

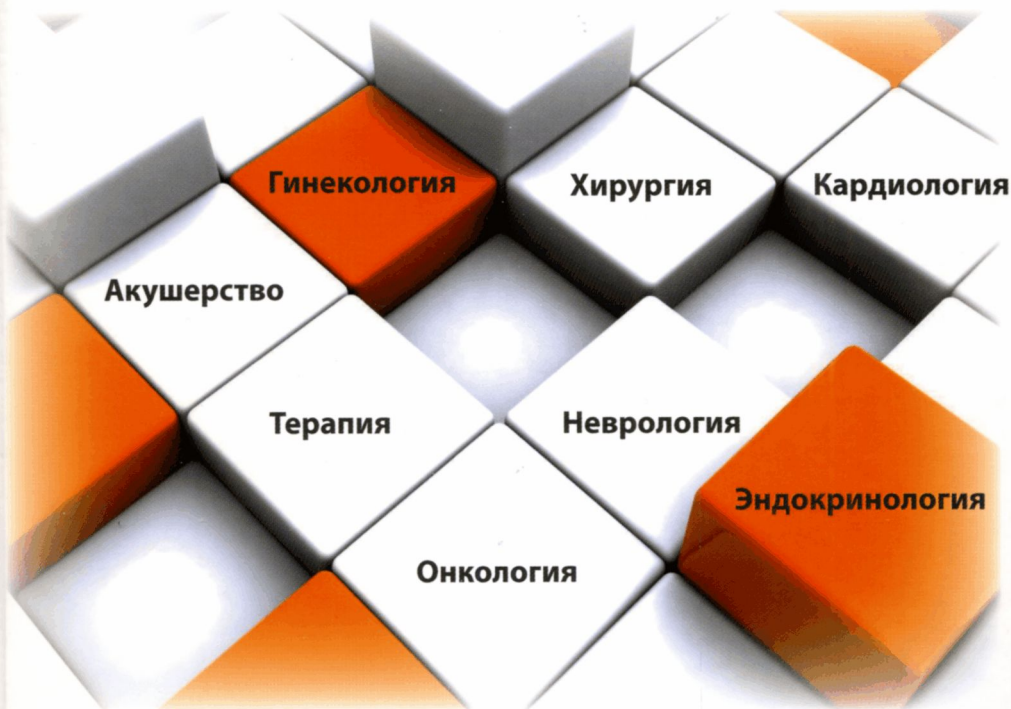


ПОД РЕДАКЦИЕЙ  
П.В. ГЛЫБОЧКО, Ю.Г. АЛЯЕВА



# ИНТЕГРАТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



# **Интегративная урология**

**Руководство для врачей**

под редакцией

члена-корреспондента РАМН П.В. Глыбочко,

члена-корреспондента РАМН Ю.Г. Аляева

Москва  
Медфорум  
2014



УДК 616.6(035.3)  
ББК 56.9я81  
И73

И73 Интегративная урология. Руководство для врачей / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — М.: Медфорум, 2014. — 432 с

ISBN 978-5-91891-312-3

Авторами данного издания стали ведущие специалисты клиники урологии и НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», а также других лечебных учреждений. В издании наиболее полно, с учетом рекомендаций Европейской ассоциации урологов представлены основополагающие аспекты эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинических проявлений и основных методов лечения наиболее социально значимых заболеваний в урологии — доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, рака почки, мочекаменной болезни, инфекций мочевыводящей системы, эректильной дисфункции и преждевременного семяизвержения, различных нарушений мочеиспускания. Часто возникающая необходимость совместных действий врачей разных специальностей при решении диагностических и лечебных задач у урологических больных побудила авторов создать руководство с акцентом на междисциплинарность и интегративность обсуждаемых проблем. Комментарии авторов к каждой главе по поводу социально значимых заболеваний представляют несомненный интерес, особенно для практических врачей как поликлиники, так и стационара. Руководство предназначено для урологов и врачей смежных специальностей — хирургов, нефрологов, акушеров-гинекологов, неврологов, эндокринологов, онкологов, дерматовенерологов и др.

УДК 616.6(035.3)  
ББК 56.9я81  
И73

ISBN 978-5-91891-312-3

© ООО «Медфорум-Альфа»



# Оглавление

Предисловие .....	6
Авторский коллектив .....	7
Список сокращения .....	10
<b>Глава 1. Ультразвуковая диагностика — стартовый метод постановки урологического диагноза</b> <i>Р.Р. Харчилава, А.В. Амосов</i> .....	12
<b>Глава 2. Рак предстательной железы</b> <i>А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков</i> .....	21
Эпидемиология .....	21
Классификация рака предстательной железы .....	21
Стадирование .....	23
Диагностика .....	29
Лечение рака предстательной железы .....	29
Гормональная терапия рака предстательной железы .....	39
Междисциплинарное сопровождение больных раком предстательной железы .....	85
Список литературы .....	90
<b>Глава 3. Рак почки</b> <i>Ю.Г. Аляев</i> .....	97
Классификация и прогностические факторы .....	107
Лечение локализованного почечно-клеточного рака .....	111
Динамическое наблюдение после нефрэктомии, резекции почки или аблятивной терапии почечно-клеточного рака .....	121
Интегративный подход к диагностике и лечению больных почечно-клеточным раком .....	124
Список литературы .....	127
<b>Глава 4. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы</b> <i>Ю.Г. Аляев, К.Л. Локшин</i> .....	128
Введение .....	128
Определение .....	128
Классификация .....	129
Этиология, патогенез .....	129
Факторы риска прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы .....	131
Клиническая картина .....	131
Диагностика .....	132
Осложнения .....	133
Показания к госпитализации .....	134
Лечение .....	134
Интегративный подход к проблеме доброкачественной гиперплазии предстательной железы .....	145
Список литературы .....	148

## **Глава 5. Мочекаменная болезнь**

<i>Н.К. Дзеранов, Л.М. Рапопорт</i> .....	150
Эпидемиология.....	150
Этиопатогенез.....	151
Факторы риска.....	155
Ингибиторы образования камней.....	155
Способы определения состава мочевого камня.....	156
Методы визуализации при мочекаменной болезни.....	161
Общие принципы метафилактики мочекаменной болезни.....	163
Интегративные вопросы проблемы мочекаменной болезни.....	168
Список литературы.....	184

## **Глава 6. Расстройства мочеиспускания**

<i>З.К. Гаджиева</i> .....	185
Введение.....	185
Симптомы нижних мочевых путей.....	188
Регуляция функций нижних мочевых путей.....	192
Диагностика нарушений мочеиспускания.....	199
Недержание мочи.....	211
Нарушения фазы наполнения мочевого пузыря. Гиперактивный мочевой пузырь.....	221
Нарушения фазы опорожнения мочевого пузыря.....	227
Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде.....	239

### **Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей**

<i>З.К. Гаджиева, Г.Г. Кривобородов</i> .....	245
Ботулинический нейротоксин типа а в лечении нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей.....	257
Лечение нарушений мочеиспускания.....	259
Междисциплинарность проблемы нарушений мочеиспускания.....	281
Список литературы.....	294

## **Глава 7. Инфекции мочевых путей**

<i>К.Л. Локшин</i> .....	297
Введение.....	297
Классификация.....	297
Факторы риска.....	298
Этиология и характеристики современных возбудителей.....	299
Диагностика и лечение острого неосложненного цистита небеременных детородного возраста.....	300
Диагностика и лечение острого неосложненного пиелонефрита небеременных детородного возраста.....	302
Диагностика и лечение рецидивирующей неосложненной инфекции мочевых путей у женщин.....	305
Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у беременных.....	307
Лечение бессимптомной бактериурии и цистита беременных.....	307
Лечение пиелонефрита беременных.....	308
Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузе.....	308
Вопросы интеграции по проблеме инфекций мочевых путей.....	309
Список литературы.....	313

## **Глава 8. Простатит**

<i>К.Л. Локиин</i> .....	314
Определение .....	314
Эпидемиология .....	314
Классификация .....	314
Этиология .....	314
Клиническая картина .....	316
Методы и объем обследования больного с простатитом .....	316
Лечение .....	319
Вопросы интеграции по проблеме простатитов .....	324
Список литературы .....	326

## **Глава 9. Распространенные сексуальные дисфункции у мужчин**

### **Эректильная дисфункция**

*Е.А. Ефремов, Я.И. Мельник, С.С. Красняк, А.О. Куликов,*

*Н.Д. Ахвледиани* .....

327

Междисциплинарный подход к ведению пациентов с эректильной дисфункцией .....

350

### **Преждевременное семяизвержение**

*Н.Д. Ахвледиани, Ю.Г. Аляев, Е.А. Ефремов* .....

356

### **Междисциплинарный подход к ведению пациентов**

**с преждевременной эякуляцией** .....

367

Список литературы .....

374

## **Глава 10. Расстройства репродуктивной функции**

*А.А. Камалов, М.Е. Чалый, Д.А. Охоботов* .....

375

Этиология и эпидемиология мужского бесплодия .....

375

Патогенез и клиническая картина различных форм мужского бесплодия .....

380

Диагностика .....

389

Лечение мужского бесплодия .....

404

Прогноз и профилактика .....

419

Вопросы интеграции по проблеме бесплодия у мужчин .....

423

Список литературы .....

426

Список лекарственных средств .....

427

*«Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим..., а должно лечить самого больного... Одна и та же болезнь, но у двух различных больных требует весьма разнообразного врачевания».*

*Матвей Яковлевич Мудров (1776–1831)*

## **Предисловие**

Часто возникающая необходимость совместных действий врачей разных специальностей при решении диагностических и лечебных задач у урологических больных побудила нас дополнить и несколько трансформировать предыдущее руководство (Практическая урология. Руководство для врачей, 2012 г.) с акцентом на междисциплинарность и интегративность обсуждаемых проблем. Комментарии авторов к каждой главе по поводу социально значимых заболеваний, на наш взгляд, представляют несомненный интерес, особенно для практических врачей как поликлиники, так и стационара. Надеемся, что эта книга займет достойное место в личной библиотеке врача любой специальности, будет способствовать взаимопониманию, взаимопомощи и побудит желание к взаимному сотрудничеству. Издание данного руководства приурочено к XIII Конгрессу Российского общества урологов (6–8 ноября 2013 г.).

### **Главные редакторы**

чл.-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко,



чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев



## **Авторский коллектив**

**Глыбочко  
Петр Витальевич**

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», член Президиума РОУ

**Аляев  
Юрий Геннадьевич**

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор клиники урологии, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Заслуженный деятель науки РФ, председатель РОУ

**Амосов Александр  
Валентинович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», член правления РОУ

**Ахвеледиани Ника  
Джумберович**

доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

**Гаджиева Заида  
Камалудиновна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», сотрудник УКБ № 2

**Грицкевич Александр  
Анатольевич**

кандидат медицинских наук, врач-онколог Краевого онкологического диспансера № 1, г. Краснодар

**Дзеранов Николай  
Константинович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нефролитолиза НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

**Ефремов Евгений  
Александрович**

доктор медицинских наук, заведующий отделом андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава РФ



- Камалов  
Арамаис Альбертович** член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», президент общества «Мужское здоровье», главный уролог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Президиума РОУ
- Красняк  
Степан Сергеевич** научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава РФ
- Кривобородов  
Григорий Георгиевич** доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», член Президиума РОУ
- Куликов  
Андрей Олегович** научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава РФ
- Локшин  
Константин Леонидович** доктор медицинских наук, заведующий отделом изучения инфекционных процессов НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
- Мельник  
Ярослав Игоревич** научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава РФ
- Мишугин  
Сергей Владимирович** кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии Городской клинической больницы №57, г. Москва
- Рапопорт  
Леонид Михайлович** доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека по лечебной части ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

**Русаков  
Игорь Георгиевич**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
главного врача по онкологии ГКБ № 57, г. Москва

**Охоботов  
Дмитрий  
Александрович**

кандидат медицинских наук, старший преподаватель  
кафедры урологии и андрологии факультета фунда-  
ментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский  
государственный университет им. М.В. Ломоносова»

**Харчилава  
Реваз Ревазович**

кандидат медицинских наук, заместитель директора  
Учебного центра врачебной практики «Практи Меди-  
ка» ГБОУ ВПО «Первый Московский государствен-  
ный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

**Чалый  
Михаил Евгеньевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
отделом андрологии НИИ уронефрологии и репро-  
дуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый  
Московский государственный медицинский уни-  
верситет им. И.М. Сеченова», директор центра  
инновационно-образовательных программ «Меди-  
цина будущего»

## Список сокращения

- — торговое название лекарственного средства
- Ø — лекарственное средство не включено в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации
- EAU — Европейская ассоциация урологов
- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по исследованию и лечению рака
- EPIC — программа по изучению раннего рака предстательной железы
- FDA (Food and Drug Administration) — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств
- FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) — метод локализации генов в геноме человека
- HLA (Histocompatibility locus antigens) — антигены главного комплекса гистосовместимости
- HZA (HemiZona Assay) — тест связывания сперматозоидов с блестящей оболочкой ооцита
- IBT (Immunobead-Binding Test) — тест на антиспермальные антитела
- ICS (International Continence Society) — Международное общество по удержанию мочи
- Ig — иммуноглобулин
- KDIGO (от англ. Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
- KHQ (King's Health Questionnaire) — анкета по оценке качества жизни
- MAR (Mixed Antiglobulin Reaction) — тест на антиспермальные антитела
- NIH (National Institutes of Health) — Национальный институт здоровья США
- pH — водородный показатель
- TNM [от Tumor — опухоль, Node — узел (лимфатический), Metastasis — метастазы] — классификация опухолей
- VEGF (от англ. Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов
- ААТ — антиандрогенная терапия
- АР — андрогенный рецептор
- АСАТ — специфические антиспермальные антитела
- АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
- БТ-А — ботулинический нейротоксин типа А
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ГМП — гиперактивный мочевого пузыря
- ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
- ГРПЖ — гормонорезистентный рак предстательной железы
- ГТ — гормональная терапия
- дБ — децибел
- ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- ДГТ — 5-α-дигидротестостерон
- ДДТ — инсектицид (дихлордифенилтрихлорэтан)
- ДИ — доверительный интервал
- ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЭС — диэтилstilбэстрол
- ИАБ — интермиттирующая андрогенная блокада
- ИКСИ — интрацитоплазматическое введение сперматозоидов (русскоязычное сокращение образовано по созвучию с латинской аббревиатурой ICSI —

IntraCytoplasmatic Sperm)  
ИМП — инфекция мочевых путей  
кДНК — комплементарная ДНК  
КОЕ — колониобразующие единицы  
КриПС — опросник «Критерии преждевременного семяизвержения»  
КТ — компьютерная томография  
ЛГ — лютеинизирующий гормон  
ЛТ — лучевая терапия  
МАБ — максимальная андрогенная блокада  
МИЭФ — международный индекс эректильной функции  
МКБ — мочекаменная болезнь  
МКФ — шкала количественной оценки мужской копулятивной функции  
МПКТ — минеральная плотность костной ткани  
мРНК — матричная (информационная) рибонуклеиновая кислота  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НГТ — неоадъювантная гормональная терапия  
ОАТ — синдром олигоспермии, астенозооспермии и тератозооспермии  
ОВ — общая выживаемость  
ОР — относительный риск  
ПППТ — первичный гиперпаратиреоз  
ПДТ — пероральная диспергируемая таблетка  
ПКР — почечно-клеточный рак  
ПРИ — пальцевое ректальное исследование  
ПСА — простатоспецифический антиген  
ПЭТ — позитронная эмиссионная томография  
РПЖ — рак предстательной железы  
РПЭ — радикальная простатэктомия  
САГ — спермальные антигены  
СНМП — симптомы нижних мочевых путей  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование  
ТУР — трансуретральная резекция  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФДЭ — фосфодиэстераза (цифра после аббревиатуры обозначает тип)  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон  
ХБП — хроническая болезнь почек  
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат  
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат  
ЭД — эректильная дисфункция  
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение  
э-МРТ — эндоректальная магнитно-резонансная томография

## Ультразвуковая диагностика — стартовый метод постановки урологического диагноза

**Р.Р. Харчилава, А.В. Амосов**

За последние 75 лет ультразвуковая диагностика (эхография) претерпела грандиозный эволюционный скачок и стала неотъемлемой частью исследований, проводимых с целью верификации диагноза. История изучения ультразвука берет свое начало с конца XVIII века, когда аббат Ладзаро Спалланцани, известный итальянский натуралист и физик, впервые описал способность летучих мышей к эхолокации в темноте. Затем в 1826 г. Жан-Даниэль Колладон измерил скорость распространения звука в Женевском озере, которая соответствовала современным расчетам (1500 м/с). В 1880 г. в Париже братья Пьер и Жак Кюри открыли пьезоэлектрический эффект, что стало самым значимым событием для современной ультразвуковой техники.

Огромный вклад в изучение ультразвуковых волн внесли Поль Ланжевен, Габриель Липпманн, а также Сергей Соколов, который изобрел метод ультразвуковой дефектоскопии. После крушения «Титаника» от столкновения с айсбергом в 1912 г. вопрос оснащения кораблей гидролокаторами стал жизненно важным. Тогда Александр Грэм Белл сконструировал первый эхолот. Через 2 года, в 1914 г. Реджинальд Фессенден создал эхолот, который можно было использовать на кораблях. Его прибор был способен определять местоположение айсберга на расстоянии 2 миль от корабля.

Основные принципы работы медицинских ультразвуковых сканеров были заимствованы у гидролокаторов и дефектоскопов, которые применяли корабельные и авиационные заводы. Первыми исследователями медицинского ультразвука были люди, связанные с морем, авиацией и военной службой. Поль Ланжевен, Альфред Лумис, Уиллиам Фрай и Петер Уилс первыми стали изучать, а в дальнейшем применять ультразвуковое воздействие на ткани организма человека с лечебной целью. Только в начале 1940-х годов были предприняты попытки использовать ультразвук как диагностический инструмент. Карл Теодор Дюссик, психоневролог Венского университета, первым применил ультразвук в медицинской диагностике и выявил опухоль головного мозга. В 1951 г. Дуглас Хоури и Гаральд Посакони представили первый прибор, работающий в В-режиме и дающий двухмерное изображение. В 1954 г. появился моторизованный «сомаскоп», а в 1957 г. — пан-сканер. Это были прототипы современных томографов, применяемых для проведения компьютерной томографии (КТ).

В октябре 1978 г. по инициативе Юрия Антоновича Пытеля и под его руководством впервые в СССР началась работа по применению ультразвукового исследования (УЗИ) в урологической практике. Пилотные исследования в клинике урологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова») осуществляли на статической ультразвуковой камере PICKER. Впервые в СССР в клинике урологии была описана ультразвуковая семиотика заболеваний почек.

Современная эхография, широко применяемая в клинической практике, претерпела значимые изменения за последние годы. Появление новых эхографических систем экспертного класса существенно расширило диагностические возможности метода, сделал его менее зависимым от субъективного мнения исследователя. Улучшенной визуализации тканей достигают сегодня с помощью современных технологических решений.

Большинство пациентов при возникновении первых признаков недуга обращаются за медицинской помощью к врачам амбулаторного звена. Не вызывает сомнений важность работы врача любой специальности в условиях амбулатории, и мы считаем, что всем специалистам необходимо знание основных проявлений урологических заболеваний для своевременного направления больного к урологу.

Учитывая, что ряд заболеваний имеет схожую клиническую картину, возникает необходимость в скорейшем проведении грамотной дифференциальной диагностики и решении вопроса о дальнейшей тактике обследования и лечения с привлечением ряда профильных специалистов. Именно в этом вопросе невозможно недооценить возможности современной эхографии.

К преимуществам УЗИ следует отнести его доступность, высокую информативность при большинстве урологических заболеваний, включая и urgentные состояния, безвредность для обследуемого и медицинского персонала. В связи с этим эхографию считают скрининговым методом, отправной точкой в алгоритме диагностического поиска с помощью инструментального обследования больных. Рассмотрим наиболее частые ситуации, возникающие при первичном обследовании пациентов.

Прежде всего обратим внимание на наиболее часто встречающийся и крайне важный вопрос дифференциальной диагностики почечной колики при мочекаменной болезни с заболеваниями органов брюшной полости и малого таза (таким как острый аппендицит, острый холецистит, прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость, острый панкреатит, внематочная беременность и т.д.), требующими срочного оперативного вмешательства. Каждому из этих состояний соответствует определенный симптомокомплекс, однако в 25% наблюдений почечная колика протекает атипично, например боль распространяется по всему животу, иррадирует в подложечную область, сопровождается выраженным парезом кишечника, что усложняет ее распознавание. Ответ на данный вопрос можно получить, прибегнув к помощи специалистов по лучевой диагностике: УЗИ органов мо-

чеполовой системы и органов брюшной полости давно стало рутинным в амбулаторной практике. В части случаев уже при первичной эхографии обнаруживают дилатацию чашечно-лоханочной системы на стороне боли, что приводит к необходимости установления причины и уровня обструкции верхних мочевых путей. Ранее эхография позволяла выявить лишь камни чашечно-лоханочной системы, лоханочно-мочеточникового сегмента, иногда верхней трети и устья мочеточника.

В настоящее время особое место в эхографии заняла ультразвуковая томография (именуемая также соно-КТ). Данный режим основан на суммации эхо-сигналов основной плоскости сканирования с дополнительными изображениями, получаемыми с помощью небольшого углового отклонения исследующего луча в реальном масштабе времени. Ультразвуковая томография позволяет добиться эффекта пространственного наложения, в 2 раза повышающего точность и контрастность визуализации. Сегодня эта методика наиболее применима для диагностики конкрементов мочевых путей, включая трудно распознаваемые при стандартном УЗИ камни мочеточника.

С помощью эхо-доплерографии можно визуализировать выброс мочи из устьев мочеточников и провести их количественную оценку. Так, при полной окклюзии верхних мочевых путей при цветном доплеровском картировании выброс мочи из соответствующего устья отсутствует. При нарушенном, но частично сохраненном оттоке мочи из почки при выбросе болюса мочи из соответствующего устья мочеточника определяются снижение скорости потока мочи и изменение его спектра. В норме спектр скоростей потоков мочеточниковых выбросов представлен в виде пиков, а максимальная скорость потока мочи в среднем составляет 14,7 см/с.

Врачам необходимо знать, что при невозможности визуализации средней трети мочеточника, а также с целью исключения дополнительных камней в мочеточнике урологу необходимо выполнение нативной мультиспиральной КТ мочевых путей.

Отсутствие дилатации чашечно-лоханочной системы указывает на тот факт, что боль в поясничной области у пациента не связана с нарушением оттока мочи из верхних мочевых путей. Однако не следует забывать, что боль в поясничной области при отсутствии дилатации чашечно-лоханочной системы полностью не исключает почечного генеза боли и урологических заболеваний. Боль, сходная с почечной коликой, возможна при тромбозе сосудов почки, острых необструктивных воспалительных заболеваниях почек и мочевых путей и т.д.

При остром пиелонефрите по наличию или отсутствию визуализации чашечно-лоханочной системы устанавливают обструктивный или необструктивный характер пиелонефрита. УЗИ позволяет также выявить отек паранефральной клетчатки, который проявляется не только ограничением подвижности пораженной почки во время дыхания, но и своеобразным «ореолом разрежения» вокруг нее. Карбункул почки может визуализироваться как



образование пониженной эхо-плотности с четкими и не всегда ровными контурами. Внутренняя структура его может быть неоднородной, иногда с мелкими эхо-позитивными включениями. При наличии гнойного содержимого внутренняя эхо-структура образования будет почти анэхогенной. В месте расположения карбункула контур почки может быть неровным, как бы «выбухать». Эхографическую картину карбункула почки следует дифференцировать от туберкулезной каверны, которая, в отличие от карбункула, имеет плотную эхо-позитивную капсулу и более плотные внутренние включения, вплоть до петрификатов — обызвествлений, которые выглядят как гиперэхогенные образования с четкой акустической дорожкой.

