунні клітинні механізми при експериментальному автоімунному орхіті [13]**



оксидативного стресу. Зростання рівня цитокінів відображає неспецифічну гострофазову відповідь та обумовлює специфічну взаємодію мікроорганізмів (або їх стимулів) з імунною системою. Рівень IL-8 корелює з активністю деяких вірусних інфекцій і задіяний у вірусну дисемінацію. Рівні інтерлейкінів є індивідуальними. Концентрація IL-8 у сім'яній рідині є суттєво вищою, ніж IL-6, і вони обидва об'єднані здатністю корелювати із рівнем IgA – антитіл проти HSP 60 (білок теплового шоку, або шаперон). Однак імунна відповідь проти HSP 60 не обов'язково свідчить про підвищення рівня інтерлейкінів в еякуляті, але може вказувати на стимуляцію цієї системи різними механізмами [9].

Продукція оксида азоту (NO) та активність NO-сінтази у яєчках нормальних шурів та з експериментальним автоімунним орхітом є подібною, тобто низькою. Це показує, що ад'юvant (доданий до екстракту тканини яєчка при імунізації) не впливає на активність ферменту. У запальному мікрооточенні яєчок шурів з експериментальним автоімунним орхітом активність NO-сінтази зростає у подібний спосіб із NO-продукцією. *In vitro* група цитокінів (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ ) та ліпополісахарид *Escherichia coli* підвищують продукцію NO клітинами Сертолі та перитубулярними клітинами. IL-1 $\beta$  здатен стимулювати експресію матричної РНК індуцибельної NO-сінтази та продукцію NO клітинами Лейдіга. *In vivo* введення ліпополісахариду стимулює експресію індуцибельної NO-сінтази в гермінальних клітинах – в основному у «товстих» сперматоцитах, а також у клітинах Сертолі та Лейдіга. Прозапальні цитокіні TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$  та IL-6 продукуються у великих кількостях інtestинальними лімфоцитами та макрофагами під час формування автоімунного орхіту і, можливо, також слабко регулюються індуцибельною формою NO-сінтази [15].

Хоча вже доведено, що підвищений рівень деяких цитокінів, синтезованих макрофагами та лімфоцитами, пов'язаний із лейкоцитоспермією або зниженою рухливістю сперматозоїдів, роль інших до кінця не з'ясована [2, 16].

У дослідженнях *in vitro* спостерігали, що цитокіні (особливо TNF- $\alpha$ ) знижували рухливість сперматозоїдів людини і підвищували продукцію вільних кисневих радикалів сперматозоїдами. Виявлено зміни концентрації цитокінів та їх розчинних рецепторів у сім'яній плазмі при патологічних станах, особливо в присутності урогенітальної інфекції чи запального процесу [27].

Запалення асоційоване з підвищеними рівнями вільних кисневих радикалів та оксидативного стресу, які також впливають на фертильність чоловіків. Дослідники більш скильні вважати негативними для сперматогенезу факторами запалення та оксидативний стрес, а не інфекції [24].

## Інтерлейкін 1

Поняття «інтерлейкін 1» по суті об'єднує два цитокіни – IL-1 $\alpha$  та IL-1 $\beta$ . Більшість описаних біологічних властивостей стосується IL-1 $\beta$ , і часто власне його називають IL-1. IL-1 $\alpha$  функціонує в основному як молекула в складі мембрани, яка діє здебільшого на клітини близького оточення. Серед найважливіших властивостей цього цитокіну – стимуляція Т-лімфоцитів до синтезу IL-2 та індукація експресії рецептора до нього; стимуляція продукції IFN- $\gamma$  Т-лімфоцитами, IL-6 – макрофагами, епітеліоцитами та фібробластами. Також IL-1 впливає на проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів, індукує утворення нейтрофілів і моноцитів та стимулює продукцію в основному колонієстимулюючих факторів. Загалом IL-1 полегшує розвиток запальної реакції не тільки діючи хемотактично на нейтрофіли та моноцити, але й сприяючи виділенню гістаміну, чим пришвидшує формування всього каскаду запалення [11].

Ряд вчених висловили думку, що запалення придаткових статевих залоз, викликані інфекціями, можуть погіршувати якість сперматозоїдів внаслідок утворення не тільки вільних кисневих радикалів, але й цитокінів, таких як IL-1 $\alpha$ , антагоніст рецептора IL-1 (IL-1RA) та IL-8 [10]. IL-1 $\alpha$  – в основному продукт синтезу сперматоцитів. Його продукція клітинами Сертолі більшою мірою відбувається в присутності гермінальних клітин. Продукція IL-1 $\alpha$  у яєчках є стадіоспецифічною, найвищою на стадії VIII-IX епітеліального циклу. Поява IL-1 $\alpha$  у яєчках на місцевому рівні свідчить про порушення інтеграції бар'єра кров-яєчко. Вплив IL-1 $\alpha$  полягає у пошкодженні порядку формування актинових пучків, що спричиняє дезінтеграцію актинових волокон. У результаті це призводить до пошкодження бар'єра кров-яєчко. В експерименті на шурах вчені переконалися, що рівні інтегрованих з мембраною протеїнів (наприклад оклюдини та ін.) не змінювалися при введенні IL-1 $\alpha$ , але зростав ступінь деградації та дестабілізувалася адгезія між клітинами Сертолі. Це призводило до пошкодження тісного змикання між клітинами в бар'єрі. Також в експерименті виявлено, що IL-1 $\alpha$  найбільше із всіх цитокінів відповідає за інтрацелюлярний рух білків (ендоцитоз, трансцитоз, рециклінг) [30]. На біопсійному матеріалі чоловіків отримані докази, що цитокіни з родини IL-1 (IL-1 $\alpha/\beta$  та IL-1RA) задіяні у регуляції сперматогенезу та патогенезу неплідя чоловіків [4]. Виявлено присутність прозапальних цитокінів IL-1 $\alpha/\beta$  в урогенітальному тракті чоловіків із бактеріальними інфекціями, що вказує на те, що ці інфекції можуть давати цитокін-опосередковані антифертильні ефекти [26].

## Інтерлейкін 6

IL-6 характеризується значною плейотропністю і вважається одним із найважливіших

факторів, які регулюють захисні реакції організму. Головні його функції – участь в імунній відповіді, запальному процесі та кровотворенні. IL-6 синтезується в основному моноцитами та макрофагами під впливом IL-1. Крім того, IL-6 проявляє прозапальне властивості – стимулює продукцію гострофазових білків, в гострій стадії запалення його концентрація в біологічних рідинах (наприклад сироватці крові, сечі тощо) може зростати навіть у 100 разів. Також цей цитокін бере участь в активації Т-лімфоцитів, що розпізнають антигени, діє як стимулюючий фактор для остаточної диференціації В-лімфоцитів у плазмоцити [11].

У сім'яній рідині та мембраних сперматозоїдів вивчали рівні перекисного окислення ліпідів (утворення малонового диальдегіду). Виявили, що рівень перекисного окислення мембраних сперматозоїдів у неплідних чоловіків вищий, ніж у плідних, і перебуває у чіткій позитивній кореляції із підвищенням концентрації IL-6 [5]. У чоловіків знайдено негативну кореляцію між високим рівнем IL-6 та рухливістю сперматозоїдів (нижча в осіб з підвищеним рівнем IL-6 у сім'яній плазмі). Добре відомо, що IL-6 продукується різними типами клітин, таких як макрофаги, лейкоцити, ендотеліальні клітини та фібробласти. Проводяться дослідження щодо кореляції між концентрацією лейкоцитів в еякуляті та високим рівнем IL-6. Імовірно, рецептори до нього присутні і на інших клітинах урогенітального тракту [27].

Найважливішим цитокіном у діагностиці запальних захворювань сечостатової системи є IL-6. Його рівень суттєво вищий у хворих із лейкоцитоспермією, ніж у пацієнтів без лейкоцитоспермії та плідних чоловіків. Концентрацію IL-6 навіть використовують для визначення груп чоловіків з або без запалення придаткових статевих залоз. Чітка кореляція рівнів інтерлейкінів із числом лейкоцитів та підвищеною частотою запальних хвороб вказує на те, що інтерлейкіни продукуються цими лейкоцитами. Встановлено, що тканина простати також синтезує IL-6 і виділяє його до сім'яної рідини. Виявлено підвищену концентрацію цього цитокіну у неплідних чоловіків, а також в осіб з імунозалежним непліддям у порівнянні з плідними чоловіками. Рівень IL-6 у сім'яній рідині був вищим, ніж у крові [10].

### Інтерлейкін 10

IL-10 продукується в основному активованими Т-лімфоцитами, особливо Т-хелперами 2-го типу, а також В-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами та кератиноцитами. Він виконує багато функцій, які в результаті гальмують імунну відповідь клітинного типу та запальний процес. Коротко ці функції можна описати як інгібіцію продукції прозапальних цитокінів, синтезованих Т-хелперами 1-го типу (IFN- $\gamma$ , IL-2) та

моноцитами і макрофагами (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, G-CSF, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ), та вільних кисневих радикалів [11].

Показана чітка кореляція між рівнями TNF- $\alpha$  та IL-10 у сім'яній плазмі биків, хоча IL-10 відомий як антizапальний цитокін [27]. Встановлено, що *in vitro* сперматозоїди стимулюють вивільнення IL-10 у жіночому урогенітальному тракті. У фолікулярній рідині жінки присутні IL-10 та IFN- $\gamma$  [3, 6]. Це переконливий доказ того, що антizапальний цитокін IL-10 може підтримувати виживання сперматозоїдів. У сім'яній рідині здорових чоловіків IL-10 міститься у підвищених концентраціях, що підтверджує такі його функції у чоловічому генітальному тракті, як підтримка імунологічного балансу і захист сперматозоїдів від пошкодження. Ці результати довели, що при оцінці репродуктивної функції чоловіка слід брати до уваги імунорегуляторний баланс між рівнями IL-6 та IL-10 у сім'яній плазмі [21, 27].

### Інтерлейкін 17

IL-17A є першим із описаних цитокінів родини IL-17, у яку крім нього входять IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (відомий також як IL-25), IL-17F. IL-17 зв'язується і передає сигнали через receptor A (IL-17RA), а численні представники родини IL-17R найімовірніше експресуються на мезенхімальних клітинах, таких як епітеліальні, ендотеліальні та фібробласти. IL-17 є цитокіном, який функціонує у синергізмі з іншими прозапальними цитокінами, посилює дозрівання дендритних клітин, індукує нейтрофільоз [11].

Учені довели, що IL-17 експресується не тільки в нормальних яєчках, але і в азооспермічних. Дослідження показали, що IL-17 у низькій концентрації поряд з іншими цитокінами також може бути залучений у підтримку імунної привілейованості яєчок та сперматогенез [7]. Збільшена кількість та експресія receptorів до IL-17A може не лише вражати бар'єр кров-яєчко, але і порушувати нормальні сперматогенез та травмувати гермінальні клітини, що обов'язково призведе до азооспермії. Ці дані відкривають нові перспективи лікування чоловічого непліддя як результату запалення яєчок чи інфекції. Зокрема, дефіцитні за IL-17 миші мали знижену антиген-специфічну активацію Т-лімфоцитів і продукцію антитіл в моделях автоімунних та алергічних хвороб. Загалом IL-17 можна назвати цитокіном, необхідним для комунікації між імунними та неімунними клітинами [7].

### Фактор некрозу пухлини $\alpha$

TNF- $\alpha$ , відомий як кахексин або кахектин, є прозапальним цитокіном. Як свідчить його назва, TNF- $\alpha$  активно задіяний у запальних процесах, інгібує онтогенез та реплікацію вірусів, індукуючи апоптоз уражених ними клітин. TNF- $\alpha$  первинно продукується активованими моноцитами та макрофагами у відповідь на запалення

чи інфекцію, а також клітинами Сертолі, сперматоцитами, круглими та видовженими сперматидами у яєчках. Тучні клітини та макрофаги, які знаходяться в інтерстиціумі, є також важливим джерелом TNF- $\alpha$ . Насамперед TNF- $\alpha$  продукується як тип II, інтегрований з мембраною (трансмембраний). І трансмембранна, і розчинна форми TNF- $\alpha$  є біологічно активними і реалізують свої біологічні ефекти за допомогою зв'язування з одним із двох зв'язаних із мембраною TNF- $\alpha$ -рецепторів (TNFR): TNFR1 та TNFR2. TNFR1 виявлений у багатьох тканинах і асоційований із доменом смерті (Fas-асоційований). TNF-асоційований сигнал може спричинити смерть клітини каспазо-залежним шляхом апоптозу, який регулює життя і загибел клітин Сертолі/гермінальних клітин у яєчках. Так, TNF- $\alpha$  відіграє важливу роль у визначені розміру популяції гермінальних клітин в семінофорному епітелії, бо має вплив на апоптоз гермінальних кліти. TNFR2, навпаки, втратив свою здатність зв'язуватися із протеїном-адаптором домену смерті. Він первинно активує шлях транскрипційного нуклеарного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) або шлях JNK (стрес-активованої протеїнкінази). NF- $\kappa$ B підтримує виживання клітин та активує В-лімфоцити. Надмірна активність TNFR2 призводить до формування автоімунних захворювань [30].

TNF- $\alpha$  проявляє протипухлинну дію *in vivo* та *in vitro*; здійснює імунорегуляторний та антивірусний вплив, підтримує нормальну проліферацію клітин та їх диференціацію, бере участь у метаболізмі ліпідів та коагуляції [17].

У яєчках TNF- $\alpha$  є мультифункціональним цитокіном. Він стимулює експресію андрогеного рецептора на клітинах Сертолі; транспорт цинку до гермінальних клітин; рівень лактату, що живить постмейотичні гермінальні клітини; регулює сперміацію. TNF- $\alpha$  є потенційним інгібітором стероїдогенезу клітинами Лейдіга. У яєчках receptor TNFR1 переважно експресований на клітинах Лейдіга, лімфоцитах, макрофагах, клітинах Сертолі та гермінальних клітинах, тоді як TNFR2 виявлений на перитубулярних м'язових клітинах та клітинах Сертолі. Коротко кажучи, біологічні дії TNF- $\alpha$  залежать від: 1) субтипу рецептора; 2) експресії особливого для цього рецептора адаптера; 3) співвідношення між TNFR1 і TNFR2, що визначає запуск того чи іншого шляху. Також TNF- $\alpha$  причетний до активації синтезу матриксної металопротеїнази 9 (MMP-9) клітинами Сертолі та активації про-MMP-9-ферментативного шляху. Останній може бути задіяний у розщепленні колагену на базальній мембрани, що може привести до пошкодження бар'єра кров-яєчко. У цьому полягає ще одна функція TNF- $\alpha$  – стимуляція продукції колагену, індукція продукції інгібітора металопротеїнази 1, що впливає на розщеплення

колагену і приводить до обмеження небажаного протеолізу семінофорного епітелію. TNF- $\alpha$  з іншими цитокінами (особливо TGF- $\beta$ 3) можуть регулювати TJ-функцію (tight junction – туге з'єднання) бар'єра кров-яєчко, яка дозволяє диференційовано пропускати сперматиди через бар'єр, не порушуючи його імунологічну привілейованість [30].

Рівень TNF- $\alpha$  у сім'яній рідині вірогідно корелює з кількістю лейкоцитів та пропорціями їх субпопуляцій в еякуляті, тому може служити індикатором наявності інфекції/запалення чоловічого генітального тракту. Але цієї кореляції не було виявлено в культурі сперматозоїдів пацієнтів із асимптомним перебігом запалення; не існувало асоціації із клінічно важливими параметрами якості сперматозоїдів, включно із здатністю до запліднення [8]. Разом з тим підвищений рівень TNF- $\alpha$  чинить негативний вплив на рухливість сперматозоїдів. Дослідники спостерігали стійку залежність між підвищеним рівнем TNF- $\alpha$  у сім'яній рідині із ступенем пошкодження ДНК/хроматину та зниженою рухливістю сперматозоїдів, а також покращення їх рухливості при інактивації TNF- $\alpha$ . Показана асоціація варіаційності гену, який кодує TNFR1, із концентрацією та рухливістю сперматозоїдів [17].

Існують докази, що TNF- $\alpha$  має не тільки прозапальну активність, але й може відігравати важливу роль у негативній регуляції запальної відповіді. Підвищені рівні TNF- $\alpha$  асоційовані з механізмами, за допомогою яких цитокіни можуть реалізувати антизапальну репаративну функцію в уrogenітальному тракті [21, 27]. Також TNF- $\alpha$  залучений у регуляцію стероїдогенезу, підтримку виживання гермінальних клітин, стимуляцію секреторної функції клітин Сертолі та Лейдіга і посилює дію фолікулостимулюючого гормона. У яєчках рівень TNF- $\alpha$  корелює як із секрецією ними тестостерону, морфологією сперматозоїдів та їх рухливістю, так і з функцією системи Fas-ліганд. Секреція TNF- $\alpha$  відбувається гермінальними клітинами, активованими інтерстиціальними макрофагами, сперматоцитами та сперматидами, що підтверджує участь цього цитокіну в регуляції сперматогенезу. Вплив TNF- $\alpha$  на концентрацію сперматозоїдів проявляється в тому, що він регулює систему Fas-ліганд, інгібує апоптоз гермінальних клітин, нормалізує співвідношення клітини Сертолі/гермінальні клітини. Це дуже важливо для дозрівання гермінальних клітин та нормального сперматогенезу. Врешті, високі рівні TNF- $\alpha$  негативно діють на синтез тестостерону, що дуже важливо для збереження нормального сперматогенезу [17].

#### Трансформуючий фактор росту $\beta$

TGF- $\beta$  зустрічається у трьох варіантах –  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ . Він синтезується макрофагами,

нейтрофілами, тромбоцитами та лімфоцитами. Діє в основному як інгібітор проліферації Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин, знижує синтез багатьох цитокінів, гальмує експресію молекул головного комплексу гістосумісності, продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів. TGF- $\beta$  також є цитокіном. Він інгібує імунну відповідь, тим самим гальмує синтез імуноглобулінів класів М та G [11]. Цитокіни родини TGF- $\beta$  реалізують свої біологічні ефекти насамперед зв'язуванням з рецептором TGF- $\beta$  типу II (T $\beta$ RII), який вимагає присутності рецептора типу I (T $\beta$ RI). Утворюється комплекс TGF- $\beta$ /T $\beta$ RII/T $\beta$ RI виключно для зв'язування TGF- $\beta$ 2 до двох рецепторів разом і в той же час з допоміжним рецептором типу III ( $\beta$ -гліканом). Цей протеїновий комплекс притягує інші адаптери, які опосередковують різні сигнальні шляхи, включно із різними GTP-азами та мітоген-активованими протеїнкіназами (MARK), та регулюють події в клітинах та їх функції при нормальнích та патологічних станах [30]. Також TGF- $\beta$  посилює продукцію IL-1 $\beta$  та IL-6, інгібує проліферацію Т-лімфоцитів, блокує диференціацію Т-хелперів 1-го та 2-го порядків, підтримує диференціацію Т-регуляторно-супресорних лімфоцитів, інгібує дозрівання дендритних клітин [23].

Результати досліджень показали, що цитокіни TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 та тестостерон спільно сприяють транзиту сперматоцитів через бар'єр кров-яєчко, який забезпечує імунологічну привілейованість [29]. TGF- $\beta$ 1 у високій концентрації присутній в епідидимальному епітелії. Зміна його рівня може відобразитися на епітеліальній бар'єрній функції та транспорти іонів. Чоловіча статева система синтезує відносно високий рівень TGF- $\beta$ 1. Останній продукується як в латентній, або неактивній, так і в активній формі. TGF- $\beta$ 1 у сім'яній рідині здійснює імунорегуляторний вплив на жіночий статевий тракт, щоб забезпечити сперматозоїдам виживання та за-пліднюючу здатність [22]. TGF- $\alpha$  та TGF- $\beta$ , які містяться у фолікулярній рідині, відіграють безпосередню і важливу роль у процесі запліднення ссавців [25]. Високі рівні TGF $\beta$ 1 та TGF $\beta$ 2 були виявлені у 100% зразків сім'яної рідини самців свиней, обидва були в активній формі. Концентрації TGF $\beta$ 1 та TGF $\beta$ 2 корелювали із густиною еякуляту [19]. Сигнали TGF- $\beta$  діють на протеїнкіназу h38 MARK, яка може пошкоджувати єдність бар'єра кров-яєчко, адгезію гермінальних клітин або тільки змінювати функцію бар'єра кров-яєчко [30]. Крім цього, TGF- $\beta$ 1 модулює стероїдогенез клітинами Лейдіга та їх проліферацію. У яєчках TGF- $\beta$  регулює різні клітинні процеси, включаючи секреторну функцію клітин Лейдіга та Сертолі, так як і перитубулярних м'язових клітин, розвиток яєчок та сперматогенез. На додаток до цього, відсутність або ак-

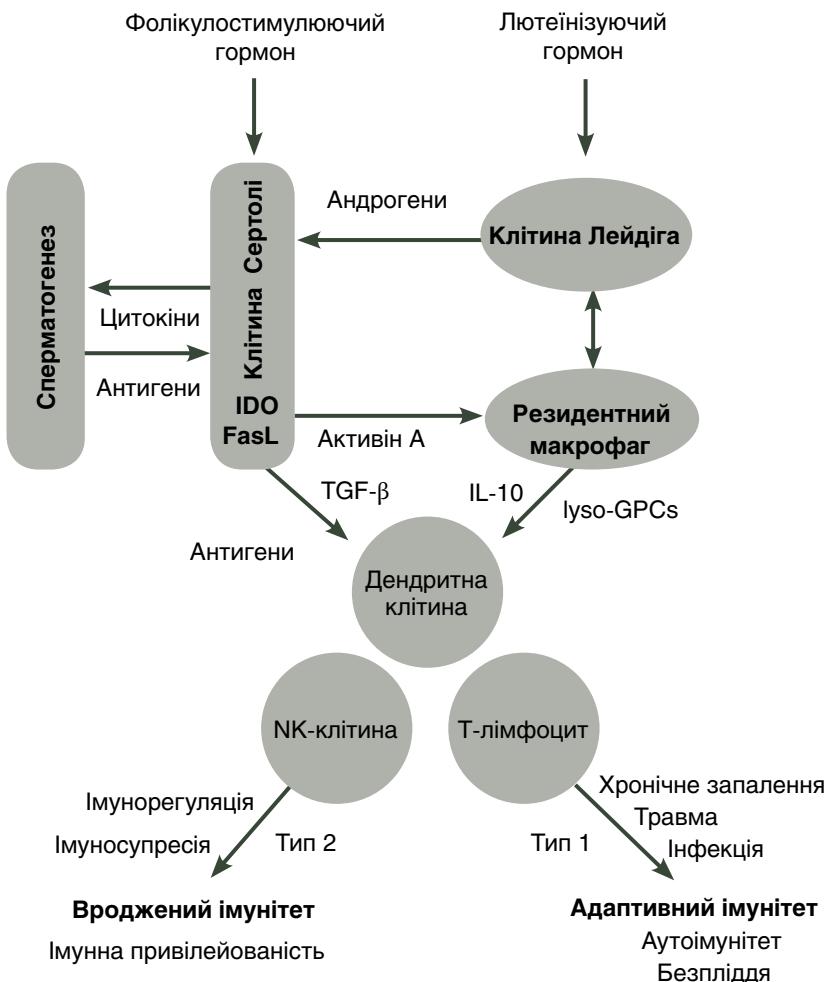
тивна експресія цього фактора впливає на чоловічу репродуктивну функцію. Це підтверджує гіпотезу, що TGF- $\beta$ -сигнальний шлях ретельно координує розвиток яєчка та сперматогенез. За допомогою гістохімічних досліджень показано, що TGF- $\beta$ 1 міститься у вищих концентраціях у пацієнтів із гіперплазією клітин Лейдіга, ніж осіб з нормальнюю морфологією цих клітин [12].

