

Клинические
рекомендации —
2020

Ботулинотерапия
в урологии

Стандарты лечения
МКБ

Хроническая
тазовая боль

От редактора



**Николай
Александрович
ГРИГОРЬЕВ**

Д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
урологии Медицинской
школы ЕМС

Уважаемые коллеги!

Специалистам хорошо знаком термин «клинические рекомендации». Некоторое время назад мы в практической работе активно пользовались клиническими рекомендациями Европейской урологической ассоциации как справочным материалом, заглядывали в рекомендации Американского общества урологов. В настоящее время подготовлены отечественные, федеральные клинические рекомендации, с которыми можно ознакомиться на сайте Минздрава России (<http://cr.rosminzdrav.ru>). Их следует хорошенько запомнить каждому практикующему врачу.

В стране принят Федеральный закон № 489-ФЗ от 25.12.2018 «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». В соответствии с ним с 1 января 2022 года каждая медицинская организация обязана будет оказывать медпомощь на основе клинических рекомендаций. Конечно, появляются вопросы, на которые пока нет ответов. Заканчивается ли на этом творческая составляющая нашей работы? Какова будет мера ответственности, к примеру, опытного

врача за проведение оперативного лечения, не предусмотренного рекомендациями, но излечившего пациента?

Я поддерживаю применение клинических рекомендаций именно как рекомендаций, но не представляю, как можно превращать их в жесткие правила. Мы прекрасно понимаем, что каждый пациент — особенный, с индивидуальными сочетаниями состояний и болезней. По завету основателей медицины лечить следует не болезнь, а больного. В некоторых ситуациях порой приходится поступать не совсем в рамках общепринятых лечебных правил во благо здоровья пациента. Как же теперь это будет выглядеть с юридической точки зрения? Что из этого получится, мы узнаем уже скоро.

По моему мнению, профессиональные общественные медицинские организации, которые ответственны за создание и поддержание в актуальном виде федеральных клинических рекомендаций, не могут сегодня оставаться в стороне от решения вопросов защиты медицинских работников и обеспечения юридической поддержки своих членов. Остался всего год для этого! Будем надеяться, что профессиональные сообщества знают, как решать эти вопросы. Практикующие врачи, в свою очередь, должны поддерживать профессиональные знания и навыки на самом высоком уровне.

Мы будем оперативно информировать вас о всех событиях, касающихся темы клинических рекомендаций.

В этом номере газеты мы представляем вашему вниманию последние изменения в рекомендациях по лечению инфекционных поражений мочевых путей и мужских половых органов, а также актуальные профильные темы.

Спасибо, что остаетесь с нами! Желаю всем крепкого здоровья!

Тема номера

Обзор актуальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению уретритов

В связи с быстрым ростом устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам вопросы диагностики и лечения урогенитальных инфекционных заболеваний не теряют актуальности и постоянно требуют внесения изменений с учетом новых эпидемиологических данных.



**Константин
Леонидович
ЛОКШИН**

Д.м.н., руководитель
центра оперативной
урологии, онкоурологии
и андрологии
GMS Hospital

Список рекомендаций

В каждодневной врачебной практике мы можем и должны опираться на клинические рекомендации, которые в настоящее время регулярно обновляются практически по всем разделам урологии, включая урогенитальные инфекции.

В контексте темы уретритов в нашем распоряжении сегодня имеются:

- рекомендации по лечению болезней, передающихся половым путем, Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) 2015 года (CDC STD Treatment Guidelines, 2015) [1];
- клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) по урогенитальным инфекциям 2020 года [2];

– европейские рекомендации Международного союза против инфекций, передающихся половым путем (IUSTI), по диагностике и лечению гонококкового уретрита 2012 года [3] и негонококковых уретритов 2016 года [4];

– российские Федеральные клинические рекомендации под эгидой Российского общества урологов, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2020 года (только схемы лечения уретритов) [5].

Следует подчеркнуть, что не все уретриты являются инфекционными. На это обращают внимание американские клинические рекомендации CDC. Действительно, бывают механические, химические уретриты и уретриты, возникающие в программе системных воспалительных заболеваний (например, при болезни Педжета или гранулематозе Вегенера). Обследование и терапия пациентов с неинфекционными уретритами не будут рассматриваться в данном обзоре.

Продолжение на стр. 2 ▶



МЕРОПРИЯТИЯ 2020-2021

РОССИЙСКОГО

ОБЩЕСТВА

ОНКОУРОЛОГОВ

15.12.2020

online

Конференция РООУ
в УФО (г. Екатеринбург)

www.roou-ufo.ru

02-03.09.2021

Конференция РООУ
в ДФО (г. Владивосток)

www.roou.ru

25.06.2021

Конференция РООУ
в ПФО (г. Пенза)

www.roou.ru

30.09-01.10.2021

XVI Международный
Конгресс РООУ (г. Москва)

www.roou-congress.ru

Тезисы на XVI Международный Конгресс РООУ принимаются до 1 июня 2021 г. включительно
Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: tezis@roou.ru

+7 966 330-01-11
roou@roou.ru

Обзор актуальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению уретритов

Продолжение, начало на стр. 1

Эпидемиология

Инфекционные уретриты традиционно подразделяются на гонококковые и негонококковые. Эпидемиологические данные, представленные в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний США, свидетельствуют о том, что начиная с 1972 года заболеваемость негонококковыми уретритами превышает таковую у гонококковых уретритов и продолжает из года в год расти.

Интересна статистика по доле различных возбудителей негонококкового уретрита (НГУ), представляемая разными клиническими рекомендациями.

Так, в американских клинических рекомендациях CDC 2015 года отмечается, что хламидийные уретриты составляют от 15 до 40 % всех негонококковых уретритов, а второе место занимают уретриты, вызванные *Mycoplasma genitalium* (15–25 % всех НГУ). Следует, однако, отметить, что на момент публикации клинических рекомендаций в 2015 году в США не было одобренного FDA диагностического теста для выявления *Mycoplasma genitalium* — такие тест-системы появились только в 2019 году. В соответствии с американской статистикой другими, весьма редкими, возбудителями НГУ могут быть трихомонады (чаще в отдельных неблагополучных районах и популяциях), вирусы герпеса, Эпштейна-Барр и аденовирус (при оральном сексе), а также бактерии кишечной группы, *E. coli*, *Klebsiella spp.* и т. п., например при практикуемом анальном сексе. Статистика по частоте выявляемости в США *Ureaplasma urealyticum* в рекомендациях CDC не представлена, по всей видимости, потому, что на этот патоген тестирование в США не проводится. В то же время американские клинические рекомендации CDC подвергают серьезному сомнению роль *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma hominis* в развитии НГУ.

На наш взгляд, более актуальную и значимую, с практической точки зрения, статистику по возбудителям негонококковых уретритов приводят клинические рекомендации Международного союза против инфекций, передающихся половым путем (IUSTI) 2016 года, а вслед за ними — клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) 2020 года.

В соответствии с их данными доли возбудителей НГУ в настоящее время следующие:

- *Chlamydia trachomatis* — 11–50 %;
- *Mycoplasma genitalium* — 6–50 %;
- *Trichomonas vaginalis* — 1–20 %;
- *Ureaplasma urealyticum* — 5–26 %;
- аденовирус — 2–4 %;
- вирус простого герпеса — 2–3 %.

Представляется важным обратить внимание на большую долю *Mycoplasma genitalium* в структуре НГУ. В настоящее время она сравнима с таковой у *Chlamydia trachomatis* и, по всей видимости, будет в ближайшие годы только увеличиваться, что обусловлено быстрым ростом устойчивости *M. genitalium* к основным группам антибиотиков (об этом далее).

Хотелось бы также подчеркнуть, что эксперты рассматриваемых европейских рекомендаций IUSTI и EAU едины в том, что ни *Mycoplasma hominis*, ни *Ureaplasma parvum*, ни *Gardnerella vaginalis* не являются возбудителями уретритов и проводить тестирование для выявления этих микроорганизмов при НГУ не требуется.

Лабораторная диагностика

Все рассматриваемые западные клинические рекомендации в качестве основного теста для подтверждения воспалительного процесса

в уретре применяют микроскопию с окраской по Граму отделяемого или мазка из уретры. В соответствии с американскими рекомендациями выявления двух и более лейкоцитов в поле зрения в отделяемом или мазке из уретры достаточно для постановки диагноза уретрита. IUSTI и EAU считают это пороговое значение слишком низким и предлагают критерий пяти и более лейкоцитов в поле зрения. В рекомендациях EAU также отмечается, что в результате микроскопии с окраской по Граму, в случае выявления грамотрицательных внутриклеточных диплококков, с высокой точностью может устанавливаться диагноз гонококкового уретрита.

При невозможности микроскопии с окраской по Граму для подтверждения наличия воспалительного процесса должно быть проведено исследование первой порции мочи — или посредством микроскопии осадка, или методом экспресс-полосок: выявление 10 и более лейкоцитов в поле зрения и (или) положительный тест на лейкоцитарную эстеразу позволяют поставить диагноз уретрита.

Что делать, если есть клинические симптомы уретрита, но мазок по Граму материала из уретры — «отрицательный» (т. е. лабораторного подтверждения наличия воспаления нет)? Американские клинические рекомендации предлагают в любом случае проводить следующий этап диагностики — исследование уретральной пробы методом амплификации нуклеиновых кислот на гонорею и хламидию. В случае же если у пациента высокие риски заражения инфекциями, передающимися половым путем, и есть большая вероятность, что он не вернется на повторную консультацию, CDC допускает назначение лечения, как при гонококковом и хламидийном уретрите, до получения результатов обследования.

Рекомендации IUSTI категорически настаивают на том, что в случае отсутствия повышения уровня лейкоцитов в мазке по Граму

проводить эмпирическое лечение нельзя. Следует повторить исследование следующим утром, до мочеиспускания.

Дальнейшим этапом лабораторной диагностики является определение возбудителя одним из методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Ни одни из клинических рекомендаций не отдают предпочтение какому-либо из методов, поскольку специфичность и чувствительность современной ДНК- и РНК-диагностики очень высока. Материалом для исследования могут быть как мазок или соскоб из уретры, так и первая порция мочи.

Клинические рекомендации EAU, вслед за американскими, предлагают проводить диагностику МАНК только на предмет хламидий и гонококков. В отличие от вышеперечисленных рекомендаций, экспертами IUSTI подчеркивается, что обследование мужчин с уретритом на *M. genitalium* может с большой вероятностью улучшить клинические исходы. Более того, IUSTI предлагает проводить скрининг на устойчивость *M. genitalium* к макролидам.

В последние годы действительно появились клинические молекулярно-генетические тесты, позволяющие выявлять молекулярные маркеры резистентности к макролидам (MRM) в гене 23S рРНК. Благодаря использованию этих тестов стало известно, что в некоторых штатах Америки резистентность *M. genitalium* к макролидам достигает 50–60 % [6]. Если *M. genitalium* имеет ген резистентности к макролидам, то эффективность стандартной 5-дневной схемы лечения азитромицином не превышает 12,5 %, в то время как в отсутствие этого гена эффективность той же самой схемы составляет 88,9 % [7].

В свете роста распространенности и резистентности *M. genitalium* рекомендации IUSTI по углубленной диагностике данного патогена представляются актуальными и важными. Тесты на наличие молекулярных маркеров резистент-

ности *M. genitalium* к макролидам уже одобрены в Европе, а в США находятся в процессе одобрения FDA.

Насколько известно, на момент написания данного обзора зарегистрированных тестов на молекулярные маркеры резистентности *M. genitalium* к макролидам в России нет.

Таким образом, все современные клинические рекомендации не приемлют проведения серологических исследований для определения антител к вышеупомянутым возбудителям уретритов. Касательно серологических исследований, в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов есть только одно соответствующее упоминание: у пациентов с диагностированной новой инфекцией, передающейся половым путем, всегда должно проводиться серологическое обследование на прочие венерические заболевания, включая ВИЧ-инфекцию и сифилис.

Лечение и контроль излеченности

В соответствии со стандартами CDC эффективность терапии по поводу гонореи не должна быть ниже 95 %. В связи с этим сегодня стандартная антибиотикотерапия гонококкового уретрита подразумевает назначение двух антибактериальных препаратов. Этот принцип соблюдается практически во всех современных клинических рекомендациях.

В таблице 1 представлены схемы стандартной и альтернативной терапии гонококкового уретрита, предлагаемые американскими клиническими рекомендациями CDC (2015) и рекомендациями Европейской ассоциации урологов (2020).

В клинических рекомендациях IUSTI 2012 года даны сходные схемы лечения гонококкового уретрита, но с меньшими дозировками цефтриаксона и более высокими — азитромицина [3].