В начальных стадиях хронического пиелонефрита применение УЗИ не позволяет выявить каких-либо достоверных признаков данного заболевания. При далеко зашедшем воспалительном процессе с исходом в сморщивание почки отмечают значительное уменьшение ее размера при относительном увеличении площади структур почечного синуса по отношению к паренхиме. Паренхима приобретает неоднородную структуру, неровные контуры, капсула утолщается.

В финальных стадиях воспаления, т.е. при пионифрозе, при УЗИ выявляют увеличение почки, утолщение ее капсулы, уплотнение окружающей паранефральной клетчатки, нередко с ограничением подвижности пораженной почки, уменьшением толщины почечной паренхимы с расширением и неровными контурами чашечек и лоханки, стенки которых в силу рубцовых изменений приобретают повышенную эхогенность. В их просвете могут визуализироваться неоднородная взвесь при наличии гноя и некротических тканей, а также эхо-позитивные образования с акустической тенью (конкременты).

УЗИ оказывает значительную помощь в диагностике паранефрального абсцесса и гнойных изменений клетчатки забрюшинного пространства. Обычно абсцесс расположен в непосредственной близости от почки и выглядит как эхо-негативное образование овальной формы, почти полностью лишенное внутренних структур. В большинстве случаев он имеет четкий наружный и внутренний контуры. Гнойные изменения клетчатки забрюшинного пространства реже бывают осумкованными, чаще приближаются по своим характеристикам к флегмоне. При этом УЗИ позволяет видеть нечеткие контуры мышц и неоднородное гипозоногенное содержимое между ними и в забрюшинном пространстве. Взаимодействие уролога со специалистами лучевой диагностики позволяет решить вопрос о необходимости открытого оперативного пособия для дренирования гнойного очага, установив стадию острого пиелонефрита (гнойный инфильтративный или гнойный абсцедирующий).

Крайне информативна эхография при макрогематурии. В ряде случаев она позволяет выявить первичный очаг кровотечения (опухоль паренхимы почки, папиллярная опухоль лоханки и мочевого пузыря).

Изобретение эхографии с регистрацией тканевой гармоникой значительно расширило возможности УЗИ. В основе гармонической эхографии лежит эффект

нелинейного взаимодействия ультразвуковой волны с биологической тканью. Метод позволяет не только повысить почти в 3 раза четкость и контрастность визуализации, но и избавиться от ненужных артефактов. Эхография с применением тканевой гармоникой находит широкое использование в диагностике новообразований почек. С помощью данного метода удастся четко визуализировать не только саму паренхиматозную опухоль, но и ее псевдокапсулу. Информация о ее распространенности имеет исключительную значимость в случае определения целесообразности органосохраняющего пособия при почечно-клеточном раке. Папиллярные опухоли лоханки, считающиеся трудно диагностируемыми при обычной ультрасонографии, также хорошо визуализируются с применением гармонического УЗИ. Диагностическая достоверность УЗИ при новообразованиях почки достигает 97,3%. Не следует забывать, что с внедрением УЗИ в медицину значительно повысилась выявляемость рака почки, особенно бессимптомных форм. Это связано с использованием УЗИ как скринингового теста при профилактических осмотрах населения. Бессимптомное течение рака почки и случайное его выявление с помощью УЗИ регистрируют более чем у 54% больных.

Опухоли мочевого пузыря на эхограммах определяются как образования различных размеров, обычно вдающиеся в полость пузыря, с неровным контуром, часто причудливой или округлой формы, неоднородной эхо-структурой. Дифференциальную диагностику ультразвуковой картины опухоли следует проводить с наличием сгустков крови в мочевом пузыре. Как правило, опухоли мочевого пузыря, в отличие от свободно лежащих сгустков, гипervasкулярные, что легко выявляется при доплерографии.

Безусловна роль эхографии нижних мочевых путей при возникновении у больного расстройств мочеиспускания (симптомов нижних мочевых путей). Так, УЗИ позволяет выявить камень, признаки воспалительных изменений, опухоль и дивертикулы мочевого пузыря, камень устья мочеточника, заболевания предстательной железы и семенных пузырьков (такие как аденома, кисты, воспалительные изменения, рак). Кроме того, при эхографии можно оценить функциональную емкость мочевого пузыря и установить количество остаточной мочи. Рассмотрим ультразвуковую семиотику наиболее частых заболеваний нижних мочевых путей, вызывающих расстройства мочеиспускания.

При остром воспалении мочевого пузыря эхография обычно не позволяет получить необходимую информацию. Однако в отдельных наблюдениях, а также при хроническом цистите удастся выявить утолщение стенки, неровность контура, а иногда асимметрию мочевого пузыря.

Гиперплазированная предстательная железа на эхограммах определяется как однородное образование, различное по форме и размерам, но всегда с четкими, ровными контурами и хорошо прослеживающейся капсулой. Гиперплазированная ткань предстательной железы может развиваться неодинаково равномерно и создавать асимметрию при фронтальном эхо-сканировании.

При преобладании железистых элементов, а также отеке стромы вследствие гиперплазии и присоединившегося воспалительного процесса железа может диффузно демонстрировать пониженную экзогенность, иногда даже с мелкими анэхогенными округлыми образованиями в паренхиме. В случае хронического воспаления в паренхиме железы появляются гиперэхогенные включения, иногда и с «акустической дорожкой», располагающиеся, как правило, в транзитной зоне и по ходу хирургической капсулы или на границе центральной и периферической зон.

Для установления причин обструкции нижних мочевых путей и выявления структурных изменений уретры применяют микционную ультразвуковую цистоуретроскопию. Суть метода заключается в трансректальном эхо-сканировании предстательной железы и нижних мочевых путей в момент микции. Прохождение мочи по уретре позволяет увидеть мочеиспускательный канал при эхографии, что невозможно осуществить, когда уретра находится в спавшем состоянии. На трансректальных эхограммах в момент микции определяются шейка мочевого пузыря в нормальном состоянии в виде воронки с четким и ровным внутренним контуром, простатический и частично мембранозный отделы уретры толщиной в среднем 5 мм. Если причина обструкции — гиперплазированная предстательная железа, то уретра в этом месте представляет собой тонкую анэхогенную полоску толщиной менее 5 мм. Отклонение уретры гиперплазированной тканью зависит от типа роста аденоматозных узлов. Большое значение микционная ультразвуковая цистоуретроскопия приобретает в распознавании стриктур мочеиспускательного канала, особенно когда у пациента есть сопутствующая гиперплазия предстательной железы. Она позволяет определить состояние уретры проксимальнее места сужения, локализацию и, в ряде случаев, протяженность стриктуры. Во время мочеиспускания при стриктуре происходит дилатация уретры выше стеноза, в том числе и простатического отдела, если нарушение мочеиспускания не связано с гиперплазией предстательной железы. При воспалительных сужениях очертания уретры четкие, прямолинейные, калибр здоровой части уретры нормальный.

Помимо выявления структурных изменений уретры, микционная ультразвуковая цистоуретроскопия в сочетании с урофлоуметрией (эхо-уродинамическое исследование) или доплерографией потока мочи выявляет функциональные изменения мочевого пузыря и уретры.

Наличие инфравезикальной обструкции при гиперплазии предстательной железы приводит к структурно-функциональным изменениям мочевых путей, в частности мочевого пузыря. Определение объема остаточной мочи с помощью ультразвука является важным в диагностике гиперплазии предстательной железы и определении ее стадии.

Рак предстательной железы имеет характерные эхографические особенности в виде появления неоднородных гипоэхогенных узлов, чаще в периферической зоне. В зависимости от стадии возможны нарушения симметрии, неровность контура и истончение капсулы. При УЗИ в 13% наблюдений ра-

ковые узлы имеют более выраженную экзогенность, чем ткань предстательной железы, а в 9% раковые узлы изоэхогенны или вообще не определяются.

Эхографические изменения при простатите зависят от формы воспаления и крайне разнообразны. Так, при остром простатите можно наблюдать увеличение размера предстательной железы и понижение ее эхо-плотности как в отдельных участках, так и во всей железе. При возникновении абсцессов их диагностируют достаточно легко с помощью трансректального эхо-сканирования. Эхографическая картина абсцесса имеет характерные особенности. Он выглядит как образование округлой или неправильной формы, значительно пониженной эхогенности, по характеристикам почти приближается к жидкостной структуре (анэхогенного характера). Образование неоднородно за счет содержания в нем гнойно-некротических масс, часто присутствуют анэхогенные (жидкостные) включения. При цветном доплеровском картировании в образовании(-ях) отсутствует кровообращение и определяются ярко выраженные сосуды вокруг абсцедированного участка. При хроническом простатите вне обострения на первый план выходят изменения структуры железы, связанные со склеротическими изменениями, которые при эхографии имеют вид гиперэхогенных участков без акустического эффекта. При наличии камней в простате они выглядят как гиперэхогенные, нередко множественные двусторонние образования с четкой акустической дорожкой. Эхо-доплерография предстательной железы позволяет выявить особенности кровообращения в ней при различных ее заболеваниях, что повышает диагностическую ценность.

Эхо-доплерография служит одним из информативных ультразвуковых методов оценки органного кровообращения. Энергетическая доплерография — качественная оценка низкоскоростного кровотока, которую применяют при исследовании сети мелких сосудов. Метод более чувствителен к наличию кровотока, чем цветовая доплерография. Использование энергетической доплерографии в трехмерном режиме позволяет судить о пространственной структуре кровотока в области сканирования. Энергетическая доплерография помогает в дифференциации кист и опухолей, поскольку внутреннее содержимое кисты лишено сосудов и, следовательно, не может иметь цветowych локусов.

Диагностика сосудистого генеза эректильной дисфункции стала рутинной при внедрении в клиническую практику эхо-доплерографии сосудов полового члена. Диагностировать эндотелиальную дисфункцию, обуславливающую нарушения эрекции, впервые стало возможно с помощью ультразвукового измерения посткомпрессионной дилатации кавернозных артерий. При хорошей воспроизводимости метод позволяет очень точно выявлять нарушения функций эндотелия даже до возникновения выраженных эректионных нарушений. С помощью новой трансректальной фармакодоплерографии с интракавернозным введением вазоактивного агента удастся оценить состоятельность веноокклюзивного механизма эрекции. При данном исследовании кровотока определяют в препростатическом венозном сплетении, которое служит ос-

новным путем оттока крови от полового члена. Линейные параметры кровотока измеряют до и после введения эректогенного препарата, а также при пенильной компрессии. Метод обеспечивает непосредственную оценку веноокклюзивного механизма эрекции в количественном отношении, что позволяет позиционировать его как серьезную альтернативу высокоинвазивной фармакокавернозотометрии.

При urgentных состояниях в урологии эхография служит наиболее доступным методом постановки предварительного диагноза. Так, при повреждениях почек специалист ультразвуковой диагностики может визуализировать подкапсульную либо паранефральную гематому. При травме мочевого пузыря УЗИ помогает выявить затек мочи паравезикально при внебрюшинном его разрыве или наличие жидкости в брюшной полости при внутрибрюшинных поражениях. Однако окончательный диагноз может быть установлен только с помощью рентгенологических методов исследования.

При заболеваниях органов мошонки эхография является наиболее информативным методом первичного обследования. При увеличении количества жидкости в оболочках развивается водянка оболочек яичка (гидроцеле), точность диагностики которой при УЗИ приближается к 100%.

Опухоли яичка составляют приблизительно 2% всех новообразований, выявляемых у мужчин. Как правило, они бывают злокачественными. При небольших опухолях яичко не увеличено в размере, в нем только появляется небольшой участок, несколько отличающийся по акустическим характеристикам от остальной части паренхимы. При больших опухолях яичко увеличивается в размере, отмечают неровность его контура. Внутренняя структура яичка становится неоднородной. В основном опухоли яичка представляют ткани неоднородной структуры и преимущественно пониженной эхогенности. При эхо-доплерографии определяют патологически усиленный кровоток в неоднородных участках. Точность диагностики опухолей яичка составляет 84,6%. Эхография также позволяет выявить метастазы рака яичка в регионарных лимфатических узлах (тазовые, парааортальные, паракавальные). При сдавлении мочеточника увеличенными лимфатическими узлами выявляют дилатации чашечно-лоханочной системы.

Эхография позволяет диагностировать мошоночную грыжу, которая также проявляется увеличением мошонки. На сканограммах при наличии данного заболевания в увеличенной мошонке определяется множество аморфных эхоструктур, иногда с наличием газообразного содержимого, характерного для кишечника.

УЗИ оказывает помощь в диагностике воспалительных процессов в яичке и его придатке, кистах, варикоцеле, травмах органов мошонки, в поисках яичка при крипторхизме.

Использование эхо-доплерографии позволяет установить наличие или отсутствие артериальной пульсации в яичке для дифференциации перекрута яичка, при котором кровоток резко замедлен или вообще отсутствует, от ост-

рого эпидидимоорхита, характеризующегося значительным увеличением притока крови к органу.

Следует отметить, что доступность и невысокая стоимость УЗИ способствуют первичному обращению пациентов к врачам ультразвуковой диагностики для установления диагноза. Обязанность врача в этом случае — распознать патологию, описать ультразвуковую картину и направить пациента к профильному специалисту. Однако урологам зачастую приходится сталкиваться с заключениями УЗИ, не соответствующими истинному характеру заболевания, — «песок» почек, «микронекролитиаз», «микролиты» почек, пиелонефрит, цистит, простатит, нефрит, хроническая почечная недостаточность, «сморщенная» почка, гипоплазия почки, нефроптоз и т.д. Так, наличие гиперэхогенных участков менее 3 мм в чашечках почек с нечеткой акустической тенью не является безусловным признаком нефролитиаза, отсутствие четкой кортико-медуллярной дифференциации почки еще не означает наличия нефрита и пиелонефрита, утолщение стенок мочевого пузыря — не всегда цистит, а диффузные изменения ткани предстательной железы — не всегда простатит, и таких примеров множество.

По нашему мнению, врач ультразвуковой диагностики и врач-уролог должны хорошо ориентироваться в нормальной ультразвуковой картине органов мочеполовой системы и эхографической семиотике урологических заболеваний, а установить правильный диагноз можно только при сопоставлении данных УЗИ с клинико-лабораторными данными, при необходимости — и с результатами уточняющих методов обследования, таких как рентгенодиагностика, мультиспиральная КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), нефросцинтиграфия, различные функциональные исследования.

Дополнительной дифференциальной диагностики требуют такие заболевания, как сморщивание почки и гипоплазия, нефроптоз и дистопия почки, пиелонефрит и нефрологические заболевания, цистит и патология детрузорно-сфинктерного аппарата, простатит, аденома и рак простаты и т.д. Врач ультразвуковой диагностики должен грамотно описать ультразвуковую картину, указать точную локализацию измененных либо патологических участков органа, эхографическую плотность, размеры, особенности кровотока в них, а затем направить пациента к профильному врачу. При неясной картине патологического процесса мочеполовых органов врачи ультразвуковой диагностики должны иметь возможность пригласить уролога для совместного обследования больного, что дает возможность не только правильно распознать патологию и определить дальнейшую тактику обследования, но и постоянно повышать квалификацию обоим специалистам.

Подводя итог, следует констатировать, что диагностическое значение эхографии значительно возросло. Новые возможности визуализации сегодня помогают точно и своевременно распознать урологическое заболевание, что способствует разработке оптимальной тактики обследования и лечения на стадии первичного обращения пациентов.

## Глава 2

# Рак предстательной железы

А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков

### Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных и социально значимых заболеваний в структуре злокачественных новообразований. Наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в развитых странах Океании, Европы и Северной Америки. В Российской Федерации в последние годы отмечен беспрецедентный рост числа выявляемых ежегодно больных, и их количество в 2009 г. составило 25 215 человек. Темпы прироста за последние 10 лет составили 130,57%, а смертности — 40,72%. Социальную значимость проблемы подчеркивает высокий показатель затрат на лечение: в европейских странах уже в первый год лечения он составляет от 100 до 385 млн евро. Среди наиболее распространенных злокачественных новообразований в США РПЖ с медианой затрат на одного больного 34 500 долларов занимает второе место после онкогематологических заболеваний, опередив рак легкого, колоректальный рак и другие нозологические формы.

### Классификация рака предстательной железы

В настоящее время общепринятой классификацией служит TNM [от Tumor — опухоль, Node — узел (лимфатический), Metastasis — метастазы] РПЖ в редакции 2009 г., которая представлена в табл. 2-1.

В прогностической классификации (табл. 2-2) учитывают стадию по TNM, уровень простатоспецифического антигена (ПСА) и сумму баллов по Глиссону (см. ниже).

### Сумма баллов по Глиссону

Степень дифференцировки РПЖ обычно оценивают по системе, предложенной Д. Глиссоном. Сумма баллов по Глиссону служит наиболее распространенной системой стадирования аденокарциномы предстательной железы. В ее основу положено строение желез при микроскопии под малым увеличением. Степень дифференцировки определяют по двум основным гистологическим структурам: преобладающей, т.е. занимающей наибольшую площадь, и второй по величине. Сумму баллов по Глиссону можно определить только при исследовании морфологического материала (материала толстоигольной биопсии или послеоперационного материала). Цитологические препараты для данного исследования не подходят. Сумму баллов по Глиссону определяют сложением баллов



**Таблица 2-1. Классификация TNM рака предстательной железы**

T — первичная опухоль	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и невидимая при визуализации (невизуализируемая)
T1a	Опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5% удаленной ткани
T1b	Опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5% удаленной ткани
T1c	Опухоль выявлена при пункционной биопсии РПЖ
T2	Опухоль локализована в предстательной железе <sup>1</sup>
T2a	Опухоль занимает не более половины одной доли предстательной железы
T2b	Опухоль занимает более половины одной доли предстательной железы, но не распространяется на вторую долю
T2c	Опухоль занимает обе доли предстательной железы
T3	Опухоль прорастает за пределы капсулы предстательной железы <sup>2</sup>
T3a	Экстракапсулярное распространение (одностороннее или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря
T3b	Опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька
T4	Опухоль прикрепляется к окружающим тканям (распространяется на окружающие ткани), помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или передней брюшной стенке), или прорастает в них
	N — регионарные лимфатические узлы <sup>3</sup>
NX	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
	M — отдаленные метастазы <sup>4</sup>
MX	Недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Метастазы в одном или более нерезионарных лимфатических узлах
M1b	Метастазы в кости
M1c	Метастазы в другие ткани и органы

<sup>1</sup> Опухоль, выявленная в одной или обеих долях предстательной железы при помощи пункционной биопсии, но не пальпируемая и не видимая при визуализации, классифицируется как T1c. <sup>2</sup> Инвазию опухоли в верхушку или капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируют как pT2, а не как pT3 (буква «р» обозначает послеоперационную морфологическую оценку стадии опухоли). <sup>3</sup> Метастазы до 0,2 см можно обозначить как pN1mi. <sup>4</sup> При наличии более одной локализации метастазов определяют более тяжелую стадию (стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса).

Таблица 2-2. Прогностическая классификация

Группа I	N1a-c	N0	M0, ПСА <10 нг/мл	Сумма баллов по Глисону ≤6
	T2a	N0	M0, ПСА <10 нг/мл	Сумма баллов по Глисону ≤6
Группа IIa	T1a-c	N0	M0, ПСА <20 нг/мл	Сумма баллов по Глисону 7
	T1a-c	N0	M0, 10 ≤ ПСА <20 нг/мл	Сумма баллов по Глисону ≤6
Группа IIb	T2a, b	N0	M0, ПСА <20 нг/мл	Сумма баллов по Глисону ≤7
	T2c	N0	M0, любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глисону
	T1-2	N0	M0, ПСА ≥20 нг/мл	Любая сумма баллов по Глисону
Группа III	T1-2	N0	M0, любой уровень ПСА	Сумма баллов по Глисону ≥8
	T3a, b	N0	M0, любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глисону
Группа IV	T4	N0	M0, любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глисону
	Любая стадия T	N1	M0, любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глисону
	Любая стадия T	Любая стадия N	M0, любой уровень ПСА	Любая сумма баллов по Глисону

Примечание. Если нет данных об уровне ПСА либо сумме баллов по Глисону, прогностическую группу определяют на основании стадии cT (буква «с» обозначает дооперационную оценку стадии опухоли) и имеющихся данных (уровня ПСА или суммы баллов по Глисону). Если отсутствуют оба показателя, то прогностическую группу определить невозможно; в таком случае следует использовать классификацию по стадиям.

(по 5-балльной шкале) двух самых характерных участков биоптата опухоли. Сумма баллов по Глисону может варьировать от 2 до 10, где 2 обозначает наименее агрессивную опухоль, а 10 — наиболее агрессивную. При пункционной биопсии рекомендуют всегда выбирать худший балл, даже если он присутствует в объеме морфологического материала <5%.

## Стадирование

Степень распространенности РПЖ определяют при помощи пальцевого ректального исследования (ПРИ), определения уровня ПСА, трансректального УЗИ (ТРУЗИ), остеосцинтиграфии и, дополнительно в особых случаях, КТ органов малого таза, МРТ и рентгенографии грудной клетки.

### Определение стадии T

Это определение местного распространения опухоли, при котором наибольшее влияние на выбор лечения имеет дифференциация интракапсулярной (T1–2) и экстракапсулярной (T3–4) опухолей. Зачастую во время ПРИ недооценивают размер опухоли, с помощью ПРИ стадию рака правильно диагностируют менее чем в 50% случаев. Тем не менее более сложные исследования для корректного определения стадии T рекомендованы только в особых случаях, когда более точное стадирование непосредственно влияет на выбор лечения, т.е. когда рассматривают радикальное лечение. Для этого применяют ТРУЗИ, МРТ и КТ.

Более высокий уровень ПСА в сыворотке крови указывает на более тяжелую стадию. Однако, как показывает практика, при определении количества ПСА у отдельных пациентов этот показатель не позволяет достоверно предсказать окончательную, патоморфологическую стадию. Поскольку ПСА синтезируется и в тканях предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии, и в тканях РПЖ, нет прямой корреляции между концентрацией ПСА в сыворотке крови и клинической и патоморфологической стадиями опухоли. При этом комбинированное использование содержания ПСА в сыворотке крови, суммы баллов по Глиссону при биопсии предстательной железы и клинической стадии Т показывает лучшие результаты при прогнозировании окончательной патоморфологической стадии, чем каждый из параметров в отдельности.

Возможность прогнозирования стадии Т на основе молекулярных форм ПСА пока не доказана. Процент свободного ПСА не позволяет диагностировать неметастазирующую опухоль в общей популяции, хотя в группе пациентов с нормальными результатами ПРИ и содержанием общего ПСА 4,1–10 нг/мл этот показатель позволял достаточно достоверно диагностировать опухоль с благоприятным прогнозом. Общий ПСА и ПСА, связанный с антихимотрипсином, возможно, более эффективно определяют послеоперационную патоморфологическую стадию, чем их производные, однако это не оправдывает замену общего ПСА на ПСА, связанный с антихимотрипсином, в номограммах Партина.

Самым распространенным методом визуализации предстательной железы служит ТРУЗИ. Однако при ТРУЗИ видно только 60% опухолей, а остальное не распознается из-за экзогенности. С помощью сочетания ПРИ и ТРУЗИ можно определить РПЖ стадии Т3а более точно, чем отдельно каждым из этих методов. ТРУЗИ не позволяет определить размер опухоли с достаточной точностью и не рекомендовано как метод стадирования в клинической практике. При ТРУЗИ не диагностируют приблизительно 60% опухолей стадии рТ3. Трехмерное УЗИ служит неинвазивным методом получения объемного изображения солидных новообразований с диагностической точностью 91%. Проводилось исследование нескольких модификаций черно-белого трехмерного ТРУЗИ. Большая чувствительность обнаружения РПЖ достигалась при использовании энергетической цветной доплерографии и контрастных веществ: наличие или отсутствие сосудов, пронизывающих капсулу, как способ определения экстракапсулярного распространения служит важным диагностическим фактором. К сожалению, получение этих данных в большой степени зависит от квалификации специалиста, проводящего ТРУЗИ. Таким образом, определение стадий Т2 и Т3 не должно основываться исключительно на результатах ТРУЗИ.