Загалом результати дослідження ефектів цитокінів на функції сперматозоїдів залишаються контроверсійними [10]. Нібито зрозуміло, що адекватний цитокіновий профіль є необхідним для захисту сперматозоїдів і в той же час для попередження інфекції в генітальному тракті. Залучення прозапальних та антизапальних цитокінів у регуляцію чоловічої репродуктивної системи та функцію сперматозоїдів має клінічне значення та вимагає подальшого вивчення [27]. Хоча деякими авторами не було знайдено статистично достовірної різниці у рівнях цитокінів між плідними та неплідними пацієнтами (інфекція придатків, варикоцеле, хронічний епідидиміт, ідіопатична олігоастенооспермія, крипторхізм) в кожній групі. Рівні IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  не показали достатньої кореляції із переліченими хворобами [21]. Тонкощі імунопатологічних механізмів у неплідних яєчках залишаються повністю невивченими. Разом з тим існує багато доказів, що цитокіни задіяні у нормальну репродуктивну фізіологію і локальні чи системні пертурбації цих факторів, спричинені запаленням або інфекцією, можуть негативно впливати на тестикулярну функцію і в результаті викликати непліддя [7] (схема 2).

## Висновки

- Біологічні рідини (сім'яна, фолікулярна) в нормі містять цитокіни. Їхній фізіологічний вплив на репродуктивну функцію чоловіка в значній мірі визначається місцем продукції (периферична кров, сім'яна рідина, тканина яєчка).
- Виявляти асимптоматичне інфекційне запалення в органах чоловічої репродуктивної системи можна за підвищеними рівнями IL-6, TNF- $\alpha$  (бактеріальна інфекція), IL-8 (вірусна інфекція). При цьому прогнозувати зниження чоловічої репродуктивної функції (погіршення якості сперматозоїдів) можна за підвищеними рівнями IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ .
- Для постановки попереднього діагнозу атоїмунного орхіту слід визначити рівні IL-6, IL-1 $\beta$  (несуттєво відрізняються від норми) та IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (значно підвищуються).
- Цитокін TNF- $\alpha$  відіграє особливу роль у функціонуванні чоловічої репродуктивної системи, проявляючи антизапальні регенеруючі властивості.

Схема 2. Локальна імунорегуляція та міжклітинні зв'язки у яєчках, які забезпечують імунну привілейованість [18]

**Література**

- Дранник Г.Н. Цитокины – регуляторы и эффекторы иммунной системы // Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2010. – С. 71-78.
- Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Гаврилюк А.М. Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів (цикл лекцій – частина 1). – Л., 2010. – С. 205-226.
- Agnew K.J., Aura J., Nunez N., Lee Z., Lawier R., Richardson C.E., Culhane J., Hitti J. Effect of Semen on Vaginal Fluid Cytokines and Secretory Leukocyte Protease Inhibitor. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Vol.8, 2008, 4 pages.
- Abu Elheija M., Dyomin V., Ganaiem M., Lunenfink E., Vardy N.S., Huleihel M. Distinct expression of interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-1 receptor antagonist in testicular tissues and cells from human biopsies with normal and abnormal histology. Journal Interferon Cytokine Res. 2011 Apr; 31(4): 401-408.
- 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 Apr-Jun; 47(2): 97-101.
- Cerkiene Z., Eidukaite A., Usoniene A. Follicular Fluid Levels of Interleukin-10 and Interferon-gamma do not Predict Outcome of Assisted reproductive Technologies. American Journal of Reproductive Immunology; 59 (2008): 118-126.
- Duan Y.-G., Yu C.-F., Novak N., Bieber T., Zhu C.-H., Schuppe H.-C., Haidl G., Allam J.-P. Immunodeviation towards a Th 17 immune response associated with testicular damage in azoospermic men. International Journal of Andrology (2011); 34: 536-545.
- Eggert-Kruse W., Kiefer I., Beck C., Demirakca T., Strowitzki T. Role for tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1-beta (IL-1beta) determination in seminal plasma during infertility investigation. Fertil Steril 2007 Apr; 87(4): 810-823.
- Eggert-Kruse W., Neuer A., Clussmann C., Boit R., Geissler W., Rohr G., Strowicki T. Seminal antibodies to human 60kd heat shock protein (HSP 60) in male partners of subfertile couples. Human Reproduction, Vol.17, No 3, pp. 726-735, 2002.
- Friebe K., Bohring C., Skrzypek J., Krause W. Levels of interleukin-6 and interleukin-8 in seminal fluid of men attending an andrological clinic. Andrologia, Vol. 35, 126-129, 2003.

11. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2007, 511 p. (Rozdzial «Cytokiny», 108-152).
12. Gonzalez C.R., Matzkin M.E., Frungieri M.B., Terradas C., Ponzio R., Puigdomenech E., Levalle O., Calandra R.S., Gonzalez-Calvar S.I. Expression of the TGF-beta1 system in human testicular pathologies. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010, 8: 148, 1-11.
13. Jacobo P., Guazzone V.A., Theas M.S., Lustig L. Testicular autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 10 (2011), 201-204.
14. Jacobo P., Perez C., Theas M.S., Guazzone V.A., Lustig L. CD4+ and CD8+ cells producing Th1 and Th17 cytokines are involved in the pathogenesis of autoimmune orchitis. *Reproduction* (2011) 141: 259-258.
15. Jarazo-Dietrich S., Jacobo P., Perez C.V., Guazzone V.A., Lustig L., Theas M.S. Up regulation of nitric oxide synthase-nitric oxide system in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis. *Immunobiology*, 217 (2012): 778-787.
16. Jiwakanon J., Berg M., Persson E., Fossum C., Dalin A.-M. Cytokine expression in the gilt oviduct: Effects of seminal plasma, spermatozoa and extender after insemination. *Annual Reproduction Science*, 119 (2010): 244-257.
17. Lazaros L.A., Xita N.V., Chatzikyriakidou A.L., Kaponis A.I., Grigoriadis N.G., Hatzi E.G., Grigoriadis I.G., Sofikitis N.V., Zikopoulos K.A., Georgiou I.A. Association of TNF $\alpha$ , TNFR1, and TNFR2 Polymorphism With Sperm Concentration and Motility. *Journal of Andrology*, 2012, Vol. 33: 74-80.
18. Mainhardt A., Hedger M.P. Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. *Molecular and Cellular Endocrinology* 335 (2011): 60-68.
19. O'Leary S., Armstrong D.T., Robertson S.A. Transforming growth factor –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in porcine seminal plasma. *Reprod Fertil Dev*. 2011; 23(6): 748-758.
20. Palm F., Walter I., Budik S., Kolodziejek J., Nowotny N., Aurich C. Influence of different semen extenders and seminal plasma on PMN migration and on expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and COX-2 mRNA in the equine endometrium. *Theriogenology*, 70 (2008): 843-851.
21. Papadimas J., Goulis D.G., Sotiriades A., Danilidis M., Fleiva A., Bontis J.N., Tourkantonis A. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in normal/infertile men. *Arch Androl*, 2002 Mar-Apr; 48(2): 107-113.
22. Pierucci-Alves F., Yi S., Schultz B.D. Transforming Growth Factor Beta 1 Induces Tight Junction Disruption and Loss of Transepithelial Resistance Across porcine Vas Deferens Epithelial Cells. *Biology of Reproduction* (2012), 86 (2): 36, 1-8.
23. Rhodes M., Brendemuhl J.H., Hansen P.J. Litter Characteristics of Gilts Artificially Inseminated with Transforming Growth Factor- $\beta$ . *American Journal of Reproductive Immunology*, 56 (2006): 153-156.
24. Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S., Kothari S., Mathur P.P., Agarwal A. Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, Jan 1; 3: 89-95.
25. Sliwa I. Effect of transforming growth factors (TGF alpha and TGF beta) on human sperm chemotactic migration in vitro. *Arch Androl*, 2003 Mar-Apr; 49 (2): 155-159.
26. Terayama H., Naito M., Qu N., Hirai S., Kitaoka M., Ogawa Y., Itoh M. Intratesticular Expression of mRNA of Both Interferon  $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  is significantly Increased in Experimental Autoimmune Orchitis in Mice. *Journal of Reproduction and Development*, 2011, Vol 57, Nj 2: 296-302.
27. Vera O., Vazquez L.A., Munoz M.G. Semen quality and presence of cytokines in seminal fluid of bull ejaculates. *Theriogenology* 60 (2003) 553-558.
28. Wang Y., Wu Z.-W., Zhang L.-F., Wu X.-K., Yi L., Han X.-D. Effects of Ureaplasma urealyticum infection on the male reproductive system in experimental rats. *Andrologia* (2010), 42: 297-301.
29. Wong E.W.P., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y. Regulation of blood-testis barrier dynamics by TGF- $\beta$ 3 is a Cdc42-dependent protein trafficking event. *PNAS*, vol.107, No25, pp. 11399-11404, 2010.
30. Yan Cheng C., Meuk D.D. The Blood-Testis Barrier and Its Implications for Male Contraception. *2012 Pharmacol Rev.*, 94, Vol. 64, No 1: 39-45 (in Part Cytokines).

# Бионорике – 80 лет: фитотерапия на уровне высоких технологий

**В** этом году компания «Бионорика СЕ», занимающая лидирующие позиции в сфере производства фитопрепараторов, отмечает свой 80-летний юбилей с момента основания. В 1933 г. врач Йозеф Попп, использующий в своей практике фитотерапию, собрал и изучил всю имеющуюся на то время соответствующую информацию о лекарственных растениях и не захотел останавливаться на достигнутом. Первое описание активных ингредиентов лекарственных трав, сделанное Поппом, легло в основу современных фитофармацевтических препаратов. Собственно компанией «Бионорика СЕ» стала уже в 50-х годах прошлого века, и тогда работала еще только на национальном рынке.

В последние десятилетия возрождается интерес исследователей, производителей и потребителей к лекарственным препаратам, созданным на основе растительного сырья. По оценкам экспертов ВОЗ, в ближайшие 10 лет доля фитопрепараторов в общих объемах потребления фармацевтической продукции достигнет 60%. Это связано с тем, что более 12% населения Земли страдает аллергией, в значительной степени связанной с применением синтетических лекарственных препаратов. Последние также являются причиной многих других серьезных побочных эффектов (в т.ч. со смертельным исходом), количество которых неуклонно увеличивается. На сегодняшний день около 40% фармацевтической продукции в мире изготавливается из лекарственных растений. К преимуществам использования таких препаратов относят мягкое терапевтическое действие, способность комплексно влиять на различные звенья патологического процесса, низкую токсичность, а также возможность длительного применения в различных возрастных группах. За счет этого фитопрепараторы хорошо переносятся пациентами и имеют высокий комплаенс.

Биологически активные вещества растительной клетки, которые создавались в процессе эволюции, имеют много общего по своей структуре с веществами, образующимися в клетках животных и человека. В связи с этим природные препараты значительно реже вызывают возникновение побочных эффектов.

По данным клинических исследований, частота побочных реакций вследствие приема фитопрепараторов в 5 раз ниже, чем при использовании других фармакологических средств. Число медицинских противопоказаний к применению растительных препаратов также невелико, в связи с чем их можно принимать более длительно.

Активные компоненты растительных лекарственных средств комплексно воздействуют на организм, стимулируя общие и местные защитные механизмы. Поэтому фитопрепараторы эффективны не только для лечения острого заболевания, но и в предотвращении возникновения рецидивов и развития осложнений.

**Наиболее актуальными проблемами фитотерапии являются качество препаратов и обоснованность их назначения согласно принципам доказательной медицины.**

С этими требованиями дело обстоит достаточно сложно не только в Украине, но и во многих странах мира. Лекарственные средства растительного происхождения должны быть стандартизованными, сертифицированными, соответствовать GMP, подвергаться клиническим и доклиническим исследованиям, иметь предсказуемое действие при той или иной патологии (Гарник Т.П., 2004).

Вполне закономерно, что пациент, получив эффект от лечения качественным препаратом на растительной основе, остается удовлетворенным. Это и объясняет высокую приверженность данному методу лечения.

Сегодня прослеживается ряд четких тенденций. Во-первых, врачи, фармацевты и пациенты все чаще отдают предпочтение натуральным фармацевтическим продуктам. Во-вторых, потребность в фитопрепаратах с подтвержденным качеством стремительно возрастает, опережая по темпам роста фармацевтический рынок в целом.

При этом следует понимать, что растительные лекарственные средства — это крайне сложные комплексные структуры, в которых на протяжении миллионов лет эволюционирования постоянно развиваются биологически активные вещества (БАВ). Это объясняется тем, что лекарственные растения вынуждены постоянно

модифицировать свои действующие вещества, поскольку они помогают выжить им самим в меняющейся окружающей среде. Приобретенные в процессе эволюции свойства лекарственных растений (в т.ч. антибактериальное и противовирусное) помогают и человеку.

Нельзя ставить знак равенства между безопасностью и преимуществом растительных экстрактов.

Сегодня фитотерапия — это научно обоснованная, рациональная терапия, а лекарственные средства растительного происхождения являются препаратами выбора при целом ряде заболеваний.

Требования доказательной медицины предполагают строгий научный подход в изучении свойств любых лекарственных средств. Основными аргументами, ограничивающими более широкое внедрение в медицинскую практику фитопрепаратов, являются их более низкая эффективность и отсутствие стандартизованных подходов к стабильности состава по сравнению с химически синтезированными лекарствами.

Основным направлением повышения эффективности растительных препаратов при сохранении высокого уровня безопасности является фитониинг, который представляет собой сбалансированное сочетание принципов официальной фитотерапии (*phyto*) с современными научными разработками (*engineering*). Этот термин был разработан специально для компании «Бионорика СЕ» и зарегистрирован как торговая марка, чтобы всему миру продемонстрировать ее отличие от других производителей. Именно путем фитониинга возможно получение эффективных, безопасных лекарств, а главное — стабильности качества полученных фитопрепаратов, что отличает «Бионорику СЕ» от большинства других фирм.

Практически работа над качеством каждого препарата начинается с подготовки семян лекарственных растений, так как в данном производстве сырье играет основную роль. В отличие от большинства других фирм-производителей, которые 95% сырья получают из дикой природы, специалисты компании «Бионорика СЕ» отслеживают процесс с самого начала. Они разрабатывают собственный сорт, получают собственный семенной материал и затем выращивают сырье, тщательно контролируя процесс (например количество воды, полученное каждым растением во время роста). Ежегодно компания выращивает 200% сырья от общей потребности, т.е. в два раза больше, чем необходимо, чтобы потеря урожая по различным причинам не отразилась на производстве фитопрепаратов. Лекарственные растения выращивают в разных экологически чистых зонах, таких как Герма-

ния (Бавария), Австрия, Испания (Майорка) и др., в которых запрещено размещение вредного для окружающей среды производства. С учетом природно-климатических особенностей местности и благодаря усилинию роли биологических факторов в управлении урожайностью лекарственных культур (подбор и взаимное расположение растений на плантациях с учетом их фитонцидной и инсектицидной активности) специалистам удается получать растительное сырье высокого качества, с однородным спектром активных веществ.

**Таким образом, реализуется основополагающий принцип в производстве фитопрепаратов: достижение высокого качества лекарственных средств возможно лишь при условии высококачественного сырья.**

Перед получением экстрактов все лекарственные растения подвергаются обязательному анализу по показателям микробиологической чистоты, на наличие тяжелых металлов, афлотовсина и пестицидов. Фармацевтическое качество экстрактов обеспечивается селекцией растительного сырья и обработкой только определенных частей растений. Критерии качества сырья, предъявляемые компанией, существенно превосходят требования, предписанные Европейской фармакопеей. Сотрудниками «Бионорики СЕ» разработаны собственные стандарты для растительных компонентов, создана единственная в мире база чистых субстанций лекарственных растений. Растительные компоненты наиболее высокого качества определяют по следующим критериям:

- описательные, например наличие инородных включений;
- фармакологические — наличие в составе лекарственных веществ: флавоноидов, полифенолов, конкретных субстанций.

Эти БАВ сохраняются до выпуска конечного продукта, т.е. стабильны в течение всего срока хранения сырья на складе (до 6 мес). **Лекарственные растения, имеющие стабильный состав действующих веществ, — это ноу-хау компании, которое защищает ее продукцию от подделок.**

При правильной технологии производитель может получить в конечном продукте только те БАВ и в тех пропорциях, которые изначально находились в лекарственных растениях.

Следующий этап — экстракция. Ранее считалось невозможным перевести жидкий экстракт в сухой без потери его лечебных свойств. Использование разработанной специалистами компании вакуумной сушильной установки позволило достичь высокого содержания эфирных масел и флавоноидов в сухом экстракте, а также сохранять термолабильные вещества. Высококачественное сырье помещается в емкости из нержавеющей стали, куда под давлением подаются этиловый спирт и предварительно подготовленная вода, а затем

прессуется. Экстракционные установки дают возможность производить экстракцию многоступенчато, щадяще извлекать из лекарственных растений БАВ в пределах системы непрерывной циркуляции.

Каждая партия экстракта проходит лабораторный контроль и при соответствии его качества требованиям компании поступает на дальнейшую обработку.

Для упаковки твердых лекарственных форм в блистеры и коробки компанией «Бионорика СЕ» совместно с машиностроительной фирмой разработана эксклюзивная линия. Ее производительность уникальна и не имеет аналогов на рынке – 600 блистеров и 350 коробок в минуту.

Таким образом, технология фитониринга, предполагающая строгий контроль всех этапов производства, позволяет получать стандартизованные фитопрепараты с оптимальным содержанием активных компонентов.

Сегодня «Бионорика СЕ» – это транснациональная компания, не имеющая равных в мире по уровню исследований растений с точки зрения доказательной медицины. По предварительным оценочным данным, около 20 тыс. видов лекарственных растений могут быть использованы для производства препаратов, в то время как только 100 – исследованы и применяются для разработки медикаментов. **Именно стандартизованный состав выпускаемых лекарственных средств обуславливает возможность целенаправленного исследования их эффективности и безопасности в соответствии с принципами доказательной медицины.** В этой связи следует отметить, что ежегодно 15% бюджета компании выделяется на проведение научных исследований, чтобы проделать путь от традиционной медицины к медицине доказательной.

В 1979 г. «Бионорика СЕ» стала одной из первых фармацевтических компаний, которая начала испытывать препараты на основе лекарственных растений в исследованиях с контролем, проводимых по двойному слепому методу.

Следует отметить, что научные изыскания приобретают все возрастающую значимость для компании. Наряду с определением профилей БАВ лекарственных растений, необходимых «Бионорике СЕ» для государственной регистрации препаратов и контроля качества, в лабораториях осуществляется разработка новых технологических методов, впоследствии внедряемых в промышленное производство, и исследование содержания в крови активных метаболитов лекарственных средств. Анализ метаболитов позволяет оценить эффективность и безопасность фитопрепаратов. **Производство экстрактов базируется на принципах фитониринга с использованием но-**

**вейшего оборудования и испытанных процессов в соответствии с нормами надлежащей медицинской (GMP) и лабораторной (GLP) практики.**

Важным моментом в философии компании является то, что ее растительные препараты прошли все фармакологические и клинические исследования. На европейских фармацевтических рынках, на которых представлена продукция «Бионорика СЕ», препараты компании официально зарегистрированы как лекарственные средства. В то же время фитопрепараты китайского или индийского производства зарегистрированы в Европе как биологически активные добавки (БАД).

Применение технологии фитониринга позволило компании «Бионорика СЕ» работать на основании международных стандартов и пройти проверку американского сертифицирующего органа – Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA). Именно применение самых современных технологий позволяет решать основные задачи естествознания – изучать, наблюдать природу и брать от нее самое лучшее. Использование высоких технологий в неотъемлемом союзе с природой – вот основополагающий принцип успешности и отличительных качеств компании «Бионорика СЕ» от других производителей. **На сегодняшний день используемые специалистами компании методы селекции, выращивания растений, экстрактации и производства задают мировые стандарты.**

Одним из фитопрепаратов нового поколения, широко применяемым в урологии, является Канефрон Н. Это комбинированный препарат, содержащий специальный экстракт Бионорики СЕ (BNO 1040), в состав которого входят золототысячник (*Centaurium umbellatum*), любисток (*Levisticum officinale*) и розмарин (*Rosmarinus officinale*). Содержащиеся в препарате вещества оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на органы мочевой системы, уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают диуретическим эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют действие антибактериальной терапии (Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., 2007) (табл.).

Широкий спектр действия Канефрана Н обусловлен входящими в его состав эфирными маслами, фенолкарбоновыми кислотами, фталидами и горечами. Например, диуретический эффект препарата достигается сочетанием различных точек приложения его компонентов. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что способствует улучшению кровоснабжения почечного эпителия, а также оказывают влияние на процессы обратного всасывания клетками почечных канальцев. Это проявляется главным образом в уменьшении реабсорбции ионов натрия и соответствующего количества воды. Диуретическое действие фенолкарбоновых кислот

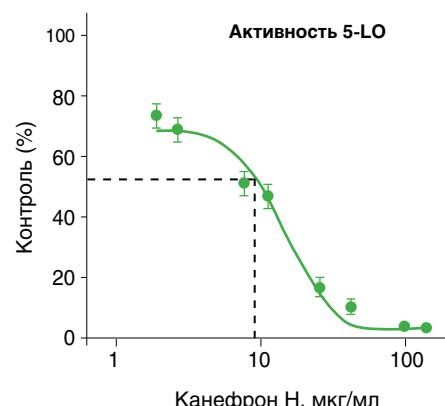
Таблица. Лекарственные растения, входящие в состав Канефрана Н, и спектр их действия  
(Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., 2007)

Активные вещества	Золототысячник ( <i>Centaurium umbellatum</i> )	Любисток ( <i>Levisticum officinale</i> )	Розмарин ( <i>Rosmarinus officinale</i> )
	Действие	Горечи, фенолкарбоновые кислоты	Эфирные масла, фталиды
Мочегонное	+	+	+
Противовоспалительное	+		+
Спазмолитическое	+	+	+
Анти микробное	+	+	+
Сосудорасширяющее	+	+	+
Нефропротективное	+		+

объясняется осмотическим эффектом: при попадании в просвет почечных канальцев они создают высокое осмотическое давление (обратному всасыванию эти вещества не подвергаются), при этом значительно снижается реабсорбция воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект). Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют фталиды (любисток) и розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают фенолкарбоновые кислоты (Амосов А.В., 2000; Калинина С.Н., 1999, 2003).

Противовоспалительный эффект в основном обеспечивается наличием розмариновой кислоты, которая блокирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Как и другие фенольные соединения, розмариновая кислота проявляет антиоксидантное действие и прерывает свободнорадикальные цепные реакции (рис. 1).

Все лекарственные растения, входящие в состав Канефрана Н, содержат вещества, обладающие широким antimикробным спектром действия: фенолкарбоновые кислоты влияют на бактериальный белок; эфирные масла разрушают цитоплазматическую мембрану бактерий и снижают активность аэробного дыхания, что приводит к уменьшению выделения энергии, необходимой для синтеза различных органических соединений; флавоны, флавоноиды и флавонолы способны связываться с белками клеточной стенки и разрушать клеточные мембранны бактерий. Это обеспечивает активность препарата даже при устойчивой к синтетическим средствам микрофлоре. Кроме того, улучшение кровоснабжения почек и лоханок приводит к возрастанию концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче, что повышает эффективность антибактериальной терапии.



*In vitro* Канефрон Н в зависимости от концентрации степени подавлял активность 5-липоксигеназы (5-ЛО) до 100% при концентрации 100 мкг/мл ( $IC_{50} \approx 8$  мкг/мл), а выброс IL-1 $\beta$  – до 96% при концентрации 400 мкг/мл ( $IC_{50} \approx 200$  мкг/мл).

Рис. 1. Ослабление воспалительной реакции под действием препарата Канефрон Н

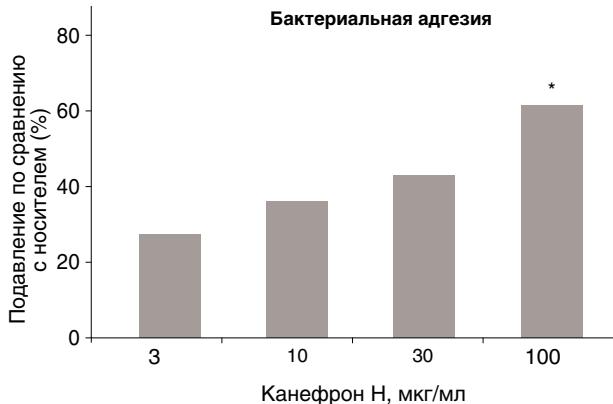
Достоинством Канефрана Н является также сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно ценно при хронических процессах в мочевыводящих путях.