Окончание на стр. 11 ►

Таблица 1. Схемы антибиотикотерапии гонококкового уретрита в CDC (2015) и EAU (2020)

Патоген	Антибиотик	Доза и длительность терапии	Альтернативный режим
CDC (2015)			
Гонококк	Цефтриаксон в сочетании	1,0 г в/м однократно	Цефиксим 400,0 мг внутрь однократно в сочетании с азитромицином 1,0–1,5 г внутрь однократно
	С азитромицином	1,0–1,5 г внутрь однократно	
EAU (2020)			
Гонококк	Цефтриаксон в сочетании	500,0 мг в/м однократно	Цефиксим 400,0 мг внутрь однократно + азитромицин 2,0 г внутрь однократно Спектиномицин 2,0 г в/м + азитромицин 2,0 г внутрь однократно

Таблица 2. Схемы антибиотикотерапии гонококкового уретрита в российских федеральных клинических рекомендациях (2020)

Патоген	Антибиотик	Доза и длительность терапии	Альтернативный режим
Гонококк	Цефтриаксон	500,0 мг в/м однократно	Спектиномицин 2,0 г в/м
	Цефиксим	400,0 мг внутрь однократно	

Таблица 3. Схемы антибиотикотерапии негонококковых уретритов в CDC (2015)

Патоген	Антибиотик	Доза и длительность терапии	Альтернативный режим
Негонококковые инфекции (невывявленные патогены)	Доксициклин	100,0 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 0,5 г внутрь в 1-й день, по 250,0 мг внутрь со 2-го по 5-й дни
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Азитромицин	1,0–1,5 г внутрь однократно	Доксициклин 100,0 мг 2 р/сут внутрь 7 дней
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Азитромицин	0,5 г внутрь в 1-й день, по 250,0 мг внутрь со 2-го по 5-й дни	Моксифлоксацин 400,0 мг 1 р/сут 5 дней, однако из-за недостаточной эффективности ряд экспертов рекомендуют курс 10–14 дней
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Доксициклин	100,0 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно или кларитромицин 500,0 мг 2 р/сут 7 дней (возможна резистентность против макролидов)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Метронидазол	2,0 г внутрь однократно	В случае сохранения симптомов 4,0 г ежедневно в течение 3–5 дней

Изменения в федеральных клинических рекомендациях – 2020

Изменения в Федеральных клинических рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» обусловлены патоморфозом инфекций, а также эффективностью и безопасностью применяемых антибиотиков. В первую очередь — это необходимость преодоления и профилактики резистентности микроорганизмов.



Юрий Леонидович ДЕМИДКО
Д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивно-го здоровья человека, врач клиники урологии им. РМ. Фрошштейна ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Кому не нужны антибиотики?

Основной спектр возбудителей инфекций нижних мочевых путей (ИНМП) по-прежнему составляют *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*. Резистентность микроорганизмов зависит от развития штаммов, которые продуцируют выработку бета-лактамаз расширенного спектра действия. Таким образом, стратегии преодоления и профилактики резистентности построены на современном представлении об их основных механизмах развития. Помимо рационализации применения антибиотиков (АБ), основным призывом сегодняшнего времени является сдерживание антимикробной резистентности, которая считается одной из основных угроз здоровью населения. Для этого нужно понять, всегда ли необходима антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии? Спектр возбудителей при АСБ аналогичен тому, который может быть обнаружен при неосложненных и осложненных инфекциях мочевых путей, и зависит от наличия факторов риска инфекций мочевых путей (Bonkat G., 2020). Следует отметить, что АСБ встречается очень часто. Тактика лечения может быть одной из причин нерационального применения АБ, что приводит к появлению и распространению антибиотикорезистентных микроорганизмов. Применять АБ рекомендуется только в случае доказанной пользы для пациента, которая превышает риски селекции резистентными микроорганизмами. При выявлении АСБ антибактериальная терапия нецелесообразна у женщин без факторов риска, пациенток с компенсированным сахарным диабетом, женщин в постменопаузе, пожилых, пациентов с дисфункциональными нарушениями мочевого пузыря, пациентов после реконструктивных операций на нижних мочевыводящих путях, а также с катетерами при отсутствии признаков обострения инфекции. Следует помнить, что после трансплантации почки назначение антибиотиков ведет к ухудшению функций трансплантата. Кроме того, антибиотики не рекомендованы пациентам с АСБ, которым проводилось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером, и больным с искусственными имплантатами или техническими устройствами (искусственным сфинктером мочевого пузыря, пенильными протезами и т.д.)

Проведение скрининга АСБ и назначение лечения обосновано лишь у пациентов перед эндоурологическими манипуляциями и у беременных.

Терапия выбора

Принципы безопасности и профилактики развития резистентности положены в основу терапии инфекций нижних мочевых путей. Согласно рекомендациям 2020 года, для лечения

пациентов с острым бактериальным циститом к препаратам первой линии относятся фосфомицина трометамол, фуразидин, нитрофурантоин; в качестве альтернативной терапии предлагается цефиксим или нифурател (см. рис.).

У пациентов с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей не рекомендовано длительное применение антибиотиков в субингибирующих дозах. У больных с обострениями ИНМП лечение необходимо проводить с применением фосфомицина трометамола, фуразидина, нитрофурантоина, нифуратела. В зависимости от результатов бактериологического посева мочи возможно применение цефалоспоринов (цефиксим) (см. рис.). В рекомендациях отмечено, что данная схема должна применяться только в том случае, если меры немедикаментозной профилактики неэффективны. Таким образом, даже при лечении инфекции нижних мочевых путей сохраняется направленность на профилактику развития резистентности микроорганизмов. Этим требованием обусловлены выбор препарата, сроки и кратность его применения.

Фторхинолоны

11 марта 2019 года Еврокомиссия ввела жесткие нормативные условия в отношении применения фторхинолонов в связи с их потенциально длительными побочными эффектами (European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral). Национальным урологическим сообществом было настоятельно рекомендовано обеспечить выполнение этого постановления и принять все надлежащие меры для содействия правильному применению данного класса антибиотиков. При неосложненном цистите фторхинолон следует использовать только в тех случаях, когда считается нецелесообразным использовать другие антибактериальные средства, которые обычно рекомендуются для лечения этих инфекций.

Фторхинолоны все же остаются в арсенале урологов из-за их уникальной фармакокинетики, а именно — способности накапливаться в тканях, высокой бактерицидной активности, большого объема распределения, высокой биодоступности. Поэтому они применяются для лечения пациентов с неосложненным пиелонефритом, осложненной ИНМП, инфекциями гениталий, бактериальным простатитом. Не рекомендованы препараты этой группы для лечения больных неосложненной ИНМП

Таблица. Новые препараты для лечения ИНМП

Зарегистрированы в России	Ожидают регистрации
Цефотаксим + сульбактам Цефепим + сульбактам Цефтолозан + тазобактам Цефтазидим + авибактам	Плазмицин Имипенем + ваборбактам Цефидерокол Финафлоксацин

(острой и рецидивирующей) и для антимикробной профилактики.

Новые препараты

В России, исходя из принципов эффективности и безопасности, зарегистрированы цефотаксим + сульбактам, цефепим + сульбактам, цефтолозан + тазобактам, цефтазидим + авибактам. Эти комбинации препятствуют и развитию резистентности микроорганизмов.

Так, в сочетании цефотаксима с сульбактамом цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального введения оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов, и обладает широким спектром противомикробного действия. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью, но представляет собой необратимый ингибитор большинства основных бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам. В комбинации цефепима с сульбактамом цефалоспориновый антибиотик IV поколения для парентерального применения оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Он активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих бета-лактамазы, включая *Pseudomonas aeruginosa*, и более активен, чем цефалоспорины III поколения, в отношении грамположительных кокков. Цефепим характеризуется высокой стабильностью в отношении различных плазмидных и хромосомных бета-лактамаз. Цефтолозан + тазобактам представляет комбинированное антибактериальное средство, в котором цефтолазан — полусинтетический антибиотик класса цефалоспоринов, обладающий бактерицидным действием за счет угнетения синтеза клеточных стенок бактерий, нарушающий синтез пептидогликана — биополимера, основного компонента клеточной стенки бактерий. Эффективен в отношении делящихся бактерий, в стенках которых происходит синтез пептидогликана. Цефтолазан активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*,

Enterobacter cloacae, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*; грамположительных — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и *Streptococcus pneumoniae*; анаэробных — *Bacteroides spp.* Тазобактам подавляет действие бета-лактамазы и усиливает устойчивость цефтолозана к действию бета-лактамаз. В комбинации цефтазидима с авибактамом первый компонент — антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефтазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками, что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий. Авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактаманной структуры. Вещество образует ковалентную связь с ферментом, которая не подвергается гидролизу; ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по Ambler, а также ферменты Amp C (табл.).

Выводы

Изменения в Федеральных клинических рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» направлены на реализацию концепции эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Уточнены группы пациентов, которым целесообразно выявление и лечение АСБ. Рекомендованы схемы лечения больных с ИНМП, их обострениями и рецидивирующим течением. Пересмотрена роль фторхинолонов. Предложены новые лекарственные средства, которые характеризуются различными механизмами воздействия на микроорганизмы и защитой от бета-лактамаз.

РЕЖИМ И ДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТОВ

	ПРЕПАРАТ	ОСТРЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ	ОБОСТРЕНИЯ ИНМП
	Фосфомицина трометамол	3 г внутрь, однократно	3 г (доза) каждые 10 дней, 3 месяца
	Фуразидин	100 мг 3 раза в сутки, 5–7 дней	100 мг 3 раза в сутки, 7 дней
	Нитрофурантоин	100 мг 3 раза в сутки, 5 дней	—
	Цефиксим	400 мг в сутки, 5 дней	400 мг раз в сутки, 5 дней
	Нифурател	200–400 мг 3 раза в сутки, 7 дней	400 мг однократно, в зависимости от ситуации

COVID-19 и мужская фертильность: много шума из ничего?

Новая коронавирусная инфекция потенциально способна негативно влиять на мужскую фертильность. Основными повреждающими факторами являются фебрилитет и воздействие лекарственных препаратов, широко применяемых в терапии COVID-19. Однако риск прямого поражения тестикул вирусом SARS-CoV-2 представляется несколько преувеличенным. Окажет ли пандемия популяционно значимое влияние на рождаемость, станет ясно не раньше чем через несколько лет. Подготовиться к ее возможным репродуктивным последствиям помогут исследования с качественным дизайном, но организовать их не так легко, как может показаться на первый взгляд.



Тарас Валерьевич ШАТЫЛКО
К.м.н., врач УЗ-диагностики, онкоуролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Пандемия COVID-19, развернувшаяся на рубеже десятилетий, надолго изменит здравоохранение, различные отрасли экономики и человеческий быт. Это понятно уже сейчас, несмотря на то что она еще не окончена, а отдаленные последствия сложившейся ситуации нами окончательно не осознаны.

За последние полгода «привычные» болезни несколько утратили актуальность для общественности и средств массовой информации. Отчасти поэтому стало возможным инициировать в рамках многих врачебных специальностей, напрямую не вовлеченных в борьбу с новой коронавирусной инфекцией, потенциально громкие научные исследования, касающиеся частных органоспецифических проявлений этого заболевания. Так, в реферируемых журналах уже есть обзорные публикации, посвященные его влиянию на сердечно-сосудистую систему (Akhmerov A., Marbán E., 2020), желудочно-кишечный тракт (Cheong J. et al., 2020) и орган зрения (Seah I., Agrawal R., 2020). Не стала исключением и урология: многие специалисты предположили возможное снижение мужской фертильности на фоне COVID-19. В то же время ясно, что в обстановке аварийной работы систем здравоохранения большинства стран и борьбы с почти неизвестным патогеном качество доказательной базы далеко от идеала.

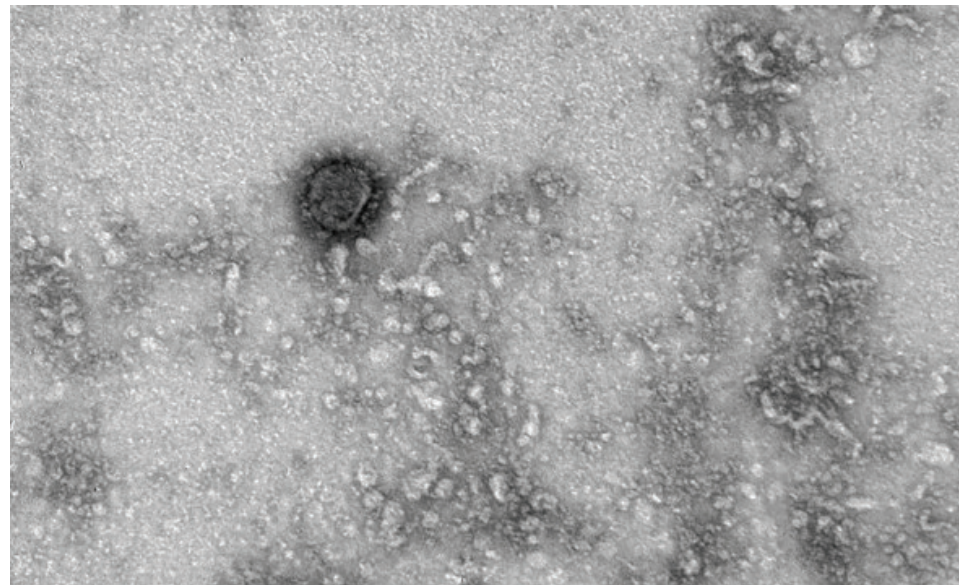
Конечно, от мысли о значительном росте частоты мужского бесплодия невольно ощущается дискомфорт, а в сознании возникают картины, навеянные произведениями жанров хоррора и фэнтези. И пока эпидемиологическая ситуация относительно стабилизировалась, профессиональному сообществу следует отделить факты от домыслов и выработать научно обоснованную позицию по этому вопросу, избегая соблазна получить дешевый «хайп».