Вовлечение семенных пузырьков в опухолевый процесс — прогностический фактор местного рецидива и отдаленного неблагоприятного исхода. Для более точной диагностики можно использовать биопсию семенных пузырьков. Она не рекомендована в качестве рутинного метода обследования, однако ее целесообразно проводить больным с существенным риском инвазии семенных пузырьков, у которых положительный результат биопсии поможет скорректиро-

вать тактику лечения. Биопсию семенных пузырьков можно назначать больным с более тяжелой клинической стадией, чем T2a, и содержанием ПСА в сыворотке крови  $>10$  нг/мл. Положительный результат биопсии основания предстательной железы определяет большую вероятность положительной биопсии семенных пузырьков. Сумма баллов по Глисону при биопсии, концентрация ПСА в сыворотке крови и клиническая стадия признаны независимыми факторами неблагоприятного прогноза после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Процент пораженной ткани — наиболее надежный прогностический фактор положительного хирургического края, инвазии семенных пузырьков. Повышенное количество пораженных биопсийных столбиков служит независимым прогностическим фактором экстракапсулярного распространения, положительного края.

При многовариантном анализе лучшими прогностическими факторами риска экстракапсулярного распространения в одной доле были, во-первых, общий средний показатель положительных биоптатов 15% и выше, во-вторых, средний показатель трех биоптатов из одной доли 15% и выше. Сочетание этих двух факторов позволило получить модель с положительной прогностической ценностью 37% и отрицательной прогностической ценностью 95%. Учитывая высокую прогностическую ценность односторонней модели, с ее помощью можно определить больных, которым показана нервосберегающая операция. Также рекомендуют учитывать соотношение суммы баллов по Глисону при биопсии с патоморфологической стадией: при сумме баллов по Глисону  $\leq 6$  локализованная опухоль была выявлена приблизительно у 70% пациентов.

КТ и МРТ используют современные технологии, однако их точность недостаточна, чтобы включить их в перечень обязательных исследований для диагностики РПЖ. Эндоректальная МРТ (э-МРТ) позволяет более точно определять локализованные опухоли благодаря тому, что дополняет существующую клиническую картину более качественной пространственной визуализацией зональной анатомии предстательной железы. По сравнению с наружной МРТ при э-МРТ значительно повышается качество изображения. Относительно результатов ПРИ и биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ применение э-МРТ значительно повысило точность определения стадии локализованного РПЖ, в частности при дооперационной диагностике экстракапсулярного распространения и инвазии семенных пузырьков, при условии проведения исследования опытным врачом-диагностом. Результаты э-МРТ могут повлиять на решение о сохранении или резекции нервно-сосудистого пучка при радикальной операции. Также э-МРТ дает точные результаты при обследовании на наличие инвазии семенных пузырьков. К ним относятся низкая интенсивность сигнала внутри семенного пузырька и нарушение нормальной структуры семенных пузырьков. Сочетание этих факторов с наличием опухоли в основании предстательной железы и экстракапсулярного распространения с высокой точностью свидетельствует об инвазии семенных пузырьков. Результаты исследования диагностики локализованного РПЖ подтвердили значительную роль

э-МРТ в стадировании с помощью номограмм во всех категориях риска, причем наибольшая эффективность проявилась в средней и высокой группах риска.

Оценку метаболизма опухоли можно провести с помощью магнитно-резонансной спектроскопии на основании относительной концентрации цитрата, холина, креатинина и полиаминов. Различия содержания этих химических метаболитов в здоровой и опухолевой тканях предстательной железы позволяют более достоверно определить расположение опухоли в периферической зоне, увеличивая точность обнаружения экстракапсулярного распространения малоопытными специалистами. Кроме того, была доказана корреляция между характером метаболических сигналов и суммой баллов по Глисон, открывающая возможность использования неинвазивных методов оценки агрессивности РПЖ.

При определении характеристик и локализации РПЖ высокой точностью и эффективностью обладают э-МРТ и магнитно-резонансная спектроскопия. э-МРТ имеет некоторые ограничения, из-за которых этот метод нельзя широко использовать при стадировании РПЖ, например трудности при интерпретации изменений сигналов, связанных с геморрагическими и воспалительными изменениями предстательной железы после биопсии, или неисчисляемое, но значимое несовпадение результатов у одного и того же или у разных специалистов, которое отмечают как у неквалифицированных, так и у квалифицированных диагностов, вследствие чего возможна необъективная оценка наличия и распространения опухоли. По результатам исследований, общая точность позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением  $^{11}\text{C}$ -холина при определении стадии локализованной опухоли (pT2 и pT3a–4) составила приблизительно 70%. ПЭТ, как правило, занижает стадию РПЖ и не представляет большой ценности при выборе лечения у больных клинически локализованным РПЖ, особенно если рассматривают вопрос о нервосберегающей операции.

### **Определение стадии N**

Уточнение стадии N необходимо только в том случае, если результаты обследования будут влиять на стратегию лечения. В первую очередь это касается больных, которым планируют радикальное лечение. Высокое содержание ПСА, опухоли стадий T2b–3, низкая дифференцировка опухоли и перинеуральная инвазия свидетельствуют о более высокой вероятности лимфогенного метастазирования. Номограммы позволяют определить группу пациентов с низким риском лимфогенного метастазирования (<10%). В таких случаях больным с концентрацией ПСА в сыворотке крови менее 20 нг/мл, стадией T2a или меньше и суммой баллов по Глисон  $\leq 6$  можно не проводить определение стадии N перед началом радикального лечения.

По данным мировой литературы, при КТ и МРТ определяют метастазы в лимфатических узлах с одинаковой степенью точности, хотя некоторые данные свидетельствуют о несколько большей эффективности КТ. Всегда утверждение о поражении лимфатических узлов звучит только при их увеличенном

размере. Минимальный размер, по которому определяют патологическое поражение лимфатического узла, варьирует от 0,05 до 2 см. Рекомендуемый порог для диагностики метастазов в лимфатических узлах — поперечный размер 1 см при овальной форме узла и 0,8 см при круглой форме. Метод морфологического подтверждения лимфатической инвазии на дооперационном этапе проблематичен из-за труднодоступности анатомического расположения.

Для определения вероятности стадии N1 можно определять степень распространения участков с баллом 4 по шкале Глисона при секстантной биопсии. Когда в одном столбике доминировал участок с баллом 4 по шкале Глисона или более чем в трех столбиках присутствовал любой по объему участок с баллом 4, вероятность N+ составляла 20–45%. У остальных пациентов эта вероятность составляла 2,5%, что подтверждает отсутствие необходимости определять стадию поражения лимфатических узлов у таких больных.

Недавно для выявления метастазов малых размеров в лимфатических узлах предложили использовать МРТ высокого разрешения с лимфотропными микроскопическими суперпарамагнитными частицами оксида железа. Эти наночастицы железа связываются с подвижными макрофагами, которые переносят их в здоровую ткань лимфатических узлов. Из-за присутствия наночастиц здоровая ткань окрашивается в черный цвет; и поскольку злокачественная ткань не может накапливать эти частицы, интенсивность сигнала метастазов будет выше, чем у здоровой лимфатической ткани, даже у тех больных, у которых метастазы не определяются по пороговому размеру.

При клинически не значимом течении заболевания с впервые выявленным РПЖ и содержанием ПСА в сыворотке <20 нг/мл вероятность положительного результата при КТ или МРТ составляет приблизительно 1%. По этой причине использование КТ может быть оправдано у пациентов с очень высоким риском лимфатической инвазии, поскольку в этой группе отмечена высокая специфичность положительного результата сканирования (93–96%).

С целью совершенствования методов диагностики лимфогенного метастазирования проводили исследования радиоиммуноскинтиграфии и ПЭТ. Окончательные результаты еще не получены, и в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинное использование этих диагностических методов. Результаты исследования не оправдали использование ПЭТ/КТ-сканирования с <sup>18</sup>F-холином для первичного определения стадии N, особенно из-за их неспособности обнаружить микрометастазы (<5 мм). Кроме того, ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>F-холином показали достаточно низкую чувствительность при выявлении лимфогенных метастазов, хотя и оказались эффективнее клинических номограмм, так как имели с ними одинаковую чувствительность и более высокую специфичность.

«Золотым стандартом» определения стадии N служит тазовая лимфаденэктомия с открытым или лапароскопическим доступом. Недавние исследования расширенной лимфаденэктомии показали, что запирающая ямка не всегда бывает первичной локализацией лимфатической инвазии, следовательно, тазовая лимфодиссекция, ограниченная запирающей ямкой, не выявляет около

50% лимфогенных метастазов. При планировании тазовой лимфодиссекции, возможно, следует выбрать расширенную лимфаденэктомию, несмотря на ее недостатки: необходимость хирургического опыта, большую продолжительность и, как правило, большее количество осложнений, чем при ограниченных операциях. Кроме того, расширенная диссекция не позволит обнаружить метастазы, расположенные за пределами оперируемой области. Первичное удаление «сигнального» лимфатического узла, т.е. лимфатического узла, который первым получает лимфу из первичной опухоли, проводят с целью уменьшения частоты осложнений, связанных с расширенной тазовой лимфодиссекцией, и это служит наиболее чувствительным методом диагностирования лимфогенных метастазов.

### **Определение стадии M**

Метастатическое поражение костной системы было обнаружено у 85% больных, умерших от РПЖ. Наличие и распространенность метастазов в кости позволяют точно определить прогноз у отдельных пациентов. Повышенная активность костной щелочной фосфатазы может указывать на наличие метастазов в кости в 70% случаев РПЖ. Кроме того, одновременное определение показателей костной щелочной фосфатазы и ПСА позволяет повысить клиническую эффективность почти до 98%. В ходе проспективного исследования анализ множественной регрессии показал, что степень поражения костей — единственный фактор, влияющий на активность костной щелочной фосфатазы и содержание ПСА в сыворотке крови. Однако, в отличие от концентрации ПСА, уровень костной щелочной фосфатазы продемонстрировал статистически значимую корреляцию со степенью поражения костной ткани.

Остеосцинтиграфия остается наиболее чувствительным методом диагностики метастазов в костной ткани, превосходя по эффективности клинические проявления, рентгенографию скелета, показатели костной щелочной фосфатазы и простатической кислой фосфатазы в сыворотке крови. В настоящее время оптимальными радиофармпрепаратами служат дисфосфонаты технеция благодаря высокому коэффициенту соотношения их адсорбции костной и мягкой тканью. Было доказано, что полуколичественная оценка степени поражения, основанная на видимом на остеосцинтиграмме поражении, коррелирует с выживаемостью. Повышенное накопление <sup>18</sup>F-фторида в злокачественной опухоли кости отражает повышение регионарного кровотока и изменение структуры костной ткани, что является характерным признаком такой опухоли.

Проведенные исследования показали, что ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фторидом служит высокочувствительным и специфическим методом визуализации при диагностике метастазов в кости. Однако эти данные недостаточно доказаны. Другими органами-мишенями, кроме костей, для РПЖ являются юкстарегинарные лимфатические узлы, легкие, печень, головной мозг и кожа. Стандартными методами обследования служат физикальный осмотр, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ и МРТ при условии, что симптомы указывают на возможное метастазирование в мягкие ткани.



В настоящее время предпочтительным сывороточным онкологическим маркером для выявления РПЖ считают ПСА. Известно, что содержание ПСА в сыворотке крови  $>100$  нг/мл — единственный и важнейший диагностический критерий метастазирования с прогностической ценностью 100%. При помощи онкомаркера ПСА стало возможным сокращение количества исследований с использованием остеосцинтиграфии. У пациентов с низкой концентрацией ПСА в сыворотке крови можно было обнаружить метастазы в костной ткани только в редких случаях. Проводили дополнительные исследования корреляции между количеством ПСА в сыворотке крови и результатами остеосцинтиграфии. По их результатам применение остеосцинтиграфии для определения стадии поражения является излишним для бессимптомных пациентов с высокой или умеренной дифференцировкой опухоли при концентрации ПСА в сыворотке  $<20$  нг/мл. Однако больным с низкой дифференциацией опухоли и местно-распространенной опухолью необходимо пройти остеосцинтиграфию независимо от концентрации ПСА в сыворотке крови.

### **Рекомендации по определению стадии**

Степень достоверности показателей для определения стадии РПЖ представлена в табл. 2-3.

### **Диагностика**

К основным диагностическим приемам относятся ПРИ, определение концентрации ПСА в сыворотке крови и ТРУЗИ.

Необходимым завершением диагностического процесса является многоточковая толстоигольная пункция с верификацией аденокарциномы в биоптате. Патоморфологическое исследование позволяет в определенной степени осуществить стадирование и определить распространенность процесса.

Помимо основного маркера ПСА при РПЖ, в настоящее время изучают значимость определения ПСА3 [простатоспецифическая неcodирующая матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) гибридных генов, специфичных для РПЖ, в осадке мочи], однако эти приемы в настоящее время широко в клинической практике не используют.

С целью оценки местного распространения и наличия метастазов применяют КТ, МРТ (возможно с эндоректальной катушкой), сцинтиграфию костей.

## **Лечение рака предстательной железы**

### **Хирургическое лечение локализованного рака предстательной железы**

РПЭ заключается в удалении предстательной железы с семенными пузырьками и окружающей клетчаткой. Больным, входящим в группу умеренного или высокого риска, необходимо выполнять лимфаденэктомию в стандартном или расширенном варианте.

**Таблица 2-3. Рекомендации по определению стадии рака предстательной железы**

1	Выявление патологии при ПРИ или повышенная концентрация ПСА в сыворотке крови может указывать на РПЖ. Точное пороговое значение нормального уровня ПСА не установлено, однако для молодых мужчин зачастую используют содержание <2–3 нг/мл	С
2	Окончательный диагноз РПЖ ставят после положительного результата патоморфологического (или цитологического) исследования. Биопсию и другие методы стадирования назначают только в тех случаях, когда они могут повлиять на тактику лечения	В С
3	При подозрении на РПЖ, как правило, проводят биопсию под контролем ТРУЗИ. Рекомендуют выполнять систематическую биопсию не менее чем в 10 точках в латеральных отделах (при увеличенной предстательной железе возможно большее количество точек): <ul style="list-style-type: none"> <li>• при первичной биопсии не рекомендован забор ткани из переходной зоны из-за низкой частоты обнаружения опухоли</li> <li>• проведение такой повторной биопсии целесообразно в случаях с серьезными показателями (выявление патологии при ПРИ, повышенное содержание ПСА или патоморфологические результаты с подозрением на злокачественную опухоль при первичной биопсии)</li> <li>• общих рекомендаций для проведения последующих (третьей и более) биопсий не существует, решение необходимо принимать индивидуально в каждом случае</li> </ul>	В С В С
4	Для эффективного обезболивания при биопсии предстательной железы пациентам можно предлагать трансректальное перипростатическое введение местного анестетика	А
5	Определение стадии локализованного РПЖ (стадии Т) проводят на основании результатов ПРИ и по возможности МРТ. Дополнительную информацию получают по количеству и локализации положительных биоптатов, степени агрессивности опухоли и содержанию ПСА в сыворотке крови Несмотря на высокую специфичность в определении экстракапсулярного распространения и инвазии семенных пузырьков, использование ТРУЗИ ограничено его низкой разрешающей способностью и связанной с этим низкой чувствительностью, приводящими к занижению стадии РПЖ. Хотя применение цветовой и энергетической доплерографии позволило определять васкуляризацию опухоли, точность ТРУЗИ в определении стадии локализованного РПЖ остается недостаточной. По сравнению с ПРИ, ТРУЗИ и КТ применение МРТ демонстрирует более высокую точность диагностики поражения в одной или двух долях (Т2), экстракапсулярного распространения и инвазии семенных пузырьков (Т3), а также инвазии в окружающие ткани (Т4). Однако публикуемые данные о точности определения стадии Т с помощью МРТ очень неоднородны: от 50 до 92%. В неоднозначных случаях целесообразно дополнительно провести динамическую контрастную МРТ. Сочетание МРТ и магнитно-резонансной спектроскопии также повышает точность и уменьшает несоответствие результатов у различных исследователей при диагностике экстракапсулярного распространения	С С
6	Состояние лимфатических узлов (стадия N) имеет значение только при планировании радикального лечения. У больных со стадией Т2 или меньше, содержанием ПСА <20 нг/мл и суммой баллов по Глиссону ≤6 вероятность наличия лимфогенных метастазов не превышает 10%, поэтому они могут не подвергаться оценке состояния лимфатических узлов. С учетом ограниченных возможностей дооперационных методов визуализации при диагностике микрометастазов (<5 мм) единственным надежным методом стадирования при клинически локализованном РПЖ остается тазовая лимфаденэктомия По существующим в настоящее время данным, определение состояния лимфатических узлов при РПЖ возможно только с помощью высокочувствительных методов патоморфологического исследования лимфогенного метастазирования, например при удалении сигнальных лимфатических узлов или тазовой лимфаденэктомии	В С
7	Костные метастазы (стадия M) наиболее эффективно диагностируют при остеосцинтиграфии. Это исследование можно не проводить бессимптомным больным с уровнем ПСА в сыворотке крови <20 нг/мл при высокой или умеренной дифференцировке опухоли В неоднозначных случаях целесообразно использовать ПЭТ/КТ с <sup>11</sup> C-холином, особенно для дифференцирования активных метастазов и посттравматического восстановления костной ткани	В С

Операция может быть осуществлена с использованием промежностного доступа, который впервые использовал Н. Young (1905), или позадилонного доступа — Т. Millin (1945).

В 1979 г. W.G. Reiner и P.C. Walsh описали анатомию дорсального венозного комплекса и технику его предварительного лигирования, а в 1982 г. P.C. Walsh и P.J. Donker описали анатомию сосудисто-нервных пучков, что позволило проводить вмешательство в радикальном объеме, но с минимальной потерей крови и сохранением потенции и нормального мочеиспускания у больного.

С начала 90-х годов прошлого века усилиями W.W. Schuessler (1990), B. Guillonneau, G. Vallancien и соавт. определенную популярность получила лапароскопическая РПЭ. Это вмешательство может быть проведено как транс-, так и экстраперитонеальным доступом.

Несмотря на то что отдельные авторы сообщали о предпочтительности одного из этих вариантов, большинство исследователей не выявили существенных различий по продолжительности оперативного вмешательства, характеру осложнений и отдаленным результатам. Одни авторы отмечают, что по двум важнейшим критериям, влияющим на качество жизни (недержание мочи и эректильная дисфункция), лапароскопический доступ имеет преимущества. Другие отмечают лучшие показатели по восстановлению удержания мочи при использовании открытого доступа.

В последнем десятилетии получает все большее признание робот-ассистированная РПЭ. В одном из больших обзоров показано, что онкологические и функциональные результаты операций в большей степени определяются опытом и способностями хирурга, а не доступом.

Вполне возможно, что решающими факторами в этой ситуации могут быть стоимость или предпочтение больного при его достаточной информированности.

### **Неоадъювантная гормональная терапия и радикальная простатэктомия**

Неоадъювантная гормональная терапия (НГТ) — лечение, проводимое перед радикальным местным лечением [например, перед операцией или лучевой терапией (ЛТ)]. Впервые попытки уменьшить размер предстательной железы перед РПЭ описал Vallett еще в 1944 г. В недавнем обзоре и метаанализе была изучена эффективность НГТ и простатэктомии [2]. Проведение НГТ перед простатэктомией не привело к повышению безрецидивной выживаемости, но все же значительно снизило частоту выявления положительного края [относительный риск (ОР) 0,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,56;  $p < 0,00001$ ], местную распространенность (ОР 1,63; 95% ДИ 1,37–1,95;  $p < 0,0001$ ) и поражение лимфатических узлов (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,56;  $p < 0,02$ ). Таким образом, было продемонстрировано отсутствие улучшения клинически значимых результатов (общей и специфической выживаемости, выживаемости без биохимического рецидива), несмотря на предполагаемый индикатор — патоморфологические результаты, такие как отрицательный хирургический

край. Это ставит под сомнение использование таких патоморфологических маркеров в качестве достоверного индикатора клинически значимых результатов лечения.

Необходимы дальнейшие исследования применения гормональной терапии (ГТ) в качестве неадьювантного лечения и на ранних стадиях в сочетании с химиотерапией. Также недостаточно данных для оценки этих методов относительно побочных эффектов и качества жизни, которые не отражены в большинстве исследований, представленных в этом обзоре. Следует провести дополнительный анализ стоимости, чтобы обновить существующие данные. В недавнем Кокрановском обзоре и метаанализе была исследована эффективность адьювантной ГТ после РПЭ: обобщенные данные по 5-летней общей выживаемости (ОВ) показали отношение шансов на уровне 1,50 и 95% ДИ 0,79–2,84. Эти результаты не были статистически значимыми, хотя отмечена тенденция к лучшим результатам при адьювантной ГТ. Также не было выявлено преимуществ в 10-летней выживаемости. По обобщенным данным о безрецидивной выживаемости, отношение шансов составило 3,73 с 95% ДИ 2,3–6,03. Общая оценка эффективности показала высокую статистическую значимость ( $p < 0,00001$ ) преимущества ГТ.

Следует отметить, что исследование группы Early Prostate Cancer Trialists' Group было включено в Кокрановский обзор. Третий отчет по этому крупному рандомизированному исследованию бикалутамида (150 мг 1 раз/сут) в сочетании со стандартным лечением локализованного и местно-распространенного неметастазирующего РПЖ был опубликован в ноябре 2005 г. Медиана наблюдения составила 7,2 года. В группе РПЭ отмечено значительное улучшение объективной выживаемости без прогрессирования. Это улучшение было статистически значимым только в группе с местно-распространенным РПЖ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,61–0,91). Значительного улучшения ОВ в группе РПЭ (с локальным и местно-распространенным РПЖ) не зарегистрировано. Лучшие показатели ОВ при использовании только выжидательной тактики отмечены в группе пациентов с локализованным РПЖ (ОР 1,16; 95% ДИ 0,99–1,37).

#### **Краткие рекомендации по НГТ и адьювантной ГТ и РПЭ**

- НГТ перед РПЭ не приводит к значительному увеличению ОВ по сравнению с РПЭ в качестве монотерапии.
- НГТ перед РПЭ не приносит значительного увеличения безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ в качестве монотерапии.
- НГТ перед РПЭ приводит к существенному улучшению патоморфологических показателей, таких как частота локализованного РПЖ, снижение патоморфологической стадии, положительный хирургический край и частота поражения лимфатических узлов.
- НГТ после РПЭ не дает преимуществ в 10-летней выживаемости.
- НГТ после РПЭ: общая оценка эффективности для безрецидивной выживаемости показала высокую статистическую значимость ( $p < 0,00001$ ) преимущества ГТ.

## **Брахитерапия**

Вековая история брахитерапии началась в 1910 г., когда О. Pasteau и Р. Degrais поместили капсулу с радием-226 в простатический отдел уретры, а в 1915 г. В. S. Barringer ввел радий непосредственно в ткань предстательной железы.

В настоящее время брахитерапия реализуется под контролем УЗИ или рентгеновской КТ.

Чаще используют так называемую низкодозную брахитерапию — введение на постоянной основе радиоактивных источников с низкой дозой облучения (40–200 сГр/ч) и относительно длинным периодом полураспада. Чаще используют изотопы йода-125 или палладия-103.