Кроме того, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий. Помимо перечисленных свойств, элиминации бактерий из мочевых путей способствуют следующие факторы:

- биофлавоноиды тормозят бактериальную гиалуронидазу и таким образом ограничивают распространение бактерий в тканях;
- диуретический эффект препятствует адгезии микроорганизмов.

Антиадгезивное действие препарата Канефрон Н на сегодня доказано в исследованиях *in vitro* и *in vivo* (рис. 2) (Кюнсте Г., Бреннес К. и др.). Установлено, что Канефрон Н также усиливает выведение солей мочевой кислоты. Эта сторона действия лишь отчасти связана

с мочегонным эффектом и довольно специфична. Усиление выделения мочевой кислоты препятствует выпадению в мочевыводящих путях кристаллов, росту имеющихся камней и формированию новых. Также было отмечено, что данный препарат нормализует кислотность мочи, если она резко кислая, и поддерживает значение pH в пределах 6,2-6,8, что также предотвращает образование уретральных камней. Кроме того, при его применении ускоряется отхождение мелких конкрементов.



*In vitro* адгезия *E. coli* к клеткам мочевого пузыря подавлялась препаратом в зависимости от концентрации степени до 61% (при концентрации 100 мкг/мл).

Рис. 2. Подавление адгезии уропатогенов к эпителию мочевого пузыря под действием препарата Канефрон Н

Фармакологически доказанное действие Канефиона Н (за счет флавоноидов) на тубулярный аппарат почки уменьшает проницаемость капилляров почек, оказывая тем самым нефропротекторное (антипротеинурическое) действие (Иванов Д.Д., 2005; Семидоцкая Ж.Д., 2012).

В Украине, как и во многих других странах, на фоне возросшего интереса к фитотерапии появилось множество препаратов на растительной основе. В то же время не все они обладают одинаково высокой эффективностью. Было обнаружено, что по составу биологически активных соединений розмариновой кислоты различие в фитопрепаратах иногда составляет не проценты, а разы. Таким образом, это препараты с совершенно разной терапевтической активностью. Значит, чтобы получить одинаковый терапевтический эффект, их дозировка и схема применения должны отличаться. Но на практике такой принцип никогда не применяют. Более того, вследствие использования сырья или посадочного материала из разных стран под одним и тем же названием производятся разные по лечебному воздействию партии одного и того же препарата.

Согласно результатам научных исследований, большое разнообразие сортов и условий произрастания приводит к негомогенности лекарственных


**Bionorica®**

**Запалення нирок?  
Цистит?**

## Канефрон® Н


Канефрон® Н  
Canephron® N

-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
-  потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



Розкриваючи силу рослин

**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012**

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

**Канефрон® Н**  
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисянника 18 мг, кореня лобистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.  
Краплі оральні: 100 г краплі містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисяннику 0,6 г, кореня лобистки 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.  
**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушення функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** без рецепту.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою №60 Р.П. UA/4708/02/01 від 09.08.2011.  
Канефрон® Н краплі оральні 100 мл UA/4708/01/01 від 09.08.2011.

**Джерело:** 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефиона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Краченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.О. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я мужчин, 3(30): 85-90.

**Виробник:** ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.  
Tel.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

растений по содержанию биологически активных веществ. Их уровни в растительном сырье могут разниться в 1,5-4 раза даже при условии произрастания в одной местности (рис. 3). Естественно, это напрямую скажется на эффективности фитопрепарата. Так, согласно исследованиям Е.Л. Комаровой и соавт. (2006), которые определяли содержание розмариновой кислоты в готовой продукции БАД и сырье, для изготовления БАД на основе мелиссы лекарственной и розмарина лекарственного содержание данного ингредиента в сырье может колебаться от 40,98 мг/г до 12,55 мг/г сухого экстракта.

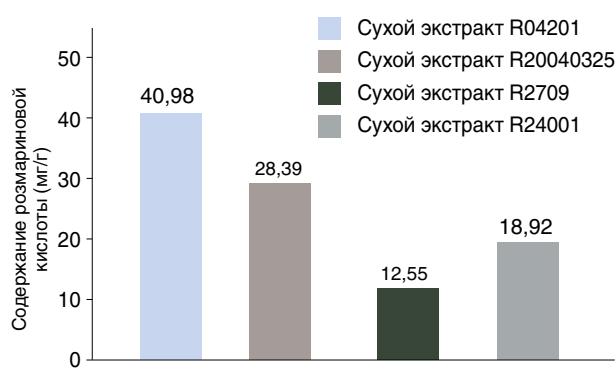


Рис. 3. Пример непостоянства химически активных веществ, а именно розмариновой кислоты, в разных экстрактах розмарина

В исследованиях научного отдела компании «Бионорика СЕ» определяли сравнительную эффективность спазмолитического и противовоспалительного действия Канефрана Н и фитосимиляра (препарата, содержащего такие же биологические виды экстрактов) (рис. 4, 5). Так, по результатам исследования ученые пришли к выводу, что большая эффективность спазмолитического действия и снижение степени активации провоспалительных процессов достигается в 2 раза меньшей концентрацией Канефрана Н относительно препарата сравнения на основе тех же ботанических видов лекарственных растений.

Таким образом, практическая реализация технологии фитониринга и принципа «от качества растительного сырья – к качеству фитопрепарата» обусловливает высокую доказанную эффективность и оптимальный лечебный эффект Канефрана Н. В этой связи аргументы относительно более низкой эффективности фитопрепараторов, обусловленной отсутствием стандартизованных подходов к стабильности состава по сравнению с химически синтезированными лекарствами, теряют свою значимость в отношении лекарственных средств, произведенных компанией «Бионорика СЕ». В конечном итоге доказанная эффективность фитонирингового препарата сопоставима с эталонным синтетическим лекарственным средством при лучшем профиле безопасности. Именно это вы-

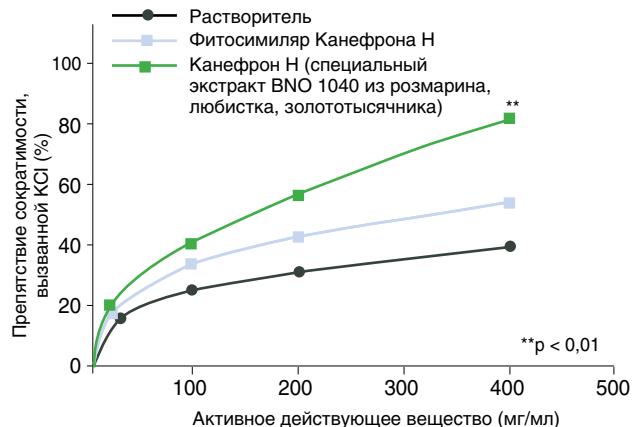


Рис. 4. Превышение спазмолитического действия Канефрана Н на сократимость мочевого пузыря в сравнении с симилиром

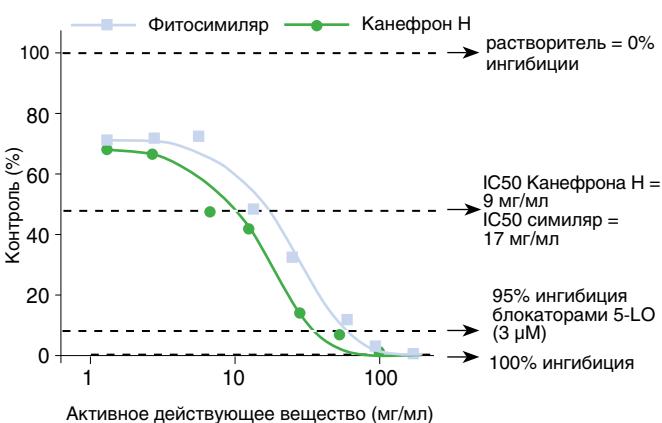


Рис. 5. 50-процентная ингибиция активности 5-ЛО достигается в 2 раза меньшей концентрацией Канефрана Н

годно отличает компанию «Бионорика СЕ» от других производителей фитопрепаратов. Полученный эффект при применении качественного препарата на растительной основе закономерно обуславливает удовлетворенность пациента назначенным лечением, а также формирует у него приверженность к данному методу терапии. Это подтверждается тем, что практикующие врачи, фармацевты и пациенты все чаще отдают предпочтение натуральным фармацевтическим продуктам производства компании «Бионорика СЕ».

Фитопрепараты должны изучаться и входить в стандарты лечения как обязательный компонент комплексной, реабилитационной и профилактической терапии, применяться как при острой, так и при хронических заболеваниях в качестве монотерапии или дополнения к основному лечению. Основными принципами использования фитопрепаратов являются: системность, функциональность, этапность и принцип подбора оптимальных доз (Гарник Т.П., 2004).

По материалам компании «Бионорика СЕ»

Подготовила Мария Арефьева

# Ефективність і безпечність застосування тамсулозину в лікуванні добрякісної гіперплазії передміхурової залози

S. Milicevic, клініка урології, Університетський клінічний центр, м. Баня-Лука, Боснія і Герцеговина

R. Bijelic, Центр здоров'я, м. Баня-Лука, Боснія і Герцеговина

**Д**обрякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – одне з найбільш частих хронічних захворювань у чоловіків, яке призводить до збільшення простати добрякісного генезу, простатичної обструкції і/або виникнення симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ). Поширеність даного захворювання зростає з віком. Так, клінічні прояви ДГПЗ наявні у 3 із 4 чоловіків після 70 років. У 2006 р. близько 115 млн чоловіків віком старше 50 років відмічали симптоми ДГПЗ (Ravish I.R. et al., 2007).

ДГПЗ погіршує якість життя пацієнтів (Calais da Silva F. et al., 1997), зокрема СНСШ чинять негативний вплив на їх повсякденну активність. У хворих спостерігаються розлади сну, неспокій, посилення страху, тривоги перед проведеним лікуванням, особливо хірургічних втручань, сексуальна дисфункція і т.д. (Jacobsen S.J. et al., 1993; Berges R.R. et al., 2001; Sarma A.V. et al., 2002). Завдання терапії ДГПЗ полягає у зменшенні тяжкості СНСШ, зниженні ризику розвитку гострої затримки сечі, що зменшує необхідність у виконанні хірургічного втручання і покращує загальну якість життя хворих. Пацієнтам з легкими та помірними СНСШ рекомендовано медикаментозне лікування з використанням двох груп лікарських засобів –  $\alpha$ -адреноблокаторів та інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктаз. Як правило,  $\alpha$ -адреноблокатори частіше застосовують як препарати першої лінії у пацієнтів з легкими СНСШ або середнього ступеня тяжкості (Oelke M. et al., 2010). Альфа-адренорецептори на гладеньких м'язах шийки сечового міхура і простати є тканинами-мішенями при лікуванні  $\alpha$ -адреноблокаторами. Таким чином, блокування цих адренорецепторів викликає релаксацію гладенької мускулатури, в результаті чого відбувається швидке зменшення СНСШ і підвищення якості життя (McConnell I.D. et al., 2003; Roehrborn C.G., 2006). Існує три типи  $\alpha_1$ -адренорецепторів ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ) і відповідно різні типи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Сьогодні порівняльні характеристики щодо клінічної ефективності і безпечності різних типів

$\alpha_1$ -адреноблокаторів залишаються нез'ясованими (Roehrborn C.G., Schwinn D.A., 2004; Anderson K.E., Gratxke C., 2007). Тамсулозин є уроселективним антагоністом  $\alpha_{1A}/\alpha_{1D}$ -адренорецепторів.

Мета дослідження полягала у вивченні ефективності та безпечності прийому тамсулозину добовою дозою 0,4 мг у пацієнтів із функціональними симптомами ДГПЗ з урахуванням зменшення суб'єктивної симптоматики захворювання, що відображалося у показниках за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS).

## Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 45 пацієнтів із функціональними симптомами добрякісної гіперплазії простати. Середній вік чоловіків становив  $66,3 \pm 5,8$  року. Найстаршому пацієнту було 78, наймолодшому – 53 роки; таким чином, варіаційний інтервал становив 25 років.

Критерієм включення був діагноз ДГПЗ, встановлений на основі клінічної симптоматики, даних анамнезу, фізикального обстеження, кількості балів за шкалою IPSS, індексу якості життя (Quality of Life Index, QLI), рівня простатспецифічного антигену, результатів аналізу сечі та УЗД сечовивідних шляхів для визначення об'єму залишкової сечі після спорожнення. Результати обстеження печінкової, ниркової та серцевої функцій показали відсутність необхідності в хірургічному лікуванні (простатектомії).

Критеріями виключення з дослідження були: наявність в анамнезі простатектомії, гострої затримки сечі та інших розладів з боку нижніх сечових шляхів, таких як рак простати, нейрогенний сечовий міхур, камені в сечовому міхурі, рецидив інфекції сечового тракту, а також серцева, печінкова, ниркова недостатність і деменція. До початку дослідження пацієнти не приймали медикаментів, зокрема агоністів та антагоністів  $\alpha/\beta$ -адренорецепторів, антихолінергічних засобів, антиандрогенів, інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктаз.

Усім учасникам було призначено тамсулозин добовою дозою 0,4 мг протягом 12 тиж. Обстеження чоловікі проходили на 4-му тижні терапії, а також наприкінці дослідження.

При оцінюванні клінічної ефективності тамсулозину були враховані такі параметри, як:

- симптоми подразнення (накопичення) (IPSS-I);
- симптоми обструкції (спорожнення) (IPSS-O);
- сумарний бал за шкалою IPSS (IPSS-T);
- індекс якості життя (QLI);
- побічні ефекти.

Для об'єктивізації типу та тяжкості СНСШ учасники повинні були відповісти на запитання опитувальника Міжнародної системи сумарної оцінки симптомів при захворюваннях передміхурової залози в балах (IPSS-T), які звучали наступним чином. Як часто протягом останнього місяця:

- 1) у вас було відчуття неповного спорожнення сечового міхура після сечовипускання?
- 2) у вас потреба сечовипускання була частіше, ніж через 2 год?
- 3) у вас мало місце переривчасте сечовипускання?
- 4) вам було важко тимчасово утриматися від сечовипускання?
- 5) у вас був слабкий струмінь сечі?
- 6) вам доводилося натужуватися, щоб почати сечовипускання?
- 7) вам доводилося вставати вночі з ліжка для сечовипускання?

Пропонувалися наступні варіанти відповідей на вищезазначені запитання:

- ніколи;
- рідше ніж один раз із п'яти;
- рідше ніж у половині випадків;
- приблизно в половині випадків;
- частіше ніж у половині випадків;
- майже завжди.

Відповіді на перші сім запитань оцінювалися в балах від 0 до 5 залежно від ступеня вираженості симптуму. Таким чином, максимальна кількість балів за симптомами дорівнювала 35. Якщо сума балів становила 0-7, йшлося про слабко виражену симптоматику, 8-19 – про помірну, понад 20 – про виражену симптоматику. При цьому запитання 1; 3; 5 і 6-е були спрямовані на виявлення тяжко-

сті симптомів спорожнення (IPSS-O), а 2, 4, 7 – симптомів накопичення (IPSS-I).

Опитувальник IPSS-T містить також восьме запитання, яке з'ясовує вплив захворювання на якість життя пацієнта (індекс QLI): «Як ви ставитеся до того, що вам би довелося мати наявні проблеми з сечовипусканням до кінця життя?» Варіанти відповіді такі:

- 0 – прекрасно;
- 1 – добре;
- 2 – задовільно;
- 3 – змішані відчуття;
- 4 – незадовільно;
- 5 – погано;
- 6 – дуже погано.

Таким чином, максимальна кількість балів за відповідь на восьме запитання дорівнювала 6.

Отримані результати підлягали статистичному аналізу з використанням індуктивної (t-тесту) та описової (середнє арифметичне і стандартне відхилення) статистики при рівні достовірності  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Ефективність тамсулозину у пацієнтів із СНСШ/ДГПЗ оцінювали за допомогою шкали IPSS-T на початку дослідження, а також під час оглядів на 4-му і 12-му тижні терапії (табл. 1, 2).

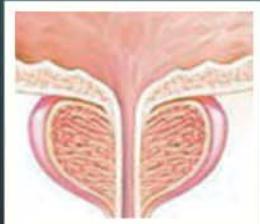
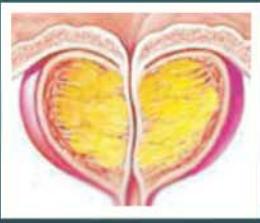
При ініціації лікування тамсулозином сумарна кількість балів за шкалою IPSS-T становила 24,95, проте після 4 і 12 тиж терапії цей показник знизився до 16,09 і 11,2 бала відповідно. Тяжкість симптоматики за балами шкали IPSS-T зменшилася більше ніж на третину (35,51%) після 4 тиж прийому тамсулозину та наполовину (55,11%) – після 12 тиж. У таблицях показано статистично істотні відмінності між початковою кількістю балів за шкалою IPSS і їх значенням після двох оглядів ( $p < 0,05$ ).

Відмічено статистично значущу різницю між показниками симптомів за шкалами IPSS-I та IPSS-O на початку дослідження та після двох оглядів на фоні призначеного лікування ( $p < 0,05$ ). До прийому тамсулозину середня кількість балів для симптомів подразнення становила 3,25, для симптомів обструкції – 3,82. Через 4 і 12 тиж терапії кількість

**Таблиця 1. Ефективність тамсулозину, підтверджена результатами анкетування за шкалою IPSS-T**

Змінна (середнє арифметичне, стандартне відхилення)	Перше обстеження	Друге обстеження (після 4 тиж)	Третьє обстеження (після 12 тиж)
Питання № 1	$3,88 \pm 1,1$	$2,58 \pm 1,23$	$1,64 \pm 0,96$
Питання № 2	$3,38 \pm 1,26$	$2,02 \pm 0,99$	$1,33 \pm 0,88$
Питання № 3	$3,60 \pm 1,01$	$2,37 \pm 1,07$	$1,64 \pm 1,07$
Питання № 4	$2,80 \pm 1,32$	$1,77 \pm 1,14$	$1,31 \pm 0,92$
Питання № 5	$4,16 \pm 0,93$	$2,42 \pm 1,17$	$1,95 \pm 1,11$
Питання № 6	$3,66 \pm 1,15$	$2,27 \pm 1,25$	$1,40 \pm 0,92$
Питання № 7	$3,57 \pm 1,19$	$2,67 \pm 1,15$	$1,93 \pm 1,03$

# Тамсулид



Одна капсула содержит тамсулозина гидрохлорида – 0,4мг

ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ  
НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



- Доказанная биоэквивалентность\*
- Капсулы с модифицированным высвобождением
- Европейское сырье
- Доступная цена
- 1 капсула в день

\*Quinta-analytica s.r.o. (Czech Republic, 2004)

Информация о лекарственном препарате для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Тамсулид. Р.С. М3 № UA/12246/01/01 от 23.05.12. Капсулы с модифицированным высвобождением. В капсуле содержатся пеллеты. **Состав:** 1 капсула содержит тамсулозина гидрохлорида, в пересчете на безводное вещество 0,4 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые в урологии. Код ATC G04C A02. **Фармакологические свойства.** Механизм действия тамсулозина обусловлен селективным конкурентным связыванием с постсинаптическими α1-адренорецепторами, в частности с подтипами α1A и α1D, что приводит к снижению тонауса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению выделения мочи. **Показания.** Лечение функциональных нарушений со стороны нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии простаты. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тамсулозина гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ; ортостатическая гипотензия в анамнезе; выраженная печеночная недостаточность. **Побочные реакции.** Нервная система: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморок. Сердечно-сосудистая система: нечасто – тахикардия, ортостатическая гипотензия, ощущение сердцебиения. Респираторные нарушения: нечасто – ринит. Пищеварительный тракт: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота. Кожа и подкожная клетчатка: нечасто – зуд, сыпь, крапивница; редко – ангионевротический отек. Другие: нечасто – нарушение эякуляции (ретроградная эякуляция), астения; очень редко – прямиком. **Категория отпуска.** По рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 капсул в блистере. По 3 блистера в пачке. **Полная информация о лекарственном средстве – в инструкции для медицинского применения.**

БХФЗ

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ПАО НПЦ «БОРЩАГОВСКИЙ ХФЗ»  
03680, УКРАИНА, Г.КИЕВ, УЛ. МИРА, 17, ТЕЛ.: (044) 205-41-23

[www.bhfz.com.ua](http://www.bhfz.com.ua)

**Таблиця 2. Зміна показників за шкалою IPSS-T на фоні прийому тамсулозину**

Обстеження	IPSS-T	Різниця	Різниця, %
Перше	24,95 ± 6,04		
Друге (на 4-му тижні терапії)	16,09 ± 6,18	-8,86	-35,51
Третє (наприкінці дослідження)	11,2 ± 4,16	-13,75	-55,11

балів для симптомів подразнення зменшилася до 2,16 і 1,53; для симптомів обструкції – до 2,41 і 1,66 відповідно. Також розраховувалася сумарна середня кількість балів для обох типів симптомів. Для симптомів обструкції до лікування цей показник становив 15,2 бала, після 4 тиж прийому тамсулозину він знизився до 9,64, після 12 тиж – до 6,63 бала. Для симптомів подразнення спостерігалася аналогічна позитивна тенденція щодо зменшення кількості балів за шкалою IPSS-I – 9,75; 6,45 і 4,57 бала відповідно.

Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою визначення індексу QLI (восьме запитання у шкалі IPSS). Індекс QLI на початку дослідження становив 4,49 бала, проте вже після 4 тиж прийому тамсулозину він знизився до 2,49, після 12 тиж – до 1,40 бала, що вказувало на покращення стану на 44,54% після 4 тиж і на 68,82% після 12 тиж лікування данным препаратом. Відмічалася статистично значуща різниця між значеннями індексу QLI до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

Побічні ефекти спостерігалися у трьох (6,66%) обстежуваних: один (2,22%) чоловік скаржувався на порушення еякуляції, двоє (4,44%) – на запаморочення і головний біль, викликані вазодилатуючою дією препарату. Такі побічні дії були легкими і не потребували переривання лікування або виключення пацієнтів з дослідження.

Протягом багатьох десятиліть антагоністи  $\alpha_1$ -адренорецепторів, які сприяють релаксації шийки сечового міхура і гладеньких м'язів передміхурової залози з подальшим зменшенням субвезикальної обструкції і збільшенням потоку сечі, є препаратами, які найбільш часто призначають при лікуванні ДГПЗ (Nordling J., Hald T., 1997). Висока частота побічних ефектів, у першу чергу ортостатичної гіпотензії, була, як правило, пов'язана з прийомом 1-го покоління антагоністів  $\alpha_1/\alpha_2$ -адренорецепторів, зокрема феноксибензаміну, при застосуванні якого часто доводилося припиняти терапію (Kirby R.S. et al., 1987). Надалі цій категорії пацієнтів почали рекомендувати селективні антагоністи  $\alpha_1$ -адренорецепторів короткої дії, такі як празозин і альфузозин, потім – уроселективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори тривалої дії (Lepor H. et al., 1992). Виникнення такого побічного ефекту, як тяжка гіпотензія, зазвичай пов'язане з прийомом празозину, теразозину, доксазозину і альфузозину (Roehrborn C.G. et al., 1995). Хоча цей побічний ефект може бути зменшений шляхом титруван-

ня дози, приблизно 10% пацієнтів вирішують все ж таки відмовитися від лікування даним препаратом (Yamada S. et al., 1994).

В останніх фармакологічних дослідженнях виявили три підтипи  $\alpha_1$ -адренорецепторів –  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  і  $\alpha_{1D}$ . Підтип  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторів у найвищій концентрації представлений в передміхурової залозі і є основним регулятором тонусу її гладеньких м'язів. Підтип  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторів превалює у гладенькій мускулатурі великих артерій,  $\alpha_{1D}$ -адренорецептори – у детрузорі. Отже, лікарські засоби з високою афінністю до  $\alpha_1$ -адренорецепторів є уроселективними антагоністами  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Так, тамсулозин є новим уроселективним антагоністом  $\alpha_{1A}/\alpha_{1D}$ -адренорецепторів. Результати досліджень свідчать, що спорідненість тамсулозину до  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторів у 38 разів вища порівняно з  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторами. Саме цим пояснюється значно менше числа побічних ефектів тамсулозину, пов'язаних з вазодилатуючою дією препарату.