Неоспоримый факт: на качество спермы влияет лихорадка

Хорошо известно, что у большинства млекопитающих сперматогенез оптимально протекает при температуре немного ниже температуры тела, в связи с чем мужские гонады расположены не в брюшной полости, а в мошонке. Любое значительное изменение этих условий, включая гипертермию, может привести к временному нарушению рассматриваемого процесса. Концентрация и подвижность сперматозоидов в эякуляте после фебрильных эпизодов могут снижаться более чем в 10 раз, а восстановление до исходных значений про-

исходит медленно, иногда за период до 4–6 месяцев (Jung A. et al., 2001).

Практически все пациенты с симптомной формой COVID-19 имеют фебрилитет, который часто не реагирует на прием нестероидных противовоспалительных средств. Поэтому неудивительно, если перенесший инфицирование SARS-CoV-2 мужчина имеет неудовлетворительные показатели спермограммы. Известны вирусные заболевания животных, обуславливающие снижение фертильности не из-за прямого повреждения сперматогенного эпителия, а за счет гипертермии — например, вирусный артериит лошадей (Campos S. et al., 2014). Провести подобное исследование в человеческой популяции было бы невозможно по этическим соображениям, но вполне вероятно, что именно гипертермия выступает одним из основных факторов, ведущих к ухудшению качества сперматогенеза после COVID-19.



Ятрогенное воздействие на мужскую фертильность

Для лечения новой коронавирусной инфекции, а также с целью профилактики инфицирования широко применяется гидроксихлорохин, хотя споры по поводу соотношения его эффективности и безопасности не стихают. Предполагается, что противовирусный эффект антималярийных средств реализуется через изменение pH в эндосомах и лизосомах, которые служат транспортом для проникающих внутрь клетки вирионов (Fredericksen B.L. et al., 2002). Тем не менее сведения об эффективности гидроксихлорохина и хлорохина остаются противоречивыми. Требуется время, чтобы доказательная медицина смогла дать ответ на подобные вопросы, и пока эти препараты можно считать лишь «терапией отчаяния». Данных о влиянии их на сперматогенез немного: очень сложно было предполагать, что к сегодняшнему моменту не вполне очевидная тема станет столь актуальной. В частности, Nicola W.G. и соавт. в 1997 году продемонстрировали прогрессирующее снижение уровня тестостерона в сыворотке крови крыс, длительно получавших хлорохина фосфат; со временем у них наблюдалось подавле-

ние сперматогенеза и уменьшение массы половых желез. Показано также, что у лабораторных животных ухудшалась функциональная способность сперматозоидов и уменьшался приплод в зависимости от дозы этого вещества (Okanlawon A.O. et al., 1993; Adeeko A.O., Dada O.A., 1998). Были зафиксированы мутагенный потенциал хлорохина по отношению к быстроделящимся клеткам млекопитающих и его действие на гистологическую структуру семенных канальцев (Das Roy L. et al., 2008; Asuquo M.E. et al., 2007). Hargreaves C.A. и соавт. (1998) сообщали о снижении подвижности человеческих сперматозоидов *in vitro* в среде с высокой концентрацией хлорохина. Относительно же гидроксипроизводного данной молекулы аналогичной информации еще меньше. Очевидно лишь, что полностью исключить тестикулярную токсичность этих медикаментов нельзя.

В качестве этиотропного лечения позиционируется и комбинация «лопинавир + ритонавир» (Kaletra®). Что можно сказать о ее воздействии на фертильность, не касаясь фармакодинамики и таргетных характеристик при COVID-19? Основным показанием к назначению лопинавира и ритонавира является ВИЧ-инфекция. Однако ВИЧ-дискордантные пары часто реализуют репродуктивную функцию через программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), чтобы минимизировать риск инфицирования партнера. Кроме того, названные средства почти никогда не применяются изолированно, а входят в комплекс высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ). Все это затрудняет оценку влияния рассматриваемой комбинации на созревание мужских половых клеток и наступление беременности в естественных условиях. Исследованиями на крысах продемонстрировано дозозависимое неблагоприятное влияние препарата на свойства сперматозоидов, оксидативный стресс и морфологию сперматогенного эпителия (Adaramoye O.A. et al., 2015). Есть основания предполагать, что АРТ приводит к изменениям в спермограмме, повышению фрагментации сперматозоидной ДНК и аalterации гистологической структуры

сперматогенного эпителия, хотя отдельных данных по лопинавиру/ритонавиру не представлено (Kehl S. et al., 2011; Savasi V. et al., 2018; Adana M. et al., 2018).

Большинство пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибактериальные средства для профилактики бактериальной пневмонии. В качестве первой линии могут применяться азитромицин или комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой. Свидетельств относительно негативного воздействия азитромицина на функцию сперматозоидов нет, в андрологической практике макролиды считаются одними из наиболее безопасных антибиотиков. С защищенными пенициллинами ситуация сложнее: имеются данные о снижении подвижности сперматозоидов при высокой концентрации амоксициллина (Hargreaves C.A. et al., 1998), а также о возможности индуцирования оксидативного стресса и подавления экспрессии гена *DAZL*, полное включение которого может вести к азооспермии (Caraman I. et al., 2019). Левофлоксацин, назначаемый в высоких дозах при тяжелой COVID-ассоциированной пневмонии, известен клиницистам как вещество со значительной тестикулярной токсичностью. Его фармакодинамика основана на ингибировании ДНК-гиразы и бактериальной топоизомеразы. Но действие фторхинолонов не столь специфично, как считалось ранее: топоизомеразы эукариот и их митохондрий тоже подвержены воздействию левофлоксацина (Goffart S. et al., 2019). Это объясняет его негативное влияние на показатели спермограммы и фрагментацию ДНК сперматозоидов. В исследованиях гистологически подтверждено повреждение тестикулярной паренхимы у крыс при применении препарата (Ahmadi M. et al., 2016).

Таким образом, основные сочетания лекарственных средств, используемых при COVID-19, представляют собой «идеальный шторм» в плане провоцирования различных нарушений сперматогенеза. Этого вполне достаточно, даже если не углубляться в анализ патогенетической и симптоматической терапии, — относительно репродуктивной токсичности есть вопросы ко многим медикаментам, включая парацетамол (Banihani S.A., 2018). Помимо этого, есть крайне актуальная проблема антибиотикорезистентности, которая могла лишь обостриться из-за массового назначения антибактериальных препаратов во время пандемии. Но это, как говорится, вопрос совсем иного порядка.

Обладает ли SARS-CoV-2 специфическим влиянием на мужскую фертильность?

Пожалуй, именно эта проблема интересует врачей и общественность больше всего. Но мы неслучайно уделяем здесь особое внимание обсуждению негативного воздействия гипертермии и лекарственных препаратов на сперматогенез. Дело в том, что оба фактора неизбежно будут искажать результаты любого статистического анализа. Устранить эти конфаундеры на данный момент невозможно,

РПЖ и COVID-19: общность патогенеза, сходство подходов

В опубликованном на страницах журнала *Nature Communication Biology* от 8 июля 2020 года обзоре специалисты из Нью-Йорка (Chakravarty D. et al.) указывают на общие черты некоторых аспектов развития двух опасных заболеваний — рака предстательной железы (РПЖ) и новой коронавирусной инфекции. Во-первых, имеется ряд общих факторов риска — это пожилой возраст наряду с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, курением. Во-вторых, установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки, используя тот же механизм, который реализован в патогенезе карциномы простаты, а именно взаимодействуя с ангиотензинпревращающим ферментом второго типа (АПФ2). Кроме того, установлена зависимость течения COVID-19 (как и РПЖ) от активности АПФ2 и гена *TMPRSS2*: работы показали прямую корреляцию этого параметра с уровнем андрогенов. Интересно, что итальянское исследование (Montopoli M. et al.; ESMO, 2020) показывает, что при РПЖ находящиеся на антиандрогенной терапии в четыре раза меньше рискуют инфицироваться SARS-CoV-2 по сравнению с такими же больными, не получающими ее. Если же брать всю популяцию лиц, у кого диагностирована эта опухоль, COVID-19 представляет для них серьезный риск даже относительно имеющих другие злокачественные новообразования: смертность от коронавирусной инфекции на фоне рака простаты почти вдвое выше (23,7 против 12,7 %). Исходя из этого, в условиях пандемии предлагается отдавать предпочтение направлениям лечения РПЖ, способствующим уменьшению сопряженных с COVID-19 рисков. В этом ряду — андрогенная депривационная терапия, а также ингибиторы протеазы *TMPRSS2*. Те же самые средства, вероятно, дополнят арсенал терапии COVID-19: в Балтиморе (США) уже ведутся испытания по применению нестероидного антиандрогена бикалутамида.

В этом же материале обсуждается роль цитокинов IL-1 и IL-6, которые ускоряют прогрессию РПЖ. Поэтому COVID-19, печально известная по цитокиновым штормам, способна стимулировать развитие этой онкопатологии. Авторы публикации выступают за предоставление страдающим раком простаты возможности регулярно проходить тесты на инфицирование коронавирусом.

Подготовил к.м.н. **Алексей Пархоменко** по материалам сайта www.urotoday.com

это следует учитывать при изучении литературных данных.

Главным аргументом, который навел врачебное сообщество на мысль о возможном поражении мужских гонад новой коронавирусной инфекцией, является наличие в клетках Лейдига, Сертоли и сперматозоидах ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ2) — «точки входа» для проникновения SARS-CoV-2 (Aitken J., 2020). Но означает ли сама по себе экспрессия этой молекулы в яичках, что фертильность мужчины может пострадать при инфицировании? Наверное, нет. Риновирусы, вызывающие обыкновенную сезонную простуду, проникают в клетки через белок ICAM-1, помимо прочего, играющий роль важнейшего регулятора функции гематотестикулярного барьера (Xiao X. et al., 2013). Белок CD46, служащий мишенью для аденовируса (еще один частый возбудитель ОРВИ) и возбудителя кори, содержится в акросоме сперматозоидов, необходим для внедрения в яйцеклетку (Liszewski M.K. et al., 2005). И все же до настоящего времени нет указаний на то, что риновирусная инфекция и корь способны вызывать бесплодие.

Несмотря на свою репутацию, даже вызывающий его вирус далеко не всегда приводит к стерильности: вероятность бесплодия, по разным оценкам, составляет от 30 до 87 % (Masarani M. et al., 2006). Андрологам известны случаи, когда после двустороннего (!) паротит-ассоциированного орхита изменения спермограммы были минимальными и допускали вероятность естественного наступления беременности. Описано специфическое воспаление яичка на фоне инфицирования коронавирусом SARS-CoV (иногда называемым SARS-CoV-1), ответственным за эпидемию в 2002–2004 годах (Xu J. et al., 2006). В отличие от него, новый возбудитель, по всей видимости, не способен вызывать орхит, что подчеркивается Итальянским обществом андрологии и сексуальной медицины (Corona G. et al., 2020). Автор этих строк за 3 месяца работы в инфекционном госпитале, будучи единственным урологом среди персонала, не наблюдал ни одного случая вирусного поражения тестисов.

В работе Yang X. и соавт. (2019) приведены данные гистологического исследования биоптатов яичка умерших от COVID-19. Практиче-

тер и естественная вариативность показателей спермограммы, необходимость учета состояния здоровья женщины, проблема «детей от соседа» — лишь неполный перечень того, с чем постоянно сталкивается андрология как наука. Определяя влияние COVID-19 на мужскую репродуктивную функцию (а это, конечно, необходимо), следует понимать, что сложности эти умножаются.

Каким должно быть идеальное исследование по этой тематике? Понятно, что оно будет иметь обсервационный характер. Формат «случай — контроль» здесь не подходит, если принимать во внимание огромное количество независимых этиологических факторов мужской инфертильности. Оптимальным вариантом станет проспективное когортное исследование, в которое войдут перенесшие COVID-19 и не болевшие ей. Одна из трудностей заключается в том, что для адекватного анализа потребуются сравнение как минимум двух спермограмм, первая из которых должна быть выполнена до временной точки начала исследования. Здоровые мужчины нечасто подвергаются этой процедуре, а набирать участников из бесплодных пар не вполне некорректно: их результаты могут ухудшиться за 3–6 месяцев по совершенно иным причинам. Возможно, оптимальным контингентом для такого протокола были бы доноры половых клеток. У всех них имеются исходные показатели спермограммы, а при очередном обследовании им не составит труда провести анализ на антитела класса IgG к коронавирусу.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция может вызывать мужское бесплодие. Но, по всей видимости, это связано не со специфическим воздействием SARS-CoV-2 на мужские гонады, а с фебрилитетом и побочными эффектами применяемых лекарственных препаратов. К счастью, данный агент не способен интегрироваться в геном клетки-хозяина (подобно ВИЧ и вирусу папилломы человека), поэтому эффект «бомбы замедленного действия» в отношении фертильности маловероятен. Тем не менее до получения результатов тщательно спланированных исследований следует сохранять настороженность, поскольку возбудитель уже преподнес немало сюрпризов. Нельзя забывать и о его способности мутировать. В любом случае необходимо время для стабилизации эпидемиологической и экономической ситуации, прежде чем большинство семейных пар вернутся к реализации репродуктивных планов;

Основные сочетания лекарственных средств, используемых при COVID-19, представляют собой «идеальный шторм» в плане провоцирования различных нарушений сперматогенеза

сюда же нужно добавить соответствующий период для наступления и успешного течения беременности. Поэтому лишь спустя несколько лет можно будет понять, насколько справедливы были наши оптимистичные или пессимистичные прогнозы.