Меньшую популярность имеет высокодозная терапия, когда источники с высокой радиоактивностью и коротким периодом полураспада временно помещают в ткань предстательной железы. Используют преимущественно иридий-192.

К настоящему времени показано, что в группе больных низкого и промежуточного риска результаты выживаемости сопоставимы с результатами хирургического лечения.

Что касается больных высокого риска, то данные отдельных авторов, получивших высокие показатели выживаемости, нельзя считать достоверными, поскольку сроки наблюдения за больными и объем исследований недостаточны, а хорошие результаты на протяжении 26–30 мес могут быть получены в результате дополнительной ГТ.

## **Экспериментальные методы местного лечения рака предстательной железы**

К этим вариантам лечения локализованных форм РПЖ и локальных рецидивов относятся криохирургическая деструкция, использование высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука и фотодинамическая терапия.

В настоящее время доминирует идея не подвергать воздействию непораженные ткани ПЖ в надежде сохранить мочеполовые функции и излечить пациента от онкологического заболевания.

Фокальная терапия еще не является стандартным методом лечения РПЖ, но представляется достаточно перспективным подходом.

Анализ 150 работ, посвященных изучению онкологических и функциональных результатов лечения с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука, не предоставил достаточных данных контролируемых исследований результатов выживаемости и не определил достоверные биохимические индикаторы эффективности лечения.

Криохирургическую деструкцию рассматривают как альтернативный метод терапии локализованного РПЖ с низким и умеренным риском для больных, которым не показано хирургическое лечение, и пациентов, ожидаемая продолжительность жизни которых не превышает 10 лет.

## Дистанционная лучевая терапия в лечении рака предстательной железы

ЛТ показана пациентам с локальными формами РПЖ (T1–2), желающим избежать хирургического лечения или имеющим высокий операционно-анестезиологический риск, а также больным с клинической стадией T3N0M0. До настоящего времени не проводились рандомизированные исследования, посвященные сравнению РПЭ и дистанционной ЛТ (ДЛТ) при лечении локализованного РПЖ. Тем не менее можно основываться на согласованном заключении Национальных институтов здравоохранения США (1988): наружное облучение обеспечивает такую же продолжительность выживаемости, как и хирургическая операция; более того, качество жизни после ДЛТ, по меньшей мере, не хуже, чем после РПЭ.

«Золотым стандартом» служит конформная трехмерная ЛТ, а в начале третьего тысячелетия в высокотехнологичных медицинских центрах все больше применяют ЛТ с модуляцией интенсивности — усовершенствованный вид конформной трехмерной ЛТ. Такой вид ДЛТ позволяет в трех проекциях выбрать наиболее рациональные условия лучевого воздействия с минимальным влиянием на окружающие ткани, что дает возможность увеличить суммарную очаговую дозу с традиционных 60–70 до 81 Гр при разовой очаговой дозе 1,8–2 Гр.

В любом случае при выборе метода лечения — после тщательной оценки распространения опухоли — необходимо использовать междисциплинарный подход с учетом следующих факторов:

- классификация TNM (2009);
- сумма баллов по Глисону при биопсии из достаточного количества точек (не менее 12);
- исходное содержание ПСА;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания, прогноз продолжительности и качества жизни;
- классификация прогностических факторов д'Амико (d'Amico).

Обязательное условие — согласие пациента, основанное на полной информации о диагнозе, методах лечения и осложнениях.

### Дистанционная лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы

Как показали ретроспективные нерандомизированные исследования, выживаемость больных со стадиями T1a–2aN0M0 без биохимического рецидива значительно выше при дозе облучения  $\geq 72$  Гр, чем при дозе  $< 72$  Гр ( $p=0,04$ ). Обоснованием для эскалации дозы облучения стали результаты двух рандомизированных исследований, посвященных клиническим стадиям T1–3N0M0.

- Исследование M.D. Anderson, проводимое Онкологическим центром Андерсона (США), в котором сравнивали эффективность традиционной ЛТ в дозах 78 и 70 Гр. В этом исследовании принимали участие 305 пациентов

с РПЖ стадии T1–3 с содержанием ПСА до ЛТ >10 нг/мл. При медиане наблюдения 8,7 года отмечено значительное снижение уровня биохимического и/или клинического рецидивирования в группе низкого риска ( $p=0,04$ ).

- Исследование PROG 95-09 Онкологической группы протонной терапии (Proton Radiation Oncology Group) включало 393 пациентов с РПЖ стадии T1b–2b, из которых 75% имели сумму баллов по Глиссону  $\leq 6$  и уровень ПСА <15 нг/мл. Больных рандомизированно распределили на группы для конформного протонного облучения предстательной железы в дозах 19,8 либо 28,8 Гр с последующим облучением полости малого таза 50,4 Гр в обеих группах. При медиане наблюдения 5,5 года 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива была значительно выше в группе пациентов с РПЖ низкого риска, получавших высокую дозу облучения (79,2 Гр), чем в группе с традиционной дозой (70,2 Гр).

В клинической практике рекомендуют использовать дозу  $\geq 74$  Гр.

У больных со стадией T2b, по результатам многих нерандомизированных исследований, увеличение дозы до 76–81 Гр приводит к значительному улучшению показателей 5-летней выживаемости без биохимического рецидива.

Результаты голландского рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность доз 68 и 78 Гр, показали значительно более высокую 5-летнюю выживаемость без клинического или биохимического рецидива у пациентов с РПЖ умеренного риска. В ходе исследования III фазы Французской федерации онкологических центров сравнивали результаты ЛТ в дозах 70 и 80 Гр у 306 больных с риском поражения регионарных лимфатических узлов <10% (по таблицам Партина) или со стадией pN0 без применения ГТ до, во время или после ЛТ. При медиане наблюдения 59 мес более высокая доза обеспечила большую 5-летнюю выживаемость у пациентов с РПЖ группы умеренного риска, особенно при начальном уровне ПСА >15 нг/мл. Если больной отказывается от короткого курса ГТ, можно ограничиться радикальной ЛТ при условии увеличения дозы до 78–80 Гр.

У больных с категорией T2c по результатам нескольких рандомизированных исследований III фазы наружное облучение с эскалацией дозы повышает 5-летнюю выживаемость без биохимического рецидива, поэтому его назначение считают обязательным.

Голландское исследование, в котором сравнивали эффективность доз 68 и 78 Гр, продемонстрировало повышение 5-летней выживаемости без клинического или биохимического рецидива на 10% ( $p=0,02$ ).

В ходе исследования MRC RT01, посвященного сравнению эффективности доз 64 и 74 Гр с применением НГТ в обеих группах, различие показателей 5-летней выживаемости без биохимического рецидива составило 11%.

Кандидаты для ЛТ должны иметь достаточно долгую ожидаемую продолжительность жизни. У больных с высоким риском поражения лимфатических узлов (содержание ПСА >10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глиссона >7) желателно выполнение тазовой лимфаденэктомии, так как при наличии метаста-

зов результаты ЛТ неудовлетворительные. К сожалению, лимфаденэктомии не выполняют большинству больных, получающих ЛТ, что приводит к ошибкам в стадировании. Соответственно результаты ЛТ трудно адекватно сравнить с результатами хирургического лечения, когда патологоанатом точно определяет стадию Т, дифференцировку опухоли (G), объем опухолевого узла и состояние лимфатических узлов.

Общая 10- и 15-летняя выживаемость после проведения ЛТ, по данным различных авторов, составляет 54–63 и 41–46% соответственно.

### **Осложнения дистанционной лучевой терапии**

Непосредственные местные лучевые реакции разной степени выраженности регистрируют у значительной части больных со стороны нижних мочевых путей и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Большинство из них купируется в течение ближайших 4 мес. Эректильная дисфункция развивается более чем у половины (55–63%) пациентов в отдаленные сроки после окончания ЛТ. Другие возможные ближайшие и отдаленные осложнения ЛТ включают диарею (1,4–7,7%), ректальное кровотечение (2,6–14,9%), гематурию (2,6–10,8%), стриктуры уретры (4,1–11%) и недержание мочи (0,4–1,4%).

Данные последних лет свидетельствуют о преимуществе комбинации ГТ и ЛТ у больных локальным РПЖ с неблагоприятным прогнозом, а также у пациентов с клинической стадией Т3. Вопрос о целесообразности применения ЛТ у больных с метастазами в лимфатических узлах (N+) остается спорным. Ряд работ показал достоверное увеличение безрецидивной выживаемости, улучшение местного контроля, но отсутствие увеличения ОВ по сравнению с применением отсроченной ГТ.

Наблюдение за больными, перенесшими ЛТ, не отличается от такового после хирургического лечения. Основа наблюдения — регулярное определение содержания ПСА и выполнение ПРИ. РПЭ в случае рецидива после ЛТ сопряжена с большим количеством осложнений (стриктура пузырно-уретрального анастомоза, недержание мочи), поэтому ее выполняют редко.

### **Паллиативная лучевая терапия**

У большинства больных гормонорезистентным РПЖ (ГРПЖ) с костными метастазами развивается болевой синдром. ДЛТ в таких случаях очень эффективна даже без вспомогательного лечения. Два радиоизотопа, стронций-89 и самарий-153, могут уменьшить или полностью снять костные боли у 70% больных, но их не рекомендуют применять в запущенных случаях болевого синдрома. Несмотря на то что последнее исследование I фазы показало наличие управляемой гематологической токсичности при повторной терапии с применением доцетаксела и самария-153, раннее применение радиоизотопов может вызвать развитие миелосупрессии и этим затруднить последующее проведение химиотерапии. Использование самария-153 в качестве консолидационной терапии после подтвержденного ответа на доцетаксел также может помочь уменьшить болевой



синдром при костных метастазах. Паллиативное лечение больных с метастатическими болями в костях с применением другого радиоизотопа, радия-233, по данным исследования II фазы очень перспективно с точки зрения уменьшения болевого синдрома и улучшения показателей ОВ. При этом отмечают лишь умеренные гематологические эффекты.

Общие осложнения при метастазах в костях включают костные боли, вертебральный коллапс или деформацию позвоночника, патологические переломы и сдавление спинного мозга. Остеопороз также может вызвать переломы, поэтому следует предотвращать его развитие. Применение костного цемента для эффективного лечения болезненных переломов явно уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни. Однако не стоит пренебрегать стандартной паллиативной хирургией, которая может быть очень эффективной при наличии остеобластических метастазов.

Угроза сдавления спинного мозга представляет первостепенную опасность. Возможность такой ситуации необходимо определять на ранней стадии, а больного следует научить распознавать ранние симптомы. При подозрении на сдавление спинного мозга больному нужно как можно скорее назначить большую дозу глюкокортикоидов и провести МРТ. Необходимы регулярные консультации с нейрохирургом по поводу декомпрессии. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения служит ДЛТ.

### **Гормонотерапия и дистанционная лучевая терапия при раке предстательной железы**

Заболеемость местно-распространенным РПЖ прогрессивно снижается в связи с проведением индивидуального и массового скрининга. ЛТ тазовых лимфатических узлов служит возможным вариантом лечения больных РПЖ стадии N0, однако применение изолированной ЛТ неэффективно. В связи с гормональной чувствительностью РПЖ наружное облучение используют в сочетании с антиандрогенной терапией (ААТ), преследуя такие цели:

- снижение риска отдаленного метастазирования путем воздействия на потенциально существующие микрометастазы;
- снижение риска неполного уничтожения метастазов и/или развития местного рецидива как источника вторичного метастазирования с помощью вызванного облучением апоптоза.

Многочисленные рандомизированные исследования подтвердили необходимость длительного курса терапии.

### **Неоадьювантная и сопутствующая гормональная терапия**

Исследование RTOG 86-10 включало 471 пациента с обширной (5×5 см) опухолью стадии T2-4N0-XM0. ААТ проводили за 2 мес до начала ДЛТ и продолжали во время облучения, а в контрольной группе — в случае выявления рецидива. РПЖ стадии T2 был диагностирован у 32% больных, T3-4 — у 70%, N0 — у 91%.

В качестве ГТ назначали внутрь эулексин<sup>®</sup> в дозе 250 мг 3 раза в сутки и подкожные инъекции гозерелина 3,6 мг 1 раз в 4 нед. Доза облучения области малого таза составляла 45 Гр, области предстательной железы — 20–25 Гр. 10-летняя ОВ составила 43% в группе комбинированного лечения ААТ и наружного облучения, тогда как в группе только ДЛТ — 34%, однако эти различия не были статистически значимыми ( $p=0,12$ ). Применение ААТ показало снижение показателя 10-летней опухолевоспецифической смертности (23 против 36%,  $p=0,01$ ), улучшение безрецидивной выживаемости (11 против 3%,  $p < 0,0001$ ) и уменьшение показателя биохимического рецидива (65 против 80%,  $p < 0,0001$ ), хотя не привело к статистически значимому снижению риска смерти от сердечных заболеваний.

### **Сопутствующая и длительная адъювантная гормональная терапия**

В ходе исследования Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) 22863, включавшего 415 пациентов с РПЖ стадий T1–2N0M0 и T3–4N0M0 любой степени, сравнивали эффективность ДЛТ в комбинации с ГТ и изолированной ДЛТ. Во второй группе ГТ назначали в случае рецидива. РПЖ стадии T3 был диагностирован у 82% больных, T4 — у 10%, N0 — у 89%.

В качестве ГТ назначали внутрь ципротерон 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 1 мес с началом курса за 1 нед до ДЛТ, а также подкожные инъекции гозерелина 3,6 мг 1 раз в 4 нед на протяжении 3 лет, начиная с первого дня ДЛТ. Доза облучения области малого таза составляла 50 Гр, области предстательной железы — 20 Гр. При медиане наблюдения 66 мес выживаемость в группе комбинированного лечения была значительно выше, чем в группе изолированной ДЛТ (78 против 62%;  $p=0,001$ ). При медиане наблюдения 9,1 года 10-летняя ОВ оставалась значительно выше (58,1 против 39,8%;  $p < 0,0001$ ), так же как и выживаемость без клинического прогрессирования (47,7 против 22,7%;  $p < 0,0001$ ). 10-летняя кумулятивная смертность от РПЖ составила 11,1 и 31,0% ( $p < 0,0001$ ), а кумулятивная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — 11,1 и 8,2% ( $p=0,75$ ) соответственно.

### **Длительная адъювантная гормональная терапия**

Исследование RTOG 85-31 включало 977 больных РПЖ стадии T3–4N0–1M0 и стадии rT3 после РПЭ. ААТ назначали на последней неделе курса ДЛТ и продолжали до прогрессирования заболевания (первая группа) или начинали при возникновении рецидива (вторая группа). 15% пациентов в первой группе и 29% во второй была выполнена РПЭ, при этом стадия rN+ была диагностирована у 14% больных в первой группе и у 26% во второй группе.

Больным проводили инъекции гозерелина 3,6 мг 1 раз в 4 нед. Доза облучения области малого таза составляла 45 Гр, области предстательной железы — 20–25 Гр. Пациентам с РПЖ стадии rT3 облучение проводили в дозе 60–65 Гр. При медиане наблюдения 7,6 года 10-летняя ОВ была значительно выше в группе комбинированного лечения, чем в группе отсроченной терапии (49 против 39%,  $p=0,002$ ). В настоящее время ожидаются результаты долгосрочного иссле-

дования PR3/PR07, проводившегося совместно Канадским национальным институтом онкологии и Советом медицинских исследований, которое включало больных РПЖ стадии cT3–4N0M0. В этом исследовании сравнивается эффективность ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) (гозерелин 3,6 мг подкожно каждые 4 нед + флутамид 750 мг/сут) в качестве самостоятельной терапии и в комбинации с ДЛТ в дозах 65–69 Гр.

#### **Неадъювантная сопутствующая и длительная гормональная терапия**

Исследование RTOG 92-02, которое завершилось в 1995 г. и включило 1554 пациента, посвящено сравнению эффективности лечения в группе длительной ААТ (до, во время ДЛТ и на протяжении 2 лет после нее) и в группе кратковременной ААТ (2 мес до и во время ДЛТ). Первая группа продемонстрировала статистически значимое улучшение показателей безрецидивной биохимической выживаемости, отдаленного метастазирования, местного лечения по сравнению со второй группой. При медиане наблюдения всех выживших пациентов 11,27 года в группе длительной ААТ по сравнению с группой кратковременной ААТ были существенно более высокие показатели по всем критериям эффективности, за исключением 10-летней ОВ, которая составила 51,6 и 53,9% соответственно ( $p=0,36$ ). В подгруппе пациентов, которая не планировалась в начале исследования, с суммой баллов по Глисону 8–10, при длительной ААТ 10-летняя ОВ была значительно выше, чем при кратковременной ААТ (45 против 32%,  $p=0,006$ ).

#### **Кратковременная и длительная адъювантная гормональная терапия**

В дополнение к исследованию EORTC 22863 было проведено равноценное исследование EORTC 22961, основной целью которого было установить, влияет ли длительность ГТ на выживаемость пациентов после проведения ДЛТ. Больных рандомизировали на две группы: в первой проводили ДЛТ (до 70 Гр) в сочетании с 6-месячным курсом ААТ (краткосрочная ААТ), а во второй группе дополнительно проводили курс аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) на протяжении 2,5 года. В исследование включали пациентов с РПЖ стадии T1c–2bN1–2, pN1–2 или T2c–4T2c–4 N0–2 (по классификации UICC, 1992) с содержанием ПСА <150 нг/мл.

Сопоставимая выживаемость определялась как ОР смертности 1,35 при кратковременной ААТ по сравнению с длительной ААТ. В исследовании принимали участие 970 пациентов. При медиане наблюдения 5,2 года 5-летняя ОВ составила 85,3% в группе длительной ААТ и 80,6% — в группе краткосрочной ААТ (ОР 1,43; 96,4% ДИ 1,04–1,98). Таким образом, сопоставимая выживаемость при кратковременной ААТ не подтвердилась.

## **Гормональная терапия рака предстательной железы**

40-е годы прошлого столетия — начало эры ГТ РПЖ. Впервые в 1941 г. Huggins и Hodges продемонстрировали высокую эффективность хирургической каст-

рации и эстрогенной терапии при генерализованном РПЖ. Они установили гормональную зависимость клеток РПЖ к дефициту андрогенов. После их основополагающих исследований ААТ стала основным методом лечения больных генерализованным РПЖ. Тем не менее в последнее время возникла тенденция к использованию ГТ у мужчин с неметастатическим РПЖ и рецидивами заболевания после радикального лечения либо в качестве первичной монотерапии, либо в составе комбинированного лечения. Несмотря на то что ГТ эффективно устраняет симптомы заболевания у больных метастатическим РПЖ, до сих пор нет убедительных данных, подтверждающих способность ГТ увеличивать продолжительность жизни.

Рост, пролиферация и развитие клеток предстательной железы в значительной мере зависят от андрогенов. Тестостерон не является опухолевым, но играет существенную роль в регулировании механизма роста и развития опухолевых клеток. Основным органом, синтезирующим андрогены у мужчин, служат яички, и только 5–10% андрогенов (андростендион, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат) синтезируется в надпочечниках. Секретция тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Синтезируемый в клетках гипоталамуса ГнРГ воздействует на клетки переднего отдела гипофиза, приводя к высвобождению лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. ЛГ стимулирует клетки Лейдига, расположенные в яичках, к секреции тестостерона. В клетках предстательной железы тестостерон под воздействием фермента 5- $\alpha$ -редуктазы метаболизируется в 5- $\alpha$ -дигидротестостерон (ДГТ), который по химическим свойствам в 10 раз сильнее его предшественника тестостерона. Циркулирующий в крови тестостерон конвертируется под воздействием ароматаз в эстрогены, которые совместно с циркулирующими андрогенами способствуют обратной регуляции секреции ГнРГ гипоталамусом и секреции ЛГ гипофизом. Отсутствие андрогенного стимула клеток железы приводит к их апоптозу. Любую терапию, приводящую к андрогенной депривации, называют ААТ.

### **Различные виды гормональной терапии**

Андрогенной депривации достигают:

- снижением секреции андрогенов методом хирургической или медикаментозной кастрации либо
- блокированием воздействия андрогенов на андрогенные рецепторы (АР) предстательной железы с помощью конкурентных антагонистов — антиандрогенов.

Кроме того, данные механизмы могут быть использованы в сочетании для достижения МАБ.

Хирургическую кастрацию до сих пор считают «золотым стандартом» при проведении ААТ и эталоном для оценки эффективности всех остальных методов. Оперативное удаление гормоносинтезирующей ткани яичек, являющейся основным источником андрогенов, приводит к значительному уменьшению со-

держания тестостерона и вызывает гипогонадное состояние, хотя незначительный уровень тестостерона (так называемый кастрационный уровень) остается. Кастрационным уровнем считают концентрацию <50 нг/дл. Его установили более 40 лет назад, когда возможности лабораторных тест-систем были ограничены. Однако современные методы, использующие технологию хемилюминесценции, показали, что средняя концентрация тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл. Это побудило ряд авторов пересмотреть критерии определения кастрации и использовать более точный пороговый уровень <20 нг/дл.

### **Двусторонняя орхиэктомия**

Двусторонняя орхиэктомия, тотальная или субкапсулярная (с сохранением белочной оболочки и придатка яичка), — легко выполнимая хирургическая операция, которая может проводиться под местной анестезией и практически не имеет осложнений. Это наиболее быстрый (менее 12 ч) способ достичь кастрационного уровня тестостерона.

Андрогенная депривация хирургическим способом необратима. Еще один важный недостаток метода — негативный психологический эффект: некоторые мужчины считают ее оскорбительной и недопустимой. В последнее время популярность двусторонней орхиэктомии уменьшается, вероятно, в связи с увеличением доли РПЖ более ранней стадии и появлением сопоставимых методов медикаментозной кастрации.

### **Эстрогенотерапия**

Влияние эстрогенов выражается в нескольких функциях:

- прямое подавление функций клеток Лейдига;
- экспериментах *in vitro*);
- понижающая регуляция секреции ГнРГ;
- инактивация андрогенов.

Диэтилstilбэстрол (ДЭС) — наиболее часто используемый эстроген. В ранних исследованиях, проведенных группой VACURG, изучали прием внутрь ДЭС в дозе 5 мг/сут (поскольку эту дозу применяли при МАБ). Однако такая дозировка была сопряжена с высоким уровнем осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности, что связано с метаболизмом ДЭС в печени и образованием тромбогенных метаболитов. По этой причине были проведены исследования приема ДЭС внутрь в более низких дозах — 3 и 1 мг. Оба режима показали терапевтическую эффективность, сопоставимую с эффективностью орхиэктомии, тем не менее при терапии ДЭС в дозе 3 мг оставался высоким риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то что частота развития осложнений при терапии ДЭС в дозе 1 мг/сут была значительно ниже, чем при назначении 5 мг/сут, риск осложнений был намного выше по сравнению с хирургической кастрацией. По этим причинам и в связи с появлением агонистов ГнРГ и антиандрогенов эстрогенотерапию в последнее время назначают

крайне ограничено. Однако интерес использования эстрогенов как второй линии гормонотерапии существует. Возвращение интереса к эстрогенной терапии РПЖ обусловлено тремя основными причинами:

- недавно открыт эстрогеновый рецептор  $\beta$ , который, как считают, играет важную роль в онкогенезе РПЖ;
- использование агонистов ГнРГ сопряжено с риском развития серьезных побочных эффектов, и их длительное массовое применение является дорогостоящим, тогда как эстрогены эффективно снижают количество тестостерона и не приводят к уменьшению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и когнитивной функции;
- в исследованиях II фазы показано, что у больных ГРПЖ производные эстрогена (ДЭС, ДЭС-дифосфат) могут способствовать снижению концентрации ПСА в 86% случаев.

Для предотвращения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы — основного побочного эффекта эстрогенной терапии — используют две основные стратегии:

- парентеральное применение, чтобы снизить количество образующихся в печени токсичных метаболитов;
- использование кардиопротекторов.