Сьогодні результати більшості клінічних досліджень свідчать про високу ефективність тамсулозину щодо нівелювання симптомів накопичення та спорожнення при ДГПЗ. У дослідженні U. Osamu et al. (2008) встановлено, що до лікування цим препаратом загальна кількість балів за шкалою IPSS становила 18,9, тоді як після 2 тиж його прийому цей показник знизився до 11,5, а після 6-8 тиж – до 9,2 бала ( $p < 0,0001$ ). Крім того, у чоловіків на фоні даної терапії також покращилася якість життя. Прийом тамсулозину сприяв статистично значущому зниженню частоти денного сечовипускання (з 3,5 до 2,0 бала) і ноктурії (з 3,4 до 1,7 бала). При симптомах обструкції у пацієнтів відзначалося значне покращення потоку сечі (з 3,2 до 1,4 бала).

Щодо побічних ефектів при застосуванні антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів у дослідженні B. Djavan et al. (2004) було визначено, що запаморочення набагато частіше виникає при терапії СНСШ альфузозином і теразозином, ніж тамсулозином. Крім того, кількість випадків синкопе і гіпотензії була однаковою для тамсулозину і альфузозину. Переривання лікування у зв'язку з вазодилатуючим ефектом було більш характерним для хворих, які приймали теразозин порівняно з тамсулозином.

## Висновки

Внаслідок лікування тамсулозином протягом 12 тиж у більшості пацієнтів зменшилася вираженість усіх СНСШ. Клінічна відповідь значно покращилася після більш тривалого курсу прийому препарату. При цьому побічні ефекти виникали нечасто, були легкими і не вимагали переривання терапії.

Огляд підготувала Марина Малей  
*Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia, Med Arh. 2012; 66 (3): 173-176*

# Аллергические заболевания половых органов\*

С.В. Зайков, д.мед.н., профессор Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Ю.В. Полищук, поликлиника управления МВД Украины в Винницкой области

**А**ллергические заболевания половых органов (АЗПО), по сравнению с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом, относятся к значительно более редким и плохо диагностируемым состояниям в allergологии. В литературе [15] данная группа заболеваний получила также название «генитальная аллергия»; она включает в себя разнообразные клинические проявления аллергических реакций в области половых органов.

Описано множество аллергенов, способных вызывать аллергическую реакцию кожи и слизистых оболочек половых органов при непосредственном контакте с ними или при попадании аллергенов в организм пероральным или парентеральным путями. При этом аллергические реакции, согласно классификации Р.Г.Н. Гелл и Р.Р.А. Коомбс (1964), могут протекать по немедленному, иммунокомплексному, замедленному или смешанному типам, что также усложняет своевременную диагностику этой группы аллергических заболеваний [15]. В связи с этим в литературе отсутствуют данные о реальной распространенности АЗПО, но даже периодические публикации свидетельствуют о достаточно высокой заболеваемости. Пациенты с АЗПО нередко длительное время лечатся у гинеколога, уролога, дерматолога, что способствует усугублению тяжести течения аллергопатологии, ее хронизации, развитию осложнений и пр. В связи с этим в рамках данной статьи мы хотим остановиться на особенностях этиологии, клинического течения, диагностики, лечения и профилактики АЗПО, что, на наш взгляд, может быть интересным для врачей различных специальностей.

## Классификация АЗПО

Общепринятой классификации АЗПО не существует. Так, С. Sonnex [15] предлагает подразделять АЗПО по этиологическому принципу на связанные и не связанные сексуальными контактами.

*К факторам риска развития АЗПО, связанных с сексуальными контактами, он относит семенную жидкость, спермициды, латекс, лубриканты, косметику, лосьоны для тела, антиперспиранты, особенно содержащие полиэтиленгликоль, топические и пероральные лекарственные средства (пенициллин и другие антибиотики, бензоилпероксид, винblastин, тиоридазин), в т.ч. и те, которыми пользуется сексуальный партнер, некоторые пищевые продукты, компоненты которых попадают в семенную жидкость, физическую нагрузку для пациентов с физической крапивницей, бутила нитрат.*

*К факторам развития АЗПО, не связанных с сексуальными контактами, автор причисляет топические лекарственные средства (этидиамин, фрамицетин, неомицин, клобетазола пропионат, аминогликозиды, хлорокрезол, лидокаин, бензокаин, миконазол, эконазол, тиоконазол, клотrimазол, бензиловый спирт, клиндамицин, ацикловир) для лечения гинекологической патологии, женские гигиенические спреи, косметические и моющие средства для интимной гигиены, гигиенические прокладки и салфетки, обработанные ацетилацетонатом, коричным спиртом или альдегидом, мочу, аллергены грибов рода *Candida*. Большинство же других авторов [6, 9-11, 13] предлагают классифицировать АЗПО по их локализации, что удобнее для практического использования. В связи с этим ниже мы приведем данные о наиболее распространенных АЗПО у мужчин и женщин, а также о латексной и посткоитальной аллергии, которые могут развиваться у обоих полов.*

## АЗПО у мужчин

К наиболее частым формам генитальной аллергии у мужчин относятся аллергический контактный баланопостит (рис. 1) и баланит (рис. 2), которые проявляются в виде поражения головки полового члена и крайней плоти. При воздействии аллергена на кожу мошонки, промежности, бедер аллергические высыпания могут появляться и

\*Статья впервые опубликована в журнале «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2011, № 1.



Рис. 1. Аллергический контактный баланопостит



Рис. 2. Аллергический баланит

там. Для данных заболеваний характерны наличие зуда, жжения, отечности и гиперемии кожи и слизистых оболочек, высыпания в виде пятен, волдырей, поверхностных эрозий. Клинические симптомы возникают после контакта с аллергеном, часто при использовании латексных презервативов (латексная аллергия), антисептиков, местных противозачаточных средств со спермицидными свойствами, например, содержащих ноноксинол-9, бензокайн, гексилрезорцинол, хлорид бензалкония, хлорамин, хинин и ароматические добавки. Встречаются случаи локализованной на половых органах аллергической реакции при приеме аллергена перорально (например сульфаниламидов, других антибактериальных препаратов, витаминов, вакцин). Признаки баланопоститов разнообразны, и во многих случаях помимо патологических изменений головки полового члена и крайней плоти отмечаются уретральные симптомы, изменения со стороны периферических лимфатических узлов, патология суставов, высыпания на других участках тела, реже – признаки аллергического ринита и конъюнктивита. При этом также нередко возникает отек крайней плоти, который приводит к фимозу.

**Фиксированная эритема** (рис. 3) головки полового члена также является классическим примером аллергической реакции в области половых органов на пероральное или парентеральное введение ряда лекарственных препаратов (чаще сульфаниламидов). Фиксированная эритема характеризуется появлением стойкого безболезненного пятна с четкими границами темно-красного цвета и, как правило, самопроизвольно исчезает через несколько недель.

**Аллергический контактный уретрит** (воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала) может возникать как у мужчин, так и у женщин. Его клиническая картина сходна с таковой при



Рис. 3. Фиксированная эритема головки полового члена

уретритех инфекционной этиологии. Существенным отличием является самопроизвольное исчезновение симптомов через некоторое время после прекращения контакта с аллергеном. Развитие аллергического контактного уретрита чаще связано с местным (внутриуретральным) применением лекарственных препаратов для экстренной профилактики инфекционных заболеваний половых органов. Клиническими симптомами уретрита являются зуд, жжение, боль и резь при мочеиспускании, а также выделения из уретры. У мужчин часто наблюдается раздражение, покраснение и слипание губок мочеиспускательного канала. Вышеуказанные симптомы вначале могут быть умеренными, но при поздней диагностике заболевания процесс может распространиться на другие половые органы. Симптомы уретрита у мужчин, в силу анатомических особенностей (более длинная и узкая уретра), выражены интенсивнее, чем у женщин.

#### АЗПО у женщин

Аллергический контактный *вульвит* (реже – *вульвовагинит*) (рис. 4) – наиболее частое проявление генитальной аллергии у женщин [13]. В его основе лежит развитие аллергического воспаления в области наружных женских половых органов и влагалища. Обычно заболевание возникает при применении вагинальных суппозиториев, кремов, таблеток, назначенных с терапевтической целью или для предупреждения беременности [13]. Наиболее часто аллергические реакции связаны с использованием вагинальных контрацептивов, содержащих ноноксинол-9, препараты йода (поливинилпирролидон йод), а также косметики, лосьонов для тела, антиперспирантов, средств интимной гигиены, особенно содержащих пропиленгликоль [7, 15]. Нередко аллергический вульвовагинит сочетается с грибковым (чаще кандидозным) поражением, так как дрожжеподобные грибы являются сильными аллергенами, способными самостоятельно вызывать развитие фунгальной аллергии соответствующей локализации. В острый период аллергического контактного вульвовагинита у пациенток отмечаются зуд, жжение, обильные выделения, покраснение и отек малых и больших половых губ, болезненность после мочеиспускания вследствие раздражения воспаленных тканей мочи. Диагноз ставят на основании жалоб больной, изменений со стороны вульвы, обнаруженных при осмотре, и отрицательных результатов бактериологического исследования выделений из влагалища.



Рис. 4. Аллергический контактный вульвовагинит

## Латексная аллергия в области половых органов

В последние годы в литературе все чаще появляются сообщения о значительной распространенности латексной аллергии, которая по темпам роста приобрела характер эпидемии. Латексной аллергией называется аллергическое заболевание, развитие которого обусловлено сенсибилизацией к латексу, представляющему собой естественный каучук, получаемый из млечного сока каучукового дерева (*Hevea Brasiliensis*) и широко используемый в производстве резиновых изделий бытового, медицинского и технического назначения. К группам повышенного риска развития латексной аллергии в области половых органов относятся мужчины и женщины, которые используют латексные презервативы как противозачаточное средство, а также пациенты гинекологического и урологического профиля. Необходимо также иметь в виду, что в качестве аллергенов при использовании презервативов могут выступать и спермициды, входящие в их состав.

Аллергические реакции на протеины латекса и другие компоненты резиновых изделий (например тиурам) могут протекать по немедленному и замедленному типу в виде аллергического контактного баланита, баланопостита, вульвита, вульвовагинита [15]. Большинство клинических проявлений (реакция гиперчувствительности IV типа) латексной аллергии выражены умеренно и локализуются в области полового члена или вульвы. Другими симптомами могут быть зуд, отек кожи, слизистых оболочек и подкожной жировой клетчатки, также возможны абдоминальные симптомы (спазм, тошнота, рвота, диарея), редко – развитие анафилактического шока. Симптомы латексной аллергии у сенсибилизованных лиц развиваются обычно в течение 24–48 ч после контакта с данным аллергеном. Однако изредка может отмечаться развитие реакции гиперчувствительности I (анафилактического) типа с возникновением вышеуказанных симптомов, но в значительно более короткие сроки.

В диагностике этого вида аллергии помогают данные аллергологического анамнеза, позитивные результаты кожной пробы с латексными аллергенами или выявление специфических антител класса IgE в сыворотке крови. Женщинам и мужчинам с гиперчувствительностью к аллергенам латекса рекомендуется использование полиуретановых презервативов.

## Посткоитальная аллергия

В ряде случаев отмечается развитие аллергических вульвовагинитов и баланопоститов непосредственно после полового акта, что получило в литературе название посткоитальной аллергии [10]. Впервые она была описана в 1958 г. Specken у 65-летней женщины, у которой после полового акта возникла генерализованная крапивница и бронхоспазм. В дальнейшем было

опубликовано достаточно много сообщений [6, 8, 9, 11, 12, 14] о развитии аллергических реакций на сперму, что, вероятно, обусловлено общим увеличением числа аллергических заболеваний, а также улучшением их диагностики, в т.ч. и аллергических заболеваний генитальной сферы.

Посткоитальная аллергия чаще регистрируется среди женщин, но, вероятно, гиперчувствительность к аллергенам семенной жидкости может возникать и у гомосексуалистов, хотя в литературе данные о том, как реагирует организм мужчины на чужеродную сперму, пока отсутствуют. В последнее время для обозначения аллергической реакции на сперму используют также термин «*Burning Semen Syndrome*» – синдром «жгучей спермы», проявляющийся выраженным жжением во влагалище после попадания в него семенной жидкости. По данным Джонсона Берстейна из университета Цинциннати в США, из тысячи пациенток с различными формами аллергических заболеваний каждая восьмая страдает посткоитальной аллергией.

Согласно наблюдениям канадских аллергологов, каждая третья женщина, испытывающая болезненные ощущения в области половых органов, может иметь аллергическую реакцию на аллергены спермы.

Чаще посткоитальная аллергия отмечается у молодых женщин, хотя описаны случаи ее развития и в постменопаузальный период [15].

Предполагаемыми аллергенами при посткоитальной аллергии являются гликопротеиды с молекулярной массой от 12 до 75 тыс. дальтон, содержащиеся в секрете предстательной железы и семенных пузырьков, который при половом акте смешивается со спермой [10, 15]. Это подтверждается и тем, что вазэктомия у постоянного полового партнера не приводит к исчезновению аллергической реакции. К факторам, способствующим развитию посткоитальной аллергии, относится отягощенный личный и семейный аллергологический анамнез, в т.ч. и наследственная форма аллергии на сперму (*familial allergic seminal vulvovaginitis*), поскольку описаны случаи вагинальной аллергии на сперму у матерей и их дочерей [6, 10]. К другим триггерам относятся лигатура маточных труб, удаление матки, применение внутриматочных спиралей, вагинальных суппозиториев со спермицидным действием, беременность, использование женщинами средств интимной гигиены, лубрикантов, наличие вирусных, бактериальных и грибковых поражений половых органов и пр. Таким образом, у женщин наиболее частой причиной посткоитальной аллергии является гиперчувствительная реакция на антигены предстательной железы, находящиеся в сперме, а у мужчин – реакция на кислую среду влагалища.

Следует также учитывать, что в ряде случаев у пациентов развивается сенсибилизация одновременно к аллергенам спермы и латекса, причем нередко – с развитием гиперчувствительности немедленного и замедленного типа [7, 8, 11].

Аллергическая реакция при посткоитальной аллергии протекает, как правило, по немедленному типу и характеризуется развитием гиперемии, жжения, зуда вульвы, влагалища, головки полового члена через несколько минут или часов после полового акта [9]. Наиболее частыми проявлениями данного вида аллергического заболевания является жжение и зуд во влагалище, наступающие в течение от нескольких минут до 24 ч после полового акта и продолжающиеся до 2-3 сут [6]. Реже отмечаются явления аллергического вульвовагинита с отеком малых и больших половых губ, перианальной области с выраженным жжением и зудом, образованием везикул, лихенификацией и развитием контактного дерматита вульвы, генерализованной экземы [8, 9, 11]. Еще реже возникают генерализованные формы заболевания в виде крапивницы, носовых и глазных симптомов, отека горлани, бронхоспазма, лихорадки, артрита, боли внизу живота, рвоты, диареи, нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипотензии и анафилактического шока [10, 15]. В этих ситуациях у пациентов регистрируются реакции гиперчувствительности смешанного типа. Несмотря на то что острые системные реакции на аллергены спермы достаточно редки, они могут быть опасными для жизни пациентов.

Следует отметить, что симптомы посткоитальной аллергии могут появляться как через несколько месяцев, так и через много лет после начала половой жизни, а также после первого полового акта с одним или разными партнерами. Кроме того, необходимо иметь в виду, что иммунопатологические процессы, лежащие в основе развития посткоитальной аллергии, могут в последующем вызывать бесплодие, поскольку продукируемые при этом антитела уничтожают или повреждают клетки спермы.

### Диагностика АЗПО

Диагностика АЗПО основана на учете анамнестических данных, результатах физикального обследования с обязательными консультациями гинеколога и уролога, а также на результатах кожных проб (прик-тест, патч-тест) и лабораторных методов исследования с предполагаемыми аллергенами [13]. При сборе анамнеза необходимо учитывать личный и семейный анамнез в отношении кожных, аллергических, гинекологических и урологических заболеваний, вли-

яние косметических, лекарственных, противозачаточных средств, а также средств интимной гигиены, спреев, лубрикантов, антиперспирантов, половых контактов, урологических и гинекологических манипуляций на возникновение симптомов генитальной аллергии. При проведении физикального обследования кроме диагностики генитальной аллергии следует определить ее распространность и локализацию, выяснить характер и причины поражения кожи и слизистых оболочек половых органов, наличие признаков сопутствующих аллергических заболеваний.

Однако окончательный диагноз АЗПО должен устанавливаться только после доказанной связи клинических симптомов с причинно-значимыми аллергенами. С этой целью пациентам проводится кожное и лабораторное тестирование с предполагаемыми аллергенами.

При развитии гиперчувствительных реакций анафилактического типа проводится прик-тест с аллергенами, а из лабораторных методов исследования отдают предпочтение радиоаллергосорбентному тесту (RAST) или иммуноферментному анализу (ИФА). При преобладании гиперчувствительности замедленного типа показано проведение аппликационного теста (патч-теста) с аллергенами и хемилюминесцентный анализ.

Информативность патч-теста на слизистых оболочках в диагностике АЗПО ниже, чем аналогичного тестирования на коже [15].

Кроме того, использование теста с аллергенами на поверхности слизистых оболочек половых органов сложнее осуществить технически. Не потеряли своего диагностического значения при аллергических реакциях замедленного типа также реакции бластной трансформации лимфоцитов и ингибции миграции лейкоцитов с соответствующими аллергенами. С целью диагностики АЗПО у женщин возможно проведение вульварного или вагинального провокационного теста с предполагаемыми аллергенами с последующим колпоскопическим исследованием состояния эпителия половых органов. Следует также отметить, что сложности специфической диагностики АЗПО во многом обусловлены отсутствием стандартного для данной патологии набора аллергенов для проведения кожного и лабораторного тестирования.

Особое внимание следует уделить диагностике латексной и посткоитальной аллергии. Так, диагностика латексной аллергии основана на проведении ряда обязательных и вспомогательных исследований.

**К обязательным методам относят:**

- сбор аллергологического анамнеза (установление связи между началом заболевания и его манифестацией с применением предметов из латекса; работа в области медицины или резиновой промышленности; частые диагностические и оперативные вмешательства; отягощенная по атопии наследственность; время возникновения реакций, сочетание их с другими аллергическими заболеваниями; развитие аллергических реакций при употреблении продуктов питания, способных вызывать перекрестные аллергические реакции с латексом, и пр.);
- осмотр аллерголога;
- кожное тестирование: прик-тест с латексным аллергеном и/или патч-тест с фрагментом латексной перчатки;
- тест специфического высвобождения гистамина из базофилов крови.

**К дополнительным методам исследования относят:**

- бронхиальный и/или назальный провокационный тест с пудрой из латексных перчаток;
- определение уровня общего IgE;
- определение уровня латекс-специфических IgE-антител;
- исследование функции внешнего дыхания.

Уже на основании данных аллергологического анамнеза можно с высокой степенью вероятности заподозрить наличие латексной аллергии, однако ее специфическая диагностика проводится с помощью тестов *in vivo* и *in vitro* с латексным аллергеном. К диагностическим тестам *in vivo* относят кожное тестирование с латексным аллергеном. Этот метод диагностики особенно информативен при латексной аллергии, обусловленной реакциями IgE-зависимого типа, хотя его информативность достаточно высока и при аллергическом контактном дерматите, развитие которого происходит по замедленному типу. В первом случае кожное тестирование осуществляется при помощи прик-теста, а во втором — с помощью патч-теста или перчаточной пробы [15].

Прик-тест с латексным аллергеном [1, 3-5] является высокочувствительным (до 100%) и специфичным (до 90%) методом диагностики латексной аллергии IgE-опосредованного типа и по своей информативности превышает RAST.

Перчаточный тест заключается в контролльном ношении латексных перчаток в течение 1 ч и более до появления симптомов раздражения на коже, местных и системных аллергических реакций [1, 3-5]. Наряду с перчаточным тестом рекомендуется также проведение патч-теста с нанесением лоскута латексной резины, который изготовлен из изделия, вызвавшего аллергическую реакцию, на кожу предплечья пациента площадью 1 см<sup>2</sup>. Последние два теста проводятся при латексной аллергии, развившейся преимущественно по замедленному

типу. Тесты *in vitro* направлены на выявление сывороточного IgE к латексным аллергенам, а также на определение гистамина, высвобожденного из базофилов цельной крови под воздействием латексного аллергена [1, 3-5]. Латекс-специфический IgE определяется с помощью RAST, ИФА (ELISA), реже — иммуноблоттинга.

Для диагностики посткоитальной аллергии важен сбор аллергологического анамнеза, оценка связи появления клинических симптомов с сексуальными контактами, их исчезновение после применения презерватива или прерванного полового акта, физикальное обследование, консультации гинеколога, уролога, кожное (прик-тест) и лабораторное (чаще RAST и ИФА) тестирование с разведениями семенной жидкости сексуального партнера или аллергенами, изготовленными из его эякулята [7-9, 11, 12, 14].

Следует отметить, что при посткоитальной аллергии информативность кожного прик-теста превышает диагностическую ценность RAST с аллергенами из эякулята [15].

Простым и достаточно информативным диагностическим тестом может быть применение презерватива во время полового акта, что предотвращает возникновение симптомов посткоитальной аллергии.

### Дифференциальная диагностика

В большинстве случаев АЗПО следует дифференцировать от соответствующих заболеваний вирусной (герпетической), бактериальной или грибковой (чаще кандидозной) природы, простого контактного, ирритативного дерматита. Различать аллергические и неаллергические воспалительные заболевания половых органов на основании клинической и гистологической картины крайне сложно. Поэтому решающее значение при этом приобретают результаты аллергологического анамнеза и данные кожного и лабораторного тестирования с причинно-значимыми аллергенами.

### Лечение

Основным терапевтическим подходом к лечению больных с АЗПО является элиминация подозреваемых в их развитии аллергенов, что нередко становится трудной задачей ввиду их многообразия.

Основу лечения больных, в зависимости от типа аллергической реакции (IgE-зависимый или замедленный), должны составлять современные неседативные антигистаминные препараты, а также топические, реже — системные глюкокортикоиды (ГКС). Известно, что топические ГКС обладают как различной силой терапевтического действия, так и различным

профилем безопасности. Поэтому среди разнообразия топических ГКС лучшим выбором является использование современных нефторированных ГКС, сочетающих в себе высокую эффективность и безопасность.

Для лечения больных с АЗПО в ряде случаев применяются и системные ГКС. Препараты данной группы назначаются парентерально или перорально при более тяжелом течении заболевания. Обычно курс лечения системными ГКС составляет 7-14 дней, терапевтическая доза – 60-90 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Кроме того, на выбор тактики лечения больных с АЗПО влияют наличие сопутствующей патологии, особенно других аллергических заболеваний, инфекций половых органов, возраст пациентов, характер их сексуальной активности. При острых состояниях используют терапию, направленную на ликвидацию основных клинических проявлений аллергопатологии, в дозах и по схемам, которые подробно описаны в отечественных «Протоколах оказания медицинской помощи больным аллергическими заболеваниями для прочих форм аллергических заболеваний» [2]. При наличии сопутствующей герпетической, бактериальной или грибковой инфекции пациентам проводится соответствующая терапия.

Эффективным методом профилактики и лечения АЗПО, связанных с аллергией к латексу, является прекращение использования латексных презервативов и других медицинских и бытовых изделий, содержащих латекс. Так, женщинам и мужчинам с гиперчувствительностью к аллергенам латекса рекомендуется использовать полиуретановые презервативы. В последние годы накоплен также положительный опыт применения специфической иммунотерапии (СИТ) латексным аллергеном с целью лечения больных с латексной аллергией. Данный метод лечения отличается высокой эффективностью и достаточной безопасностью при IgE-зависимых формах заболевания [1, 3-5].