Каким должно быть идеальное исследование по этой тематике? Оптимальным вариантом станет проспективное когортное исследование, в которое войдут перенесшие COVID-19 и не болевшие ей. Одна из трудностей заключается в том, что для адекватного анализа потребуются сравнение как минимум двух спермограмм, первая из которых должна быть выполнена до временной точки начала исследования

Кроме того, одного факта наличия АПФ2 в клеточных структурах недостаточно. Активация коронавируса невозможна без действия протеазы *TMPRSS2*. Протеомные и транскриптомные исследования показали, что популяции клеток не только в яичке, но и в яичнике почти никогда не экспрессируют одновременно оба эти рецептора, а следовательно, специфический механизм влияния на мужскую и женскую фертильность практически исключен (Stanley K.E. et al., 2020).

Возникает и другой закономерный вопрос: как относиться к еще одному настораживающему факту — возможному наличию SARS-CoV-2 в семенной жидкости? Результаты исследований на этот счет противоречивы (Paoli D. et al., 2020; Pan F. et al., 2020; Li D. et al., 2020). Даже если возбудитель способен попадать в сперму, это может означать как контаминацию материала, так и репликацию вируса, причем не обязательно в ткани яичка, а, вероятно, в любой добавочной половой железе. Может ли эякулят служить вектором передачи SARS-CoV-2? Теоретически — да. Однако с практической точки зрения половому акту, как правило, предшествуют прелюдия и поцелуи, при которых вероятность переноса вируса очень велика. Поэтому, хотя половой путь передачи этого инфекционного агента возможен, участие спермы в нем не является облигатным, если только партнеры не прибегают к нестандартным формам полового акта. Что же касается сценария распространения вируса в процессах ВРТ и криоконсервации сперматозоидов, то сообщества репродуктологов и эмбриологов своевременно предусмотрели потенциальные риски, порекомендовав приостановить подобные программы до прояснения ситуации (A statement from ESHRE for phase 1 — Guidance on fertility services during pandemic, 2020).

Несомненным признаком прямого поражения яичка может служить развитие клинически выраженного орхита. Хрестоматийным примером последнего является поражение тестикулярной ткани при эпидемическом паротите (свин-

ски во всех случаях были зафиксированы дегенерация клеток Сертоли и уменьшение количества клеток Лейдига. Болезнь у этих пациентов продолжалась от 20 до 75 суток, и, чтобы исключить неспецифические изменения, авторы проводили параллельные сравнения с материалом, полученным у длительно болевших лиц, смерть которых наступила от других причин. Казалось бы, получены сенсационные результаты, однако электронная микроскопия не подтвердила наличия вирионов в тестикулярной ткани. Последовательности же ДНК SARS-CoV-2 были найдены в биоптате с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) только у одного пациента из 12. Этому может быть несколько объяснений. С одной стороны, элиминация вируса из ткани могла происходить задолго до летального исхода, при этом гистологические изменения оказывались довольно стойкими (такую точку зрения высказывают сами исследователи). В то же время возможна связь выявленных поражений не с прямым действием возбудителя, а с другими элементами патогенеза летальных форм коронавирусной инфекции — например, цитокиновым штормом или генерализованным васкулитом с гиперкоагуляцией. Barton L.M. и соавт. (2020) сообщают об обнаружении атрофии яичек на аутопсии 42-летнего мужчины, умершего от COVID-19. Однако у этого же пациента были морбидное ожирение, гинекомастия и абдоминальные стрии. Скорее всего, при жизни он длительно страдал метаболическим синдромом и гипогонадизмом, а тестикулярная атрофия не явилась непосредственным следствием инфекции.

Методологический подход к исследованиям влияния COVID-19 на мужскую фертильность

Изучение фертильности у мужчин представляет весьма непростую задачу. Большое количество отвлекающих факторов, суррогатный харак-

Ботулинотерапия в урологии: вчера, сегодня, завтра

Ботулинический токсин в медицинском сообществе называют самой загадочной молекулой века. История знакомства человечества с ним началась с борьбы с тяжелыми инфекционно-токсическими поражениями (пищевой ботулизм). Сегодня изучение его лечебного действия в различных областях медицины, в том числе в урологии, продолжается.



Екатерина Геннадьевна ДЕМЬЯНОВСКАЯ
К.м.н., с.н.с. ФГБНУ
«Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН

Механизм действия

Отравления «колбасным ядом» или «жирным ядом» известны еще с начала XVIII века. Особенно часто они наблюдались на территории Германии, где жители славились любовью к колбасным изделиям. Сначала врачи решили, что проблема — в гигиене, но вскоре выявилась связь между тяжестью отравления и... степенью прожарки колбасы. Собственно, благодаря тесной связи с мясными продуктами заболевание и получило название «ботулизм».

Бактерия *Clostridium botulinum* выделяет целый комплекс из восьми нейротоксинов, самый длительно действующий из которых и самый хорошо изученный — ботулотоксин типа А. Именно его и выделили первым в чистом виде в 1920 годах. В течение 1940-х он был получен в кристаллической форме, а в 1950 годах было предложено использовать его в очищенном виде с целью уменьшения активности избыточно напряженных мышц.

К преимуществам ботулинического токсина относятся быстрота и длительность действия — клеточные эффекты развиваются в течение 2–3 дней и сохраняются до полугода, а иногда и дольше. Ботулотоксин блокирует нервно-мышечную передачу путем связывания с рецепторами двигательных нервных окончаний, внедрения в нервные окончания и подавления высвобождения ацетилхолина. При внутримышечном введении в терапевтических дозах ботулотоксин А вызывает локальную химическую денервацию мышцы, приводящую к ее параличу или местному преходящему парезу. Клинически это проявляется заметным ослаблением мышц, в результате чего существенно уменьшается боль. При внутривенных введениях развивается блокада постганглионарных симпатических нервов на 6–8 месяцев и прекращается или значительно уменьшается потоотделение.

Кроме того, и это имеет значение, индуцированное ботулотоксином блокирование нервно-мышечной передачи оказалось полностью обратимым благодаря росту нервного волокна и реиннервации. Процесс отрастания новых нервных терминалей от аксонов, где был заблокирован транспорт ацетилхолина (т.е. спрутинг), начинается через 1–2 мес после инъекции, полное восстановление достигается через 3–6 мес, но иногда эффект сохраняется до года и даже дольше.

Сфера интересов

Медицинское применение ботулотоксина началось в неврологии: первое сообщение о его включении в схемы лечения страбизма было опубликовано в 1981 году. Австралия

и Новая Зеландия стали пионерами в официальной регистрации ботулотоксина для лечения страбизма, блефароспазма, цервикальной дистонии, динамической спастической конской стопы в результате ДЦП, первичного гипергидроза подмышек, морщин в области переносицы и локальной спастичности у взрослых. Кстати, косметическое применение ботулотоксина типа А началось не сразу, а лишь в начале 1990 годов. Исследователи-неврологи заметили, что у пациентов, которых лечили ботулотоксином А по поводу блефароспазма, гемифациального спазма, синкинезий вследствие паралича Белла, развивался приятный побочный эффект — уменьшались морщины. Разумеется, в дальнейшем каждое показание для косметического применения ботулинического токсина было подтверждено обширными данными клинических исследований об эффективности и безопасности, а также данными постмаркетинговых наблюдений. Правда, Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) одобрило медицинское использование ботулотоксина только в 2011 году.

Дебютом ботулотоксина в урологии может считаться отчет о его применении в лечении наружной детрузорно-сфинктерной диссинергии, опубликованный в 1988 году. Сегодня ботулинический токсин одобрен в Европейском союзе и США для терапии третьей линии при гиперактивном мочевом пузыре и назначается в случаях рефрактерности к менее инвазивным, немедикаментозным и лекарственным методикам. Ботулотоксин также применяют при нейрогенном мочевом пузыре (табл. 1, 2).

Уместно напомнить, что гиперактивный и нейрогенный мочевой пузырь — схожие патологии, имеющие при этом некоторые существенно различающиеся патогенетические характеристики. Согласно определению Международного общества по изучению недержания мочи, гиперактивный мочевой пузырь характеризуется ургентным мочеиспусканием, с недержанием мочи или без такового, обычно связанным с учащенным мочеиспусканием и никтурией. Нейрогенный мочевой пузырь — понятие более узкое. Это нарушение резервуарной и (или) эвакуаторной функции мочевого пузыря вследствие врожденного или приобретенного дефекта иннервации на различных уровнях.

С позиций доказательной медицины

В настоящее время накоплен обширный опыт клинического применения ботулотоксина А и при гиперактивном, и при нейрогенном мочевом пузыре. Это нашло отражение во многих клинических исследованиях. Один из заслуживающих внимания метаанализов проведен Drake и соавт. в 2017 году. Были проанализированы результаты 56 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению ботулинического токсина с пероральными препаратами при гиперактивном мочевом пузыре. Все медикаментозные вмешательства по эффективности превосходили плацебо. Однако ботулотоксин эффективнее, чем пероральные препараты, восстанавливал качество мочеиспускания по всем показателям — ургентность, эпизоды недержания мочи и др. — и показал в целом лучшие результаты

в уменьшении симптомов гиперактивного мочевого пузыря. Из побочных эффектов отмечались инфекции мочевыводящих путей (вероятно, связанные с инвазивным характером вмешательства), задержка мочи, бактериурия, увеличение остаточного объема мочи и гематурия.

Небольшое исследование Ferreira и соавт. с включением 61 пациента примечательно тем, что участники страдали именно нейрогенным мочевым пузырем. Полное отсутствие ответа на терапию при приеме пероральных препаратов составило 23,5 %, а при введении ботулинического токсина — 11,8 % случаев. Из нежелательных явлений отмечались макрогематурия у 28 % пациентов после введения ботулотоксина и сухость во рту у 72 % испытуемых при приеме пероральных препаратов. Авторы сообщили о превосходстве ботулинического токсина над пероральной терапией почти по всем аспектам уродинамики и качества жизни.

Одной из наиболее важных проблем при гиперактивном и нейрогенном мочевом пузыре является высокое давление внутри мочевого пузыря во время его опорожнения, что приводит в дальнейшем к развитию почечной недостаточности. Идут активные дискуссии относительно необходимости компенсации уродинамики у пациентов после лечения гиперактивного или неврологического мочевого пузыря. С учетом этого фактора Koschorke и соавт. оценивали потребность в улучшении уродинамики у 148 пациентов с нейрогенным мочевым пузырем при лечении ботулиническим токсином до и через 6 нед после начала терапии. Авторы определили, что давление выше 40 мм вод. ст. до начала лечения указыва-

Таблица 1. Механизм действия ботулинического токсина при гиперактивном мочевом пузыре (адаптировано из Jia-Fong Jhang и др., 2016)

Нейрохимическое действие	Эффекты на уровне мочевого пузыря	
	Влияние на нейротрансмиттеры	Влияние на рецепторные системы
На эфферентные волокна	Снижение высвобождения ацетилхолина и синтеза АТФ в эфферентных нервных окончаниях	Снижение плотности рецепторов M2 в детрузоре
На чувствительные волокна	Снижение синтеза АТФ и стимуляция высвобождения NO эндотелием	Снижение плотности рецепторов P2X2, P2X3 и TRPV1 в эндотелиальной выстилке мочевого пузыря

Таблица 2. Патогенетические основы обезболивания с помощью ботулинического токсина в урологии (адаптировано из Jia-Fong Jhang и др., 2016)

Механизм действия ботулинического токсина	Эффекты на уровне мочевого пузыря	
	Влияние на нейротрансмиттеры	Влияние на рецепторные системы
На чувствительные волокна	Снижение выработки пептида, связанного с геном кальцитонина, АТФ и вещества Р эндотелием мочевого пузыря	Снижение экспрессии рецепторов P2X3 и TRPV1 в эндотелии мочевого пузыря
На центральную нервную систему	Снижение концентрации глутамата, дофамина, АТФ, гамма-аминомасляной кислоты	
Противовоспалительное действие	Уменьшение активности тучных клеток Снижение содержания вещества Р, фактора роста нервов, фактора роста эндотелия сосудов	
Коррекция эндотелиальной дисфункции мочевого пузыря	Подавление апоптоза в эндотелиальной выстилке мочевого пузыря	

Консервативное лечение МКБ сегодня

Частота рецидива мочекаменной болезни достигает 30–50 %. При выявлении нарушений обмена веществ показаны специфическая диета и консервативная терапия (метафилактика) с целью снижения риска рецидива. Основными препаратами для метафилактики являются тиазидные диуретики и цитратные смеси.



Кирилл Александрович ШИРАНОВ
Врач-уролог МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»

Фокус на терапию МКБ

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой одно из наиболее распространенных урологических заболеваний и остается актуальной проблемой современной медицины. Практически во всех странах наблюдается тенденция к увеличению показателей заболеваемости. В России с 2003 по 2016 год отмечался стойкий рост распространенности МКБ в среднем на 2–3 % ежегодно. Важной особенностью МКБ является рецидивирующий характер. Риск повторного образования камней в течение 5 лет составляет 30–50 %.

В последние годы активно применяется хирургическое лечение МКБ вследствие развития эндоскопического оборудования и появления новых методик дробления камней. Но важнейшую роль в комплексном подходе у пациентов с МКБ продолжает играть консервативное лечение. Показания к консервативной терапии можно условно разделить на три основных группы: литокинетическая терапия (ЛКТ) при камнях мочеоточника; литолитическая терапия (как правило, при камнях почки); метафилактика (профилактика рецидива камнеобразования).