В ходе проспективного рандомизированного исследования Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5, включавшего более 900 больных метастатическим РПЖ, проведено сравнение парентерального эстрогена (полиэстрадиола фосфата) и МАБ (орхиэктомия или применение антагонистов ГнРГ в комбинации с флутамидом). Исследование не показало существенных различий опухолевоспецифической выживаемости и ОВ в двух группах, кроме того, у больных, получавших эстрогенное лечение, не отмечено повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее частота нелетальных осложнений сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и сердечно-сосудистая недостаточность) была значительно выше в группе эстрогенной терапии.

Кроме того, в недавно проведенных не крупных исследованиях II фазы, включавших больных распространенным РПЖ и ГРПЖ, также регистрировалось развитие тромбоэмболических осложнений. Эти исследования оценили эффективность ДЭС (1 или 3 мг/сут) в комбинации с низкими дозами варфарина (1 мг/сут) или ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75–100 мг/сут) для профилактики развития осложнений сердечно-сосудистой системы.

Применение ДЭС — один из классических методов ГТ. Эффективность данной терапии была продемонстрирована много лет назад, а результаты недавних крупных метаанализов подтвердили ее эффективность, соответствующую двусторонней орхиэктомии. Однако риск сердечно-сосудистых осложнений при назначении ДЭС даже в низких дозах остается высоким. Необходимо проведение дополнительных исследований, прежде чем эстрогены можно будет вновь использовать в клинической практике в качестве терапии первой линии.

### Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Агонисты ГнРГ (бусерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин) используются в лекарственной терапии распространенного РПЖ уже более 15 лет как основной вид ААТ. Эти препараты — синтетические аналоги естественного ГнРГ, обычно их применяют в качестве депо-инъекций 1 раз в 1, 2, 3 или 6 мес. Они изначально стимулируют ГнРГ-рецепторы гипофиза, что приводит к временному повышению концентрации ЛГ и ФСГ. Это, в свою очередь, повышает синтез тестостерона (выброс тестостерона, или феномен «вспышки»), который начинается на 2–3-й день после первой инъекции и продолжается на протяжении 1 нед от начала терапии. Длительная стимуляция гипофиза аналогами ГнРГ в конечном счете приводит к снижению регуляции ГнРГ-рецепторов. Это сопровождается снижением секреции ЛГ, ФСГ гипофизом и, как следствие, тестостерона, так что концентрация тестостерона достигает кастрационного уровня в течение 2–4 нед от начала терапии. Однако, как показали исследования, приблизительно у 10% больных, получающих терапию агонистами ГнРГ, концентрация тестостерона не понижается до кастрационного уровня.

Проведенный недавно крупный метаанализ показал, что изолированная ААТ с использованием агонистов ГнРГ не уступает по эффективности орхиэктомии и терапии ДЭС. Данные результаты ставят под сомнение клиническую важность использования порогового кастрационного уровня тестостерона 20 нг/дл вместо 50 нг/дл. Кроме того, был сделан вывод, хотя и основанный только на данных непрямого сравнения, что все используемые агонисты ГнРГ имеют одинаковую эффективность.

В настоящее время терапия агонистами ГнРГ служит стандартным методом ГТ, поскольку применение данных препаратов не сопровождается физическим и психологическим дискомфортом, как при орхиэктомии, и не приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, как терапия ДЭС. Однако основная проблема терапии агонистами ГнРГ заключается в потенциально пагубном воздействии, связанном с феноменом «вспышки» у больных распространенным РПЖ, что проявляется в виде усиления костных болей, задержки мочеиспускания, почечной недостаточности, компрессии спинного мозга, а также летальными сердечно-сосудистыми осложнениями вследствие механизмов гиперкоагуляции. Проведенный недавно анализ показал, что клинический феномен «вспышки» следует рассматривать отдельно от более распространенной биохимической «вспышки», т.е. повышения содержания ПСА, а также от видимого на рентгенограмме прогрессирования при отсутствии клинических симптомов. Обзор также установил, что клинический феномен «вспышки» может быть отмечен лишь у пациентов с обширным поражением костной ткани и выраженными симптомами, что составляет лишь 4–10% больных РПЖ стадии M1.

Проведение ААТ перед введением аналогов ГнРГ позволяет свести к минимуму клиническое прогрессирование заболевания, однако не дает возможности исключить его полностью. ААТ следует начинать в тот же день, когда выполнена инъекция агониста ГнРГ, и продолжать на протяжении 2 нед. Однако для

больных с угрозой развития компрессии спинного мозга следует рассмотреть другие возможные методы быстрого снижения количества тестостерона, такие как двусторонняя орхиэктомия или назначение антагонистов ГнРГ. Также мини-вспышки отмечали при длительном применении агонистов ГнРГ, однако их клинический эффект не изучен.

### **Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона**

В противоположность агонистам антагонисты ГнРГ конкурентно связываются с рецепторами ГнРГ в гипофизе. Такое связывание приводит к быстрому снижению секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона без развития феномена «вспышки». С учетом этих предположительных преимуществ использование антагонистов ГнРГ считали очень перспективным. Однако по практическим причинам клинические исследования этих препаратов не проводили. Зачастую применение антагонистов ГнРГ сопровождалось развитием серьезных аллергических реакций, и до недавнего времени не существовало депо-форм этих препаратов.

#### **Абареликс<sup>0</sup>**

Недавно проведено два исследования III фазы по сравнению эффективности ГнРГ-антагониста абареликса<sup>0</sup>, ГнРГ-агониста лейпрорелина и МАБ у больных метастатическим или рецидивным РПЖ.

Оба исследования не показали существенных различий в достижении и поддержании кастрационного уровня тестостерона и снижения концентрации ПСА в сыворотке крови. Биохимический феномен «вспышки» не отмечен у больных, получавших абареликс<sup>0</sup>, а частота серьезных нежелательных явлений (включая аллергические реакции) во всех группах существенно не различалась. Данные по выживаемости и отдаленным результатам безопасности терапии пока не получены. Абареликс<sup>0</sup> недавно одобрен Федеральной службой США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA), к применению у больных РПЖ, но только при метастатической стадии и выраженных симптомах, при которых нет альтернативных методов лечения.

#### **Дегареликс**

Дегареликс — еще один ГнРГ-антагонист, продемонстрировавший предварительные положительные результаты при использовании в виде подкожных инъекций 1 раз в месяц. После исследования II фазы было проведено крупное рандомизированное исследование, включавшее 610 пациентов, чтобы подтвердить сопоставимую эффективность и определить оптимальную дозу. В ходе исследования сравнивали применение инъекций дегареликса в 2 дозах и 7,5-месячного курса инъекций лейпрорелина. Результаты исследования показали, что оптимальная дозировка дегареликса — инъекция 240 мг в первый месяц, затем по 80 мг 1 раз в месяц. Более чем у 95% больных отмечен кастрационный уровень через 3 дня после инъекции, при этом зарегистрировано снижение кон-



центрации ПСА уже через 14 дней. Аллергических реакций не было. Через 1 год показатели по основному критерию (концентрация тестостерона  $<0,5$  нг/мл при каждом ежемесячном измерении) были сравнимыми в обеих группах. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса была болезненность инъекций (умеренная и слабая), отмеченная у 40% пациентов, в основном после первой инъекции.

В целом применение данной группы препаратов представляется перспективным, однако их преимущества по сравнению с антагонистами ГнРГ не доказаны. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения предварительных выводов об их большей эффективности по сравнению с лейпрорелином. ГнРГ-антагонисты доступны только в виде 1-месячных депо-форм, тогда как разработаны 3- и 6-месячные депо-формы лейпрорелина. Подавление первичной «вспышки» при помощи монотерапии имеет клиническое значение только у ограниченного контингента больных метастатическим РПЖ с выраженными симптомами. Необходимо подтвердить долгосрочную эффективность этих препаратов, так как до настоящего исследования проводили только исследования с однолетним периодом наблюдения.

### **Антиандрогены**

Антиандрогены блокируют АР, с которыми связывается ДГТ, что приводит к ингибированию роста и апоптозу клеток РПЖ.

Антиандрогены подразделяют в зависимости от химической структуры на стероидные (ципротерон, мегэстрол и медроксипрогестерон) и нестероидные (флутамид и бикалутамид). Оба класса препаратов конкурентно связываются с АР. Действие нестероидных антиандрогенов этим ограничивается.

Стероидные антиандрогены обладают также гестагенными свойствами в связи с центральным ингибированием функций гипофиза. Вследствие этого нестероидные антиандрогены не приводят к снижению концентрации тестостерона, которая при их назначении сохраняется на нормальном или даже несколько повышенном уровне.

### **Стероидные антиандрогены**

Эти препараты являются синтетическими производными гидроксипрогестерона. Поскольку стероидные антиандрогены снижают концентрацию тестостерона, основные фармакологические побочные эффекты их использования — снижение либидо и эректильная дисфункция, тогда как гинекомастия развивается значительно реже. Они обладают гестагенными свойствами, снижая секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), а также подавляют функции коры надпочечников. В высоких дозах медроксипрогестерон обладает цитотоксическим действием. Из нефармакологических побочных эффектов отмечают гепатотоксичность и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ципротерон — один из первых синтезированных антиандрогенов, разрешенных к применению и наиболее широко используемых. Тем не менее ципротерон остается наименее изученным, не решены такие вопросы, как оптимальная доза и эффективность при сравнении с традиционными методами кастрации — хирургическими или использованием агонистов.

Проведено лишь одно рандомизированное исследование по сравнению эффективности ципротерона и традиционной ГТ (медикаментозной кастрации). Больные в группе А (с отсутствием противопоказаний к терапии ДЭС) были рандомизированы в подгруппы ГТ ципротероном, гозерелином или ДЭС, тогда как больные в группе Б (с противопоказаниями к терапии ДЭС) были рандомизированы в группы терапии ципротероном или гозерелином. В группе А у больных, получавших ГТ ципротероном, отмечены значительно худшие показатели ОВ по сравнению с пациентами, получавшими только гозерелин.

Было проведено еще два исследования эффективности монотерапии ципротероном. Однако одно из них не представило данных о выживаемости пациентов, а в другом использовали нестандартную комбинацию препаратов — ДЭС и медроксипрогестерон. Таким образом, на основании данных исследований чрезвычайно сложно провести сравнение эффективности лечения ципротероном и кастрации. Поскольку не проведено ни одного исследования по подбору эффективной дозы препарата, оптимальный режим его дозирования остается неясным. Несмотря на относительно длительный период полувыведения (31–41 ч), ципротерон обычно назначают в режиме 2- или 3-кратного приема по 100 мг.

Результаты единственного сравнительного исследования эффективности антиандрогенов в качестве монотерапии были недавно опубликованы EORTC. Заключительный анализ протокола 30892 (рандомизированного исследования, включавшего 310 больных метастатическим РПЖ, распределенных в группы терапии ципротероном и флутамидом) не показал различий в ОВ и опухолевоспецифической выживаемости при медиане наблюдения 8,6 года, однако исследованию не хватило потенциала для статистического анализа.

Менее распространены антиандрогены — мегэстрол и медроксипрогестерон. О данных препаратах доступен очень ограниченный объем информации. Ранние исследования в отношении мегэстрола продемонстрировали симптоматический и частично положительный клинический ответ на лечение у первичных больных распространенным РПЖ, а в меньшей мере — у больных ГРПЖ. В недавнем исследовании не отмечено значимой дозозависимости эффекта препарата. Общая низкая эффективность мегэстрола и медроксипрогестерона не позволила рекомендовать их в качестве терапии первой и второй линий больным РПЖ. Единственным проспективным рандомизированным исследованием эффективности медроксипрогестерона у больных распространенным РПЖ является исследование EORTC 30761, в котором 236 больных рандомизировали на группы терапии ципротероном, ДЭС и медроксипрогестероном. Хотя показатели ОВ и опухолевоспецифической выживаемости на фоне терапии ципротероном и ДЭС существенно не различались, терапия медроксипрогестероном

дала худшие результаты с меньшими продолжительностью жизни и временем до рецидива, нежели при назначении дигидротестостерона и ДЭС.

### Нестероидные антиандрогены

Эти препараты не снижают концентрацию тестостерона, поэтому терапия данными лекарственными средствами не сопряжена со снижением либидо, общей физической активности и МПКТ. Нестероидные антиандрогены в качестве монотерапии начали внедрять в связи с улучшением качества жизни и лучшей переносимостью при их применении по сравнению с двусторонней орхиэктомией. Хотя не было проведено ни одного исследования, непосредственно сравнивающего преимущества монотерапии этими препаратами, признано, что все три нестероидных антиандрогена обладают схожими фармакологическими побочными эффектами, такими как гинекомастия, болезненность молочных желез и приливы. Однако относительно нефармакологических побочных эффектов применение бикалутамида продемонстрировало меньшую частоту развития нежелательных явлений, чем назначение нилутамида<sup>0</sup> и флутамида. Все три препарата обладают гепатотоксичностью, поэтому при их назначении необходимо контролировать активность печеночных ферментов.

До настоящего времени не проводили исследования, непосредственно сравнивающие эффективность монотерапии нилутамидом<sup>0</sup>, кастрации или использования других антиандрогенов. Было проведено только одно несравнительное исследование, включавшее 26 больных метастатическим РПЖ, получавших нилутамид<sup>0</sup> в дозе 100 мг 3 раза в сутки. Объективный ответ на лечение отмечен лишь у 38,5% больных. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 9 мес, а медиана ОВ — 23 мес.

По результатам крупного рандомизированного исследования, включавшего 457 больных РПЖ стадии М1, показатели ОВ и опухолевоспецифической выживаемости были значительно выше в группе комбинированной терапии (орхиэктомия и нилутамид<sup>0</sup> в дозе 300 мг/сут), чем в группе орхиэктомии и плацебо. Ряд недавних исследований продемонстрировал эффективность нилутамида<sup>0</sup> в качестве ГТ второй линии у больных ГРПЖ.

Нефармакологические побочные эффекты препарата — расстройство зрения (понижение адаптации к темноте), непереносимость алкоголя, тошнота, гепатотоксичность и интерстициальный пневмонит. Последнее осложнение, хотя и развивается крайне редко, может представлять угрозу для жизни и является специфическим для нилутамида<sup>0</sup>. Это лекарственное средство не может служить препаратом выбора для использования в качестве монотерапии.

Флутамид был первым нестероидным антиандрогеном, доступным для клинического использования. Хотя его применение в качестве монотерапии изучали более 20 лет, не проводили исследований по подбору оптимальной дозы с учетом принятого объективного ответа на лечение (например, снижение концентрации ПСА). Флутамид — пропрепарат-предшественник активного метаболита, и поскольку период полувыведения данного метаболита составляет

5–6 ч, флутамид необходимо принимать 3 раза в сутки для поддержания терапевтических концентраций метаболита в сыворотке крови. Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 750 мг.

Ранние исследования II фазы продемонстрировали эффективность флутамида при лечении больных распространенным РПЖ, несмотря на то что отмеченную частоту результатов лечения нельзя сопоставить с рекомендуемыми индикаторами эффективности терапии. Основным преимуществом препарата, доказанным в этих исследованиях, служит сохранение половой функции, которого достигали у 80% больных при отсутствии половой дисфункции до начала терапии. Однако эти результаты не были подтверждены вышеуказанным исследованием EORTC 30892, по данным которого за период наблюдения до 7 лет половая функция сохранялась лишь у 20% больных.

Несмотря на тот факт, что проведен ряд исследований III фазы, их результаты трудно интерпретировать в связи с возникающими несоответствиями, такими как нестандартные комбинации препаратов, короткий период наблюдения и недостаточная статистическая мощность анализа.

Оба исследования не показали существенных различий в ОВ между применением флутамида и кастрации у больных с содержанием ПСА <100 нг/мл. У больных с более высоким уровнем ПСА эффективность флутамида была ниже. Тем не менее в рамках обоих исследований не проводили полноценного статистического анализа. С интересом ожидаются результаты проводимого в данный момент шведского исследования, включившего 700 больных РПЖ стадии M1, которых рандомизировали в группу терапии флутамидом в дозе 250 мг 3 раза в сутки и в группу МАБ. Из нефармакологических побочных эффектов флутамида отмечены диарея и гепатотоксичность.

#### **Бикалутамид**

В режиме МАБ оптимальная доза составляет 50 мг/сут. Несмотря на клиническую эффективность применения бикалутамида в дозе 50 г/сут, при лечении в этой дозе показатели ОВ были ниже, чем при кастрации (с медианой различия 97 дней). Дальнейшие исследования по подбору дозы препарата показали, что применение бикалутамида в дозе 150 мг 1 раз в сутки снижает уровень ПСА равноэффективно кастрации и при этом характеризуется хорошей переносимостью. Таким образом, доза 150 мг/сут была использована в дальнейших исследованиях как первичной, так и адъювантной монотерапии бикалутамидом.

Сравнение эффективности монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут и медикаментозной или хирургической кастрации проведено в двух крупных проспективных исследованиях с идентичным планом, включившим в общей сложности 1435 больных местно-распространенным РПЖ стадии M0 или M1. Обобщенный анализ показал следующее.

- У больных метастатическим РПЖ ОВ была значительно выше в группе кастрации, тем не менее различие показателей медианы ОВ в группах составило всего 6 нед. Вторичный анализ показал, что монотерапия бикалутамидом

имеет преимущества у больных с относительно невысоким ( $\leq 400$  нг/мл) содержанием ПСА до начала терапии.

- В подгруппе больных РПЖ стадии M0 (n=480) не отмечено существенных различий в ОВ, рассчитанной по методу Каплана–Майера. Так, медиана ОВ в группе больных, получавших бикалутамид, составила 63,5 мес, а в группе кастрации — 69,5 мес.

В двух других менее масштабных рандомизированных исследованиях проведено сравнение эффективности бикалутамида и ГТ в режиме МАБ. По результатам одного исследования, включавшего 251 больного с РПЖ преимущественно стадии M1, не отмечено различий в ОВ. Во втором исследовании, включавшем 220 больных со стадиями M0 и M1, не выявлено различий ОВ в подгруппах с высокодифференцированными и умеренно-дифференцированными опухолями. Тем не менее данным исследованиям не хватило статистической мощности для анализа, а результаты первого еще не полностью опубликованы.

#### **Адьювантная монотерапия бикалутамидом**

Что касается адьювантного лечения, в настоящее время проходит программа ЕРСР (Программа по изучению раннего РПЖ), в рамках которой проводятся три различных клинических исследования с однотипным планом (исследования 23, 24 и 25). Цель этой программы, включающей 8113 пациентов в разных странах мира, — оценка эффективности и переносимости ГТ высокими дозами бикалутамида (150 мг/сут) в сравнении с плацебо (контрольная группа) в сочетании со стандартной первичной терапией (РПЭ, ЛТ или динамическое наблюдение) у больных локализованным РПЖ (T1–2N0–X) и местно-распространенным РПЖ (T3–4 и любая стадия N или любая стадия T и N<sup>\*</sup>). Первый обобщенный анализ результатов исследования показал, что при медиане наблюдения 3 года адьювантная ГТ бикалутамидом снижает риск объективного прогрессирования заболевания на 42% по сравнению с контрольной группой.

При медиане периода наблюдения 5,4 года преимущества терапии бикалутамидом отмечены только в подгруппе больных местно-распространенным РПЖ (стадия M0). Применение бикалутамида значительно повышает безрецидивную выживаемость независимо от использованного метода стандартной терапии. У больных локализованным РПЖ, напротив, отмечена тенденция к ухудшению показателей ОВ при лечении бикалутамидом по сравнению с группой плацебо. Результаты при медиане наблюдения 7,4 года показали, что у больных локализованным РПЖ адьювантная ГТ бикалутамидом не приводит к улучшению безрецидивной выживаемости, а в подгруппе пациентов, где ее применяли в комбинации с выжидательной тактикой, отмечено ухудшение показателей выживаемости (ОР 1,16; 95% ДИ 0,99–1,37;  $p=0,07$ ).

Анализ исследования ЕРСР 24 ГТ бикалутамидом показал похожие результаты. Применение бикалутамида значительно улучшило ОВ у пациентов, проходивших ЛТ (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,95;  $p=0,03$ ), главным образом в связи с уменьшением риска смерти от РПЖ. Также отмечена тенденция к улучшению показателей ОВ у больных местно-распространенным РПЖ в подгруппе с вы-

жидательной тактикой (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–1,01;  $p=0,06$ ). В подгруппе больных, перенесших РПЭ, не отмечено значимых различий выживаемости.

Несмотря на то что программа ЕРСР включает три исследования и является одной из наиболее крупных проведенных программ по исследованию РПЖ, сделать четкие выводы в отношении ее результатов затруднительно по причине следующих несоответствий в протоколах.

При непосредственном анализе протоколов были получены результаты, противоречащие общим результатам программы, например в исследовании 23 (80% РПЭ и 19% ДЛТ). При медиане наблюдения 7,7 года не обнаружено преимуществ бикалутамида в отношении безрецидивной выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ 0,84–1,19;  $p=0,991$ ). Показатели ОВ в группах также существенно не различались. Преимущество в отношении безрецидивной выживаемости не выявлено даже после стратификации по стадиям РПЖ.

Был проведен обобщенный анализ трех исследований, не сопоставимых по составу пациентов: в исследовании 23 РПЭ была выполнена 80% больных, а в исследовании 25 — только 13%. Кроме того, курс терапии в исследовании 23 продолжался 2 года, а в исследованиях 24 и 25 был продлен до прогрессирования заболевания.

Преимущество ОВ, которое продемонстрировано в подгруппе ЛТ, во многом характеризовалось снижением респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, а не увеличением опухолево-специфической выживаемости, что не согласуется с результатами других исследований агонистов ГнРГ.

Для достижения сопоставимых показателей ОВ необходимо очень длительное (зачастую непрерывное) применение бикалутамида в сочетании с ЛТ, в отличие от более короткого курса агонистами (в большинстве исследований — от 6 мес до 3 лет).

Кроме того, данному исследованию не хватило статистической мощности для оценки результатов терапии у больных местно-распространенным РПЖ по сравнению с другими исследованиями, проведенными Volla или Pilepich.

Несмотря на то что было отмечено улучшение качества жизни, эти результаты не являются достоверными, так как ни в одном из исследований ЕРСР не использовали систематические валидизированные опросники о качестве жизни. Сведения о качестве жизни были получены только на основании нетрадиционного опросника при ограниченном количестве опрошенных. Значительные преимущества качества жизни отмечены лишь при оценке уровня физической активности и полового влечения (но не половой функции!). При сравнении других критериев (эмоциональное состояние, активность, социальные функции, боль, ограничение видов деятельности и необходимость постельного режима) отличий от кастрации не отмечено. Осложнения со стороны молочных желез также представляют важную проблему, поскольку они были причиной приостановки или отмены терапии у 16,4% больных.

Поскольку данных о применении бикалутамида недостаточно, многие вопросы в отношении этого препарата остаются спорными, например вопрос

о практических рекомендациях после прогрессирования заболевания на фоне терапии бикалутамидом. Кроме того, четкая тенденция (даже статистически незначимая) к снижению показателей ОВ в подгруппе отсроченного лечения у больных локализованным РПЖ — веский аргумент против использования бикалутамида в таких случаях. Причины данного явления остаются неясными.

Выводы о применении бикалутамида при первичной и адъювантной терапии следующие.

- Терапия бикалутамидом не рекомендована больным локализованным РПЖ.
- Ожидаемые преимущества в качестве жизни при сравнении с кастрацией остаются недоказанными.
- Терапия бикалутамидом в высоких дозах была предложена как альтернатива кастрации у больных местно-распространенным (M0) РПЖ, если целью лечения является безрецидивная выживаемость, а также у больных метастатическим РПЖ с низким содержанием ПСА, отобранных строго по показаниям и подробно проинформированных.
- К преимуществу в выживаемости, отмечаемому при адъювантной терапии после ДЛТ при местно-распространенном РПЖ, следует относиться с осторожностью, так как результаты исследований EPCP не являются настолько достоверными, как исследования эффективности агонистов ГнРГ. Поскольку не проводили прямого сравнения бикалутамида и агонистов ГнРГ при использовании обоих видов препаратов в сочетании с ДЛТ, невозможно дать обоснованные рекомендации. Любые рекомендации должны быть основаны на достоверных результатах исследований, которые в данном случае доступны только в отношении агонистов.