Тактика лечения пациентов с посткоитальной аллергией пока окончательно не разработана. С профилактической целью рекомендуется использование презервативов (хотя в литературе имеются сообщения о сочетанной аллергии на антигены спермы и латекса), прерванный половой акт и предварительный прием антигистаминных препаратов [10]. Особенno эффективны подобные мероприятия при местных проявлениях посткоитальной аллергии. Семьям, планирующим иметь детей, рекомендуется проведение экстракорпорального оплодотворения. Существует также ограниченный опыт применения СИТ аллергенами на основе гликопротеинов из спермы полового партнера при острых системных проявлениях посткоитальной аллергии [14]. Так, женщинам предварительно проводили кожное тестирование с протеинами эякулята с целью

выявления причинно-значимых аллергенов. Для проведения СИТ использовался инъекционный путь введения аллергенов в повышающихся концентрациях с интервалом в 10-15 мин между ними. После окончания курса такой терапии проводилась провокационная влагалищная проба с эякулятом полового партнера. Если симптомы посткоитальной аллергии не развивались, то лечение признавалось успешным. Кроме того, было отмечено, что в результате проведения СИТ протеиновыми фракциями спермы у пациенток снижался уровень специфического IgE и повышался уровень блокирующих IgG-антител к указанным аллергенам. Имеются также данные о положительном эффекте проведения иммунотерапии, основанной на введении во влагалище возрастающих концентраций семенной жидкости сексуального партнера.

Таким образом, АЗПО являются актуальной и междисциплинарной проблемой для аллергологов, урологов, гинекологов и дерматологов. Генитальную аллергию следует подозревать во всех случаях соответствующих заболеваний, характеризующихся рецидивирующими или хроническим течением и плохо поддающихся традиционной терапии. С целью специфической диагностики и терапии АЗПО необходимо существенно расширить спектр существующих аллергенов. Данная проблема изучена недостаточно и требует проведения дополнительных исследований.

### Литература

1. Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З. Латексная аллергия // Пульмонология. – 2002. – № 2.
2. Вітчизняні протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання // Астма та алергія. – 2006. – № 1-2. – С. 145-172.
3. Зайков С.В. Латексная аллергия: распространенность, клиника, диагностика, лечение, профилактика // Клинична імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 1 (12).
4. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. Р.М. Хайтова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
5. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хайтова и др. – М.: Литера, 2007. – 504 с.
6. Chang T.W. Familial allergic seminal vulvovaginitis // Am J Obstet Gynecol. – 1976. – Vol. 126 (4). – P. 442-444.
7. Fisher A.A. Allergic contact dermatitis to nonoxynol-9 in a condom // Cutis. – 1994. – Vol. 53 (3). – P. 110-111.
8. Fisher A.A. Management of consort dermatitis due to combined allergy: seminal fluid and latex condoms // Cutis. – 1994. – Vol. 54 (2). – P. 66-67.
9. Guillet G., D'agregorio G., Guillet M.H. Vulvar contact dermatitis due to seminal allergy: 3 cases // Ann Dermatol Venereol. – 2005.
10. Jones W.R. Allergy to coitus // Aus N Z J Obstet Gynaecol. – 1991. – Vol. 31 (2). – P. 137-141.
11. Kint B., Degreef H., Dooms-Goossens A. Combined allergy to human seminal plasma and latex: case report and review of the literature // Contact Dermatitis. – 1994. – Vol. 30 (1). – P. 7-11.
12. Kroon S. Allergy to human plasma: a presentation of six cases // Acta Derm Venereol. – 1980. – Vol. 60 (5). – P. 436-439.
13. Marren P., Wojnarowska F., Powell S. Allergic contact dermatitis and vulvar dermatoses // Br J Dermatol. – 1992. – Vol. 126 (1). – P. 52-56.
14. Ohman J.L., Malkiel S., Lewis S., Lorusso J.R. Allergy to human seminal fluid: characterization of the allergen and experience with immunotherapy // J Allergy Clin Immunol. – 1990. – Vol. 85 (1). – P. 103-107.
15. Sonnex C. Genital allergy // Sex Transm Infect. – 2004. – Vol. 80. – P. 4-7.

# Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування\*

О.О. Пентюк, д.мед.н, професор; Н.І. Волощук, к.мед.н; О.В. Машевська

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Н**ефротоксичність – це властивість хімічних речовин, діючи на організм немеханічним способом, викликати структурно-функціональні порушення нирок. Нефротоксичність може бути наслідком прямої дії хімічних речовин чи їхніх метаболітів на нирки або опосередкованої дії – через вплив на гемодинаміку, кислотно-основний стан, масивне утворення продуктів руйнування клітинних елементів (гемоліз, рабдоміоліз), які блокують канальцевий апарат нирок. Нефротоксикантами слід називати лише ті речовини, до яких поріг чутливості нирок є суттєво меншим порівняно з іншими органами та системами, хоча на практиці до нефротоксикантів відносять будь-яку речовину, яка токсично впливає на нирки. Пере-лік нефротоксикантів сягає сотень та тисяч речовин [3, 23, 37, 41]. Серед них можна відмітити: 1) метали (літій, арсен, вісмут, кадмій, мідь, золото, свинець, ртуть, платина, срібло, талій, хром, уран та ін.); 2) органічні розчинники (чотирихлористий вуглець, дихлоретан, трихлоретилен, хлороформ, толуол, стирол, метанол, етиленгліколь та його ефіри, епіхлоргідрин, трихлоретилен, бутадієн, дихлорацетилен, сірковуглець, діоксан та ін.); 3) токсичні компоненти рослин (рицин, кантаридин, аристохолева кислота, охратоксин та інші мікотоксини); 4) лікарські засоби (ЛЗ).

За деякими даними, близько 20-30% зареєстрованих випадків гострої ниркової недостатності (ГНН) та близько третини випадків хронічної ниркової недостатності (ХНН) є наслідком дії хімічних чинників [3], зокрема приблизно 18-27% – виникають внаслідок фармакотерапії [38].

Серед ЛЗ найбільший нефротоксичний потенціал мають аміноглікозидні антибіотики, амфотерицин, циклоспорин, рентгеноконтрастні засоби, галогеновані інгаляційні анестетики, інгібітори ангіотензинпретворювального ферменту (ІАПФ), парацетамол та інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), протипухлинні та проти-вірусні ЛЗ [4, 9, 14, 31, 38, 41].

*Основними клінічними та лабораторними проявами ураження нирок токсикантами є [3, 9]:*

- гематурія внаслідок пошкодження стінки клубочкових капілярів;
- зростання вмісту білка в сечі. Протеїнурія може мати: а) гломерулярне походження (в сечі виявляються переважно високомолекулярні білки – з молекулярною масою понад 40 000 Да); б) канальцеве походження (в сечі виявляються переважно низькомолекулярні білки). Гломерулярна протеїнурія вказує на руйнування клубочків, канальцева – на пошкодження проксимальних відділів канальців;
- зменшення кількості виділеної сечі (олігурия);
- підвищення в плазмі крові рівня азотовмісних низькомолекулярних речовин (азотемія), таких як сечовина, креатинін, сечова кислота та ін.;
- наявність набряків, що в разі відсутності серцевої недостатності (СН) чи цирозу печінки вказує на різке зниження вмісту альбуміну та інших білків у крові;
- порушення електролітного обміну;
- артеріальна гіпертензія, що розвивається внаслідок гломерулосклерозу.

Токсичні ураження нирок різняться за механізмами виникнення, морфологічними проявами і тяжкістю перебігу. Вважається, що токсичні ураження нирок можна звести до 4-5 синдромів, які мають більш-менш чітко окреслені клінічну картину та лабораторні прояви [3, 9, 15].

*Ксенобіотики викликають:*

- ГНН, яка характеризується пригніченням функції нирок з азотемією та (часто) олігуриєю;
- нефротичний синдром, що характеризується тяжкою протеїнурією, гіpoprotеїнемією, набряками, гіперліпідемією та іншими проявами;
- тубулярну дисфункцію, яка проявляється дисфункцією канальців (протеїнурія канальцевого типу, ацидоз сечі, втрата солей, зниження осмолярності сечі та ін.);
- ХНН – перманентне порушення функції нирок з азотемією, ацидозом, анемією,

\*Стаття вперше опублікована в журналі «Рациональная фармакотерапия», 2009, № 1.

- артеріальною гіпертензією та низкою інших порушень;
- швидкопрогресуючий гломерулонефрит, що проявляється гематурією та олігурією і призводить до швидкого розвитку ниркової недостатності.

Виходячи з розуміння того, що нормальні функції нирок потребує: а) адекватного кровотоку через нирки; б) наявності функціонуючих клубочків та каналців; в) безперешкодного виведення утвореної сечі, можна виділити три типи гострих уражень нирок – преренальні, ренальні та постренальні.

*Преренальні порушення* функції нирок виникають унаслідок зменшення доставки крові до нирок через зниження артеріального тиску, зменшення об'єму екстрацелюлярної рідини, СН тощо. Вони частіше носять функціональний характер і потенційно є зворотними, хоча можуть бути також наслідком структурних змін у судинах (наприклад стенозу ниркової артерії). *Ренальні порушення* функції нирок виникають у результаті пошкодження структури самих нирок (клубочків, каналців, інтерстицію, невеликих кровоносних судин). Причинами їх є гострий гломерулонефрит, гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиціальний нефрит чи васкуліт дрібних судин тощо. *Постренальні порушення* функції нирок зумовлені утрудненням нормального відтоку утвореної сечі та виникають при масивній кристалурії, звуженні сечоводів, гіпертрофії простати та інших патологічних станах.

За перебіgom розрізняють *гострі* та *хронічні* ураження нирок. Останні розвиваються внаслідок тривалого надходження нефротоксичних агентів.

Найчастіше їх пов'язують зі зловживанням НПЗЗ (фенацетином, парацетамолом), кокаїном, геройном, тривалою терапією препаратами літію, імунодепресантами (циклоспорином, сиролімусом), противірусними ЛЗ (цидофовіром, ацикловіром, індинавіром) тощо [9, 19].

Хронічна нефротоксичність в основному має дозозалежний характер, а ступінь пошкодження нирок визначається дозою та тривалістю прийому нефротоксичного агента. Гострі ураження нирок можуть бути наслідком не лише дозозалежної цитотоксичності, але й імунотоксичної реакції, без чіткого зв'язку з дозою ЛЗ. Морфологічні зміни в нирках при хронічних ураженнях унаслідок дії анальгетиків характеризуються розвитком вогнищевих ішемічних, некротичних та фіброзних змін, атрофією каналцевого апарату нирок. Сиролімус викликає в нирках фіброзні зміни, що розвиваються на фоні облітеруючої артеріопатії та колапсу ниркових каналців. Під впливом

препаратів літію розвиваються інтерстиціальний фіброз і нефрогенний нецукровий діабет, із появою в корковому та мозковому шарах нирок тубулярних кіст, ділянок гломерулосклерозу і тубуло-інтерстиціальних пошкоджень. Ці зміни носять незворотний характер і призводять до формування ХНН, а в разі дії анальгетиків – і до злюкісних новоутворень нирок та сечових шляхів. Хронічне ураження нирок супроводжується стерильною піурією, помірною протеїнурією, а в пацієнтів із папілярними некрозами може спостерігатися гематурія. Виявляються порушення азотовидільної та концентраційної функцій нирок, у частини хворих розвивається ниркова артеріальна гіпертензія.

У таблиці наведено основні форми порушень функції нирок ЛЗ і токсикантами [9, 36].

### Преренальні порушення

Преренальна ГНН (преренальна азотемія) є наслідком суттевого зменшення кровотоку через нирки. Тому патологічні стани чи ЛЗ, які здатні зменшувати абсолютний чи відносний об'єм циркулюючої крові (ОЦК) та/або знижувати артеріальний тиск, можуть викликати послаблення фільтраційної функції нирок і підвищення концентрації сечовини та креатиніну в крові [15, 26, 43].

Такі порушення викликають діуретики, високоосмолярні рентгеноконтрастні засоби, циклоспорин і такролімус, НПЗЗ, інтерлейкін-2, ІАПФ.

Преренальна недостатність нирок найчастіше виникає у пацієнтів зі зниженим нирковим кровотоком унаслідок стенозу ниркових артерій або зменшення ефективного ОЦК при цирозі печінки, нефротичному синдромі чи СН. Оскільки функціональна здатність нирок залишається збереженою, а погіршується лише їх кровопостачання, то нирка реагує на зниження перфузії більш інтенсивною реабсорбцією води та іонів натрію в каналцях, що призводить до затримки води і зростання ОЦК. Такий тип порушень супроводжується зменшенням об'єму виділеної сечі та зниженням елімінації натрію із сечею (фракційна екскреція натрію менше 1%) при високому осмотичному тиску сечі (понад 450 мОsm/кг). Сечовий осад – без циліндрів, еритроцитів, лейкоцитів і білка. У сироватці крові зростає рівень залишкового азоту, переважно за рахунок сечовини. При цьому співвідношення азоту сечовини до азоту креатиніну перевищує 20:1 (у нормі – 10:1). Більш значне підвищення рівня сечовини порівняно з креатиніном зумовлене не лише зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), але й посиленням каналцевої реабсорбції сечовини, що пов'язана з реабсорбцією натрію (на відміну від креатиніну).

Таблиця. Типові порушення функції нирок, викликані нефротоксикантами

Тип ураження нирок	Нефротоксиканти
Преренальні порушення	Діуретики, НПЗЗ, ІАПФ, циклоспорин, таクロлімус, контрастні засоби, вазодилататори (гідралазін), антигоністи кальцію, міноксидил, діазоксид
<b>Власне ниркові пошкодження</b>	
Васкулярні ураження (тромботична мікроангіопатія)	Циклоспорин, таクロлімус, мітоміцин С, кон'югати естрогенів, хінін, 5-фторурацил, тиклопідин, клопідогрель, інтерферони, валацикловір, гемцитабін, блеоміцин
Васкулярні ураження (холестеринові емболи)	Гепарин, варфарин, стрептокіназа
Тубулярні ураження	Аміноглікозиди, контрастні засоби, цисплатин, недаплатин, метоксифлуран, тетрациклін, амфотерицин В, цефалоридин, стрептозоцин, таクロлімус, карбамазепін, мітраміцин, хінолінові ЛЗ, фоскарнет, пентамідин, іфосфамід, золедронат, цидофовір, аденофовір, тенофовір, манітол, декстрин, гідроксіетилкрохмаль, етиленгліколь, ртуть та інші важкі метали
Рабдоміоліз	Статини, етанол, кодеїн, барбітурати, діазепам
Тяжкий гемоліз	Хінін, хінідин, сульфаниламіди, гідралазин, тріамтерен, нітрофурантоїн, мефенітоїн
Імунне інтерстиціальне запалення (інтерстиціальний нефрит) та тубулоінтерстиціальний нефрит	Антибактеріальні ЛЗ (пеніцилін, метицилін, ампіцилін, рифампіцин, цефалоспорини, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, ванкоміцин, аміноглікозиди, цiproфлоксацин, ізоніазид, сульфаниламіди), тіазидні діуретики, фуросемід, циметидин, фенітоїн, алопуринол, цитозин-аребінозид, інтерферони, практично всі НПЗЗ, пантопразол, омепразол, атазанавір, амплодипін та ін.
Гломерулопатія	Препарати золота, пеніциламін, каптопріл, НПЗЗ, літій, мефенамат, пуроміцин, ртуть, інтерферони, памідронат, фенколофенак, фенопрофен, толметин, фоскарнет
<b>Обструктивні ураження нирок</b>	
Інтратубулярна кристалурія, ренальний літіаз	Ацикловір, метотрексат, сульфаниламіди, траімтерен, індінавір, фоскарнет, ганцикловір
Фіброз сечоводів	Метисергід, ерготамін, дигідроерготамін, метилдофа, піндолов, атенолол, гідралазин
<b>Електролітні порушення</b>	
Гіпонатріємія (зростання секреції антидіуретичного гормона і чутливості до нього)	Тіазидні діуретики, хлорпропамід, вінкристин, циклофосфамід, цитоксан, клофібрат, галоперидол, тіоридазин, амітриптилін, парацетамол та інші НПЗЗ
Гіпокаліємія (антиальдостеронові чи антиадренергічні ефекти, блокада натрієвих каналів)	ІАПФ, β-адреноблокатори, гепарин, НПЗЗ, калійзберігаючі діуретики, триметоприм, циклоспорин, пентамідин
Ренальний тубулярний ацидоз унаслідок пошкодження каналець	Зниження секреції іонів водню: амфотерицин В, толуол, літій, цикламат, анальгетики, інтоксикація вітаміном D, фоскарнет Зниження реабсорбції бікарбонату: інгібітори карбоангідрази, тетрациклін, мафенід, 6-меркаптурин, сульфаниламіди, цидофовір, тенофовір Зниження чутливості до альдостерону: циклоспорин, таクロлімус
Метаболічний алкалоз (зростання секреції $K^+$ і $H^+$ у дистальному відділі нефрону)	Петльові та тіазидні діуретики
Нефрогенний нецукровий діабет (зниження чутливості до антидіуретичного гормона)	Літій, демеклоциклін, циклофосфамід, іфосфамід, вінкристин, цидофовір, тенофовір, фоскарнет

До типових ЛЗ, здатних викликати преренальні порушення ниркової функції, належать НПЗЗ, які блокують синтез простагландинів з арахідонової кислоти, пригнічуючи активність циклооксигенази (ЦОГ) [16, 17, 26].

ЦОГ експресується у вигляді двох ізоформ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Більша частина НПЗЗ гальмує обидві ізоформи ферменту, а так звані селективні інгібітори ЦОГ – переважно ЦОГ-2 (НПЗЗ із групи коксібів). Гени обох ізоформ локалізовані в різних хромосомах, причому ЦОГ-1 експресується конститтивно в шлунково-кишковому тракті, нирках, головному мозку, судинах, тромбоцитах та інших частинах організму, а глюокортикостероїди не впливають на її експресію. ЦОГ-2 експресується в макрофагах, си-

новіоцитах, нирках, хрящах, головному мозку та інших тканинах. ЦОГ-2 для більшості тканин є індуцильним ферментом, її експресія посилюється при запаленні (зокрема стимулюється прозапальними інтерлейкінами) і гальмується глюокортикостероїдами. Однак у нирках ЦОГ-2 експресується конститтивно в клітинах мозкового і кортиkalного шарів, а особливо в клітинах шильної плями (macula densa). Продуковані за допомогою ЦОГ простагландини (PG) – PGI<sub>2</sub> та PGE<sub>2</sub> – є вазодилататорами, збільшують потік крові через нирки і протидіють зниженню ниркового кровотоку, що виникає в разі зменшення ОЦК при блюванні, діареї, застосуванні діуретиків, СН, цирозі печінки, нефротичному синдромі. Ці PG протидіють вазоконстрикторним ефектам ангіотензину II, вазопресину й катехоламінів (останні підвищують системний артеріальний

тиск за рахунок зменшення ниркового кровотоку). Ниркові РГ також є регуляторами гомеостазу солі та води, зокрема під їх впливом гальмується реабсорбція хлориду натрію в каналцях, що веде до збільшення діурезу та екскреції солі з сечею.

Головними гострими ефектами НПЗЗ, пов'язаними з гальмуванням продукції РГ у нирках, є зниження ШКФ та порушення водно-мінерального балансу. Ці ефекти селективних та неселективних НПЗЗ неодноразово було підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [17, 26]. У добровольців, яких обмежували у споживанні солі, введення селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу викликало статистично значуще зниження ниркового кровотоку та ШКФ вже з 1-го дня, а введення напроксену – з 7-го дня. Уважається, що особи, які споживають сіль в обмеженій кількості, так само як і пацієнти з хронічними захворюваннями нирок та СН, мають підвищений ризик виникнення нефротоксичних ефектів НПЗЗ; у них реєструються випадки ГНН та гіперкаліємії. У низці випадків такі хворі потребують проведення гемодіалізу.

Гемодинамічна ниркова недостатність може виникати і при застосуванні *ІАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II* [25, 26]. Ці ЛЗ знижують системний артеріальний тиск, за рахунок чого зменшується перфузія нирок кров'ю, а відтак і їхня фільтраційна здатність. На практиці ці побічні ефекти реалізуються за умов уже скомпрометованого системного та ниркового кровообігу в пацієнтів із вираженим стенозом ниркової артерії, зниженням ОЦК (при блюванні, проносі, прийомі сечогінних ЛЗ, цирозі печінки, декомпенсованій СН, нефрозі) та тяжким нефросклерозом (через втрату здатності еферентних артеріол до констрикції). Преренальна гемодинамічна ниркова недостатність може виникати і при поєднанні діуретиків різних класів (наприклад петльових та осмолярних чи калійзберігаючих) чи при їх комбінуванні з ІАПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II. Знову ж таки провокуючим фактором для таких порушень функції нирок є втрата великої кількості рідини (при блюванні, проносах, дегідратаційній терапії манітолом), порушення функціонального стану серця, цироз печінки або нефроз.

Преренальні гемодинамічні порушення є потенційно зворотними, і в більшості випадків для їх корекції достатньо припинення прийому ЛЗ, що їх викликають, однак вчасно нерозпізнана преренальна ниркова недостатність може привести до тяжкого пошкодження тубулярного апарату нирок і навіть до тубулярних некрозів.

### **Власні ниркові порушення**

Найчастішим варіантом гострої нефротоксичності є пряма токсична дія ксенобіотиків на судини, каналці та клубочки нирок та/або викликаний токсикантами інтерстиціальний запальний процес [9].

### **Васкулярні порушення**

Васкулярні порушення проявляються тромботичною мікроангіопатією та оклюзією судин нирок частинками холестеринових бляшок.

*Тромботична мікроангіопатія* виникає внаслідок пошкодження ксенобіотиками судинного ендотелію з наступним ініціюванням агрегації тромбоцитів та тромбозом судинного русла нирок – переважно аферентних артеріол та гломерулярних капілярів [9, 15, 27]. Клінічно тромботична мікроангіопатія проявляється лихоманкою, гемолітичною анемією, тромбоцитопенією та тяжкою ГНН. Зміни показників сечі характеризуються мікрогематуриєю, помірною протеїнурією, появою гіалінових і зернистих циліндрів. Таке ушкодження здатні викликати імунодепресанти, антиагреганти та інші ЛЗ. У разі застосування циклоспорину, такролімусу, муромонабу-CD3 та мітоміцину С розвиток тромботичної мікроангіопатії, наймовірніше, є наслідком дозозалежної цитотоксичності, тоді як у разі застосування хініну, клопідогрелью чи тиклопідину – наслідком імунотоксичної реакції, а інтерферонам, очевидно, притаманні обидва зазначені механізми.

*Холестеринові емболії*. Антикоагулянти (варфарин та гепарин) і тромболітики (стрептокіназа і тканинний активатор плазміногену) можуть викликати руйнування холестеринових бляшок, а утворені емболи – оклюзію невеликих артерій нирок (дугових, міжчасточкових, термінальних артеріол, гломерулярних капілярів). Це спричиняє ішемію та некротизацію тканин нирок із розвитком запальної реакції в інтерстиціальній тканині та порушенням функціонального стану нирок [9, 18].

### **Гострий тубулярний некроз та тубулярна дисфункція**

Ці порушення виникають тоді, коли первинною міщенню стають клітини тубулярного епітелію [9, 12, 15, 35, 36]. Найчастішою причиною гострого тубулярного некрозу (ГТН), не пов'язаного з дією токсичних субстанцій, є тривала ішемія нирок, яка виникає при тяжких септических станах, дихальних та циркуляторних розладах. Токсичні форми ГТН пов'язують з ендогенними речовинами (міоглобіном, гемоглобіном, легкими ланцюгами мієломінних білків) та численними ЛЗ (табл.). Тубулярна дисфункція характеризується сприятливішим перебігом, і в даному випадку для відновлення функції нирок здебільшого потрібна лише відміна нефротоксичного агента, тоді як ГТН створює суттєву загрозу для життя пацієнтів і потребує не лише відміни ЛЗ, але й (часто) проведення гемодіалізу.