ЛКТ позволяет повысить вероятность отхождения камня, уменьшить выраженность симптомов, время до отхождения камня и потребность в обезболивающих препаратах. ЛКТ показана при отсутствии показаний к активному удалению камня, и ее необходимо отменять при развитии осложнений. В большинстве исследований по ЛКТ оценивали самостоятельное отхождение камня в период до 4 недель при камнях размером до 10 мм. Интервал 4–6 недель предлагается и в различных рекомендациях как максимально допустимый для наблюдения пациентов с камнями мочеоточника. Это связано с риском развития стриктур мочеоточника и необратимого угнетения функции почки при более длительной обструкции.

- Литокинетическая терапия**
- В качестве ЛКТ применяются следующие группы препаратов:
- 1) альфа-блокаторы;
 - 2) блокаторы кальциевых каналов;
 - 3) ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5);
 - 4) стероиды;
 - 5) растительные препараты.

Альфа-блокаторы. Основным препаратом, назначаемым для ЛКТ, является тамсулозин, однако в литературе также опубликованы данные по эффективности силодозина. Камнем преткновения для альфа-блокаторов стало крупное исследование Pickard и соавт., опубликованное в 2015 году, в котором не показано снижение риска проведения операции на фоне приема тамсулозина и нифедипина. У большинства (75 %) пациентов камни были разме-

ром до 5 мм, чем можно объяснить высокие показатели отхождения камня в группе плацебо (80 %). В кокрейновском метаанализе, проведенном в 2018 году, подтверждена эффективность тамсулозина, однако показания к его приему ограничены камнями дистального отдела мочеоточника размером более 5 мм. Побочные эффекты альфа-блокаторов включают ретроградную эякуляцию и артериальную гипотензию.

с плацебо при камнях дистального отдела мочеоточника размером до 10 мм.

Ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа. Несмотря на экспериментальные данные о расслаблении стенки мочеоточника под влиянием ингибиторов ФДЭ-5, убедительные результаты об их эффективности отсутствуют.

Стероиды. В метаанализе показана более высокая эффективность комбинации альфа-блокаторов и кортикостероидов, чем моноте-

после дистанционной ударно-волновой терапии вне зависимости от локализации фрагментов. Эффективность роватинекса в данной группе пациентов подтверждена в метаанализе, проведенном в 2017 году. Механизм действия препарата основан на расслаблении гладких мышц стенки мочеоточника и мочеоточном эффекте.

Литолитическая терапия и метафилактика

Следующим показанием к консервативной терапии является растворение камней почки и мочеоточника — литолитическая терапия. Поскольку для последующей метафилактики используют аналогичные препараты, целесообразно рассматривать их вместе. Основные лекарственные средства представлены в таблице.

Тиазидные диуретики снижают риск образования как кальций-оксалатных, так и кальций-фосфатных камней. Данные препараты рекомендуются пациентам с часто рецидивирующими камнями, но также в ряде случаев и после первого эпизода МКБ (пациенты с единственной почкой, артериальной гипертензией или при неэффективности других профилактических мер). Препараты включают гидрохлортиазид (25,0 мг 2 р/сут, 50,0 мг 1 р/сут), хлорталидон (25,0 мг 1 р/сут) и индапамид (2,5 мг 1 р/сут). При назначении тиазидных диуретиков необходимо ограничение

Окончание на стр. 11 ▶

ЛИТОКИНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Эффективна при камнях дистального отдела мочеоточника размером от 5 до 10 мм. Для метафилактики кальций-оксалатных камней чаще всего применяются цитратные смеси и тиазидные диуретики. Цитратные смеси также эффективны для литолитической терапии при мочеоточных камнях

Блокаторы кальциевых каналов. Опубликованные исследования имеют методологические недостатки, включая открытый прием препарата, различные схемы дозирования, включение пациентов после дистанционной ударно-волновой литотрипсии. В ряде публикаций показано, что нифедипин уступает по эффективности тамсулозину и сопоставим

рапии альфа-блокаторами, возможно, за счет уменьшения отека стенки мочеоточника. Тем не менее, учитывая методологические недостатки исследований и серьезные побочные эффекты, стероиды не рекомендуются для ЛКТ.

Растительные препараты. В 2014 году опубликовано исследование, в котором показана эффективность роватинекса в качестве ЛКТ

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ МЕТАФИЛАКТИКИ

Препарат	Показания	Дозировка	Тип камней
ЦИТРАТНЫЕ СМЕСИ	Подщелачивание Гипоцитратурия Ингибирование Кристаллизации оксалата кальция	5–12 г/сут (зависит от pH)	Кальций-оксалатные Мочевая кислота Цистин
ГИДРОХЛОРТИАЗИД	Гиперкальциурия	25–50 мг/сут	Кальций-оксалатные Кальций-фосфатные
ПИРИДОКСИН	Первичная гипероксалурия	Исходная доза 5 мг/кг/сут Максимальная — 20 мг/кг/сут	Кальций-оксалатные
НАТРИЯ БИКАРБОНАТ	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут	Кальций-оксалатные Мочевая кислота Цистин
АЛЛОПУРИНОЛ	Гиперурикозурия Гиперурикемия	100–300 мг/сут	Кальций-оксалатные Мочевая кислота Аммония урат 2,8-дигидроксиадеин
ФЕБУКСОСТАТ	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80–120 мг/сут	Кальций-оксалатные Мочевая кислота
L-МЕТИОНИН	Подкисление мочи	600–1 500 мг/сут	Инфекционные камни Аммония урат Кальций-фосфатные

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ¹...

**Нет причины ждать.
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.**

**КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ
лекарственный препарат, одобренный для лечения
3 типов распространённого рака предстательной железы —
мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ¹**

**Применение КСТАНДИ у больных РПЖ изучено в шести
рандомизированных контролируемых клинических исследованиях²⁻⁴**

**По данным клинических исследований^{3,4}, назначение КСТАНДИ достоверно
увеличивало общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ и КРРПЖ**

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на сентябрь 2020 г. **мГЧРПЖ** — метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы. **мКРРПЖ** — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Sternberg C.N. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2019 May; 15(13): 1437–1457. 4. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

XTD_2020_0046_RU_SEP_2020_POSTSCRIPTUM

 **astellas**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ

Регистрационный номер: ЛП-003605. Торговое наименование препарата: Кстанди. Международное непатентованное или группировочное наименование: Энзалутамид. Лекарственная форма: капсулы. Показания для применения. Кстанди показан для лечения: кастрационно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. С осторожностью: у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратимой энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8.Способ применения и дозы. Дозы. Рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. Способ применения. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3-й степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2-й степени и ниже, а затем, если это оправданно, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалутамид. Энзалутамид может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод на основании его механизма действия и эмбриофетальной токсичности, наблюдаемой у мышей. Беременным женщинам или женщинам детородного возраста не следует контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами энзалутамида без средств личной защиты (перчаток и т.п.). Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8. По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня. Особые группы пациентов: пациенты пожилого возраста; коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется; пациенты с нарушением функции печени; у пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. Дети. Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», гипертония и падения. Другие важные нежелательные реакции включают переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратимой задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/100); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000), очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Система органов: нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем; частота: нечасто (лейкопения, нейтропения); частота: неизвестно* (тромбоцитопения). Система органов: нарушения со стороны иммунной системы; частота: неизвестно* (отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки). Система органов: психические расстройства; частота: часто (тревожность); частота: нечасто (галлюцинации). Система органов: нарушения со стороны нервной системы; частота: часто (головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног); частота: нечасто (когнитивные расстройства, судороги); частота: неизвестно* (синдром задней обратимой энцефалопатии). Система органов: нарушения со стороны сердца; частота: часто (ишемическая болезнь сердца); частота: неизвестно (удлинение интервала QT). Система органов: нарушения со стороны сосудов; частота: очень часто («приливы», артериальная гипертензия). Система органов: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; частота: неизвестно* (тошнота, рвота, диарея). Система органов: нарушения со стороны кожи и подкожных тканей; частота: часто (сухость кожи, кожный зуд); частота: неизвестно* (сыпь). Система органов: нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани; частота: часто (переломы); частота: неизвестно* (миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине). Система органов: нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы; частота: часто (гинекомастия). Система органов: общие расстройства и нарушения в месте введения; частота: часто (астения, утомляемость). Система органов: травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур; частота: очень часто (падения). *Сообщения, полученные в пострегистрационный период. ¹ По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу. ² По оценке с использованием узких терминов SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий. ³ Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях. Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 21 пациента (0.5%) из 4081 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 3 пациентов (0.1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0.3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований in vitro, которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. Ишемическая болезнь сердца. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,8% пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению со 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Влияние других препаратов на энзалутамид. Ингибиторы CYP2C8. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как Cmax энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 77%, в то время как Cmax снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. Ингибиторы CYP3A4. Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как Cmax не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как Cmax снова осталась без изменений. При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Индукторы CYP2C8 и CYP3A4. После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37%, в то время как Cmax оставалась неизменной. При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. Влияние энзалутамида на другие препараты. Индукция ферментов. Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'-дифосфат глюконозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования in vivo показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% [среднее геометрическое отношение (СГО) = 0.882 (90% ДИ: 0.767, 1.02)], тогда как Cmax снизилась на 4% [СГО = 0.963 (90% ДИ: 0.834, 1.11)]. Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симва-статин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. Субстраты CYP2C8 и CYP1A2. Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или Cmax кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как Cmax снизилась на 18%. AUC и Cmax кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется. Субстраты Р-гликопротеина. Данные in vitro показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты Р-глико-протеина in vivo не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (прегнан-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1). На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (сместенного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. Препараты, удлиняющие интервал QT. В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. Влияние пищи на прием энзалутамида. Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи. Особые указания. Риск развития судорог. Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. Синдром задней обратимой энцефалопатии. В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или несомпрождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. Одновременное применение с другими лекарственными средствами. Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или их концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). Почечная недостаточность. С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено. Тяжелая печеночная недостаточность. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что, возможно, связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее, может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций, и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания. В исследования III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT. У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». Применение с химиотерапией. Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. Вспомогательные вещества. Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. Реакции гиперчувствительности. При применении энзалутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. Контрацепция для мужчин и женщин. Нет данных, присутствуют ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом, требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Обзор актуальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению уретритов

◀ Окончание, начало на стр. 1

Половое воздержание необходимо в течение недели с момента начала терапии. Тест на излеченность должен проводиться не ранее чем через 2 недели.

В российских федеральных рекомендациях, к сожалению, пока предлагаются только монорежимы антибиотикотерапии гонококкового уретрита (табл. 2). Этот раздел, по всей видимости, в ближайшее время потребует переработки.

Антибиотикотерапия негонококковых уретритов в соответствии с американскими клиническими рекомендациями CDC представлена в таблице 3. Хотелось бы подчеркнуть важность подбора терапии в зависимости от выявленного возбудителя — в последние годы все клинические рекомендации стараются придерживаться такого принципа этиотропной терапии.

Сходные схемы лечения (с очень небольшими вариациями) предлагают рекомендации Европейской ассоциации урологов 2020 года [2].

Российские федеральные рекомендации по антибиотикотерапии негонококковых уретритов 2020 года [5] фактически транслируют рекомендации Российского общества дерматовенерологов 2015 года [8], в которых уже тогда схемы лечения были представлены в зависимости от выявленного возбудителя. Следует отметить, что некоторые из предлагаемых схем лечения потеряли актуальность и потребуют обновления в следующей версии российских клинических рекомендаций. Так, в частности, в связи с ростом антибиотикорезистентности сегодня существенным образом изменились схемы лечения уретритов, обусловленных *M. genitalium*.

Что лучше?

Наиболее логичными и актуальными, на наш взгляд, являются схемы и подходы к антибиотикотерапии негонококковых уретритов, предложенные IUSTI в 2016 году [4]. Эксперты IUSTI считают возможным при выраженных клинических проявлениях уретрита назначать лечение до получения результатов ДНК- и РНК-диагностики и в качестве препарата выбора предлагают доксициклин (100 мг 2 р/сут или 200 мг 1 р/сут 7 дней), эффективность которого составляет более 95 % при хламидийных уретритах, 70–80 % при уреapлазменном уретрите и около 65–68 % при уретрите, вызванном *M. genitalium*. Альтернативно может быть использован азитромицин в режиме 5-дневного приема (1-й день — 1 раз 500 мг внутрь, 2–5-й дни — 1 раз 250 мг внутрь), позволяющего добиваться 95 %-ного уровня эрадикации *M. genitalium* при условии отсутствия у микоплазмы устойчивости к макролидам. Хочется подчеркнуть, что такой 5-дневный курс лечения азитромицином имеет высокую эффективность как при микоплазменных, так и хламидийных уретритах.

В клинических рекомендациях IUSTI отдельно рассматривается тезис о недопустимости использования однократных монорежимов терапии азитромицином (1,0–1,5 г внутрь однократно), поскольку в настоящее время установлено, что широкое применение именно этих схем лечения НГУ привело к очень быстрому росту резистентности *M. genitalium* к макролидам. В некоторых американских штатах резистентность достигла уровней 50–60 %.