Основными нефармакологическими побочными эффектами бывают гинекомастия (70%) и болезненность молочных желез (68%), которые можно устранить при помощи антиэстрогенов, профилактической ДЛТ, выполнением мастэктомии. Бикалутамид не приводит к остеопорозу, в отличие от агонистов ГнРГ.

### **Максимальная андрогенная блокада**

МАБ подразумевает применение антиандрогена с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией. Несмотря на то что кастрация приводит к снижению количества тестостерона на 95%, андрогены, синтезируемые надпочечниками, продолжают метаболизироваться в ДГТ в ткани предстательной железы.

Результаты исследований, сравнивающих МАБ и монотерапию, продемонстрировали противоречивые результаты. Согласно результатам большинства недавних систематических обзоров и метаанализов, за 5 лет последующего наблюдения при проведении МАБ отмечены показатели выживаемости несколько выше (на 5%), чем при монотерапии. Однако в нескольких из наиболее крупных исследований, включенных в анализ, были методологические погрешности. Остается неясным, важно ли это незначительное преимущество для клинической практики, поскольку повышение показателей выживаемости было отмечено

только у больных, принимающих нестероидные антиандрогены, и проявлялось лишь после 5 лет последующего наблюдения.

Важно, что желудочно-кишечные, офтальмологические и гематологические побочные эффекты более выражены в группе МАБ. Несмотря на тот факт, что ГТ агонистами ГнРГ или нестероидными антиандрогенами характеризуется оптимальным соотношением выживаемости и сохранения качества жизни, стоимость 1 года жизни с поправкой на качество при МАБ выше на 1 млн долларов США, чем при орхиэктомии.

### **Минимальная андрогенная блокада**

Лечение определенных категорий больных РПЖ возможно при помощи комбинированного применения финастерида и нестероидного антиандрогена.

Финастерид приводит к снижению концентраций ДГТ, синтезируемого в предстательной железе, путем ингибирования фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, в то время как антиандрогены конкурентно блокируют связывание остаточного ДГТ с рецепторами. Таким образом, проводимая терапия не приводит к снижению концентрации тестостерона, что позволяет оптимально сохранить половую функцию и качество жизни.

В ряде исследований II фазы изучали комбинацию финастерида и флутамида при их одновременном или последовательном применении, используя изменения содержания ПСА как критерий эффективности терапии у больных распространенным РПЖ или при биохимическом рецидиве РПЖ. Несмотря на небольшое количество пациентов и короткий период наблюдения, практически у всех больных зарегистрировано значительное снижение концентрации ПСА (на 96% по сравнению с уровнем при включении в исследование). При длительном периоде наблюдения в одном из исследований были отмечены более значимые результаты лечения, такие как время до кастрации (медиана 37 мес), время до развития ГРПЖ (медиана 48,6 мес) и ОВ (65% через 5 лет). Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия может увеличить время до развития ГРПЖ до 4 лет. Во всех перечисленных исследованиях половая функция сохранялась у 55–86% пациентов.

Уже сейчас очевидно, что минимальная андрогенная блокада представляется наиболее перспективным методом лечения, особенно для тех больных, у которых качество жизни — наиболее значимый фактор. Тем не менее, пока не получены результаты наблюдений и более крупных контролируемых исследований, данный метод следует считать экспериментальным.

### **Интермиттирующая и постоянная гормонотерапия**

Продолжительная ГТ, стимулирующая апоптоз клеток ПЖ, не приводит к полной элиминации опухолевых клеток. По истечении определенного периода времени (в среднем 24 мес) опухоль прогрессирует, так как рост опухолевых клеток становится не зависимым от андрогенной стимуляции. Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого РПЖ может на-



чатся вскоре после проведения ГТ, совпадая с прекращением индуцированной андрогенами дифференциации стволовых клеток. Предполагают, что при прекращении андрогенной депривации до развития андрогеннезависимых клеток любой последующий рост опухоли будет определяться пролиферацией только андрогензависимых стволовых клеток. По этой причине стволовые клетки снова должны быть чувствительными к андрогенной блокаде. Следовательно, интермиттирующая андрогенная блокада (ИАБ) позволит отсрочить появление андрогеннезависимой мутации. Также предположительные преимущества ИАБ — сохранение качества жизни в периоды без лечения и снижение затрат на лечение.

Недавно был опубликован подробный систематический обзор, после которого еще не проводили новые исследования. Согласно результатам обзора, несколько исследований II фазы продемонстрировали эффективность прерывистой андрогенной блокады при метастатическом РПЖ и биохимическом рецидиве. Снижение концентрации ПСА и улучшение симптомов были сопоставимы с результатами непрерывной андрогенной блокады. Тем не менее данные исследования включали несопоставимые группы пациентов и использовали различный пороговый уровень ПСА при определении показаний к кастрации. Это следует учитывать при оценке основных результатов обзора.

- Интервалы между периодами лечения были достаточно стабильными.
- Большинство пациентов проходили терапию агонистами ГнРГ в комбинации с антиандрогеном или без таковой.
- Раннее развитие ГРПЖ отмечали довольно редко.
- Частота восстановления концентрации тестостерона была высокой во время первого цикла, но уменьшалась во время последующих циклов.
- Общая переносимость была удовлетворительной, а в некоторых случаях зарегистрировано улучшение показателей качества жизни, особенно половой функции.

Результаты свидетельствуют о потенциальной эффективности ИАБ. Тем не менее необходимо проведение рандомизированных исследований для подтверждения потенциальной эффективности этого метода в отношении выживаемости, которая была отмечена в исследованиях с участием животных.

В настоящее время проводится восемь рандомизированных исследований, и только по некоторым из них опубликованы промежуточные результаты. Большинство из этих исследований включает пациентов с различными стадиями заболевания, т.е. с местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Только три исследования включали лишь случаи метастатического РПЖ, а два исследования — исключительно случаи рецидивов РПЖ. В двух наиболее крупных исследованиях принимают участие по 1300 пациентов, в одном из них — только больные метастатическим РПЖ (SWOG 9346), в другом — лишь пациенты с рецидивом РПЖ после ЛТ (SWOG JPR7).

- В исследовании Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) 1134 больных РПЖ были рандомизированы в группы постоянной и прерывистой ГТ после 7-месячного индукционного курса ГТ со снижением кон-

центрации ПСА <4 нг/мл. По данным предварительного анализа, существенных различий показателей выживаемости между группами не отмечено. Было установлено, что снижение концентрации ПСА до уровня <0,2 нг/мл, <4 нг/мл и >4 нг/мл — важный прогностический фактор выживаемости (13, 44 и 75 мес соответственно).

- В другом исследовании ИАБ была назначена 75 больным после 9-месячного курса ГТ при условии снижения количества ПСА <4 нг/мл или не менее чем на 90% по сравнению с исходным уровнем. 9-месячный курс ГТ повторяли, только если уровень ПСА достигал >20 нг/мл. При медиане наблюдения 134 мес были живы 86% больных, при этом медиана выживаемости от момента начала терапии составила 95 мес. 5-летняя выживаемость составила 100 и 70% для больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ соответственно.
- Еще в одном исследовании со средним периодом наблюдения 47 мес, в которое вошла аналогичная группа пациентов и в котором использовали похожий протокол, не выявлены различия ОВ и безрецидивной выживаемости при применении ИАБ и непрерывной андрогенной блокады у 173 рандомизированных пациентов. Показатели качества в обеих группах были равнозначными.
- Единственному исследованию, по которому опубликованы данные о рецидиве после местного лечения, не хватило статистической мощности в связи с коротким периодом наблюдения. Тем не менее оно тоже продемонстрировало сравнимые показатели безрецидивной выживаемости.
- При использовании ципротерона в рандомизированном исследовании, включавшем 366 пациентов, при среднем периоде наблюдения 66 мес также не было отмечено различий в ОВ.

Схожие результаты получены в исследованиях со смешанными группами пациентов. Недавно были опубликованы результаты проспективного рандомизированного многоцентрового исследования (n=68) со средним периодом наблюдения 31 мес. В группе ИАБ медиана продолжительности курса составила 9,5 мес, а средний процент времени без ГТ — 59,5%. Средняя частота прогрессирования через 3 года наблюдения была значительно ниже в группе ИАБ (7%), чем в группе непрерывной андрогенной блокады (38,9%); это свидетельствует о том, что при ИАБ РПЖ развивается не раньше, чем при непрерывной андрогенной блокаде.

В другом исследовании, включавшем 478 случаев РПЖ стадии M1 (40%) и N<sup>+</sup> (N1-3), 335 пациентов были рандомизированы в группу ИАБ через 6 мес МАБ, если количество ПСА снижалось <4 нг/мл или на 90%. Средний начальный уровень ПСА составил 158 нг/мл в группе ИАБ и 139 нг/мл в группе непрерывной андрогенной блокады. В группе ИАБ лечение возобновляли, если содержание ПСА было >10 нг/мл, и прерывали при уровне ПСА <4 нг/мл. Однако после медианы наблюдения 50,5 мес не было отмечено значительных различий показателей безрецидивной выживаемости (16,6 мес в группе ИАБ) и 11,5 мес в группе непрерывной андрогенной блокады; p=0,17) как между общими группами, так и между подгруппами с РПЖ стадии N<sup>+</sup> и M1.

В группе ИАБ 88% больных не получали терапию более 50% времени наблюдения, а концентрация тестостерона у данной группы больных достигала нормальных значений в среднем через 70 дней после прекращения лечения.

### **Результаты исследования SEUG**

Самое крупное на настоящий момент исследование, результаты которого опубликованы, было проведено Южно-Европейской онкоурологической группой (SEUG). Через 3 мес индукционного курса (2 нед ципротерон и далее ГнРГ + ципротерон 1 раз в месяц) больные с содержанием ПСА <4 нг/мл были рандомизированы в группы ИАБ и непрерывной андрогенной блокады. В группе ИАБ лечение возобновляли на основании симптомов и если уровень ПСА составлял >10 или 20 нг/мл (в зависимости от исходного уровня) либо повышался >20% относительно надира (надир ПСА составлял <4 нг/мл или выше). Основным регистрируемым показателем было время до прогрессирования. При медиане наблюдения 51 мес между двумя группами различий во времени до прогрессирования (ОР 0,81;  $p=0,11$ ) и в ОВ (ОР 0,99) не отмечено. Была установлена взаимосвязь смертности от РПЖ с распространенностью метастатического процесса и концентрацией ПСА. Также не было различий в отношении общего качества жизни, за исключением более высокой частоты осложнений в группе непрерывной андрогенной блокады. Однако зарегистрированы лучшие показатели половой жизни в группе ИАБ по сравнению с группой непрерывной андрогенной блокады (28 и 10% соответственно через 15 мес после рандомизации).

### **Другие преимущества интермиттирующей андрогенной блокады**

В настоящее время считают, что ИАБ не способствует удлинению времени до развития ГРПЖ и повышению ОВ. Этот метод популярен среди пациентов урологов и онкологов. Хотя по результатам всех исследований, кроме одного, преимущества в качестве жизни были менее ожидаемых или отсутствовали, ИАБ характеризуется лучшей переносимостью и в некоторых случаях сохранением половой функции. Другие предположительные отдаленные преимущества этого метода, такие как предотвращение разрушения костной ткани, сохранение когнитивной функции и эмоционального состояния, предотвращение метаболического синдрома, не доказаны. Восстановление концентрации тестостерона отмечено в большинстве исследований, вследствие чего можно сказать, что этот метод заключается в прерывистой кастрации (а не только в прерывистом введении лекарственных препаратов).

### **Показания для прерывания и возобновления интермиттирующей андрогенной блокады**

Показания для проведения ИАБ еще четко не определены, однако эта терапия, вероятно, показана больным местно-распространенным РПЖ или с ре-

цидивом заболевания при отсутствии клинического прогрессирования. Таким образом, следующие данные считаются достоверными.

- Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6–9 мес, иначе восстановление концентрации тестостерона маловероятно.
- Нет ответа, возможно ли использование агонистов ГнРГ в качестве монотерапии, поскольку проведенные исследования были основаны на применении МАБ. Антагонисты ГнРГ можно рассматривать как альтернативный препарат при условии, что будут получены соответствующие достоверные результаты рандомизированных исследований.
- ИАБ заключается в прерывистой кастрации. Таким образом, при проведении ИАБ следует использовать только препараты, способные привести к кастрации.
- Терапию можно прекратить только при наличии всех следующих критериев:
  - ▶ пациент подробно проинформирован и следует режиму лечения;
  - ▶ отсутствует клиническое прогрессирование, определяемое по изменению концентрации ПСА, пороговый эмпирически установленный уровень которого  $<4$  нг/мл при метастатическом РПЖ и  $0,5$  нг/мл при рецидиве РПЖ.
- После прекращения лечения необходимо вести строгое динамическое наблюдение за пациентом с клиническим осмотром 1 раз в 3–6 мес (чем выше стадия РПЖ, тем чаще необходимо проводить обследование).
- Лечение необходимо возобновить либо в случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА ( $4$  нг/мл при отсутствии метастазов и  $>10$ – $15$  нг/мл при метастатическом РПЖ).
- Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков ГРПЖ.

ИАБ широко используют в лечении больных РПЖ в различных клинических ситуациях, и в настоящее время ее не нужно принимать как экспериментальный метод.

### **Ранняя и отсроченная гормональная терапия**

Следует назначать ГТ сразу после диагностики местно-распространенного и бессимптомного метастатического РПЖ или нужно отсрочить ее проведение до появления признаков и симптомов клинического прогрессирования? В настоящее время остается спорным вопрос о времени назначения ГТ больным распространенным РПЖ.

Четкого ответа на вопрос о положительных результатах ранней ГТ для показателей выживаемости и качества жизни нет. Это обусловлено недостаточным количеством качественных рандомизированных контролируемых исследований. Многие исследования имеют серьезные методологические погрешности в связи с небольшим количеством включенных пациентов, недостаточной мощ-

ностью, отсутствием стратификации пациентов в зависимости от стадии распространенного РПЖ (местно-распространенный, метастатический или с поражением лимфатических узлов) и применением различных методов, препаратов и схем последующего наблюдения. Принимая во внимание эти ограничения, следует отметить, что рекомендации по выбору ранней или отсроченной ГТ основаны на данных трех систематических обзоров, один из которых является метаанализом. Доклад, представленный Управлением политики и исследований в здравоохранении (Agency for Health Care Policy and Research — AHCPR), указал на некоторые преимущества ранней ГТ в увеличении выживаемости, продемонстрированные в отдельных исследованиях, в которых ГТ проводили в качестве первичного лечения; в то же время обобщенный анализ не обнаружил значительных различий.

Андрогенная блокада экономически наиболее оправдана при ее назначении после возникновения симптомов метастатического поражения. Кокрановский обзор выделил четыре рандомизированных контролируемых исследования — VACURG I и II, исследование MRC и ECOG 7887, проведенных до внедрения скрининга на содержание ПСА. Эти исследования включали пациентов с распространенным РПЖ, которым проводили раннюю и отсроченную ГТ в качестве первичной или адъювантной после РПЭ. Согласно результатам анализа, ранняя андрогенная блокада существенно снижает риск прогрессирования заболевания и развития связанных с этим осложнений. Однако она не увеличивает опухолево-специфическую выживаемость и незначительно повышает показатели ОВ, уменьшая риск смерти на 5,5% через 10 лет наблюдения.

Проведенный недавно анализ 719 случаев на материале реестра SEER Национального института онкологии США поставил под сомнение эффективность ранней ГТ у больных со стадией N+ после РПЭ. С 2002 г. утверждение о необходимости ранней ГТ у всех больных со стадией N+ после РПЭ подвергается сомнению по нескольким причинам. Наличие микрометастазов только в одном лимфатическом узле не является равноценным массивному метастатическому поражению лимфатических узлов, отмеченному в исследовании Messing, и не всегда требует немедленной ГТ.

На основании результатов систематического обзора литературы в последних рекомендациях ASCO в отношении первичной ГТ больных андрогензависимым метастатическим рецидивным или прогрессирующим РПЖ сделан вывод о том, что в настоящее время не может быть вынесено никаких четких рекомендаций относительно времени начала ГТ при распространенном бессимптомном РПЖ, пока не будут опубликованы результаты исследований, использующих современные диагностические и биохимические анализы и стандартизованные схемы последующего наблюдения.

### **Показания к проведению гормональной терапии**

Показания к проведению ГТ представлены в табл. 2-4.

Таблица 2-4. Показания к проведению гормональной терапии

Показания ГТ	Виды и/или результаты лечения
M1 с проявлением симптомов	Облегчение симптомов и уменьшение риска развития тяжелых осложнений (таких как компрессия спинного мозга, спонтанные переломы, обструкция мочеточников, появление внекостных метастазов). Несмотря на отсутствие контролируемых рандомизированных исследований, кастрация является стандартным методом лечения и считается методом первого уровня доказательности
M1 без проявления симптомов	Ранняя кастрация позволяет предотвратить развитие симптомов и тяжелых осложнений, связанных с прогрессированием заболевания. Динамическое клиническое наблюдение служит приемлемой тактикой лечения для хорошо информированных больных, если основная цель лечения — продление жизни
N+	Ранняя кастрация увеличивает показатели безрецидивной выживаемости и ОВ. Эффективность кастрации не доказана у больных с наличием микрометастазов после выполненной расширенной лимфаденэктомии и РПЭ
M0, местно-распространенный РПЖ	Ранняя кастрация увеличивает безрецидивную выживаемость
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Местно-распространенный РПЖ после ЛТ</li> </ul>	РПЖ с высоким риском по классификации д'Амико: комбинированная и пролонгированная ГТ РПЖ с умеренным риском по классификации д'Амико. При ДЛТ в низких дозах (<75 Гр) 6-месячный курс ГТ. При ДЛТ в высоких дозах (>75 Гр) целесообразность ГТ сомнительна
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Местно-распространенный РПЖ без проявления симптомов при противопоказаниях к местному радикальному лечению</li> </ul>	Незначительное улучшение показателей ОВ при отсутствии увеличения опухолевоспецифической выживаемости
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ кратковременный курс</li> </ul>	Предотвращение развития феномена «вспышки» у больных метастатическим РПЖ, которым назначена терапия агонистами ГнРГ
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ монотерапия нестероидными антиандрогенами</li> </ul>	Предотвращение развития феномена «вспышки» у больных метастатическим РПЖ, которым назначена терапия агонистами ГнРГ. Первичная монотерапия в качестве альтернативы кастрации у больных местно-распространенным РПЖ (T3–4 и любая стадия N или любая стадия T). Не показана в качестве монотерапии при локализованном РПЖ. В комбинации с ЛТ: в настоящее время невозможно дать четкие рекомендации. В комбинации с РПЭ: не показана в качестве адъювантной терапии

### Противопоказания к применению различных методов лечения

Противопоказания к применению различных методов гормонального лечения представлены в табл. 2-5.

#### Прогноз заболевания при гормональной терапии

Выживаемость больных зависит от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли на момент постановки диагноза. При РПЖ в стадии M1 медиана ОВ составляет 28–53 мес, только 7% больных с метастатическим РПЖ при проведении ГТ живут 10 лет и более. Выживаемость также зависит от содержания ПСА при постановке диагноза, суммы баллов по Глисону, распространенности метастатического поражения и наличия костных симптомов. При местно-распространенном РПЖ медиана ОВ, как правило, превышает 10 лет.

#### Побочные эффекты, качество жизни и стоимость гормональной терапии

Многочисленные побочные эффекты длительной ГТ общеизвестны на протяжении многих лет. Некоторые из них существенно снижают качество жизни, особенно у молодых мужчин, тогда как другие связаны с осложнением серьезных возрастных заболеваний. Часто длительная ГТ показана пациентам достаточно молодого возраста, когда они физически активны и ведут половую жизнь. Качество жизни — важнейший фактор при выборе вида ГТ. Так, при отсутствии противопоказаний монотерапия нестероидными андрогенами (например, бикалутамидом) становится популярным методом, поскольку она сохраняет нормальный уровень тестостерона (или даже повышает его) и хорошо переносится пациентами.

#### Половая функция

Снижение либидо и эректильная дисфункция — общеизвестные побочные эффекты ГТ. Лечение эректильной дисфункции не является специфическим.

#### Приливы

Приливы относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ. Как правило, этот побочный эффект развивается через 3 мес после начала ГТ, сохраняется на протяжении длительного времени и существенно снижает качество жизни. Устраняют это явление при помощи гормональных препаратов и антидепрессантов. Модуляторы эстрогеновых рецепторов или эстрогены в низких дозах (например, ДЭС 0,5–1 мг/сут) снижают частоту и выраженность приливов. Однако оба вида препаратов связаны с риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Таблица 2-5. Противопоказания к различным методам лечения**

Метод лечения	Противопоказания
Билатеральная орхихэктомия	Психологическое нежелание больного подвергаться хирургической кастрации
Лечение эстрогенами	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
Монотерапия агонистами ГнРГ	Метастатический РПЖ с высоким риском развития феномена «вспышки»

Соевые фитоэстрогены эффективно используют для лечения приливов у больных раком молочной железы, однако их применение у мужчин до настоящего времени не изучали. Терапия прогестероном (например, мегэстролом, медроксипрогестероном и ципротероном) также продемонстрировала свою эффективность, приводя к облегчению симптомов у 80% больных, получавших ципротерон или хлормадинон.

#### **Другие системные побочные эффекты гормональной терапии**

Изучения требуют также другие системные побочные эффекты, которые были отмечены совсем недавно: остеопороз, ожирение и саркопения, липидные нарушения, резистентность к инсулину, метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

Андрогенная блокада увеличивает риск патологических переломов при отсутствии метастатического поражения костей, что вызвано активизацией ремоделирования кости и снижением МПКТ при длительном приеме препаратов. При этом относительный риск переломов возрастает до 45%. Это серьезное осложнение, поскольку перелом бедренной кости у мужчин связан со значительным увеличением риска смерти. Профилактикой этого осложнения служат физические нагрузки и повышенное потребление кальция.

#### **Бисфосфонаты**

Использование бисфосфонатов (таких как памидроновая, алендроновая и золендроновая кислота) повышает МПКТ бедренной кости и позвоночника до 7% в год. Стандартного режима терапии золендроновой кислотой нет. В одном исследовании рекомендуют делать инъекции 1 раз в 3 мес, в то время как в другом исследовании отмечены сопоставимые результаты при введении препарата 1 раз в год. Определение оптимальной схемы крайне важно из-за риска развития некроза нижней челюсти, который может быть связан с дозой и длительностью лечения. При выборе схемы терапии необходимо учитывать начальный уровень МПКТ. Так, при наличии остеопороза целесообразным считают введение препарата 1 раз в 3 мес, так как введения 1 раз в год в таких случаях недостаточно.

Отмечена эффективность применения бисфосфонатов при РПЖ, которая увеличивает ОВ. По результатам исследования, в котором период наблюдения составлял не менее 10 лет, в группе терапии клодроновой кислотой при РПЖ показатели ОВ были на 8% выше, чем в группе плацебо (22 и 14% соответственно). Преимущество в ОВ отмечено только у больных со стадией M1 и не выявлено при стадии M0. Эти результаты еще раз подчеркнули потенциальную эффективность препаратов, направленных на предотвращение разрушения костной ткани, и необходимость проведения долгосрочных исследований, таких как исследование Zeus, в котором применяют более современную модификацию бисфосфонатов.