ГТН проявляється раптовим зниженням ШКФ, виникненням азотемії, нездатністю нирок регулювати гомеостаз води, натрію та інших електролітів, підтримувати кислотно-основний баланс. Морфологічними ознаками ГТН є альтерация та деструкція тубулярного епітелію [36]. Пошкодження епітеліоцитів насамперед проявляється порушенням полярності розташування ядер та інших органел

клітин, дегенерацією та некрозом епітеліоцитів. Частина токсикантів і тривала гіпокаліємія викликають набухання епітеліоцитів та їх вакуолізацію чи утворення так званих циліндрів (гіалінових, пігментних, еозинофільних, клітинних). Пігментні цилінди свідчать про гемоліз чи рабдоміоліз.

Специфічних діагностичних критеріїв для ГТН не існує [9, 12, 15, 36]. Найбільш типовою ознакою ГТН є розвиток ГНН, що проявляється зниженням більш ніж на 50% ШКФ і зростанням на 40 мкмоль/л рівня креатиніну в сироватці крові (однак інші патологічні стани, включаючи пре-ренальну азотемію, гломерулонефрит, гострий інтерстиціальний нефрит, також супроводжуються подібними змінами). Своєчасно розпізнані ГТН буває важко, оскільки спочатку об'єм сечі може й не змінюватись і лише після продовження застосування нефротоксичного агента розвивається олігурія. У сечі у хворих із ГТН виявляються зернисті та епітеліальні цилінди, клітини ниркового епітелію. Сеча низької осмолярності (менше 400 мОsm/кг), фракційна екскреція на-трію більше 2%.

Механізми пошкодження канальцевого апарату нирок є досить різноманітними [9, 11, 12, 15, 36] і включають як пряму токсичну дію ксенобіотиків на клітини канальців (вільнорадикальні пошкодження, порушення енергопродукції клітин та обміну фосфоліпідів, пригнічення активності критичних ферментних систем та ін.), так і ішемічні пошкодження (порушення кровопостачання канальців), ураження запального чи обструктивного характеру. Тип ксенобіотика визначає специфічність ураження. Так, наприклад, *амфотерицин* викликає пряме пошкодження мембранистого апарату тубулярних клітин, тоді як тубулотоксична дія *ацикловіру* та *інданавіру* пов'язана з обструкцією дистальних канальців нерозчинними кристалами цих речовин, а токсична дія НПЗЗ проявляється пошкодженням тубулярного епітелію внаслідок зменшення кровопостачання (вазомоторна тубулопатія). Ішемічне тубулярне пошкодження є наслідком вазоконстрикції, яку викликають деякі *рентгеноконтрастні засоби*, *амфотерицин*, *циклоспорин* та *такролімус*. Цей тип ураження характеризується зниженням утворення в нирках вазодилататорів – PG та оксиду азоту, а також зростанням активності реніну та ендотеліну. Можливі також осмолярні пошкодження, пов'язані з накопиченням клітинами канальців речовин, що не піддаються метаболізму: сахарози, рентгеноконтрастних засобів, манітолу, декстрану, гідроетильованого крохмалю. У результаті зростання внутрішньої осмолярності клітини поглинають воду, далі відбуваються їх набухання та вакуолізація з порушеннями функцій і загибеллю (осмотичний нефroz). Небезпека тубулярних пошкоджень полягає також у тому, що слідом за початковим тяжким ушкодженням тубулярних клітин може відбуватися посилення патологічного

процесу за рахунок обструкції канальців циліндрами та уламками відмерлих клітин.

За даними літератури [36], тубулярні пошкодження проявляються такими морфологічними змінами: а) пошкодженням із дегенерацією та коагуляційними некрозами тубулярних епітеліальних клітин (втрата ядер при частковому збереженні контура клітин), каріорексисом та/або каріопікнозом; б) набуханням тубулярного епітелію, що є типовим для дії багатьох нефротоксинів та патологічних станів, котрі призводять до тривалої гіпокаліємії; в) відставанням тубулярних епітеліоцитів від основної мембрани канальців; г) руйнуванням чи втратою облямівки тубулярних епітеліоцитів; д) дилатацією канальців; е) інтерстиціальним набряком із відокремленням канальців один від одного; ж) наявністю циліндрів – гіалінових, пігментних, еозинофільних, клітинних чи з гранулярного детриту (сильно пігментовані цилінди можуть свідчити про відкладання темоглобіну чи міоглобіну); и) наявністю в тубулярному просвіті живих і мертвих епітеліоцитів, лейкоцитів і продуктів розпаду клітин; к) руйнуванням базальної мембрани (тубулорексисом); л) пізніше, на етапі репарації та регенерації, – базофільним забарвленням цитоплазми тубулярних епітеліоцитів, збільшенням гіперхромних ядер, мітотичних фігур та ін.

Тубулярна дисфункція є більш легким варіантом пошкодження епітелію ниркових канальців і проявляється пошкодженням тих чи інших відділів канальцевого апарату та, відповідно, порушенням реабсорбції речовин, транспорт яких здійснюється ураженими відділами канальцевого апарату [9]. Так, пошкодження проксимальних канальців може спричиняти аномалії реабсорбції на кшталт синдрому Фанконі, які проявляються гіпераміоацидуриєю, натрій- та калійурезом, глукозурією, бікарбонатурією, фосфатурією, протеїнурією та зменшенням екскреції амоніаку. Зниження реабсорбції згаданих речовин частіше є наслідком конкуренції за транспортер органічних аніонів між молекулами ЛЗ та ендогенними субстратами цього транспортера.

Найчастіше порушення реабсорбції викликають ЛЗ, що застосовуються для лікування СНІДу (тенофовір, цидовір), протипухлинні засоби (іфосфамід та метотрексат), аміноглікозиди [9], протилейкозний засіб іматиніб [14], саліцилати [39], цисплатин [28], кадмій, ртуть, хром, свинець [5] та ін.

Аміноглікозиди діють на проксимальні канальці нирок [9]. Акумулюючись у проксимальних канальцях вище певного критичного рівня, вони спричиняють пошкодження клітин та їх загибел. Що більше аміногруп є в структурі аміноглікозидів, то тяжкі ушкодження нирок вони викликають (найперше неоміцин, потім гентаміцин, тобраміцин, амікацин, стрептоміцин). Аміноглікозиди посилюють елімінацію магнію із сечею,

викликають резистентність до антидіуретично-го гормона, а фоскарнет спричиняє дистальний канальцевий ацидоз і нефрогенний нецукровий діабет. Ураження нирок *цисплатином* супроводжується ензимурією, калійурезом, утратою магнію. Цисплатин переважно уражає проксимальні канальці, однак при високих дозах можуть уражуватись і дистальні.

Масивний гемоліз та рабдоміоліз також спричиняють тяжкі тубулярні ураження внаслідок відкладання в просвіті канальців депозитів гемоглобіну та міоглобіну, які викликають не лише механічні перешкоди для відтоку первинної сечі в канальцях, але й вазоконстрикцію (пригнічуєчи синтазу оксиду азоту) та ініціюють оксидативні ураження тубулярних клітин, оскільки при їх руйнуванні вивільнюються іони заліза, які слугують центрами утворення вільнорадикальних форм кисню [20].

### Гострий інтерстиціальний нефрит

Гострий інтерстиціальний нефрит (ГІН) виникає внаслідок індукованого ЛЗ та токсикантами імунного ураження нирок [9, 19, 22, 32, 36]. Про імуноалергічну природу ГІН свідчать такі факти: 1) він виникає у невеликої кількості осіб і не залежить від дози провокуючого агента; 2) супроводжується екстравенальними проявами гіперчутливості; 3) рецидивує після нової експозиції з агентом, що його вперше викликав, чи після контакту з речовинами, близькими до нього за хімічною будовою. Доведено, що ГІН здатні викликати як ниркові антигени (білки базальної мембрани канальців та білки, що секретуються ними), так і екстравенальні, а ЛЗ та їх метаболіти можуть виступати в ролі гаптенів чи імітувати (молекулярна мімікрія) ниркові антигени. Модифіковані екстравенальні білки (альбумін, агреговані гамаглобуліни) також можуть ставати антигенами, якщо вони затримуються в нирках. Імовірно, аутоімунне ураження нирок опосередковується Т-лімфоцитами, які продукують прозапальні та профібротичні цитокіні, які й ушкоджують клітинні елементи нирок. Здебільшого ГІН зазнає зворотного розвитку за умов відміни причинного ЛЗ.

Морфологічно ГІН проявляється інтенсивним набряком та інфільтрацією інтерстицію запальними клітинами, включаючи лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, еозинофілі і поліморфноядерні лейкоцити [36]. Наявність еозинофілів – важомий доказ індукованого ЛЗ алергічного інтерстиціального нефриту, хоча може відмічатися і при гранулематозі Вегенера. Запальні зміни в інтерстиції супроводжуються більше або менше вираженими тубулярними пошкодженнями (дегенеративними змінами, тубулярними некрозами, десквамацією епітелію, тубулітом та ін.).

Характерною ознакою ГІН є розвиток гострої олігуричної ниркової недостатності, яка супроводжується генералізованими проявами реакції гіперчутливості у вигляді лихоманки, шкірного висипу, артрапалгії та еозинофілії [9, 19, 22, 32, 36]. Ці явища

розпочинаються через 3-5 днів після повторного прийому ЛЗ, хоча в разі застосування рифампіцину латентний період може скорочуватися до 1 дня, а в разі НПЗЗ – подовжуватися до кількох місяців. При аналізі сечі виявляються ознаки піурії (лейкоцити чи лейкоцитарні циліндри), гематуриї (еритроцитарні циліндри), помірної протеїнурії (екскреція білка, як правило, менше 1 г/доб, а в разі застосування НПЗЗ уміст білка може перевищувати цю величину), клітини тубулярного епітелію в різних кількостях, у 38% випадків реєструється еозинофілурія. Ознаками ниркової недостатності є зростання рівнів креатиніну та сечовини в сироватці крові, порушення обміну електролітів (гіпо- чи гіперкаліємія, зростання фракційного виведення натрію). Можуть спостерігатися гіпохлоремічний метаболічний ацидоз та синдром Фанконі (тубулярна протеїнурія, глукозурія, бікарбонатурія, фосфатурія та аміноацидурурія). Еозинофілія, як і еозинофілурія, реєструється не менш як у 75% пацієнтів, за винятком випадків ГІН, зумовленого НПЗЗ. У частині випадків ГІН може проявлятися лише безсимптомним підвищенням рівнів креатиніну та сечовини в крові та патологічними змінами в аналізах сечі.

**Патогенез ГІН, викликаного ЛЗ різних груп, дещо відрізняється. Пеніцилінам та цефалоспоринам більшою мірою притаманні генералізовані реакції гіперчутливості у вигляді лихоманки, висипу та артрапалгії, а також відсутність залежності від дози ЛЗ. Для сульфаніламідів та діуретиків характерні явища васкуліту, а для НПЗЗ – нефротична протеїнурія.**

**Тубулоінтерстиціальні пошкодження (тубулоінтерстиціальний нефрит).** Такий термін використовують тоді, коли не вдається встановити, що стало первинною мішенню для дії нефротоксину – тубулярний епітелій чи нирковий інтерстицій. Як правило, ці пошкодження мають хронічний характер і проявляються розвитком фіброзних змін в інтерстиції та атрофією тубулярного апарату [9, 23, 26, 29, 30, 33, 36]. Можуть спостерігатися незначні запально-інфільтративні зміни інтерстицію та його набряк, а в канальцях здебільшого виявляються зміни альтеративно-некротичного характеру. Клінічно тубулоінтерстиціальні пошкодження спочатку проявляються лише незначними порушеннями функції нирок, і першою їх ознакою можуть стати артеріальна гіпертензія та поступово прогресуючі явища ниркової недостатності.

Серед нефротоксикантів, які найчастіше асоціюються з розвитком хронічного тубулоінтерстиціального пошкодження нирок, фігурують токсичні метали (свинець, кадмій, золото, платина, ртуть, літій, срібло, мідь, залізо), анальгетики та НПЗЗ. Із мікотоксинами, такими як охратоксин, пов’язують розвиток ендемічної балканської нефропатії – варіанта тубулоінтерстиціального нефриту.

### Папілярний некроз нирок

Характеризується тяжким ураженням нирок унаслідок ішемії їх мозкового шару і сосочків чи прямої токсичної дії нефротоксинів на ці структури. Таке ураження нирок спричиняється *анальгетиками*, зокрема *фенацетином* та *парацетамолом*, метаболіти яких накопичуються в папілярній тканині [4, 24], а також НПЗЗ, котрі, блокуючи синтез вазодилататорних PG у нирці, викликають ішемічні ниркові некрози [4, 8].

### Гломерулярні пошкодження

Гломерулярний апарат нирок відносно рідко стає об'єктом прямої дії нефротоксикантів, а найчастіше уражається в результаті імуноопосредкованого ураження [2, 9, 26, 36].

Пряму гломерулярну токсичність викликають речовини, що можуть затримуватися базальною мембраною клубочків чи накопичуватись у мезангіальних клітинах (наприклад частинки золота чи кремнезemu).

Депонування таких частинок ініціює запальну реакцію та проліферацію мезангіальних клітин, спричиняє пошкодження фільтраційного бар'єра і підвищення його проникності для білків та клітинних елементів, призводить до спазму судин і зниження ШКФ. Імунотоксичне ураження нирок супроводжується місцевою активацією гемокоагуляційної системи і відкладанням фібрину, який викликає оклюзію клубочкових капілярів, ініціює запальну реакцію чи безпосередньо пошкоджує мезангіальні клітини. Клінічно це ураження маніfestується протеїнурією (у низці випадків масивною), еритро- та лейкоцитурією, зниженням ШКФ.

Окрім золота та кремнезemu, на мембрани клубочків токсично впливають також *пеніциламін*, *IAPF*, *фоскарнет*, *α-інтерферон*, *НПЗЗ* [9, 26, 36]. Зокрема, *мефенамінат* та *фенопрофен* здатні ініціювати запальні зміни в капілярах клубочків, оскільки вони блокують циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти і спрямовують його по ліпоксигеназному шляху, що призводить до утворення прозапальних лейкотрієнів. *Кокаїн* та *героїн* також викликають запалення в клубочках, яке проявляється тромбозом капілярів, руйнуванням їх стінок, зменшенням кількості епітеліоцитів, проліферацією мезангіальних клітин, що відповідає картині мембранопроліферативного гломерулонефриту. Ці зміни можуть завершуватися розвитком вогнищевого гломерулосклерозу та амілоїдозу нирок [21]. Запальні зміни з посиленням проліферації мезангіальних клітин та подальшим склерозуванням клубочків зумовлюють *пуроміцин* та *памідронат* [7, 34].

### Постренальні ураження нирок

Постренальні токсичні ушкодження нирок частіше виникають унаслідок випадіння кристалів ЛЗ і сечових каменів у просвіті дистальних канальців, що створює механічні перешкоди руху сечі [9, 15, 26, 42]. Осадження кристалів у парен-

хімі нирок здатне пошкоджувати судинну мережу і викликати порушення ниркового кровотоку.

До речовин, що спричиняють кристалічну нефропатію, належать сульфаніламідні та противірусні ЛЗ (сульфадіазин, ацикловір, індінавір, фамцикловір), а також тріамтерен, метотрексат, індінавір, ефедрин. Високі дози вітаміну С також слугують джерелом кристалів погано розчинного оксалату.

Ураження нирок може проявлятись як розвитком ГНН, так і (при тривалому застосуванні ЛЗ) ХНН із формуванням атрофічно зморщеної нирки. Розвитку кристалічної нефропатії сприяють болюсне введення високих доз ЛЗ, зневоднення та інші чинники, що призводять до зменшення об'єму сечі. Велике значення мають порушення кислотно-лужної рівноваги, оскільки ЛЗ, які є слабкими кислотами (сульфаніламіди), легко осаджуються в кислій сечі, а речовини, які є слабкими основами (наприклад індінавір), легко осаджуються в залужненій сечі. Кристалічна нефропатія проявляється розвитком безсимптомної олігуричної ГНН у 1-й тиждень фармакотерапії та супроводжується відносно невеликими змінами в сечі – еритро- та лейкоцитурією, наявністю кристалів ЛЗ. При біопсії нирок, окрім ознак їх пошкодження, нерідко виявляють кристали ЛЗ у канальцях та збиральних трубочках. Для запобігання кристалурії пацієнтам рекомендують збільшувати споживання рідини. При лікуванні сульфаніламідами, метотрексатом чи тріамтереном доцільно проводити залужнення сечі.

Менш частою причиною постренальних токсичних уражень нирок є механічна обструкція сечоводів унаслідок індукованого ЛЗ ретроперитонеального фіброзу. Цей тип нефротоксичності зазвичай асоціюється із застосуванням таких ЛЗ, як мети-сергід, ерготамін, дигідроерготамін, гідралазин, атенолол, піндолос, метилдофа та ін. [9, 35].

### Електролітні порушення

Оскільки нирки відіграють провідну роль у підтриманні водно-електролітного та кислотно-лужного гомеостазу, то не викликає подиву, що їх токсичні пошкодження практично завжди супроводжуються більш чи менш вираженими розладами обміну електролітів, води та іонів водню [5, 9, 10, 26]. Як свідчать дані, наведені в таблиці, *гіпонатріемія* розвивається при використанні тіазидних діуретиків, які посилюють сечову екскрецію натрію, стимулюють продукцію антидіуретичного гормона та альдостерону, збільшують реабсорбцію вільної води. Циклофосфамід та він-кристин також посилюють реабсорбцію вільної води, впливаючи на дистальні канальці, а НПЗЗ підсилюють ефект антидіуретичного гормона через блокування продукції його антагоністів – PG.

**Гіпернатріємія** розвивається при тривалому застосуванні манітолу, при нефрогенному нецукровому діабеті, викликаному літієм та демеклоциліном.

**Гіпокаліємія** часто поєднується з гіпомагніємією і виникає при лікуванні тіазидними та тіазидоподібними діуретиками (гідрохлоротіазидом, циклометіазидом, хлорталідоном, клопамідом, індапамідом), а також ЛЗ, що токсично діють на тубулярний апарат нирок (гентаміцином, цисплатином і карбоплатином). Ці електролітичні розлади здебільшого є наслідком підвищеної екскреції із сечею калію та магнію, а їх частота та вираженість прямо пропорційні дозі діуретика чи нефротоксину.

**Гіперкаліємія** найчастіше є наслідком застосування калійберігаючих діуретиків та ЛЗ, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему чи обмежують реабсорбцію натрію (ІАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, гепарин, циклоспорин, НПЗЗ, триметоприм та пентамідин).

**Проксимальний тубулярний ацидоз** розвивається внаслідок зменшення реабсорбції нирками бікарбонату під впливом ацетазоламіду, дозоламіду (інгібіторів карбоангідрази) та інших ЛЗ – мафеніду, 6-меркаптопурину, цidoфовіру, тенофовіру. Іншими причинами метаболічного ацидозу є зниження екскреції нирками іонів водню, що викликається амфотерицином, літієм, анальгетиками, високими дозами вітаміну D, та зменшення продукції альдостерону або чутливості до нього, що спричиняється циклоспорином і такролімусом.

**Метаболічний алкалоз** виникає при застосуванні петельових та тіазидних діуретиків і пов'язаний із посиленням екскреції з сечею іонів водню та калію. Частина ЛЗ (літій, демеклоцилін, циклосфамід та ін.) викликають нецукровий діабет, знижуючи чутливість до антидіуретичного гормона збиральних каналців нирок.

### Профілактика нефротоксичної дії

З метою зниження ризику розвитку медикаментозної нефротоксичності лікар має бути добре поінформований про небажані впливи ЛЗ на функцію видільних органів, уникати призначення потенційно небезпечних ЛЗ без очевидної потреби (у разі ж необхідності – призначати на якнайкоротший строк) [1, 9, 12, 15, 26, 42]. При використанні в клініці потенційно нефротоксичних ЛЗ слід керуватися загальними принципами:

- ретельне врахування факторів ризику;
- можливість швидко оцінити функцію нирок;
- підтримання адекватної гемодинаміки;
- проведення моніторингу рівня нефротоксичних агентів у сироватці крові (якщо можливо);
- уникання одночасного призначення двох або більше нефротоксикантів.

### Лікування

Лікувальна тактика в разі виникнення ураження нирок здебільшого полягає у припиненні введення відповідного підозрюваного ЛЗ. Преренальні ушкодження потребують обов'язкового відновлення ОЦК. Внутрішньониркові ушкодження (наприклад тромботична мікроангіопатія, холестеринові емболі, тубулярний некроз, рабдоміоліз) поряд із припиненням введення підозрюваного ЛЗ та підтримувальною терапією передбачають проведення плазмоферезу за показаннями. У частині випадків для компенсації функції нирок відміна ЛЗ виявляється недостатньою і хворі потребують проведення гемодіалізу.

Прояви імунного інтерстиціального запалення (інтерстиціального або тубулоінтерстиціального нефриту) в більшості випадків можуть мати зворотний характер за умови відміни ЛЗ, що їх спричинив. Доцільність кортикостероїдної терапії у даному випадку остаточно не доведено.

При обструктивних ураженнях нирок (кристалурії, нефролітазі) поряд зі зниженням дози або повною відміною ЛЗ слід проводити залуження сечі (особливо в разі використання сульфаніламідів). Інколи компенсація обструкції сечовивідних шляхів потребує внутрішньониркового стентування або підшкірної нефростомії.

Хронічні ураження нирок, зокрема облітеруючу артеріопатію і фіброз сечоводів, лікують, за можливості, зниженням дози підозрюваного ЛЗ та підтримувальною терапією.

При порушеннях електролітного балансу та нефрогенному нецукровому діабеті, крім припинення вживання нефротоксиканта, на фоні підтримувальної та відновлювальної терапії необхідна корекція вмісту калію та натрію: обмеження вживання рідини в разі гіпонатріємії, призначення препаратів калію та магнію при дефіциті останніх, низькокалійна дієта в разі гіперкаліємії. Метаболічний алкалоз потребує відновлення ОЦК, тубулярний ацидоз – заміщення  $\text{HCO}_3^-$ .

Однак слід зазначити, що наразі в арсеналі лікаря практично відсутні специфічні ЛЗ, які б запобігали побічним нефротоксичним реакціям або лікували їх (пошуки в цій галузі ще не вийшли за межі експериментальних досліджень). Такий підхід (підтримувальна терапія) з успіхом використовується в онкологічній практиці при застосуванні високотоксичних засобів хіміотерапії.

Таким чином, небажана та токсична дія ксенобіотиків на функцію видільних органів залишається досить серйозною проблемою, що пов'язано з різноманітністю проявів та відсутністю дієвих засобів терапії цієї патології. Тому сьогодні основним шляхом розв'язання вказаної проблеми є раціональне використання потенційних нефротоксикантів, у т.ч. й медикаментозного походження, а також пошук ЛЗ для зменшення або усунення нефротоксичності.

*Список літератури знаходиться в редакції*

# Медицина будущего

*На самом деле я не думаю, что человеческое тело сохранит от нас какие-то секреты до конца XXI века. А поэтому все, что мы сумеем придумать, вероятно, воплотится в реальность.*

Дэвид Балтимор, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине

**В** начале XX в. писатель-фантаст Александр Беляев на страницах своих произведений повествовал о пересадке жизненно важных внутренних органов и описывал операции на хрусталике глаза, в то время как специалисты даже и не думали о таком способе восстановления зрения. У нынешнего поколения есть возможность воочию увидеть «изобретения» научной фантастики.

Делать прогнозы в XXI в. вдвое сложнее, ведь мы живем в эпоху глобального научного переворота, и темпы научно-технологического прогресса постоянно возрастают. За последние несколько десятилетий человечество обрело больше научных знаний, чем за всю предыдущую историю, и наверняка к 2100 г. их объем успеет удвоиться еще не один раз. И все-таки можно предположить, что в медицине будущего приоритетным будет внедрениеnano-, био- и компьютерных технологий, основной упор будет сделан на профилактику и раннее прогнозирование заболеваний, что позволит снизить расходы на лечение, а возможности дистанционного консультирования снимут расстояния.