Если антибиотикотерапия назначается после определения этиологии негонококкового уретрита, при обнаружении *Chlamydia trachomatis* схема лечения доксициклином (100 мг 2 р/д в течение 7 дней) в настоящее время имеет наилучшую клиническую эффективность. При хламидийных уретритах также могут быть использованы схемы лечения другими препаратами тетрациклинового

ряда: лимециклином 300 мг 2 р/сут 10 дней и тетрациклина гидрохлоридом 500 мг 2 р/сут 10 дней.

Отдельное внимание в рекомендациях IUSTI уделяется персистирующим и рецидивирующим негонококковым уретритам. При персистирующем уретрите симптомы сохраняются на фоне проведенной терапии, что может быть связано как с неэффективностью последней, так и с реинфекцией. Персистирующий уретрит, по современной статистике, имеет место у 15–25 % пациентов. Рецидивирующий встречается у 10–20 % пациентов. Отмечается, что установить патоген, поддерживающий воспалительный процесс, удается только у половины пациентов с персистирующим НГУ. После начальной терапии в монодозном режиме азитромицином 1 г у 20–40 % пациентов с персистирующим НГУ выявляется *M. genitalium*, а у 10–20 % — *C. trachomatis*. У некоторых пациентов определенную роль могут играть *U. urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* (в эндемичных районах до 10 % персистирующих НГУ) и *Herpes simplex virus*.

Лечение персистирующего НГУ антимикробными препаратами должно покрывать следующий спектр возбудителей: *M. genitalium*, *T. vaginalis* и бактерии, ассоциированные с баквагинозом.

Предлагаются следующие схемы антимикробной терапии.

При исходном лечении НГУ доксициклином: азитромицин 500 мг *per os* 1-й день, 250 мг 2–5-й дни + метронидазол *per os* 400 мг 2 р/д 5 дней. Если выявлена макролид-резистентная *M. genitalium*, — лечение моксифлоксацином вместо азитромицина.

При исходной терапии азитромицином: моксифлоксацин 400 мг *per os* 1 р/д 7–14 дней + метронидазол *per os* 400 мг 2 р/д 5 дней.

При сохранении симптомов уретрита или часто рецидивирующем характере после второго курса антимикробной терапии эксперты IUSTI рекомендуют повторное тестирование на *M. genitalium*. Если лечение моксифлоксацином ранее не проводилось, оно может быть назначено по схеме 400 мг *per os* 1 р/д 7–14 дней. Кроме того, целесообразно проведение дифференциальной диагностики с синдромом хронической тазовой боли.

Заключение

В связи с глобальным ростом антибиотикорезистентности проблема точной диагностики и эффективного лечения уретритов в последние годы стала более сложной. К сожалению, в настоящее время в России нет актуальных данных по антибиотикорезистентности самых главных и опасных возбудителей уретритов — *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*. Нам приходится полагаться только на данные мировой литературы и результаты исследований клинической эффективности антимикробных препаратов, которые, к сожалению, очень быстро устаревают. Также, насколько известно, на момент написания данного обзора в России не было зарегистрировано клинических тестов для выявления генов резистентности к *Mycoplasma genitalium*, а это сегодня самый трудно поддающийся эрадикации возбудитель уретритов с высоким потенциалом формирования антибиотикорезистентности.

Следует подчеркнуть важность как постоянного эпидемиологического контроля антибиотикорезистентности возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, так и проведения регулярных клинических исследований для подтверждения актуальности используемых схем антимикробной терапии.

Список литературы находится в редакции

Консервативное лечение МКБ сегодня

◀ Окончание, начало на стр. 8

приема соли и животного белка. В ряде случаев показан дополнительный прием препаратов калия (цитрата или хлорида калия). Кроме того, рекомендуется употреблять фрукты и овощи, богатые калием, но не содержащие большое количество оксалатов.

Цитратные смеси. Данные препараты широко применяются для лечения пациентов с МКБ. В настоящее время можно выделить ряд показаний к их применению.

1. Растворение мочекислых камней в большей степени зависит от *pH* мочи, чем от концентрации мочевой кислоты в моче. Для обеспечения литостатического эффекта необходимо достигать *pH* в диапазоне 6,2–6,8, а литолитического — 6,8–7,2. Калия цитрат более предпочтителен, поскольку при использовании цитрата натрия имеется риск развития гиперкальциурии и образования кальцийсодержащих камней. Эффективность литолитической терапии во многом зависит от тщательного контроля над уровнем *pH* мочи и употребления большого количества жидкости. При цистиновых камнях уровень *pH* для достижения литолитического эффекта должен составлять более 7,0.

2. Литолитическая терапия при камнях мочеточника. Убедительные данные свидетельствуют об эффективности комбинации тамсулозина и цитратных смесей при мочекислых камнях мочеточника.

3. В рандомизированных исследованиях показано, что цитратная терапия снижает риск рецидива кальций-оксалатных камней при низком или у нижней границы нормы уровне цитрата. Кроме того, цитратные смеси эффективны при нормальной экскреции цитрата, но низком уровне *pH* мочи. Наконец, они снижают риск рецидива у больных с фосфатными камнями и гипоцитратурией, поскольку цитрат является мощным ингибитором кристаллизации фосфата кальция. Следует помнить о риске образования фосфатных камней при сдвиге *pH* в щелочную сторону.

4. Профилактика образования кальций-оксалатных и мочекислых камней. Наряду с тиазидными диуретиками цитратная терапия позволяет снизить риск рецидива даже у пациентов с нормальным результатом биохимического анализа суточной мочи. Учитывая низкий профиль побочных эффектов, цитратная терапия относится к терапии первой линии.

Аллопуринол. Показания к назначению аллопуринола включают:

1) литолитическую терапию при мочекислых камнях у больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и моче. Аллопуринол применяется в комбинации с цитратными смесями в максимальной дозе до 300 мг/сут. Необходимо отметить, что сам по себе повышенный уровень мочевой кислоты в крови не всегда требует коррекции, если отсутствует повышенная экскреция мочевой кислоты с мочой;

2) гиперурикозурию (экскреция мочевой кислоты выше 800 мг/сут) у пациентов с кальций-оксалатными камнями при нормальной экскреции кальция. Уровень мочевой кислоты в крови не обязательно должен быть повышен. Следует помнить об ограничении потребления животного белка и соли для достижения максимальной эффективности аллопуринола. Дозировка составляет 100 мг/сут;

3) дополнительный прием аллопуринола при неэффективности подщелачивающей терапии (у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, хронической диареей и илеостомой) или при частых рецидивах мочекислых камней, несмотря на нормализацию *pH* мочи. Дозировка составляет 100 мг/сут.

Препараты кальция. Дополнительный прием кальция (1 000 мг/сут) назначают пациентам с рецидивными кальций-оксалатными камнями, связанными с кишечной (абсорбтивной) гипероксалурией. Принимать кальций необходимо за 30 мин до приема основной пищи. Оптимальным считается назначение цитрата кальция, поскольку карбонат кальция может привести к гиперкальциурии.

Метионин. У пациентов с камнями инфекционного генеза (например, струвитными), как правило, уровень *pH* смещен в щелочную сторону, что связано с активностью уреазопродуцирующих бактерий (фермент уреазы расщепляет мочевины в моче с образованием аммиака). В таких случаях рекомендуется снижать *pH* мочи до 5,8–6,2. Единственным препаратом, применяемым по данному показанию, является L-метионин, который назначается в дозе 200–500 мг 3 р/сут. Он также используется у пациентов с фосфатными камнями неинфекционного генеза. На фоне приема метионина имеется риск развития системного ацидоза, вследствие чего необходимо периодически оценивать *pH* крови.

Препараты магния. Изолированная гипомagneзурия является редкой причиной образования камней, однако ионы магния препятствуют кристаллизации оксалата кальция. Препараты магния применяются у пациентов с кишечной гипероксалурией, особенно эффективна их комбинация с цитратом калия. Их следует с осторожностью назначать при почечной недостаточности.

Бикарбонат натрия. Как и цитратные смеси, применяется для подщелачивающей терапии при кальций-оксалатных, мочекислых и цистиновых камнях. Дозировка составляет 4,5 г/сут.

Пиридоксин (витамин В₆). Препарат применяется при первичной гипероксалурии, которая является важной причиной развития хронической почечной недостаточности. Оптимальной является комбинация с магнием и цитратом калия.

Пеницилламин, тиопронин, каптоприл. Метафилактика при цистиновых камнях имеет особое значение, учитывая быстрый темп их рецидива и роста. Возможные варианты включают пеницилламин, тиопронин и каптоприл. К основным ограничениям применения относят побочные эффекты, требующие сопровождающей терапии (витамины группы В, препараты железа).

Фебуксостат. При непереносимости аллопуринола с целью снижения уровня мочевой кислоты в крови и моче применяется фебуксостат. Несмотря на хорошую эффективность, в ряде исследований описано небольшое увеличение риска сердечно-сосудистой смертности. При дополнительном анализе публикаций данные выводы поставлены под сомнение, однако у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями фебуксостат рекомендуется применять с особой осторожностью.

Итак, консервативная терапия играет важную роль, поскольку хирургическое вмешательство зачастую становится только первым шагом на длительном пути пациентов с МКБ. Высокая частота рецидива требует не только изменения диеты, но и медикаментозной коррекции выявленных нарушений обмена веществ.

Список литературы находится в редакции

«Осознанное» применение антиоксидантов в лечении мужского бесплодия

Антиоксиданты — самые часто используемые препараты для лечения мужского бесплодия. Однако до сих пор не существует консенсуса в отношении эффективности и безопасности применения данной группы препаратов у бесплодных мужчин, а также в отношении выбора конкретных препаратов, доз и сроков их приема.



Дмитрий Сергеевич РОГОЗИН
Кмн., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением андрологии и хирургии «ДНК-клиники», Челябинск

Польза или вред?
Ведущая роль оксидативного стресса в патогенезе мужского бесплодия не вызывает сомнений, что доказано во множестве работ. Однако любой активно практикующий андролог знает, что далеко не у всех бесплодных мужчин назначение антиоксидантов приносит желаемый результат, а иногда мы наблюдаем ухудшение параметров спермограммы. Как результат — масштабные метаанализы в большинстве своем не доказывают однозначную эффективность антиоксидантов при идиопатическом мужском бесплодии. Метаанализы находятся на вершине иерархии доказательной медицины, поэтому ведущие международные ассоциации врачей, к примеру EAU [1], опираясь на них,

не могут рекомендовать антиоксиданты для применения у бесплодных мужчин. При этом авторы гайдлайнов и систематических обзоров, таких как кокрейновский обзор [2], отмечают, что в некоторых случаях антиоксиданты могут приносить пользу, улучшая показатели спермограммы, повышая вероятность спонтанного зачатия и результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Читая между строк, углубляясь в конкретные цифры результатов и анализируя собственный опыт, можно прийти к выводу, что существует группа пациентов, которым прием антиоксидантов приносит явную пользу, для остальных они бесполезны или даже вредны. Включая в первоначальные выборки всех мужчин с идиопатическим бесплодием, авторы клинических исследований и метаанализов неизбежно усредняют результаты и получают данные о невысокой эффективности антиоксидантов. Сегодня эмпирически назначая серьезные антиоксидантные схемы, врач действует вслепую, надеется, но не может быть уверенным в их положительном эффекте. Очевидным решением является осознанное выделение целевой группы пациентов, которым прием антиоксидантов принесет пользу.



Для этого нужно понять причину, почему антиоксиданты не всегда эффективны. Мы должны помнить, что в любой биологической системе важно равновесие (в данном случае — окислительно-восстановительное). Окислительные агенты жизненно необходимы для многих физиологических репродуктивных процессов, но быстро обретают деструктивную

роль, когда их концентрация превышает нормальную. Оксидативный стресс — это дисбаланс между активными формами кислорода (ROS) и собственной антиоксидантной системой (в пользу ROS). Однако вред приносит смещение окислительно-восстановительного равновесия как в одну, так и в другую сторону. Помимо окислительного стресса, существует

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию

АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС для улучшения КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, . Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама.

понятие восстановительного (редуктивного) стресса, когда концентрация активных форм кислорода становится ниже нормальных значений, что нарушает базовые физиологические процессы, главным из которых является энергоснабжение клеток. Таким образом, мы не должны ставить своей задачей свести к минимуму концентрацию активных форм кислорода в репродуктивной системе.

ROS-тест в выборе схемы терапии

Назначение массивных доз антиоксидантов должно быть прицельным, группе пациентов с выраженным, подтвержденным лабораторно оксидативным стрессом и (или) дефектами собственной антиоксидантной системы. При этом возможен осознанный выбор оптимального антиоксиданта или комбинации антиоксидантов, а также подбор оптимальных доз. Тут следует оговориться, что доступные на сегодняшний день способы измерения оксидативного стресса очень разнообразны и разнородны, конкретные клиники репродукции располагают разными тест-системами, принципы действия и результаты которых могут значительно отличаться и быть невоспроизводимыми в других лабораториях. Не существует установленных референсных значений уровней ROS, а результаты некоторых методик сильно зависят от исходной концентрации сперматозоидов (чем выше концентрация, тем выше уровень ROS), требуя введения поправочных коэффициентов и (или) предварительной обработки эякулята (что одна лаборатория может делать, а другая — нет). Ряд тест-систем позволяют не напрямую измерять концентрацию ROS, а определять состояние собственных антиоксидантных ресурсов эякулята, оценивая их способность нейтрализовать вводимые в эякулят оксидативные агенты (такие как перекись водорода). Идеальным вариантом было бы совместное использование двух таких тестов. Таким образом, следует с сожалением заключить, что в настоящее время нельзя полностью полагаться на результаты ROS-тестов в принятии клинических решений, что отражено и в последних рекомендациях EAU. Однако ежедневно выходят новые работы, изучающие вопрос. С накоплением клинических данных эта техническая проблема должна быть решена, но и сейчас можно использовать данные ROS-тестов как дополнительный довод для выбора схемы антиоксидантной терапии.