#### **Деносуаб**

В 2009 г. прорывом в лечении при разрушении костной ткани стало появление деносуаба, состоящего из человеческих моноклональных антител к лиганду рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В (RANKL — от англ. Receptor



Activator of Nuclear factor Kappa B), который служит основным медиатором активации и жизнедеятельности остеокластов. В проведенном исследовании 1468 пациентов с неметастатическим РПЖ, проходящих ГТ, были рандомизированы на группу деносуиба (60 мг подкожно 1 раз в 6 мес) и группу плацебо. Основным регистрируемым показателем было изменение МПКТ поясничного отдела позвоночника через 2 года наблюдения. Применение деносуиба привело к повышению МПКТ поясничного отдела на 5,6%, тогда как в группе плацебо этот показатель снизился на 1%. Также отмечено значительное повышение МПКТ кости и шейки бедра и дистальной трети лучевой кости. В группе деносуиба зарегистрирована более низкая частота перелома позвоночника, чем в группе плацебо (1,5 и 3,9% соответственно;  $p=0,006$ ). Это преимущество отмечалось независимо от возраста (<70 или >70 лет), продолжительности и вида ГТ, начального уровня МПКТ, массы тела и ее начального индекса. Таким образом, этот препарат представляется очень перспективным для лечения при разрушении костной ткани.

### **Изменение образа жизни**

Перед началом длительной ГТ пациенту следует рекомендовать изменить образ жизни, например увеличить физические нагрузки, бросить курить, отказаться от употребления алкоголя и нормализовать индекс массы тела. До назначения длительной ГТ необходимо точно рассчитать МПКТ с использованием 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии. Начальная низкая МПКТ (показатель  $T > 2,5$ , а при наличии других факторов риска  $> 1$ ) свидетельствует о высоком риске спонтанного перелома при отсутствии метастатического поражения костей и необходимости ранней профилактической терапии бисфосфонатами.

Ожирение и саркопения — частые осложнения, которые и развиваются, как правило, уже в начале курса ГТ (в течение 1 года). Увеличение жировой массы, как правило, достигает 10%, а снижение мышечной — 3%. Оба побочных эффекта повышают риск переломов.

Липидные нарушения также являются частым осложнением, которое возникает уже на 3-м месяце терапии. Кроме того, ГТ приводит к инсулиновой резистентности.

Метаболический синдром объединяет различные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, как правило, связанных с инсулиновой резистентностью:

- окружность талии  $> 102$  см;
- содержание триглицеридов в сыворотке крови  $> 1,7$  ммоль/л;
- артериальное давление  $> 130/80$  мм рт.ст.;
- холестерин липопротеинов высокой плотности  $< 1$  ммоль/л;
- концентрация глюкозы  $> 6,1$  ммоль/л.

При длительной ГТ отмечают более высокую частоту развития метаболического синдрома по сравнению с пациентами, не получающими гормонов.

Адрогенная блокада часто провоцирует развитие сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда, по данным одного исследо-

вания, и увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний на 20% через год после начала терапии — по данным другого исследования. Недавний анализ исследования RTOG 92-02 подтвердил, что ГТ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от длительности лечения. Тем не менее данное утверждение в последующем подвергали сомнению, поскольку результаты исследований RTOG 8610, EORTC 30891 и EORTC 22863 не показали увеличения показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Как и в других случаях, для профилактики данных осложнений дают рекомендации общего характера, такие как снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, сбалансированное питание и прекращение курения.

### Качество жизни

Данных о качестве жизни при проведении ГТ недостаточно в связи с тем, что практически отсутствуют наблюдательные исследования в этом направлении. Единственным крупным рандомизированным исследованием было двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 739 больных метастатическим РПЖ, в котором сравнивали эффективность орхиэктомии в комбинации с флутамидом и орхиэктомии с плацебо. Качество жизни оценивали на протяжении первых 6 мес от начала терапии. При комбинированном лечении отмечено более низкое качество жизни, причем различие с группой орхиэктомии и плацебо было статистически значимым по двум параметрам — частоте диареи и ухудшению эмоционального состояния.

Проспективное нерандомизированное исследование, включавшее 144 больных с местно-распространенным РПЖ или биохимическим рецидивом после радикального местного лечения, показало, что в группе ранней ААТ (билатеральная орхиэктомия, терапия агонистами ГнРГ или МАБ) отмечалось более низкое общее качество жизни (повышенная усталость, эмоциональное расстройство и снижение физической активности), чем в группе отсроченной ГТ.

Прерывистая ААТ может способствовать улучшению общего качества жизни в связи с нормализацией количества тестостерона в периоды без лечения. Однако в настоящее время такие выводы неубедительны, так как в проведенных исследованиях улучшения качества жизни не отмечено или оно было незначительным.

Качество жизни при терапии агонистами ГнРГ оценивали в вышеупомянутом исследовании, в котором изучали монотерапию бикалутамидом, с использованием опросников, включающих 10 основных параметров (либидо, половую функцию, физическую активность, эмоциональное состояние, активность, социальную функцию, ограничения активности, боль, необходимость постельного режима и общее состояние здоровья). Через 12 мес наблюдения был проведен отдельный анализ случаев метастатического и неметастатического РПЖ. У больных обеих категорий при применении бикалутамида отмечено значительно более высокое качество жизни в отношении физической активности и либидо (но не половой функции), чем у пациентов, которым проводили кастрацию.

Вторичный анализ, в который вошли только пациенты с половым влечением на момент включения в исследование, установил, что в группе, в которой проводили терапию бикалутамидом (150 мг/сут), значительно большее количество пациентов сохранили половое влечение и уверенность в своей сексуальной привлекательности, чем в группе кастрации.

Данные по качеству жизни также опубликованы в предварительном отчете Vossardo и соавт. (2002), который подтверждает результаты двух более крупных исследований, описанных выше. В группе терапии бикалутамидом либидо и эректильная функция сохранялись у большего количества пациентов.

### **Стоимость различных режимов гормональной терапии**

Проведены метаанализ и обзор литературы, которые оценили экономическую целесообразность различных видов ГТ (билатеральную орхиэктомию, ДЭС, терапию агонистами ГнРГ, монотерапию нестероидными антиандрогенами и МАБ с применением нестероидных антиандрогенов).

Разработана сложная статистическая модель, в которой в качестве стандартного случая на начало лечения принят больной в возрасте 65 лет с клинически значимым локализованным рецидивным РПЖ без отдаленных метастазов и возможностью динамического наблюдения на протяжении 20 лет. Проведенный анализ показал, что для мужчин, которые согласны на такую операцию, билатеральная орхиэктомия представляется наиболее экономически целесообразным видом ААТ: она предоставляет оптимальные результаты продолжительности жизни с поправкой на качество, в то время как МАБ оказалась наиболее затратным методом, предоставляющим минимальные преимущества в выживаемости при высокой относительной стоимости. Кроме того, ААТ наиболее экономически оправдана и эффективна в отношении сохранения качества жизни, если ее начинать при появлении симптомов отдаленного метастазирования.

В итоге следует отметить, что после начала ААТ и в случае успешных результатов может быть рекомендовано назначение ИАБ с целью снижения стоимости лечения.

## **Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы**

### **Патофизиологические механизмы гормонорезистентности при раке предстательной железы**

РПЖ — гормонозависимая опухоль, и чтобы понять механизм развития гормонорезистентных форм при РПЖ, важно уяснить взаимодействие гормонов в эндокринной системе мужчины. Современные научные представления свидетельствуют о достаточной изученности патофизиологических механизмов гормонорегуляции в экспериментальной и клинической практике. Тем не менее фундаментальные механизмы, ведущие к развитию ГРПЖ, не полностью ясны. Известно, что необходимы многочисленные события для трансформации клеток в злокачественные, и хотя последовательность этих событий недостаточно исследована, установлено, что они происходят как во время транскрипции

генов, так и после нее. В наиболее тяжелом положении оказывается группа больных, у которых на фоне проводимой ГТ клинический эффект отсутствует либо бывает незначительным. При этом через короткий промежуток времени происходит прогрессирование заболевания, несмотря на адекватную ГТ. Подобное течение заболевания наблюдают, когда опухоль первично-резистентна к ГТ. Среди больных РПЖ первично-резистентные опухоли к гормонотерапии составляют 15–20%. Источником первично-резистентных опухолей в основном бывают несекреторный эпителий и некоторые формы низкодифференцированного РПЖ, изначально гормонорефрактерные. Существует мнение, что в возникновении механизма андрогеннезависимости РПЖ основная роль принадлежит возможности нейроэндокринной дифференцировки опухоли, при которой происходит разрастание клона злокачественных рецептор-негативных нейроэндокринных клеток. Это связано с высокой вариабельностью строения опухоли на клеточно-молекулярном уровне. Гистологическая неоднородность клеток РПЖ обусловлена генетической нестабильностью, приводящей к накоплению определенных генетических дефектов, которые, в свою очередь, приводят к изменению ряда свойств опухолевых клеток: скорости роста, способности к распространению, чувствительности к препаратам гормонального воздействия, химиотерапии и т.д.

РПЖ — гетерогенное заболевание. Механизмы воздействия андрогенов на клетки РПЖ недостаточно изучены, но недавние исследования дают некоторое представление о них. Известно, что андрогенная абляция способствует развитию гормоннезависимых клеток, и они постепенно замещают собой большую часть других клеток опухоли. Нарушение регуляции андрогенной функции — определяющий фактор в развитии ГРПЖ. Предполагают, что существует два основных взаимодействующих механизма развития ГРПЖ, один из которых зависит, а другой не зависит от АР.

АР-независимые механизмы могут быть связаны с нарушением процесса апоптоза в результате нарушения регуляции онкогенов. Высокие уровни экспрессии белка *Vcl-2* обнаруживают чаще по мере прогрессирования РПЖ, а предотвращение разрушения микротрубочек может способствовать развитию антиапоптотического действия *Vcl-2*. Действительно, наиболее активные методы химиотерапии в лечении ГРПЖ основаны на процессе замедления формирования микротрубочек. При ГРПЖ наиболее часто возникает мутация антионкогена *p53*. Исследования показали, что наличие сверхэкспрессии белка *Vcl-2* и гена *p53* в тканях после удаления предстательной железы коррелирует с агрессивным клиническим течением опухолевого процесса. В настоящее время проходят исследования, цель которых — изучить механизмы действия *Vcl-2*, поскольку в этот процесс могут быть также вовлечены онкоген *MDM2* и ген-супрессор *PTEN* (гомолог фосфатазы и тензина).

АР-зависимые механизмы, действующие напрямую, составляют основу патологического процесса. Предполагают, что лиганднезависимая активация АР может осуществляться путем активации тирозинкиназного патогенетического

пути (IGF-1, KGF, EGF). Эпидермальный фактор роста также является сильным митогеном стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы. Он образуется местно в больших количествах и действует как паракринный стимулятор. В AP-независимых опухолях большее значение может иметь аутокринная стимуляция, которая способна привести к нерегулируемому разрастанию клеток опухоли.

Амплификация и сверхэкспрессия AP в опухолевых тканях происходят у трети больных ГРПЖ, что может привести к гиперчувствительности AP. Мутации AP иногда приводят к нарушениям их функций. В то же время наблюдается увеличение количества андрогенов внутри клетки от конверсии *in situ*. Увеличение их количества может быть результатом увеличения числа энзимов, которые участвуют в синтезе андрогенов.

Поскольку мутации AP встречаются лишь в небольшой субпопуляции опухолевых клеток, сомнительно, чтобы они были причиной всех проявлений при AP-независимом состоянии опухоли. Возможно, мутации AP происходят под воздействием отбора со стороны антиандрогенов. Недавнее открытие возможности слияния гена TMPRSS2, который регулируется андрогенами, и семейства онкогенов EGR-ETS позволяет предположить возможность регуляции онкогенов с помощью механизмов регуляции андрогенов. В процессе слияния генов элемент андроген-регулируемого гена, который реагирует на андрогены, ассоциируется с генами, которые обычно не регулируются андрогенами, и эти гены тоже становятся андрогензависимыми. В настоящее время применение этого метода в лечении ГРПЖ рассматривают только теоретически. Даже у пациентов после кастрации в тканях, пораженных метастазами, часто обнаруживают высокое содержание андрогенов, что указывает на наличие интракринного синтеза. Возможно, высокое содержание холестерина в предстательной железе запускает определенные андрогенные механизмы.

Точного определения рецидивного РПЖ в настоящее время не существует, поэтому несколько исследовательских групп недавно опубликовали практические рекомендации по определению ГРПЖ. Для описания разновидностей РПЖ, который развивается после курса начальной абляционной ГТ, используют различные термины, включая «ГРПЖ», «андрогеннезависимый РПЖ» и «гормоннезависимый РПЖ». РПЖ, резистентный к кастрационным методам терапии, но при этом гормоночувствительный, был выделен в отдельную группу с появлением новых лекарственных препаратов, направленных непосредственно на AP (например, MDV3100) или блокирование синтеза андрогенов (например, ингибитор CYP17). Необходимо различать РПЖ, резистентный к кастрации, но чувствительный к другой ГТ, и ГРПЖ. Применение при РПЖ, резистентном к кастрации, ГТ второй линии, включая отмену антиандрогенов, эстрогены и глюкокортикоиды, нередко дает положительный результат, тогда как истинный ГРПЖ не чувствителен к любым гормональным воздействиям. Таким образом, ключевыми показателями ГРПЖ являются следующие признаки.

- Кастрационный уровень содержания тестостерона в сыворотке крови (<50 нг/дл либо <1,7 нмоль/л).
- Три последовательных повышения концентрации ПСА с интервалом не меньше 1 нед, в результате чего уровень ПСА увеличивается в 2 раза по 50% относительно надира, при уровне ПСА >2 нг/мл.
- Антиандрогены не применяют, как минимум, в течение 4 нед\*.
- Прогрессирование количества ПСА, несмотря на последующую ГТ\*\*.

Оценку результата терапии больных андрогеннезависимым РПЖ следует проводить на основании недавно опубликованных рекомендаций RECIST по оценке реакции на терапию у больных с солидными опухолями. Однако у 80–90% больных невозможно определить очаги с двумя измеряемыми показателями. Кроме того, при наличии мягкотканых образований прогноз обычно хуже, чем при наличии только костных метастазов.

Определение точного количества остеобластных костных метастазов до сих пор вызывает трудности. При выявлении количества метастазов можно использовать МРТ осевого скелета. Поскольку причину смерти больных РПЖ часто трудно определить, более достоверным показателем служит ОВ, а не опухолевоспецифическая выживаемость.

Во многих современных исследованиях концентрацию ПСА используют в качестве критерия ответа на терапию, несмотря на то, что до сих пор не существует четких рекомендаций в отношении должных показателей степени и длительности снижения уровня ПСА. Хотя ПСА-скрининг применяют для оценки эффективности лекарственных препаратов, достоверность этого метода и соответственно возможность использовать его для результатов лечения вызывает сомнения. Испытания вакцин Sipuleucel-T (Provenge) и TRICOM (Prostvac) показали высокую степень ОВ без изменений содержания ПСА и поставили под вопрос возможность использования ПСА в качестве индикатора при применении негормональных препаратов, не вызывающих патологических изменений в клетках.

Кроме того, в значениях уровня ПСА выявлен значительный разброс из-за нестационного воздействия препаратов на синтез ПСА. Данные, полученные в результате применения ПСА для индикации, необходимо использовать в совокупности с другими данными клинических исследований и при этом учитывать воздействие лекарственных препаратов, используемых при терапии, на экспрессию ПСА. Однако с помощью воспроизводимых методов исследования было доказано, что снижение концентрации ПСА >50% относительно уровня до начала терапии означает большую вероятность выживания. В ходе

\*Необходимо предварительно прекратить прием антиандрогенов либо провести вторую линию ГТ, чтобы критерии соответствовали ГРПЖ.

\*\*Прогрессирование костных очагов: прогрессирование или возникновение двух и более очагов в костях по результатам остеосцинтиграфии или в мягких тканях по результатам исследования на основании критериев изменения характера опухоли RECIST либо при увеличении диаметра метастатических лимфатических узлов >2 см.

исследований Kelly и соавт. у 110 больных с понижением содержания ПСА >50% исходного в процессе проводимой терапии медиана выживаемости составила больше 25 мес, тогда как у тех больных, у которых не было такого снижения, медиана выживаемости составила всего 8,6 мес. Согласно результатам исследований Smith и соавт., при снижении количества ПСА >50% на протяжении, по крайней мере, 8 нед среднее время выживания увеличивается и составляет 91 нед по сравнению с 38 нед у больных с меньшей степенью снижения содержания ПСА. В результате исследования TAX 327 также были отмечены улучшенные показатели выживаемости среди больных с нормальным количеством ПСА (<4 нг/мл, медиана выживаемости 33 мес) по сравнению с больными, у которых уровень ПСА был нарушен (медиана выживаемости 15,8 мес). Исследования также показали, что изменение концентрации ПСА не являлось суррогатным маркером эффективности терапии, поскольку одинаковый уровень ПСА отмечен у больных обеих групп (45%), получавших доцетаксел, а показатели выживаемости улучшились только среди пациентов, получавших доцетаксел по 3-недельной схеме. Согласно последним данным исследований TAX 327, снижение уровня ПСА >30% указывает на высокую вероятность выживаемости.

Исследования других потенциальных молекулярных маркеров для оценки эффективности терапии находятся пока в начальной стадии. К примеру, существует возможность взаимосвязи положительных результатов анализа с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и низкими показателями выживаемости, но прежде чем применять этот метод на практике, необходимо подтвердить его действенность. Другим, более интересным потенциальным маркером может служить метод с использованием количества циркулирующих клеток опухоли, который был исследован параллельно с абиратерона ацетатом<sup>9</sup>. В ряде исследований результаты применения метода определения количества циркулирующих клеток опухоли показали наличие прямой связи последнего с уровнем выживаемости, что свидетельствует о возможном появлении нового индикатора выживаемости. FDA недавно санкционировало проведение соответствующих исследований для количества циркулирующих клеток опухоли.

При лечении больных с выраженными симптомами костного поражения свидетельством эффективности терапии может служить уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома.

При поиске новых эффективных методов лечения ГРПЖ все больше исследователей используют в качестве оценки эффективности терапии субъективные параметры. Однако не следует забывать о следующих положениях.

- Цели исследований должны быть поставлены четко и служить для подтверждения существующих гипотез. Необходим отдельный отчет по изменению каждого параметра исследований.
- Показания, полученные в результате применения ПСА в качестве индикатора, следует рассматривать в совокупности с другими данными клинических исследований параметров эффективности.

- Цели, направленные на исследование возможностей улучшения качества жизни, необходимо рассматривать отдельно у больных с соответствующими симптомами.
- На практике оценка эффективности лечения должна быть основана на уменьшении выраженности симптомов, увеличении времени выживания или других предварительно намеченных показателях.  
По рекомендациям Европейской ассоциации урологов, оценкой терапевтического эффекта принято считать следующее.
- Снижение количества ПСА  $\geq 30\%$  исходного на протяжении 8 нед указывает на более благоприятный прогноз, чем при снижении уровня ПСА  $< 30\%$ .
- При ГРПЖ с неместными метастазами необходимо пользоваться критериями оценки RECIST.
- У пациентов с ярко выраженными симптомами метастатического ГРПЖ можно определить степень эффективности терапии по уменьшению выраженности симптомов.

### **Методы лечения гормонорезистентного рака предстательной железы**

Считают, что резистентность к ГТ рано или поздно развивается у любой опухоли, однако не все больные доживают до этого момента. Переход к гормонорезистентному раку клинически характеризуется нарастанием содержания ПСА и прогрессированием заболевания на фоне проводимой ГТ. В такой ситуации необходимо скорректировать проводимую гормонотерапию или перейти к следующей линии препаратов.

### **Гормональная терапия**

#### **Антиандрогенная терапия при гормонорезистентном раке предстательной железы**

Возможность развития андрогеннезависимого РПЖ свидетельствует о том, что болезнь может прогрессировать даже после кастрации. Кастрационный уровень тестостерона должен быть документально зафиксирован, так же как уровень тестостерона в сыворотке крови  $< 50$  нг/дл (1,7 нмоль/л) при первичном рецидиве после ГТ.

Продолжительное подавление андрогенов, синтезируемых яичками при кастрационно-резистентном РПЖ, оказывает минимальное общее воздействие. Однако существуют рекомендации по продолжению ААТ аналогами ГнРГ, несмотря на повышение количества ПСА, основанные на результатах исследований Маппи и соавт. В ходе этих исследований выяснилось, что у больных, не получающих терапию МАБ, показатели выживаемости намного ниже. Однако два последних исследования не подтвердили эти данные, продемонстрировав лишь незначительные преимущества по показателям выживаемости у больных, продолжавших получать аналоги ГнРГ на фоне второй и третьей линий цитотоксической терапии. Кроме того, исследования по замене тестостерона при ГРПЖ поставили под сомнение целесообразность применения аналогов ГнРГ. Оптимальным реше-



нием по замене тестостерона служит снижение темпов роста опухоли с помощью больших доз тестостерона. Недавно были опубликованы результаты, по крайней мере, двух исследований I фазы, демонстрирующих целесообразность применения этого метода. После того как были изучены результаты исследований с определением ПСА, планируют начать исследования II фазы. Однако пока нет достоверных данных о возможной перспективе, даже незначительное улучшение, которое может быть достигнуто дальнейшим блокированием андрогенов, оказывается предпочтительнее. По этой причине для таких больных целесообразным считают продление ААТ на неопределенный срок.

### **Гормонотерапия второй линии**

Для больных рецидивным раком после ААТ существует много вариантов терапии. Они включают отмену антиандрогенов, прием дополнительных антиандрогенов, замену одного антиандрогена другим, применение эстрогенов, адриенблолирующих средств и других, более современных подходов.

### **Синдром отмены антиандрогенов**

В 1993 г. Kelly и Sher продемонстрировали клиническое улучшение и снижение количества ПСА у больных, прекративших принимать флутамид на фоне прогрессирования заболевания. Открытие синдрома отмены антиандрогенов стало ключом к пониманию механизма развития андрогеннезависимости, а также к трактовке клинических исследований и лечению больных. Приблизительно у трети пациентов наблюдали улучшение состояния при отмене антиандрогенов со снижением концентрации ПСА >50% на протяжении приблизительно 4 мес. Эффект отмены антиандрогенов также был отмечен при терапии бикалутамидом и мегэстролом. Недавнее исследование SWOG 9426 показало увеличение содержания ПСА на фоне проведения комбинированной блокады андрогенов в группе из 210 больных с опухолями стадии M0 или M1. Улучшение зарегистрировано у 21% больных, хотя рентгенографического подтверждения не было. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 3 мес, причем у 19% больных (только без признаков отдаленных метастазов) время выживания без признаков прогрессирования достигало 12 мес. Среди факторов, влияющих на увеличение показателей безрецидивной выживаемости и ОВ, отмечены длительное неиспользование стероидных препаратов, низкое количество ПСА до начала терапии и отсутствие отдаленных метастазов. Такие данные были выявлены в результате исследования группы больных, получающих комбинированную блокаду андрогенов после отмены антиандрогенов. В настоящее время нет сведений об эффекте отмены после проведения второй линии ААТ.

Таким образом, отмену антиандрогенов следует рассматривать как первую линию терапии больных с рецидивом, несмотря на ограниченную эффективность (уровень достоверности 2). Характеристика синдрома отмены андрогенов приведена в табл. 2-6.

**Таблица 2-6. Частота и продолжительность ответа простатоспецифического антигена у пациентов после отмены антиандрогенов**

Антиандроген	Число пациентов	> 50% снижение ПСА, n (%)	Продолжительность, мес
Флутамид	57	16 (28)	4,0
Флутамид	82	12 (15)	3,5
Флутамид	39	11 (28)	3,7
Флутамид	21	7 (33)	3,7
Бикалутамид	17	5 (29)	5,0
Общие результаты	210	44 (21)	3 (медиана)

### Альтернативная терапия после первичной гормональной терапии

За исключением больных с некастрационным уровнем тестостерона, бывает трудно определить, в какой группе пациентов наиболее вероятны улучшения в результате применения второй линии ГТ.