## Новая эра высоких технологий в медицинской диагностике

На сегодняшний день есть основания считать возможным появление в ближайшем будущем технологий, с помощью которых человек будет получать информацию о состоянии своего здоровья без выполнения специальных процедур. Дабы прогнозы стали реальностью, многие учёные из разных стран мира посвящают свою профессиональную деятельность разработке новых технологий оборудования, средств и методов диагностики. Речь идет, в частности, о создании микрочипов для проведения множественного биохимического анализа, которые представляют собой кремниевые, пластиковые или стеклянные пластиинки с миллионами крохотных сенсоров, настроенных на узнавание фрагментов ДНК или белков, характерных для конкретных болезней.

При наличии анализатора это фактически является мини-лабораторией, обладающей очень высокой точностью (рис. 1).

Недавно группа учёных из Калифорнийского технологического института и Института системной биологии изобрела еще один вид чипа – комплексно-штриховой код крови (Integrated Blood-Barcode Chip, IBBC). Поскольку его цель состоит в выявлении определенных молекул, весь поток должен пройти через разветвленную сеть специфических ловушек. В них попадают только те молекулы, на которые эти ловушки настроены. Сегодня, для того чтобы прочитать данный штрих-код крови, используется лабораторный сканер, однако в будущем, по словам разработчиков, чтение чипов IBBC будет возможным при помощи небольшого прибора, похожего на обычный сканер штрих-кодов в кассах магазинов. Важным является то, что цена одного такого мультитеста при массовом выпуске чипов будет идентична цене нынешнего анализа плазмы всего на один белок, так что у IBBC хорошие перспективы. При помощи этого чипа исследователям удалось проследить за меняющейся концентрацией в крови хорионического гонадотропина человека у беременной женщины, причем IBBC смог легко определить его как в очень низких, так и в очень высоких концентрациях. Также авторы технологии применили ее для выявления рака груди и предстательной железы у ряда пациентов. Кроме того, IBBC позволяет с высокой точностью наблюдать за изменениями в состоянии больного и быстро определять реакцию человека на новое лекарство, а это значит, что план лечения может стать более точным и более индивидуальным [9].

На этом поприще трудится также Лерой Худ (Leroy Hood), президент Института системной биологии, известный своими исследованиями в области биотехнологии и секвенирования ДНК. В 2004 г. он заявил, что с появлением новых приборов у нас появится возможность проводить по десять тысяч различных медицинских тестов одновременно по одной пробе крови из пальца.

Немногим позже Лерой Худ и его коллеги из Вашингтонского университета создали чип размером около 4 см, способный обнаруживать определенные белки по одной капле крови. В настоящее время такой чип стоит всего 10 центов и определяет конкретный белок в течение 10 мин. Можно сказать, что он в несколько миллионов раз более эффективен, чем предыдущая система. Как видим, слова ученого не расходятся с делом: он сам активно работает, чтобы реализовать свой прогноз [3].

Продолжается также разработка микрокантилеверных чипов – механических передатчиков для одновременного выявления антигенов или нескольких видов одного антигена. Механизм работы таких микрочипов основан на измерении возникающего при межмолекулярном взаимодействии изгиба кантилеверного датчика. Ученые планируют на основе кантилеверных био-чипов создать прибор для экспресс-диагностики рака предстательной железы, причем технология таких биочипов позволит значительно сократить время анализа и сделать диагностический прибор портативным [2].

Исследователи не прекращают заниматься усовершенствованием метода МРТ-диагностики. Так, в 1993 г. Бернхард Блюмих (Bernhard Blumich) и его коллеги из Института полимерных исследований Общества Макса Планка выдвинули новую идею, которая может оказаться очень полезной в создании портативных МРТ-аппаратов. Они изобрели принципиально новый аппарат высотой около 30 см, получивший название MOUSE (mobile universal surface explorer). Блюмих считает, что в ближайшем будущем у каждого человека будет личный MOUSE, и проведя им по коже, он в любой момент сможет заглянуть внутрь своего организма. Компьютер проанализирует полученную картину и установит диагноз [7].

В настоящее время продолжается разработка специальных таблеток с микросхемами. Профессор кафедры патологии Университета штата Вирджиния Робин Фелдер (Robin Felder) про-

гнозирует [6], что фармацевтические компании смогут добавлять в таблетки безопасные для пищеварительного тракта микросхемы по крайне невысокой себестоимости. Эти микросхемы дают возможность фиксировать факт приема препарата пациентом, измерять кислотность желудочно-го сока и другие важнейшие показатели и передавать данные на сотовый телефон. Уже сегодня в пилюлю, похожую на стандартную таблетку, можно поместить компьютерный чип со встроенной телекамерой и радиопередатчиком. Она снимает пищевод и кишечник, передавая сигналы на расположенный рядом приемник. Подобные разработки дают основание предполагать, что постепенно отпадет необходимость в таких обременительных методах исследования, как, например, гастро- и колоноскопия.

### Телемедицина и системы дистанционного биомониторинга

По определению ВОЗ, телемедицина – это комплексное понятие для систем, услуг и деятельности в области здравоохранения, которые могут дистанционно передаваться средствами информационных и телекоммуникационных технологий в целях развития всемирного здравоохранения, контроля над распространением болезней, а также образования, управления и исследований в области медицины. К наиболее новаторским направлениям телемедицины относятся телехирургия и дистанционное обследование.

Телехирургия находится в стадии экспериментальных разработок и предполагает дистанционное управление телеуправляемыми манипуляторами непосредственно при проведении операций (управление скальпелем, лазером и т.д.). Успешные примеры экспериментального дистанционного использования роботов-манипуляторов уже имеются. Так, с появлением известного хирургического робота da Vinci (рис. 2) произошла революция в осуществлении лапароскопических операций. Робот широко используется в урологии, в частности при хирургическом лечении рака предстательной железы, почек и мочевого пузыря, а также в гинекологии.

Перспективным направлением является трансляция хирургических операций. В 2009 г. группа исследователей из канадского Университета Макмастера отправилась за Северный полярный круг для того, чтобы выяснить, как телемедицина может быть использована для лечения жителей удаленных регионов. Ученые осуществили серию смоделированных неотложных медицинских манипуляций с роботом-пациентом, используя помощь медицинских специалистов, находящихся в Торонто, Нью-Йорке и Шотландии. Роботы-пациенты могут разговаривать, имитировать дыхание, реагировать на медицинское вмешательство, у них есть сердцебиение. Одна из проведенных операций включала оказание

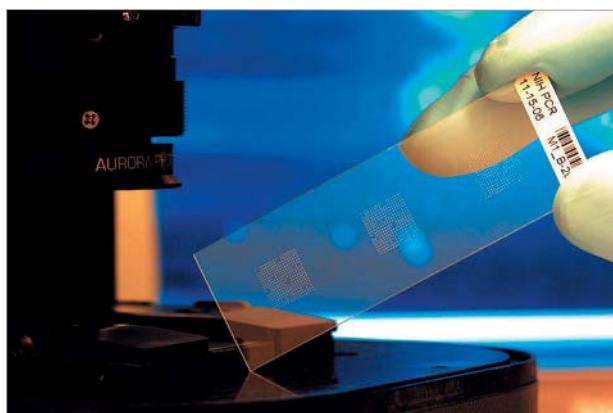


Рис. 1. Биочип – по сути, миниатюрная лаборатория, с помощью которой можно одновременно определять множество параметров в одном образце крови

помощи пострадавшему от условного нападения медведя. У пациента были серьезно повреждены конечности и брюшная полость. Ученым удалось «спасти» его жизнь, при этом они проводили дефибрилляцию, переливание крови, а также ряд других медицинских манипуляций [11].

На сегодняшний день активно развиваются системы дистанционного биомониторинга. Так, ученые экспериментируют с интеграцией датчиков в одежду, различные аксессуары, мобильные телефоны. В будущем с помощью таких биосенсорных механизмов появится возможность постоянно мониторировать концентрацию сахара в крови, давление, частоту сердечных сокращений, биохимию крови, уровень гормонов и много других параметров, по которым можно заподозрить начало того или иного заболевания. Данные будут передаваться в медицинское учреждение, и лечащий врач сам вызовет пациента на прием. Таким образом, отпадет необходимость в обязательных медицинских плановых осмотрах. За человеческим телом будут постоянно следить специальные устройства, не давая возможности заболеванию усугубиться. Это важно, например, для больных с сердечной недостаточностью, нуждающихся в регулярных и частых обследованиях.

Специалисты компании Novartis разработали микрочип IEM, который активируется под действием кислой среды желудка, после чего передает сигнал на небольшое устройство, закрепляющееся на коже больного. С его помощью врач получает информацию о дате и точном времени приема лекарства, его назначении, дозировке и т.д. на свой компьютер или телефон. Между тем сам микрочип на основе органических материалов переваривается организмом без следа. Данный метод является незаменимым для пациентов после пересадки органов. В этой ситуации точная дозировка и время приема препаратов, не дающих организму отторгнуть пересаженные ткани, имеют критическое значение. Такие технологии уже позволяют создавать аналогичные чипы для мониторинга состояния пациента, в частности для определения частоты сердцебиения, температуры тела и т.д., так что таблетка, по-видимому, будет еще более совершенствоваться в ближайшее время [8].

«Умными» в скором будущем будут не только таблетки, но и одежда. Эту технологию в 2009 г. уже опробовали в Главном кардиологическом госпитале Сотирия (Греция), помещая в текстиль специальный набор сенсоров, присутствие которых



Рис. 2. Робот-хирург da Vinci произвел революцию в технологии проведения лапароскопических операций

в одежде не ощущается. Единственное устройство, которое пациент должен иметь при себе, – небольшой аппарат размером с мобильный телефон. Это передатчик, который собирает медицинские показатели и передает их лечащему врачу. В будущем такая «умная одежда» поможет дистанционно следить за состоянием здоровья больных.

Идею медицинских приборов, встроенных в предметы быта, частично воплотила немецкая компания Ford. Шесть чувствительных сенсоров, вшитых в обивку автомобильного сидения, могут определять частоту сердечных ударов водителя. Датчики располагаются попарно в три ряда, что позволяет подстроить их под рост водителя. По словам специалиста исследовательского центра Ford Ахим Линднер, полученную информацию можно использовать для контроля самочувствия или передать на анализ специалистам.

Сегодня также ведется разработка контактных линз и других глазных аппликаторов, оснащенных специальными датчиками, которые автоматически измеряют уровень глюкозы в выделениях слезных желез у пациентов с диабетом. Данные от датчиков передаются на мобильный телефон.

Перспективы телемедицины связаны с дальнейшей миниатюризацией контрольно-измерительных средств, внедрением смарт-технологий, робототехники, новейших достижений информатики, прикладных аспектов нанотехнологии. Возможность дистанционно следить за здоровьем пациентов позволит врачам быстрее выявлять негативные симптомы и более точно выполнять требования в отношении медикаментозного лечения и ведения больных.

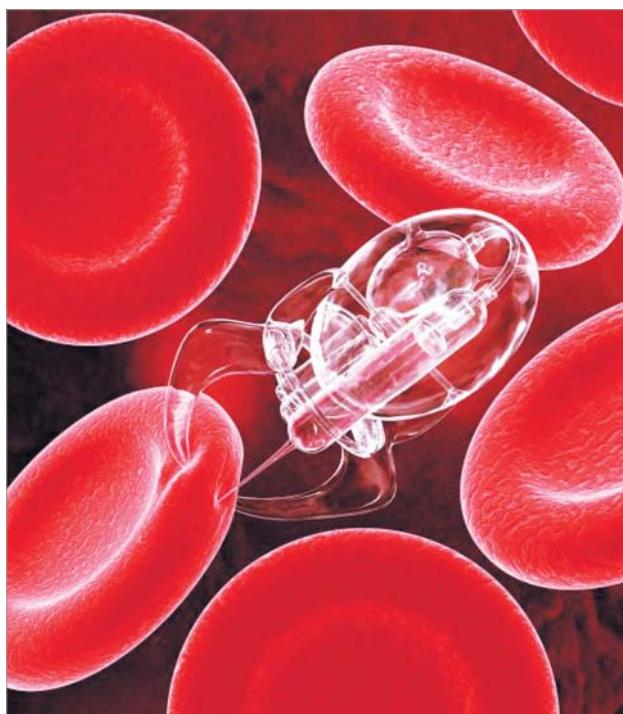
В перспективе эти технологии могут помочь избежать необходимости стационарного лечения и вести более здоровый образ жизни миллионам людей, особенно пациентам с такими хроническими заболеваниями, как диабет, застойная сердечная недостаточность и хронические обструктивные заболевания легких. В таком случае, согласно результатам ряда исследований, за счет наблюдения на дому можно будет на 74% снизить затраты на лечение указанных заболеваний [6].

### **Наномедицина: реалии и прогнозы**

Нанотехнологии в медицине появились 15-20 лет назад, и их стали применять для визуализации патологических изменений в органах и тканях, адресной доставки лекарственных средств и аналитической биохимии. Сейчас ученые в этой области работают над созданием наночипов, позволяющих размещать миллионы точек на той же площади, которую занимает единственная точка в микрочипе. Ожидается, что вскоре будет сконструирован наночип, на который будет нанесен весь геном человека. Делом ближайшего будущего в медицине является разработка ДНК- и белковых наночипов для диагностики индивидуальной схемы старения каждого человека и влияния времени на этот процесс [5].

В терапии нанотехнологии используются для адресной доставки некоторых лекарственных веществ (гены и белки) в клетки и ткани с помощью синтетических наночастиц, вирусных капсул или липосом. В настоящее время в этой области развивается перспективное направление — генотерапия, заключающаяся в прицельной доставке генов в ткани и клетки, которым необходимо лечение. Фрагмент ДНК плотно упаковывается и помещается в наноконтейнер. Он изготавливается из фосфолипидов, фрагментов вирусов или другими способами. Главная сложность создания таких контейнеров состоит в том, что они должны разрушаться внутри клетки и быть нетоксичными [5].

Сегодня активно обсуждается создание нанороботов для медицинских целей. В качестве двигателей для таких роботов рассматривают наномоторы из белков миозина и актина или кинезина и тубулина. Предполагается, что эти биомоторы можно будет использовать для доставки макромолекул, необходимых для лечения или диагностики, к ядру или определенным отсекам клетки. В перспективе нанороботы будут использоваться для коррекции клеточных и молекулярных дефектов внутри сосудов или даже внутри клеток. Существует возможность того, что нанороботы могут выполнять ряд функций, связанных с сердцем, например регенерацию поврежденных тканей сердца. Другой вариант использования нанотехнологий заключается в применении наноустройств для очищения артерий от атеросклеротических бляшек и устранения других проблем. Эти механизмы, сконструированные



**Рис. 3. Нанотехнологии на службе человека:**  
ученые создали мельчайшие частицы, которые при проникновении в кровеносную систему способны разрушать любые новообразования, мешающие кровотоку

из биологических молекул, будут избирательно находить поврежденный участок и обеспечивать разрушение атеросклеротической бляшки или устраниenie тромба. После выполнения своей задачи нанороботы должны самоликвидироваться без вредных последствий для организма (рис. 3).

Не исключено, что наночастицы смогут не только находить раковые клетки и доставлять к ним необходимые химические вещества, но и уничтожать их. Принцип их действия заключается в том, что наночастицы, обладающие способностью поглощать свет определенной частоты, при фокусировании на них луча лазера нагреваются или начинают вибрировать, разрушая клеточные стенки всех находящихся поблизости раковых клеток и уничтожая их. Таким образом, основная задача ученых — подвести наночастицы вплотную к раковым клеткам [5].

Исследователи, работающие в этой области, уже создали первые образцы. Так, специалисты Аргоннской национальной лаборатории и Чикагского университета (США) разработали наночастицы из диоксида титана, которые можно привязать к антителу, естественным образом находящемуся в организме раковые клетки определенного типа, так называемые мультиформные глиобластомы. Наночастицы добираются до раковых клеток на этих антителах, после чего включается белый свет, раковые клетки нагреваются и погибают. Результаты исследований демонстрируют, что таким образом можно уничтожить 80% раковых клеток [3].

Существует еще один способ применения наночастиц с целью предотвращения развития опухоли. Исследователи из Университета Йонсей в Сеуле (Южная Корея) разработали мультифункциональные наночастицы, способные обнаруживать, визуализировать и уничтожать раковые клетки в человеческом организме [1]. Эти наночастицы состоят из четырех основных компонентов. Первые два – магнитные ядра из оксида железа (агент контраста для визуализации методом магнитного резонанса), к поверхности которых присоединен пептид, способный связываться с интегрином (рецептор, характерный для мембран злокачественных клеток). Третий компонент – фрагмент РНК (siRNA), атакующий специфические гены раковых клеток. Они связываются с информационной РНК (mRNA), перехватывая таким образом «приказы» о формировании белка, участвующего в строительстве опухоли.

Результаты пока не многочисленных доклинических испытаний наноматериалов свидетельствуют о том, что при низких концентрациях наночастицы не оказывают опасного для организма влияния, в противном случае его можно существенно снизить путем изменения заряда, размеров или гидрофобности частиц [5].

### Биомедицинские технологии

Одним из видов биомедицинских технологий является биомедицинская инженерия. Еще в 1998 г. ученые Университета Эмори (штат Джорджия, США) и немецкого Университета Тюбингена поместили крошечный стеклянный электрод непосредственно в мозг парализованного после инсульта 56-летнего мужчины и соединили его с компьютером, который анализировал получаемые от мозга сигналы.

Самую продвинутую версию этой технологии создал в Университете Брауна (штат Род-Айленд, США) нейробиолог Джон Донохью (John Donoghue). Он разработал устройство под название BrainGate, призванное помочь людям, пострадавшим от мозговых травм, общаться с окружающим миром. Донохью помещает крошотный чип размером 4 мм на поверхность мозга пациента в зоне, отвечающей за двигательную функцию. Чип подключают к компьютеру, который принима-

ет сигналы, обрабатывает их и передает по беспроводной связи на лэптоп. Пациент методом проб и ошибок учится контролировать курсор и получает возможность выполнять любые действия, которыми может управлять компьютер [3].

В прошлом году специалисты из медицинской школы Университета Питтсбурга (штат Пенсильвания, США) создали новый нейрокомпьютерный интерфейс и роботизированную руку, которой пациент может управлять посредством одних только мыслей. Ученые поместили сетку электродов размером с почтовую марку на поверхность двигательной зоны коры головного мозга в той области, где происходит возбуждение нейронов, отвечающих за движения правой рукой (рис. 4). Компьютер обрабатывает сигналы и преобразует их в определенные движения протеза. В дальнейшем специалисты намерены внедрять пару сеток электродов: одну, чтобы контролировать движение всей руки, вторую – для более точной настройки движений кисти. Ученые надеются в ближайшем будущем научить пациента относительно точно двигать пальцами протеза, сделать систему беспроводной, а также разработать систему возврата в мозг сигналов о прикосновении [10].

Перспективным направлением в области биомедицинских технологий является развитие клеточной терапии, в частности для лечения хронических заболеваний органов мочеполовой системы, в т.ч. в случаях, сопровождающихся утратой значительной части их функции. Кроме того, продолжается разработка методов реконструктивных (нехирургических) манипуляций с тканевыми культурами для формирования утраченных органных структур, выращивания и внедрения аутоклеточных имплантатов [4].

Одним из развивающихся направлений является применение клеточных технологий

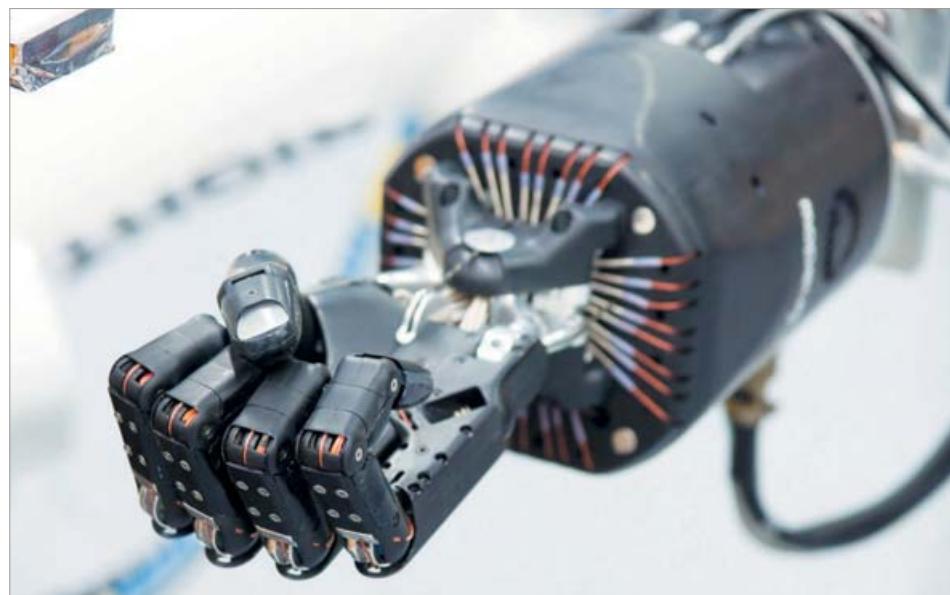


Рис. 4. Новое направление ортопедии – биомехатроника – призвано наладить «общение» между роботизированным протезом и нервной системой человека

для лечения ангиогенез-зависимых заболеваний, в частности эндометриоза. Так, группа американских ученых из Гарвардской медицинской школы и Бостонской детской больницы предлагает воздействовать на ангиогенез при помощи дендритных клеток. Используя мышью модель эндометриоза, исследователи показали, что эти клетки встраиваются в области повреждений и способствуют росту сосудов. Кроме того, было доказано, что дендритные клетки точно так же усиливают ангиогенез в абдоминальных опухолях. Следующим шагом является поиск специфического ингибитора дендритных клеток, чтобы, воздействуя на них, прекратить нежелательный ангиогенез. Таким образом удастся разработать метод клеточной терапии для ангиогенез-зависимых заболеваний, который будет более эффективным и связанным с меньшими побочными эффектами, чем методы, применяющиеся в настоящее время [12].

Актуальным предметом исследований на сегодняшний день является применение стволовых клеток костного мозга для лечения мужского бесплодия. Мужское бесплодие может возникнуть в результате несостоявшейся пролиферации или дифференциации зародышевых клеток (предшественников сперматозоидов) либо вследствие дисфункции поддерживающих клеток. Исследователи из Медицинского центра Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (США) под руководством Рональда Свердлоффа собрали стволовые клетки из костного мозга мышей, экспрессирующие зеленый флуоресцентный протеин (GFP), и ввели их в яички мышей с бесплодием, которое вызывалось химическим или генетическим способом. Донорские клетки, экспрессирующие GFP, поселялись в яичках и оставались живыми в течение всего 12-недельного периода исследования. Они демонстрировали форму, характерную либо для зародышевых клеток, либо для поддерживающих клеток, что говорит о дифференциации стволовых клеток. Эти дифференцированные донорские клетки обнаруживались также вблизи собственных клеток реципиентов того же типа, показывая, что местная клеточная среда, по-видимому, влияла на метаболический путь донорских стволовых клеток. Для дальнейшего подтверждения дифференцированного состояния донорских клеток была рассмотрена экспрессия определенных протеинов на клеточной поверхности. И зародышевые, и поддерживающие клетки экспрессировали маркерные протеины, которые, как известно, обнаруживаются только на дифференцированных, но не на стволовых клетках. Эти данные показывают, что стволовые клетки костного мозга потенциально могут дифференцироваться в клетки яичек, участвующие в производстве спермы: и в зародышевые, и в поддерживающие. Целью дальнейших исследований будет анализ других факторов, необхо-

димых для полного цикла сперматогенеза на этой трансплантационной модели [13].

Также разрабатываются методы пересадки стволовых клеток и клеток-предшественников, полученных из разных источников (автологичные клетки взрослого организма, аллогенные фетальные или эмбриональные клетки, ксеногенные клетки, полученные от животных) для стимуляции регенерационных процессов в патологически измененных органах и восстановления их функции, что особо важно для лечения пациентов с онкопатологией.

Одна из главных проблем, касающихся применения стволовых клеток, состоит в том, что такие клетки без внешних химических сигналов иногда продолжают очень быстро размножаться и в конечном итоге перерождаются в раковые. Известно, что химические сигналы, курсирующие между клетками и принимающие участие в процессах их роста, так же важны, как и сами клетки. Тем не менее на сегодняшний день можно говорить о стабильном прогрессе в этой области, темп которого, как и во всех остальных областях медицины, будет неизбежно ускоряться.