Коррекция, равновесие, возможности

Учитывая вышесказанное, востребованы безопасные антиоксидантные комплексы для эмпирического применения, компенсирующие дефициты собственной антиоксидантной системы за счет содержания основных антиоксидантных агентов в безопасных концентрациях и тем самым неспособные навредить пациенту, вызвав у него редуктивный стресс. В состав популярного препарата «Андродоз» входят несколько общеизвестных антиоксидантов, эффективность которых в терапевтических дозах была ранее доказана рядом исследований. Это в первую очередь L-карнитин, селен, витамин Е и коэнзим Q10. Таким образом, задача препарата состоит в комплексной коррекции возможных дефицитов в антиоксидантной системе. При этом отсутствует опасность редуктивного стресса, так как количество полученных пациентом конкретных антиоксидантов не превышает суточную потребность.

Эффективность Андродоза была показана в нескольких клинических исследованиях. Улучшение показателей спермограммы при идиопатическом мужском бесплодии

продемонстрировано в исследованиях А.А. Камалова с соавт. (2015) [3]. Аналогичные результаты получили в своей работе Е.С. Дендеберов и И.В. Виноградов (2014) [4], а также А.И. Неймарк с соавт. (2013) [5]. В исследовании А.Ю. Цуканова также показано улучшение показателей спермограммы при назначении Андродоза в рамках прегравидарной подготовки мужчин к зачатию в дополнение к режиму и диете [6]. В.А. Божедомов установил, что прием Андродоза повышает прогрессивную подвижность сперматозоидов, отмечая при этом, что его эффективность была выше у больных с исходно более выраженным оксидативным стрессом, по данным ROS-теста [7]. В другой работе В.А. Божедомова прием Андродоза не менял значимо базовые параметры спермограммы, но значимо снижал уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, что важно как в лечении бесплодия, так и в подготовке к ВРТ [8]. Отметим, что при олигозооспермии В.А. Божедомов показал умеренное, но незначимое статистически улучшение показателей спермограммы у больных идиопатическим бесплодием [9].

Также имеются работы, освещающие возможную роль Андродоза как дополнение к другим (основным) способам лечения бесплодия. Коллектив кафедры профессора С.И. Гамидова показал эффективность препарата в подготовке к процедурам ВРТ [10]. Исследовательский коллектив под руководством профессора А.И. Неймарка показал лучшие результаты хирургического лечения варикоцеле у пациентов, получавших Андродоз после операции [11].

Таким образом, ниши применения Андродоза видятся следующим образом (см. рис.): 1) прегравидарная подготовка мужчины к зачатию — мужчина готовится стать отцом, но попыток достичь беременности супруги еще не предпринимали, а значит, пациент не обследован. Тем не менее в клинической практике почти не встречаются мужчины, которые живут и работают в условиях современного мегаполиса и при этом полностью лишены внешних воздействий, вызывающих оксидативный стресс и снижающих фертильность. В этой ситуации можно рекомендовать режим, диету и антиоксидантный комплекс с безопасными дозами основных компонентов; 2) лечение бесплодных мужчин с идиопатической субфертильностью при отсутствии возможности лабораторной оценки уровня оксидативного стресса. В ситуации, когда мы при андрологическом обследовании не выявляем заболеваний, ответственных за бесплодие (варикоцеле, инфекции, гормональные нарушения и т.д.), а данных об уровне ROS нет, мы не можем быть уверены в безопасности приема антиоксидантов в больших дозах. В этой ситуации также можно использовать Андродоз как более безопасный препарат; 3) дополнение к основному лечению. Когда установлена очевидная причина бесплодия (варикоцеле, инфекции и т.д.), базисом должно являться лечение основного заболевания, в дополнение к которому можно использовать безопасный антиоксидантный комплекс. Через 3 месяца после коррекции основной проблемы необходимо повторное исследование эякулята с определением уровня ROS и решение вопроса о дальнейшей тактике лечения; 4) подготовка к процедурам ВРТ у здоровых мужчин (когда ВРТ выполняется в связи с женским фактором бесплодия) в дополнение к режиму и диете, а также у мужчин с идиопатической субфертильностью при отсутствии лабораторных данных о выраженности оксидативного стресса.

Статья подготовлена при поддержке компании Stada. Список литературы находится в редакции

Новости

Искусственный интеллект в урологии — спектр новых возможностей

Искусственный интеллект (ИИ) постепенно становится частью урологической практики. В июне 2020 года на страницах издания *Turkish Journal of Urology* группа авторов из Индии и Великобритании опубликовала обзор, посвященный возможностям ИИ в этой области медицины. Они проанализировали массив специальной литературы, используя следующие ключевые слова: «урология», «искусственный интеллект», «машинное обучение», «глубокое обучение», «искусственные нейронные сети», «компьютерное зрение» и «обработка естественного языка». Исключались обзорные материалы, колонки редакторов и работы, не относящиеся к урологии. Оказалось, что при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и у детей ИИ применяется для определения прогноза хирургического вмешательства. Относительно других клинических ситуаций роль искусственного интеллекта в основном пока также предсказательная. Так, при мочекаменной болезни с его помощью можно заранее сделать точное представление о составе конкрементов. Что касается онкоурологии, то искусственный интеллект показал преимущество перед традиционными подходами в предиктивной оценке ответа на терапию, а также выживаемости, общего прогноза и вероятности рецидивирования — весь этот комплекс данных он способен формировать на основании биомаркеров и генетического портрета новообразования.

Ярким примером практического внедрения ИИ, в том числе для оптимизации медицинской помощи при раке предстательной железы, мочевого пузыря и злокачественных образованиях почки, является радиомика. Ее принцип заключается в анализе цифровых параметров томографического изображения опухоли и дальнейшем сравнении их с аналогичными показателями у множества других больных. Кроме того, полученные аналитические результаты сопоставляются с данными других исследований, включая генетические и морфологические.

Следовательно, уже на современном этапе ИИ является мощным стимулом для информационного объединения клиник. Он создает основы и для принципиального иного уровня доказательности. Тем не менее, несмотря на оптимистичный настрой авторов, нельзя не выразить некоторую тревогу относительно вероятного крена в сторону девальвации роли врача-человека в сравнительно недалеком будущем.

Подготовил к.м.н. Алексей Пархоменко

4 тома ↓ 4500 страниц — общий объем ↓ 22 раздела ↓ 190 глав

«Руководство участкового и семейного врача-педиатра» —

самое полное издание в области педиатрии на русском языке.

Первый том

посвящен внутриутробному развитию плода, профилактическому наблюдению за здоровыми детьми, проблемам перинатального развития, неврологическим и психическим заболеваниям.

Второй том

посвящен инфекционным заболеваниям, особо опасным инфекциям, дерматологическим заболеваниям, заболеваниям органов зрения, полости рта, уха, горла, носа.

Третий том

посвящен эндокринным и метаболическим расстройствам, аллергическим заболеваниям, иммунологии, гематологии, онкологии, заболеваниям органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Четвертый том

рассказывает о заболеваниях органов пищеварения, желчевыводящих путей, печени, мочеполовой системы, гинекологических заболеваниях, орфанных заболеваниях, неотложных состояниях, повреждениях и отравлениях.

Цель — унифицировать основные принципы оказания медицинской помощи детям групп риска и больным детям и подросткам



Издание подготовлено под редакцией **А.Г. Румянцева** д.м.н., проф., акад. РАН и РАЕН, главного детского онколога/гематолога Минздрава России



По вопросам приобретения издания обращаться: info@abvpress.ru ☎ +7 (499) 929-96-19

«Руководство участкового и семейного врача-педиатра» выпущено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию науки, образования, культуры и спорта «СПАРТАК—детям».



Реклама



Эрлеада

(апалутамид) таблетки, покр. плен. обол. 60 мг



РАННИЙ СТАРТ С ЭРЛЕАДЫ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ

ДОБАВЛЕНИЕ ЭРЛЕАДЫ К АДТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МГЧРПЖ ПОЗВОЛЯЕТ*:

- Одновременно отдалить прогрессирование более, чем в 2 раза и снизить риск смерти на 33%^{1**}
- Сохранить благоприятный профиль безопасности без изменения качества жизни^{1,2}
- Улучшить результаты терапии мКРРПЖ за счет снижения риска повторного прогрессирования и смерти на 34%¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРЛЕАДА.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению³

Регистрационный номер: ЛП-005797. **Торговое название препарата:** Эрлеада. **МНН:** апалутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиандроген. **Показания к применению:** препарат Эрлеада показан для лечения взрослых мужчин с нмКРРПЖ с высоким риском метастазов и МГЧРПЖ в комбинации с АДТ. **Противопоказания:** женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек и печени. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), с препаратами-субстратами транспортеров Р-гликопротеина (Р-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1В1 (OATP1B1), с антикоагулянтами, метаболизируемым CYP2C9; у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. **Побочное действие:** Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость, кожная сыпь, гипертензия, приливы, артралгия, диарея, падения и снижение массы тела. Другими важными нежелательными реакциями являются переломы и гипотиреоз.

* по сравнению с АДТ, ** снижение риска прогрессирования и смерти на 52%

1. Chi KN, et al. N.Engl J Med.2019;81(1):13-24 2. Agarwal N, et al. Lancet oncol. 2019 Nov;20(11):1518-1530 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада, РУ ЛП-005797 посл. изм. от 18.02.2020

АДТ – андроген-депривационная терапия, **РПЖ** – рак предстательной железы, **МГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

CP-174200 ОТ 26.08.2020

Синдром хронической тазовой боли: столкнуться может каждый, но кому лечить?

Хроническая тазовая боль — это симптомокомплекс, включающий постоянные или персистирующие болевые ощущения в структурах, связанных с тазом у мужчин или женщин, и часто сопровождающийся негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушениях функций нижних мочевыводящих путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций.



Роман Вадимович УКРАИНЕЦ
Врач-патологоанатом
ОГБУЗ «Смоленский
областной институт
патологии»; ассистент
кафедры патологической
анатомии ФГБОУ ВО
«Смоленский государ-
ственный медицинский
университет» Минздрава
России



Юлия Сергеевна КОРНЕВА
К.м.н., доцент кафедры
патологической анато-
мии ФГБОУ ВО «Смолен-
ский государственный
медицинский универси-
тет» Минздрава России;
врач-патологоанатом
ОГБУЗ «Смоленский
областной институт
патологии»

Независимо от причины, провоцирующей тазовую боль, при ее длительном течении возникает хронический стресс, усугубляющий соматическое и психическое здоровье пациен-та. Одним из его негативных последствий яв-ляется активация симпатической нервной си-стемы, что способствует формированию порочного круга, усугубляющего течение за-болеваний, сопровождаемых хроническим болевым синдромом. Так, например, в патоге-незе эндометриоза (как одной из главных причин тазовой боли у женщин) усиление адренергической стимуляции через β 2-адренорецепторы эндометриоидных гетеротопий посредством катехоламинов способствует их выживанию за счет активации ангиогенеза и пролиферации клеток эктопического эндо-метрия, что явно усугубляет тяжесть протека-ния болевого синдрома. Однако эндометриоз далеко не единственное заболевание, характе-ризующееся клиникой тазовой боли. Значимой проблемой современной урологии является интерстициальный цистит, который характе-ризуется персистирующей или рецидивирую-щей болью, воспринимаемой в области моче-вого пузыря, сопровождаемой по крайней мере одним из таких симптомов, как усиление боли при наполнении мочевого пузыря и учащенное мочеиспускание в дневное и (или) ночное время. Как известно, этиопатогенез данного состояния не до конца ясен и имеет индивиду-альные особенности, что диктует врачу тактику для дифференциальной диагностики. Одним из характерных поражений мочевого пузыря при интерстициальном цистите являются гун-неровские язвы, которые визуализируются лишь при выполнении цистоскопии. У пациен-тов мужского пола тазовая боль также может возникнуть из-за наличия простатического синдрома, который характеризуется хрониче-ской или рецидивирующей эпизодической болью, всегда возникающей при пальпации предстательной железы, связанной с патологией данного органа. Другой причиной хрониче-ской тазовой боли у пациентов обоих полов

может быть синдром раздраженного кишечни-ка, диагностика и лечение которого в корне отличаются как от вышеописанных состояний, так и от множества других заболеваний, изуче-нием которых занимаются врачи самых разных специальностей. Например, подобная клиниче-ская картина может быть проявлением поврежде-ния передних паховых нервов или невралгии срамного нерва, что требует вмешательства со стороны невролога. Также не стоит забывать и о хирургической патологии в виде геморроя, анальных трещин или парапроктита. Следует проявлять онкологическую настороженность в отношении пациентов с синдромом хрониче-ской тазовой боли, так как злокачественные новообразования половых органов, к сожа-лению, занимают лидирующие позиции в онко-логии.