### Литература

1. Антиопухолевая терапия // Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4, № 7-8. – С. 8. – [http://nanorf.ru/science.aspx?cat\\_id=4353&d\\_no=4378](http://nanorf.ru/science.aspx?cat_id=4353&d_no=4378)
2. Горелкин П., Ерофеев А., Киселев Г. и др. Анализ на кантилеверных биочипах для экспресс-диагностики рака предстательной железы // Наноиндустрия. – 2011. – Т. 5, № 29. – С. 56-58. – <http://www.nanoscropy.ru/uploads/files/56-59.pdf>
3. Каку М. Физика будущего / Пер. с англ. – М.: Альпина нон-фикшн, 2012. – 584 с.
4. Сивков А. В., Кешишев Н. Г. Инновации в урологии: от настоящего – к будущему // ФГБУ «НИИ урологии Минздрава России». Новости Российской общества урологов. – <http://uro.ru/node/3403>
5. Ткачук В.А. Нанотехнологии и медицина // Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4, № 7-8. – С. 11-13. – <http://144.206.159.178/f/10601/638420/12797442.pdf>
6. Alwan M., Sifferlin E.B., Turner B. et al. Impact of passive health status monitoring to care providers and payers in assisted living // Telemed J E Health. 2007 Jun; 13 (3): 279-85. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603830>
7. Blumich B. The Incredible Shrinking Scanner: MRI-like Machine Becomes Portable // Scientific American, November 2008. – P. 68. – <http://miriam.english.org/files/IncredibleShrinkingScanner.html>
8. Edwards L. Chip-in-a-pill may be approved in 2012 // November 10, 2010. – <http://phys.org/news/2010-11-chip-in-a-pill.html>
9. Fan R., Vermesh O., Srivastava A. et al. Integrated Blood Barcode Chips. – Nat Biotechnol. 2008 December; 26 (12): 1373-1378. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775523/>
10. Man with Spinal Cord Injury Uses Brain Computer Interface to Move Prosthetic Arm with His Thoughts // Oct. 10, 2011. – <http://www.upmc.com/media/NewsReleases/2011/Pages/bci-press-release.aspx>
11. McMaster researchers head north to explore space-based telemedicine // July 21, 2009. – [http://fhs.mcmaster.ca/main/news/news\\_2009/space\\_based\\_telemedicine.html](http://fhs.mcmaster.ca/main/news/news_2009/space_based_telemedicine.html)
12. New approaches to endometriosis treatment – mouse experiments point the way // European Society of Human Reproduction and Embryology – [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2007-07/esfh-nat\\_1070207.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2007-07/esfh-nat_1070207.php)
13. YanHe Lue, Krista Erkkila, Peter Y. Liu et al. Fate of Bone Marrow Stem Cells Transplanted into the Testis // The American Journal of Pathology, Vol. 170, No. 3, March 2007. – <http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/ajpa/article/S0002-9440%2810%2960911-X/fulltext>

Подготовила Анастасия Классен

# Современная диагностика мужского здоровья в сети лабораторий «Синэво»



Медицинский директор компании  
«Синэво», к.мед.н. О.В. Небыльцова

«Синэво» – это лаборатория высокого европейского уровня, предоставляющая стандартизированные медицинские услуги и исследования. Будучи сетевой европейской лабораторией, «Синэво» входит в состав медицинского холдинга Medicover (Бельгия), организованного в 1994 г., тесно сотрудничает с Институтом медицинской диагностики (Берлин, Германия), куда отправляется биоматериал для проведения части высокоспециализированных инновационных исследований. Также партнером компании по анализу ДНК и молекулярно-биологическому тестированию является американская генетическая лаборатория Genex.

По словам медицинского директора компании, к.мед.н. Оксаны Владиславовны Небыльцовой, лаборатория «Синэво» регулярно принимает участие во внешних системах оценки качества лабораторных услуг как украинских, так и международных (программа DGKL, Берлин), тем самым подтверждая их высокий качественный уровень.

«Синэво» – первая сетевая лаборатория в Украине, которая расширяется путем открытия не только лабораторных центров, но и полноценных лабораторий в крупнейших городах страны. На данный момент компания располагает собственной мощной лабораторной базой: функционирует семь клинических медицинских лабораторий в Киеве, Одессе, Виннице, Харькове, Днепропетровске, Львове, Симферополе, а также более чем 130 лабораторных центров в различных регионах Украины.

Успешную деятельность лаборатории характеризуют основные составляющие: современная оборудованная лаборатория, обученный профессиональный персонал, широкая сеть манипуляционных кабинетов, а также доступная диагностика и сервис, предоставляемые как врачу, так и пациенту.

Компания «Синэво» оборудована лучшими аппаратами компаний Roche Diagnostics (Швейцария), Sysmex (Япония), Diasorin (Италия).

Активно внедряются технологические процессы в такой области медицины, как иммунология; проводятся исследования по методике ПЦР; существуют микробиологическое направление, иммуноферментный анализ, а в 2012-2013 гг. – новые методики иммунологических исследований на аппаратах IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics) и BioPlex 2200 (BioRad Laboratories).

Примечательно то, что в минувшем году в рамках иммунологической диагностики в эксплуатацию было введено уникальное для Украины оборудование. Следует отметить, что таким оборудованием не обладает никакая другая лаборатория, кроме «Синэво». Это автоматические анализаторы закрытого типа для иммуноферментного анализа – EUROIMMUN AG (Германия), которые используются для определения иммуноглобулинов к различным возбудителям инфекций; аппараты компании BioRad Laboratories – BioPlex 2200, также предназначенные для выявления инфекционных агентов, в частности TORCH-инфекций, инфекций, передающихся половым путем, и для ряда исследований в диагностике аутоиммунной патологии (например IgG к циклическому цитрулиновому пептиду при постановке диагноза ревматоидного артрита).

В настоящее время в лаборатории «Синэво» работает пять аппаратов EUROIMMUN AG и два BioPlex 2200, в связи с чем планируется расширение спектра иммунологических исследований за счет определения специфических иммуноглобулинов, преимущественно класса G, к инфекционным возбудителям в слюне и ликворе, что является крайне актуальным.

Как отмечает О.В. Небыльцова, в планах компании на 2013 г. намечены запуск и внедрение в эксплуатацию прибора проточной цитофлуориметрии фирмы Becton Dickinson (США), предназначенного для диагностики состояния клеточного звена иммунитета и онкофенотипирования (онкогематологические заболевания).

Это единственная лаборатория в Украине, которая выполняет генетические исследования

методом ПЦР на цельной крови (система ДНК-технологии на анализаторе DT96), в частности определение генетической предрасположенности к возникновению тромбофилии, гипертонии, нарушений в работе ферментов фолатного цикла.

Кроме того, «Синэво» предоставляет широкий спектр исследований касательно аспекта контроля за состоянием мужского здоровья.

Следует отметить, что будучи от природы сильными и сконцентрированными на задачах сегодняшнего дня, мужчины неохотно обращаются за медицинской помощью, предпочитая непризнание проблем со здоровьем.

Соевременная диагностика проблем мужского здоровья различного генеза (инфекционного, гормонального, неопластического), нарушений репродуктивной функции позволяет проводить эффективную коррекцию заболевания, не ожидая развития клинической картины болезни и возможных осложнений. Неотъемлемой составляющей диагностического процесса является лабораторная диагностика, открывающая неограниченные возможности для профессионального медицинского сопровождения пациентов согласно европейским стандартам.

Возникновение различных проблем со здоровьем у мужчин принуждает врача обратиться к методам лабораторной диагностики с целью определения дисгормонального состояния и онкологической диагностики.

Очень важной в исследовании мужского здоровья является **онкологическая панель**, которая позволяет определять онкомаркеры – специфические белки, продуцируемые опухолевыми клетками. Их содержание в крови коррелирует с наличием, степенью распространения опухоли, а также ее регрессией в результате правильно назначенного лечения. Онкологическая панель исследований предполагает выявление

простатспецифического антигена (ПСА) (общее количество и соотношение свободной фракции ПСА), простатической кислой фосфатазы,  $\alpha$ -фетопротеинов, раково-эмбрионального антигена, онкомаркеров CYFRA CA 21-1, CA 19-9, CA 72-4 (пакет «**Мужская онкологическая панель**»). Практическая ценность онкомаркеров заключается в выявлении заболевания или оценке риска его возникновения у относительно здоровых лиц, что помогает врачу поставить правильный диагноз (уточнить локализацию и происхождение опухоли) и в дальнейшем контролировать течение заболевания, а также оценивать эффективность проводимой терапии. Определение онкомаркеров делает возможным раннее выявление рецидивов опухоли.

**Гормональное направление** включает характеристику репродуктивной панели у мужчин (определение уровней мужских половых гормонов, степени их дисбаланса, что помогает установить причины тех или иных заболеваний у пациентов разных возрастных периодов, прежде всего определение синдрома дефицита тестостерона). Специальный пакет «**Мужчина за 40**» подразумевает определение липопротеинов фракционно, тиреотропного гормона, тестостерона общего, общего ПСА и процентное соотношение ПСА свободного,екс-связывающего глобулина а также уровня глюкозы.

Считается, что с возрастом у мужчин снижается содержание биодоступного тестостерона в сыворотке крови, что приводит к снижению мышечного тонуса, а также либido в сочетании с целым спектром других клинических симптомов и признаков. Этот симптомокомплекс носит название «андропауза». Количество сперматозоидов с возрастом уменьшается незначительно, но снижается их качество. Частичный андрогенный дефицит у стареющих мужчин сегодня считает-

ся достаточно распространенным явлением и может быть одной из причин бесплодия.

Определение уровня секссвязывающего глобулина интересно тем, что при снижении продукции андрогенов происходит увеличение его продукции. Это обусловливает сохранение на постоянном уровне общего тестостерона, хотя концентрация свободного гормона снижается. Поэтому уровень общего тестостерона плазмы может быть парадоксально нормальным на ранних стадиях тестостероновых заболеваний.



После 60 лет содержание секссвязывающего глобулина повышается примерно на 1,2% в год. Таким образом, с возрастом уровень биологически доступного тестостерона снижается в большей степени, чем уровень общего тестостерона.

**Тиреоидная панель**, с помощью которой можно исследовать состояние щитовидной железы, интересна тем, что гипотиреоз у мужчин обычно влечет за собой понижение либido или импотенцию.

Кроме того, можно определить широкий спектр возбудителей инфекционных заболеваний, в т.ч. инфекций, передающихся половым путем.

**Диагностика инфекционных процессов урогенитальной системы** осуществляется с помощью ПЦР-метода, иммуноферментного анализа, микробиологических исследований.

Микроорганизмы могут повреждать ткани репродуктивных органов и нарушать процессы сперматогенеза и/или образования жидкой части спермы. Многие бактерии, вирусы, грибы способны прикрепляться к мембране сперматозоидов и непосредственно оказывать на них отрицательное влияние. Инфекции индуцируют воспаление. При этом повреждающий эффект на сперматозоиды осуществляют провоспалительные цитокины, продуцируемые лейкоцитами, продукты активации комплемента, активные радикалы кислорода. Это приводит не только к ухудшению количественных показателей спермы, но и к снижению способности сперматозоидов к оплодотворению и их генетической полноценности. Воспалительный процесс может вызвать в дальнейшем склероз тканей и формирование одно- или двусторонней обструкции семявыводящих путей. Микроорганизмы также способны выступать как антигены или гаптены и запускать перекрестные аутоиммунные реакции. Хроническое воспаление может способствовать развитию эякуляторной дисфункции за счет поражения региональных нервных центров.

В настоящее время значительно увеличилось число бесплодных пар. Бесплодие по причине ухудшения здоровья мужчины наблюдается у 40% (по некоторым данным, до 50%) супружеских пар. Основным (отнюдь не единственным) анализом, дающим представление о способности мужчины к оплодотворению, является анализ его эякулята, или спермограмма.



**Спермограмма** дает возможность оценить наличие или отсутствие изменений в функционировании мужской репродуктивной системы.

Показания к назначению спермограммы:

- диагностика мужского бесплодия (включая азооспермию, олиго-, астено-, тератозооспермию);
- после самопроизвольного прерывания беременности либо при наличии какой-либо патологии плода;
- при диагностике воспалительных заболеваний мужских половых желез (простаты, семенных пузырьков и др.), а также для оценки возможных последствий эпидемического паротита у взрослых мужчин и подростков;
- при желании мужчины узнать состояние своего мужского здоровья и fertильности, например перед вступлением в брак;
- оценка эффективности вазэктомии;
- диагностика гематоспермии.

В лаборатории «Синэво», помимо спермограммы, оценить причины возможного бесплодия пары помогают исследования на предмет наличия иммунологического бесплодия, которые включают определение антиспермальных, антиовариальных антител, антител IgG к Zona pellucida. Исследования на гистосовместимость также являются частью диагностики потенциального бесплодия (гистологическая несовместимость партнеров).

Таким образом, медицинская компания «Синэво», используя большой арсенал современных методов лабораторной диагностики, предоставляет врачам исчерпывающую и достоверную информацию о состоянии здоровья мужчины для установления точного диагноза на ранних стадиях заболевания.

Подготовила Инна Субботина



## Ученые обнаружили вирус, который убивает раковые клетки простаты

Рекомбинантный вирус ньюкаслской болезни убивает все виды раковых клеток простаты, включая гормонорезистентные, и при этом не воздействует на здоровые клетки. Как сообщил автор исследования Subbiah Elankumaran (штат Вирджиния, США), лечение рака простаты с использованием данного вируса позволило бы избежать неблагоприятных побочных эффектов, обычно связанных с применением гормональных препаратов в лечении рака простаты и с химиотерапией рака в целом. Измененный вирус уже готов к тестированию на доклинических животных моделях и, возможно, в 1-й фазе клинических испытаний.

Ньюкаслский болезнестворный вирус убивает цыплят, но не вредит человеку. Это онкологический вирус, который нацелен на опухоли и уже продемонстрировал многообещающие результаты в нескольких клинических испытаниях с различными формами рака. Однако успешное лечение наблюдалось при проведении многократных инъекций и введении большого количества вирусных частиц, поскольку иначе он не может достигнуть плотных опухолей и плохо распространяется в их пределах.

Чтобы решить эту проблему, ученые изменили гибридный белок вируса, который соединяет вирусную оболочку с мембраной клетки, позволяя проникнуть внутрь. Эти белки активируются, будучи расщепленными одной из множества клеточных протеаз. Ученые изменили конструкцию гибридного белка таким образом, что расщепить его сможет лишь специфический антиген простаты. Это минимизирует нецелевые потери вируса, поскольку перенацеленные взаимодействуют только с клетками рака простаты. Вследствие этого количество вирусных частиц, необходимое для терапии, сокращается.

По словам S. Elankumaran, перенацеленный ньюкаслский болезнестворный вирус имеет основные потенциальные преимущества перед другими методами лечения рака. Прежде всего, его специфическая нацеленность на клетки рака простаты означает, что он не повреждает здоровые клетки, а потому исключаются нежелательные побочные эффекты. В предыдущих клинических испытаниях даже введение чрезмерно высоких доз вируса привело к появлению умеренных гриппоподобных симптомов у пациентов. К тому же данный метод применим у мужчин, которые страдают от побочных эффектов гормональной терапии.

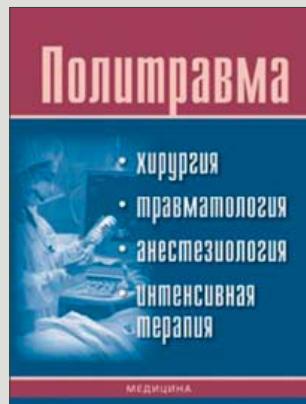
По материалам: [www.medpharmconnect.com](http://www.medpharmconnect.com)

## Создан принципиально новый способ доставки лекарственных средств в раковую опухоль

Американские ученые создали принципиально новый способ доставки лекарств в клетки раковой опухоли — это холестериновые «плоты», которые помогают молекулам противоопухолевых препаратов проникать через мембрану злокачественных клеток. Thomas Anchordoquy из университета штата Колорадо (США) отметил, что существует множество перспективных методов борьбы с онкозаболеваниями при помощи коротких цепочек из нуклеотидов, однако большинство из них не применимы на практике, поскольку такие молекулы не могут самостоятельно проникнуть через клеточную мембрану. Разработанная методика является перспективным способом доставки таких лекарств в раковые клетки, где они могут беспрепятственно выполнить свою функцию. Т. Anchordoquy и его коллеги создали холестериновых «тroyянских коней», проанализировав строение и функционирование клеточных мембран в злокачественных клетках. Изучая их структуру, ученые пришли к выводу, что один из компонентов данных мембран — особые поверхностные белки, которые можно использовать для проникновения цепочек нуклеотидов внутрь клетки.

Биологи синтезировали несколько экспериментальных препаратов, соединявшихся с поверхностными белками клеточных мембран, однако ни один из них не был достаточно эффективным. Причиной этому послужило то, что к образованному комплексу белка и молекулы лекарственного вещества быстро присоединялись белки плазмы крови, в результате чего присоединиться к мембране раковой клетки было невозможно. Авторы статьи смогли преодолеть эту проблему путем изобретения особой защитной оболочки — «плота» из молекул холестерина — жировой основы клеточных мембран. Холестерин препятствует соединению плазменных белков с компонентами лекарства, что позволяет препарату достичь злокачественной клетки и проникнуть внутрь. По словам ученых, подобные «тroyянские плоты» универсальны, ведь их можно использовать как для доставки лекарств в раковые опухоли, так и в качестве инструмента для экспериментов со здоровыми клетками.

По материалам:  
[www.medpharmconnect.com](http://www.medpharmconnect.com)



## Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия

Под ред. Ф.С. Глумчера, П.Д. Фомина, Е.Г. Педаченко и др. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 736 с.

Усовершенствование системы оказания помощи при травме является одной из актуальных задач современной медицины. Данное издание разработано ведущими специалистами Украины в области лечения больных с различными травмами. Оно включает в себя четырнадцать разделов по основным видам травмы: черепно-мозговой, спинного мозга и позвоночника, груди и живота, мочеполовой системы, сосудов, травмы у беременных, а также по политравме. С позиций доказательной медицины в издании обсуждаются современные методы, схемы и алгоритмы диагностики и лечения данной категории пациентов.

Книгу открывает глава, посвященная вопросам организации неотложной медицинской помощи при травме. Авторы анализируют мировые тенденции в данной области, а также рассматривают систему оказания неотложной медицинской помощи в Украине и пути ее усовершенствования.

Детально описаны принципы оказания медицинской помощи больным с травмой на догоспитальном этапе: восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение иммобилизации позвоночника, стабилизация гемодинамики, терапия шока, обезболивание, стабилизация переломов костей, профилактика гипотермии. Поднимается актуальный вопрос о введении клинических протоколов действий на догоспитальном этапе.

Отдельная глава, подготовленная А.Ф. Возиановым, С.П. Пасечниковым, А.К. Бутенко, посвящена терапевтической стратегии при травмах органов мочеполовой системы — почек, мочеточника, мочевого пузыря, уретры, половых органов — представляющих серьезную опасность для здоровья человека. В ней также рассмотрены вопросы оказания медицинской помощи и принципы сортировки раненых при происшествиях массового характера. Особое внимание удалено осложнениям при травмах органов мочеполовой системы и мониторингу данной категории больных.

В издании освещены вопросы эпидемиологии и классификации, патогенеза и биомеханики черепно-мозговых и позвоночно-спинномозговых травм, а также приведены стандарты организации и принципы оказания медицинской помощи пострадавшим с такими травмами.

Книга открывает читателям новый взгляд на проблемы травмы груди: травматический пневмоторакс, большой гемоторакс, флотацию грудной стенки, контузию легких, закрытые повреждения сердца, острую дыхательную недостаточность. В главе, посвященной травмам живота, рассмотрены международные системы оценки тяжести абдоминальной травмы, вопросы диагностики и лечения при повреждениях органов брюшной полости.

Особое место в издании отводится различным травмам женских половых органов: повреждениям, связанным с половым актом; возникающим вследствие проникновения в половые органы инородных тел и по типу «падение на кол»; повреждениям от тупой травмы; колотым, резанным и огнестрельным ранам. Кроме того, представлена тактика ведения беременных с травмами половых органов.

Авторы также уделили внимание проблеме переломов у пострадавших с политравмой. Так, в книге описываются тактика и методы лечения при повреждениях таза, плечевого пояса и плеча, при переломах бедра, голени. Немало сказано и о травмах сосудов — шеи, брюшной полости, нижних конечностей, магистральных сосудов грудной клетки.

Следует отметить, что в издании изложены основные принципы анестезиологического обеспечения больных с тяжелой травмой. Также освещена тема интенсивной терапии у пациентов с травмой. В этом аспекте рассматриваются вопросы гемостаза и травмы, инфекционных осложнений, применения питательной поддержки у критически больных с травмой и контроля гликемии; приводятся принципы лечения при синдроме позиционного сдавления, рабдомиолизе, острой почечной недостаточности и синдроме полиорганной недостаточности. Кроме того, описана проблема компартмент-синдрома при травме — внутричерепного, торакального, брюшного и множественного.

Завершает книгу глава, посвященная политравме, в которой проанализирован ее механизм и патофизиологические основы, представлены особенности обследования пострадавших с политравмой, рассмотрен вопрос приоритетности лечения травм.

Дополнительную ценность изданию придают информативные таблицы, схемы, рисунки.

Книга адресована широкому кругу специалистов, занимающихся лечением больных с травмой.

## АНКЕТА\*

### Уважаемые коллеги!

Редакция Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы» проводит анкетирование, чтобы узнать ваше мнение по поводу материалов, опубликованных в нашем новом издании «Медицинские аспекты здоровья мужчины». Ваши ответы очень важны, поскольку мы хотим сделать журнал более интересным, информативным и полезным для вас.

#### 1. Какие разделы журнала вызывают у вас интерес?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Урология                    | <input type="checkbox"/> Гастроэнтерология        |
| <input type="checkbox"/> Сексопатология и андрология | <input type="checkbox"/> Эндокринология           |
| <input type="checkbox"/> Дерматология и венерология  | <input type="checkbox"/> Неврология               |
| <input type="checkbox"/> Кардиология                 | <input type="checkbox"/> Психиатрия и наркология  |
| <input type="checkbox"/> Репродуктология             | <input type="checkbox"/> Неотложные состояния     |
| <input type="checkbox"/> Проктология                 | <input type="checkbox"/> Ортопедия, травматология |
| <input type="checkbox"/> Онкология                   | <input type="checkbox"/> и спортивная медицина    |
| <input type="checkbox"/> Терапия                     |   |

#### 2. Будет ли для вас полезной следующая информация?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Патология сердечно-сосудистой системы и ее особенности у мужчин  |  |
| <input type="checkbox"/> Влияние эндокринологических нарушений и заболеваний эндокринной системы на репродуктивную функцию мужчин |  |
| <input type="checkbox"/> Особенности протекания заболеваний нервной системы у мужчин  |  |
| <input type="checkbox"/> Функциональные изменения в организме, характерные для пациентов пожилого возраста                        |  |
| <input type="checkbox"/> Другие патологии у мужчин .....  |  |

#### 3. Какие темы, по вашему мнению, следует освещать в следующих номерах?

.....

#### 4. Не желаете ли вы написать собственную статью? Если да, то на какую тему будет ваша публикация?

.....

#### 5. Оцените по 5-балльной шкале наполнение журнала:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Необходимость в повседневной работе | <input type="checkbox"/> Форма подачи материалов |
| <input type="checkbox"/> Информативность                     | <input type="checkbox"/> Дизайн                  |
| <input type="checkbox"/> Ваш комментарий .....               |  |

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья человека» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

### Журнал в подарок!

Заполненная вами анкета гарантирует получение следующего номера журнала.

Для этого укажите данные, необходимые для получения журнала по почте:

Ф.И.О. ....  
Специальность .....  
Место работы (название медицинского учреждения и отделения) .....  
Индекс ..... Город (село) ..... Район ..... Область .....  
Улица ..... Дом ..... Корпус ..... Квартира .....  
тел.: раб. ..... дом. ..... моб. .....  
e-mail .....