Таким образом, полиэтиологичность син-дрома хронической тазовой боли диктует не-обходимость мультидисциплинарного подхода как в диагностике, так и лечении заболевания, проявляющегося подобной клинической кар-тиной. Вполне очевидно, что узкий специалист не в состоянии единолично провести все воз-можные диагностические исследования для выявления причины болевого синдрома, а пе-ренаправление на консультацию к смежным специалистам может оказаться необоснованно затянутым. Поэтому для более эффективной диагностики причин хронической тазовой боли была предложена клиническая класси-фикация UPOINT, в основе которой лежит прин-цип фенотипирования клинической картины с определением конкретного домена, а значит — назначением с большей вероятностью и необ-ходимого специалиста для полноценной диа-гностики и лечения заболевания, вызвавшего синдром хронической тазовой боли (рис. 1).



Рисунок 1. Клиническая классификация UPOINT.

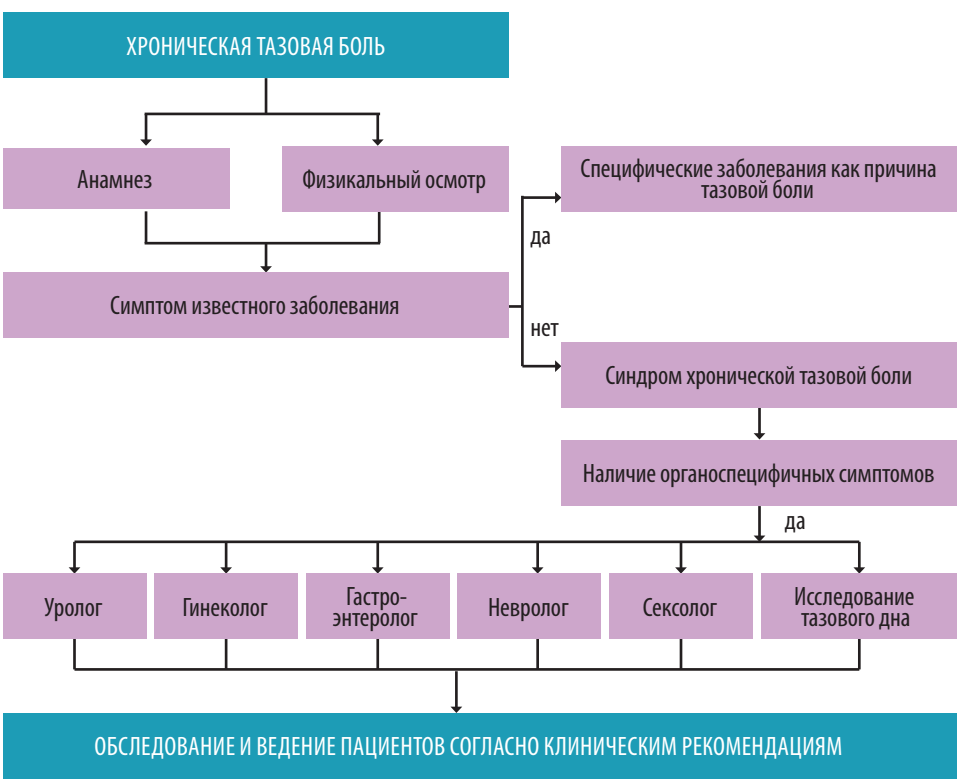


Рисунок 2. Алгоритм обследования при хронической тазовой боли.

Умение пользоваться подобной классифи-кацией отражает уровень квалификации и компетентности врача, вне зависимости от его специализации, но может быть ограничено диагностической мощностью и возможностями медицинского учреждения. Так или иначе, для более успешной диагностики причин хрониче-ской тазовой боли предлагается использовать алгоритм (рис. 2), который отражен в руковод-стве 2020 года «Комментарии к клиническим рекомендациям по урологии». При лечении

синдрома хронической тазовой боли необходи-мо стремиться к этиопатогенетической терапии, а именно — к лечению основного заболевания. А это задача конкретного специалиста, к которому в итоге попадет пациент. Имеется ряд препаратов, которые могут быть использованы для лечения тазовой боли в большинстве случаев. Так, напри-мер, широко используются простые анальгетики, такие как парацетамол, нестероидные противо-воспалительные препараты и нейропатические анальгетики (трициклические антидепрессанты и др.). В некоторых случаях целесообразно ис-пользование и наркотических анальгетиков. Се-годня активно используются манипуляции в виде блокады нервов, однако подобные интервенци-онные методики требуют специальных методов визуализации. Некоторые специалисты рекомен-дуют применение чрескожной стимуляции нер-вов, хотя в настоящее время и отсутствует одно-значное мнение экспертов о целесообразности ее применения при синдро-ме хронической тазовой боли. Одной из новых методик в лечении болевого синдрома является нейромодуляция, которую можно использовать в качестве одной из составляющих общего плана лечения и применять у больных, рефрактерных к другим вариантам.

Синдром хронической тазовой боли являет-ся частым состоянием, в развитии которого при-нимают участие различные патогенетические механизмы. Некоторые заболевания, являющиеся причиной, хорошо известны, и их лечение четко определено. Однако в случае развития данного синдрома многие звенья этиопатогенеза остают-ся не до конца понятными, поэтому необходимы холистический мультидисциплинарный подход, формирование междисциплинарной команды специалистов (включая неврологов, урологов, гинекологов, проктологов, хирургов, психологов, физиотерапевтов, медицинских сестер и др.) и комплаентность самих пациентов.

Воздушный пузырь

О чрезвычайно редком инфекционном состоянии, при котором в мочевом пузыре накапливается газ, — в клиническом случае, опубликованном в журнале *Urol Case Report*, и литературном обзоре.

Мужчина 39 лет обратился за медицинской помощью с жалобами на боль в правом подреберье, тошноту и желтуху. Боли начались за 10 дней до поступления пациента в клинику. Тупая непрерывная боль иррадиировала в правое плечо и сопровождалась лихорадкой. Симптомы нижних мочевых путей отсутствовали. В анамнезе пациента — сахарный диабет с плохо контролируемым уровнем глюкозы крови. Обследование показало лихорадку — 39,8 °С, ЧСС — 135 уд./мин, ЧДД — 19 раз/мин, кровяное давление — 125/90 мм рт. ст., сатурацию кислорода в крови — 98 %.



ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ мочи:

лейкоциты — 7 в поле зрения;
эритроциты — 1–3 в поле зрения;
моча прозрачная.

Анализ крови:

креатинин — 48 мкмоль/л
(ниже нормы);
глюкоза — 21 ммоль/л;
pH — 7,42 (норма);
лейкоциты — $15 \times 10^9/\text{л}$ (лейкоцитоз);
гемоглобин — 85 г/л (анемия);
тромбоциты — $479 \times 10^9/\text{л}$;
аланинаминотрансфераза — 171 Ед/л;
аспартатаминотрансфераза — 16 Ед/л;
щелочная фосфатаза — 189 Ед/л;
билирубин — 5 мг/дл.

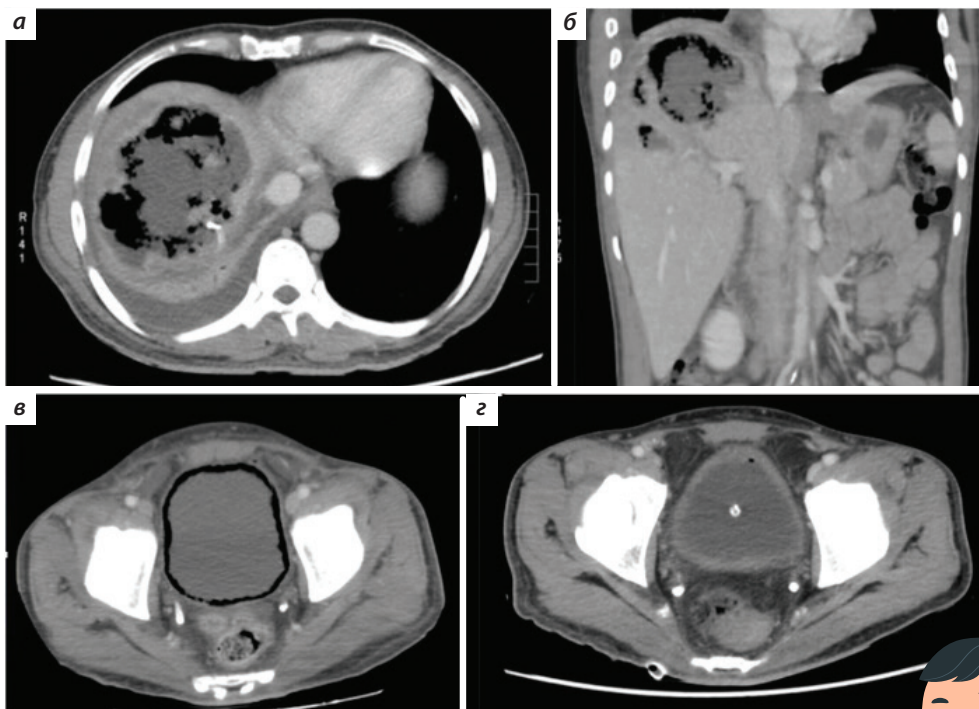


Рисунок. Компьютерная томография органов брюшной полости.

Компьютерная томография органов брюшной полости дала две значимых находки. Во-первых, были обнаружены абсцесс печени размерами 11,5 × 13,5 × 9,8 см и небольшой плевральный выпот справа. Во-вторых, в стенке мочевого пузыря интрамурально выявлен газ, то есть имела место картина эмфизематозного цистита.

Лечение: было произведено дренирование абсцесса печени. В культуре содержимого абсцесса был обнаружен рост *Klebsiella pneumoniae*. Назначены цефтазидим 2,0 г три раза в сутки и метронидазол 0,5 г три раза в сутки. Установлен мочевой катетер. Повторная КТ, проведенная через 2 недели, показала разрешение абсцесса печени и отсутствие газа в стенке мочевого пузыря.

Эмфизематозный цистит — редкое жизнеугрожающее состояние, вызываемое патогенными микроорганизмами, способными к газообразованию, чаще всего *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, однако и другие микроорганизмы способны сыграть роль в развитии эмфизематозного цистита. Факторами риска в таком случае являются стойкая иммуносупрессия у пациента, а также нарушенное кровоснабжение и появление в моче глюкозы (при ее уровне в крови более 10 ммоль/л), связанные с наличием декомпенсированного сахарного диабета. Летальность при данной разновидности цистита достигает 7 %. Как правило, эмфизематозный цистит обнаруживается в виде случайной находки при анализе рентгенологических изображений. Однако он может проявляться

яркой симптоматикой со стороны нижних мочевых путей и признаками генерализованного инфекционного процесса.

Первичным источником инфекции чаще всего выступает абсцесс печени. В литературе также описан случай, когда эмфизематозный цистит был случайно обнаружен у пациента 58 лет, поступившего с острым панкреатитом. После значительного злоупотребления алкоголем он ощутил боль в эпигастрии, сопровождавшуюся тошнотой и рвотой. Симптоматика со стороны нижних мочевых путей полностью отсутствовала, однако при проведении КТ брюшной полости был обнаружен газ в стенке мочевого пузыря. Пациенту были назначены антибиотики перорально, что дало быстрый клинический эффект уже через 3 суток.

Так как воспаление при остром панкреатите может быть асептическим, остается дискуссионным вопрос: сопутствовала ли развитию воспаления некая панкреатогенная флора, и могла ли она послужить в том числе причиной эмфизематозного цистита? Механизмы развития изолированного эмфизематозного цистита без первичного очага инфекции в другом органе по-прежнему остаются до конца не исследованными.

Зачастую пациенты с эмфизематозным циститом требуют незамедлительного хирургического вмешательства. В описанном клиническом случае эмфизематозный цистит был случайно обнаружен при анализе КТ-изображения. Пациент имел ослабленный иммунитет вследствие сопутствующего заболевания (сахарный диабет). Инфекция

распространилась гематогенным путем, причем ее первичный очаг находился в печени. Состояние больного разрешилось на фоне консервативной терапии без хирургического вмешательства врача-уролога. Проведение катетеризации мочевого пузыря и адекватная антибиотикотерапия привели к быстрому купированию инфекционного процесса.

Клинический случай приведен по статье Emad Rajih et al. Incidental discovery of an interstitial emphysematous cystitis with liver abscess: A report of hematogenous spread of infection, *Urol Case Rep.* 2020 Jul; 31: 101134. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7075790/>)

Перевод **Анны Ахлестиной**

Урология сегодня № 4 (62) 2020

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Директор: Леонид Маркович Наумов

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА

Главный редактор: Николай Александрович Григорьев
Шеф-редактор: д.м.н., проф. Г.Г. Кривобородов
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Выпускающий редактор: Н.Н. Марченко
Руководитель проекта: О.А. Строковская

Директор по рекламе: К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.м.н. Б.Ш. Камолов
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Д.м.н. А.В. Говоров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. А.С. Маркова

К.м.н. В.А. Рубанов
М.Ш. Бултыгов
А.В. Ахлестина
В.Е. Бугаев
А.А. Киричек

ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик:
Е.В. Степанова
Корректор: А.С. Савельев

ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт».
г. Нижний Новгород, Окский съезд 2К1.
Заказ № 202287

АДРЕС РЕДАКЦИИ

115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 24, стр. 15, тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-36927 от 21.07.2009.
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

www.abvpress.ru