#### Бикалутамид

Бикалутамид — нестероидный антиандроген, эффективность которого зависит от назначаемой дозы: чем больше доза препарата, тем существенно снижается уровень ПСА. Самая многочисленная группа пациентов с ГРПЖ, проходящих курс лечения бикалутамидом (доза 150 мг), включает 52 человека. Был зарегистрирован ярко выраженный паллиативный эффект, а ПСА-ответ, не связанный с паллиативным эффектом, отмечен у 20% пациентов. В настоящее время проходит рандомизированное исследование (TARP), основанное на связи ДГТ с АР, цель которого — сравнение эффективности терапии бикалутамидом в дозе 50 мг с дутастеридом или плацебо при ГРПЖ, протекающем без метастазов. Назначение дополнительного антиандрогена (бикалутамида или флутамида) у больных с ростом концентрации ПСА во время подавления функций половой железы вызывает снижение роста уровня ПСА только у небольшого количества пациентов.

#### Переход на альтернативную антиандрогенную терапию

В последнее время проявляется повышенный интерес к другому методу терапии — альтернативной ААТ. После прекращения полного блокирования андрогенов у 232 пациентов с прогрессирующим заболеванием (у 76% верифицирован РПЖ стадии M1b) эффект отмены антиандрогена отмечен у 31 (15,1%) больного. ГТ второй линии проводили путем назначения альтернативного нестероидного препарата (т.е. если сначала больной принимал флутамид, его заменяли на бикалутамид, и наоборот). Общее снижение уровня ПСА >50% наблюдали у 83 (35,8%) больных независимо от ранее зафиксированного эффекта отмены, оно продолжалось более 6 мес. При этом чем выше показатели ПСА на момент начала терапии второй линии, тем короче время безрецидивного выживания и тем меньше снижался уровень ПСА.

### Отмена антиандрогена с одновременным назначением кетоконазола

Надпочечники синтезируют около 10% андрогенов. Некоторые опухолевые клетки у больных андрогеннезависимым РПЖ, очевидно, обладают способностью восстанавливать андрогенную чувствительность, поскольку клиническое улучшение вызывается дальнейшим снижением уровня андрогенов после двусторонней адреналэктомии или применения препаратов, сдерживающих синтез адrenaльных стероидов. Этот механизм лежит в основе лечения с помощью кетоконазола и глюкокортикоидов, в результате которого почти у 25% больных на протяжении 4 мес наблюдают снижение концентрации ПСА. Однако назначение кетоконазола одновременно с отменой ААТ приводит к большой частоте ответа на терапию (32% больных против 11%) и более длительному снижению количества ПСА (8,6 против 5,9 мес) по сравнению с отменой антиандрогена без терапии кетоконазолом.

### Эстрогены

Исследования на животных показали, что при РПЖ обычно происходит экспрессия эстрогенных рецепторов, которые активируются после андрогенной абляции. Эксперименты *in vitro* показали, что эстрогены могут активировать мутировавшие AR, выделенные из клеток опухоли, тогда как применение больших доз эстрогенов вызывает объективные улучшения в показателях выживаемости. Причиной, возможно, является митотический блок, предотвращающий непосредственное воздействие цитотоксических препаратов на клетки в результате срабатывания апоптотического механизма. Недавно с помощью ДЭС удалось достичь снижения концентрации ПСА с 24 до 30% при ОВ 63% на протяжении 2 лет. Однако даже малые дозы ДЭС вызвали приблизительно у трети (31%) больных развитие тромбоза глубоких вен, а у 7% — инфаркт миокарда.

### Перспектива применения антиандрогенных препаратов

За последние 2 года исследований I–II фазы были разработаны новые эффективные препараты для лечения ГРПЖ, которые можно будет использовать на практике после того, как рандомизированные испытания III фазы принесут положительные результаты. Более того, они подтверждают, что гормонорезистентный рак не обязательно навсегда останется гормонорезистентным.

### MDV3100<sup>o</sup>

Первым из таких препаратов стал MDV3100<sup>o</sup> — новый антиандроген, который предотвращает попадание AR в клеточные ядра, в отличие от препаратов, используемых в настоящее время, данному процессу не препятствующих. Предполагают, что это может предотвратить экспрессию клеток опухоли. На конференции ASCO в 2009 г. был представлен отчет об исследованиях I–II фазы на основании данных о 140 пациентах с ГРПЖ. В этом исследовании по подбору доз наблюдали снижение количества ПСА >50% у пациентов, ранее не про-

<sup>o</sup> Препарат не зарегистрирован в РФ.

ходивших курс химиотерапии, и у 45% больных с химиорезистентным РПЖ, устойчивым к химиотерапии. На основании этих результатов недавно было начато исследование III фазы, включающее более 1000 пациентов с метастатическим ГРПЖ после химиотерапии, целью которого стало увеличение ОВ.

#### **Абиратерона ацетат**

Второй исследуемый препарат — ингибитор CYP17, абиратерона ацетат. Как показали результаты исследования больных ГРПЖ, этот препарат способен снизить уровень ПСА >50% у 85% пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, у 50% пациентов, предварительно прошедших курс терапии доцетакселом, и даже у 33% пациентов после предварительной терапии кетоконазолом. У 40% больных, ранее не проходивших курс химиотерапии, происходит снижение уровня ПСА >90%. В испытаниях I–II фазы наиболее многочисленная группа пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, включает 96 человек. При использовании дозы 1000 мг снижение концентрации ПСА >50% наблюдали у 67% больных, >90% — у 19%. Частичное улучшение (на основании критериев RECIST) отмечено у 37% больных. Среднее время до развития рецидива составило 1 год. Такие многообещающие результаты привели к проведению двух крупных исследований III фазы. Одно из них проходило на пациентах, устойчивых к химиотерапии (n=1158, исследование завершено), другое — на пациентах, ранее не подвергавшихся химиотерапии (n=1000, набор больных продолжается). В обоих исследованиях главная цель — улучшение показателей ОВ.

В заключение необходимо отметить, что результаты применения обоих препаратов являются предварительными, оба препарата до сих пор применяют только в клинических исследованиях. Однако улучшение, отмеченное у пациентов после приема данных препаратов в процессе исследований, позволяет предположить их большое значение в лечении больных ГРПЖ в будущем (согласно критериям RECIST и показателям ответа ПСА на проводимую терапию).

В настоящее время не существует новых рекомендаций по лечению после ГТ при условии, что новые препараты, MDV3100<sup>®</sup> и абиратерона ацетат, не будут зарегистрированы в ближайшее время после публикации результатов контролируемого рандомизированного исследования.

#### **Негормональная терапия (цитотоксические препараты)**

Существует несколько проверенных на практике методов химиотерапии для лечения метастатического ГРПЖ. Проводятся многочисленные исследования разнообразных подходов к лечению с участием всех известных биологических механизмов. Значительное улучшение медианы выживаемости (приблизительно на 2 мес) наблюдали у пациентов, проходивших курс химиотерапии с применением доцетаксела, по сравнению с теми, кто проходил терапию с применением митоксантрона и преднизолона. Во время исследований SWOG 99-16 уменьшение болевого синдрома было одинаковым в обеих

группах, хотя побочные эффекты отмечали значительно чаще у пациентов, принимающих доцетаксел, чем у тех, кто принимал митоксантрон. Результаты III фазы рандомизированных исследований химиотерапии ГРПЖ приведены в табл. 2-7.

Время назначения химиотерапии при метастатическом ГРПЖ может быть разным. Пациентам с ярко выраженными симптомами рекомендуют начинать ее немедленно. Для пациентов с отсутствием симптоматики сложно определить время назначения терапии, поэтому необходимо рассматривать каждый случай индивидуально.

Было описано несколько отрицательных прогностических факторов, например концентрация ПСА >100 нг/мл, время удвоения содержания ПСА менее 55 дней либо наличие висцеральных метастазов во внутренние органы. На основании исследований TAX 327, проводимых на группе пациентов, недавно была с большей точностью определена группа повышенного риска развития заболевания. Среди прогностических факторов отмечены метастазы во внутренние органы, боль, анемия (содержание гемоглобина <130 г/л), ухудшение результатов остеосцинтиграфии и прохождение терапии эстрамусти-

**Таблица 2-7. Изменения содержания простатоспецифического антигена, среднее время выживания до развития рецидива и уменьшение болевого синдрома в крупном рандомизированном исследовании III фазы с применением химиотерапии у больных гормонорезистентным раком предстательной железы**

Препарат	N	Снижение количества ПСА >50%, %	Снижение градации боли, %	ОВ, мес	Время до прогрессирования
Исследование TAX327					
Митоксантрон	337	32	22	16,5	—
Доцетаксел, 75 мг/м <sup>2</sup>	335	45 <sup>1</sup>	35 <sup>3</sup>	18,9 <sup>1</sup>	—
Доцетаксел, 30 мг/м <sup>2</sup>	334	48 <sup>1</sup>	31	17,4	—
SWOG 99-16					
Митоксантрон	336	50 <sup>1</sup>	—	17,52	63 мес <sup>1</sup>
Бикалутамид	338	27	—	15,6	3,2 мес
CALGB9182					
Гидрокортизон	123	38 <sup>4</sup>	—	123	23 мес
Митоксантрон/гидрокортизон	119	22	—	12,6	3,7 мес
Tannock и соавт.					
Преднизолон	81	22	12	—	43 нед <sup>1</sup>
Митоксантрон/преднизолон	80	33	29 <sup>2</sup>	—	18 нед

<sup>1</sup>p <0,000; <sup>2</sup>p=0,001; <sup>3</sup>p=0,01; <sup>4</sup>p <0,03.

ном перед началом терапии доцетакселом. Больные были распределены на три группы: низкая вероятность развития болезни (0–1 фактор), средняя (2 фактора) и высокая (3–4 фактора), в соответствии с которыми были выделены три различные медианы ОВ — 25,7; 18,7 и 12,8 мес соответственно. Кроме того, два независимых исследования показали, что содержание С-реактивного белка <8 мг/л (ОР 2,96) может указывать на возможность улучшения показателей выживаемости. Возраст сам по себе не является противопоказанием к проведению химиотерапии.

### Эстрамустин

Химиотерапевтические препараты в лечении ГРПЖ традиционно рассматривали как оказывающие небольшой эффект или же не влияющие на течение заболевания. В 1985 г. Eisenberger и соавт. провели обзор 17 рандомизированных клинических исследований, включающих 1464 пациента, пролеченных химиопрепаратами. Общая частота ответа среди этих больных составила 4,5%. Позже, в 1993 г. Yagoda и Petrylak оценили эффективность 26 исследований, проведенных за период с 1987 по 1991 г. В данном обзоре общая частота ответа составила 8,7%. Последующие исследования с новыми химиопрепаратами показали, что их применение способно повысить частоту ответа, они относительно безопасны и могут стать в дальнейшем более эффективным.

Эстрамустин — гормоноцитостатик, открытый как эстроген с алкилирующим действием, активен при РПЖ и широко исследуется в комбинации с антимикротубулиновыми агентами, включая винбластин, винорелбин, этопозид, паклитаксел и доцетаксел. Эстрамустин, имеющий небольшую алкилирующую активность, избирательно проникает в эпителиальные клетки предстательной железы и связывается с микротрубочками и ядерным матриксом. Преклинические исследования показали, что эстрамустин деполимеризует цитоплазматические микротрубочки и микрофиламенты, связывается с микротубулин-ассоциированными белками, ингибирует функции Р-гликопротеина и разрушает ядерный матрикс. В течение многих лет эстрамустин применяли в качестве монотерапии у больных РПЖ. Эффективность эстрамустина в режиме монотерапии (10–16 мг/кг в день) не превышает 8–20%. Основные побочные эффекты эстрамустина — тошнота, рвота и периферические отеки, а также есть сообщения о случаях артериальной и венозной тромбоземболии. Борьба с этими осложнениями заключается в назначении антиэметиков и профилактике побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

### Митоксантрон

Несмотря на возросший интерес и появляющиеся публикации об исследованиях в области химиотерапии ГРПЖ, основной схемой до публикации результатов международного многоцентрового исследования ТАХ327 была утвержденная FDA комбинация митоксантрона с преднизолоном. Результаты лечения ГРПЖ митоксантроном приведены в табл. 2-8.

Таблица 2-8. Комбинация митоксантрона с преднизолоном

Исследование	Режим	Количество пациентов	Паллиативный результат	Выживаемость, мес	Среднее время до прогрессии, мес	50% снижение ПСА
Tannok, 1996	Митоксантрон 12 мг/м <sup>2</sup> через 3 нед + преднизолон 10 мг/сут Преднизолон 10 мг/сут	80	Паллиативный ответ с химиотерапией (29 против 12%, p=0,01)	НД	НД	33
		81		НД	НД	22
Kantoff, 1999	Митоксантрон 14 мг/м <sup>2</sup> через 3 нед + гидрокортизон 40 мг/сут Гидрокортизон 40 мг/сут	119	Снижение силы боли с химиотерапией (p=0,03)	12,3	3,7	37,5
		123		12,6	2,3 (p=0,02)	21,5 (p=0,008)

Примечание: НД — нет данных.

В соответствии с представленными данными эта комбинация демонстрирует эффективность паллиативного лечения костной боли у больных прогрессирующим РПЖ и преимущество над монотерапией глюкокортикоидами.

Митоксантрон — цитостатический препарат, влияющий на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), т.е. ДНК-реактивный агент, синтетическое производное антрахинона. Механизм противоопухолевого действия окончательно не выяснен, однако предварительные данные указывают, что препарат встраивается между основаниями молекулы ДНК, блокируя процессы репликации и транскрипции, кроме того, митоксантрон блокирует топоизомеразу II, оказывает неспецифическое действие на клеточный цикл.

Применение митоксантрона в комбинации с глюкокортикоидами широко исследовано на основании лечения преимущественно больных с ярко выраженными симптомами опухолевых очагов в костях в результате ГРПЖ. В процессе исследования CALGB 9182 были рандомизированы на группы 244 пациента с симптомами метастатического ГРПЖ: терапия митоксантроном в комбинации с гидрокортизоном в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед либо терапия только гидрокортизоном. При этом не наблюдали изменений показателей выживаемости, концентрации ПСА или средней безрецидивной выживаемости. Однако качество жизни было значительно улучшено в группе лечения комбинацией препаратов. В другом исследовании больные с костными метастазами в результате ГРПЖ и болевым синдромом (n=161) были рандомизированы следующим образом: группа получения митоксантрона в комбинации с преднизолоном и получения только преднизолона. Уменьшение болевого синдрома оказалось более значительным в группе лечения комбинацией препаратов (29%) по сравнению с группой принимающих только преднизолон (12%, p=0,01). Более того, период временного благополучия длился дольше у больных, получавших митоксантрон

(43 против 18 нед,  $p < 0,0001$ ). При этом в содержании ПСА и среднем времени выживания не наблюдалось значительных различий. Однако качество жизни было значительно улучшено в группе комбинированного лечения.

Комбинация митоксантрона с преднизолоном продемонстрировала паллиативный эффект при проведении мультицентрового исследования фазы II. Было отмечено как улучшение качества жизни, так и снижение болей в ответ на лечение. Только у одного из 7 пациентов с измеряемым метастатическим поражением отмечалась частичная регрессия, изменений ПСА не зафиксировано. Умеренная миелосупрессия была единственным зарегистрированным побочным эффектом лечения. Проведенное позднее исследование, сравнивающее эффективность митоксантрона и преднизолона с монотерапией преднизолоном, используя как основной критерий качество жизни пациентов, показало преимущество комбинированного лечения. Продолжительность улучшения качества жизни в группе митоксантрон/преднизолон составила 11–19 нед по сравнению с 3–7 нед в группе преднизолона.

Побочные эффекты митоксантрона — нейтропения, аллергические реакции, неспецифическая неврологическая симптоматика. Из клинически существенных кардиоваскулярных эффектов иногда отмечали снижение фракции выброса левого желудочка, изменения электрокардиограммы и острую аритмию. Есть сообщения о развитии застойной сердечной недостаточности. Эти случаи хорошо купировались назначением препаратов наперстянки (дигиталиса) и/или диуретиков.

В целом комбинация митоксантрон/преднизолон демонстрирует паллиативный, симптоматический эффект, снижение концентрации ПСА более чем на 50% исходного, повышает качество жизни больных, но не увеличивает выживаемость и продолжительность жизни.

### Сурамин<sup>o</sup>

Противоопухолевая активность сурамина<sup>o</sup> при лечении ГРПЖ, вероятно, связана с подавлением связывающих факторов роста (например, TGS-бета) с их рецепторами. Недавно полученные результаты исследований возобновили интерес к возможностям применения сурамина<sup>o</sup> при лечении ГРПЖ.

### Доцетаксел

Доцетаксел относится к группе таксанов. Они представляют собой новый тип цитотоксических препаратов, чей эффект состоит в полимеризации тубулина в стабильные микротрубочки, что ведет к нарушению нормального процесса митоза. Паклитаксел — первый препарат этого класса. Он показал подтвержденную активность против клеток РПЖ. Также продемонстрирована его апоптотическая и антипролиферативная активность. Связь между стабилизацией микротрубочек и клеточной смертью, опосредованной таксанами, недостаточно ясна. Предполагают, что таксаны ведут к активации апоптоза и последующему цитотоксическому действию. Исследования показали способность таксанов к непосредственному фосфорилированию bcl-2, что демонстрирует усиление апоптоза.



Обнадеживающие результаты приносят исследования с доцетакселом. Проведенные исследования I–II и III фазы показали наиболее переносимую дозу доцетаксела 70–75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Более высокие дозы препарата (80–100 мг/м<sup>2</sup>) сопровождались выраженной гематологической токсичностью. Назначение доцетаксела в дозе 30–36 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 нед с последующим 2-недельным перерывом привело лишь к снижению гематологической токсичности, но не оказало существенного влияния на другие виды токсичности при одинаковом противоопухолевом эффекте в сравнении с 3-недельным назначением препарата. Результаты монотерапии доцетакселом приведены в табл. 2-9.

ГРПЖ относительно устойчив к лекарственным препаратам, индуцирующим апоптоз. Это отчасти связано с протоонкогеном *bcl-2*, сверхэкспрессия которого происходит у большинства пациентов с ГРПЖ (порядка 65%), что становится предопределяющим механизмом в развитии химио- и гормонорезистентности. Доцетаксел показал возможность фосфорилирования *bcl-2 in vitro* в 100 раз большую, чем паклитаксел, что наиболее выгодно отражается на пациенте при монотерапии доцетакселом.

Таксаны, по данным клинических исследований, — самый активный класс химиопрепаратов в настоящее время. Применение доцетаксела снижает концентрацию ПСА более чем на 50% у половины пациентов, при этом отмечена хорошая

**Таблица 2-9. Монотерапия доцетакселом**

Исследование	Режим	Количество пациентов	Измеряемый ответ опухоли, абс. %*	Снижение концентрации ПСА	Снижение концентрации ПСА	ОВ
				>50%, абс. %*	>80%, абс. %*	
Picus и Shultz, 1999	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед	35	7/25 (28)	16/35 (45)	7/35 (20)	20 мес
Berry, 1999	Доцетаксел 36 мг/м <sup>2</sup> каждую неделю в течение 6 нед, перерыв 2 нед	61	2/6 (33)	24/59 (41)	16/59 (27)	9,4 мес
Friedland, 1999	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед	16	1/6 (17)	6/16 (38)	НД	НД
Kubler et al., 2003	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед	19	НД	11/19 (58)	5/19 (26)	НД
Ferrero et al., 2003	Доцетаксел 40 мг/м <sup>2</sup> каждую неделю в течение 6 нед, перерыв 2 нед	73	НД	41/648 (68,3)	31/648 (51,6)	16,2 мес

\*За 100% принято не абсолютное количество больных, а лишь пациенты, у которых ответ на терапию был определен; после косой черты указано количество таких пациентов; НД — нет данных.

переносимость режима лечения. Из побочных явлений, вызываемых таксанами, следует отметить общие как для паклитаксела, так и для доцетаксела нейтропению, алопецию, желудочно-кишечную токсичность и реакции гиперчувствительности. Дозозависимая миалгия, периферическая невропатия и бессимптомная брадикардия более характерны для паклитаксела. Дерматотоксичность, включающая повышенную сухость кожи и изменения ногтей, синдром кумулятивной задержки жидкости (периферические отеки, плевральный выпот, асцит), — токсические эффекты доцетаксела. EORTC для снижения вероятности задержки жидкости рекомендует проведение 3-дневного курса премедикации глюкокортикоидами (дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки), начиная за день до введения доцетаксела.

### Полихимиотерапия

В последнее время в терапии ГРПЖ развивается тенденция к проведению комбинированной терапии. Основными комбинациями служат сочетания химиопрепаратов с гормоноцитостатиками и глюкокортикоидами.

#### Комбинации на основе эстрамустина

В обзоре 18 клинических исследований фазы II, проведенных среди больных ГРПЖ, пролеченных эстрамустином, был отмечен объективный ответ порядка 19%. Результаты проведенных *in vitro* и *in vivo* исследований показывают синергизм между эстрамустином и винбластином, этопозидом, паклитакселом, доцетакселом и др. Результаты комбинированной терапии на основе эстрамустина приведены в табл. 2-10.

**Таблица 2-10. Эстрамустин в комбинации с нетаксановыми средствами (селективная фаза II исследований эстрамустина с нетаксановыми агентами у больных гормонорезистентным раком предстательной железы)**

Исследование	Режим	Количество пациентов	50% снижение количества ПСА, абс. %*	Измеряемый ответ заболевания, абс. %*	ОВ, мес
Эстрамустин + цисплатин + эпирубицин	Veronesi, 1996	28	НД	11/28 (39)	15
Эстрамустин + этопозид	Pienta, 1994	42	22/42 (52)	9/18 (50)	10,2
Эстрамустин + винбластин	Seidman, 1992	25	13/24 (54)	2/5 (40)	НД
Эстрамустин + доксорубицин + кетоконазол + винбластин	Ellerhorst, 1997	46	31/46 (67)	12/16 (75)	19
Эстрамустин + винорелбин	Carles, 1998	25	9/24** (38)	0/5 (0)	10,5

\*За 100% принято не абсолютное количество больных, а лишь пациенты, у которых ответ на терапию был определен; после косой черты указано количество таких пациентов; \*\*65% снижение концентрации ПСА; НД — нет данных.

Представленные в табл. 1-10 данные показывают, что комбинация эстрамустина с нетаксановыми препаратами дает снижение уровня ПСА более чем у половины больных, позитивные изменения со стороны пораженных лимфатических узлов — у 39–75% больных, а также среднюю ОВ около 10,2–19 мес.

Проведенные позднее фазы II–III исследований комбинаций эстрамустина с антимикротубулиновыми агентами также показали свою активность. Данные приведены в табл. 2-11.

**Таблица 2-11. Эстрамустин в комбинации с антимикротубулиновыми химиопрепаратами (фазы II–III)**

Режим	Исследование	Количество больных	50% ответ ПСА, абс. %*	Измеряемый ответ заболевания, абс. %*
Эстрамустин + винбластин	Hudes G. et al., 1999:			
	A	95	25	20
	B	98	3	6
Эстрамустин + эпопозид	Amato R.J. et al., 1995	31	13/28 (46)	3/13 (23)
	Hudes G.R. et al., 1992	36	22/36 (61)	1/7 (14)
	Pienta K.G. et al., 1994	42	22/42 (52)	9/18 (50)
Эстрамустин + эпопозид + паклитаксел	Pienta K.G. et al., 1997	62	24/62 (39)	8/15 (53)
	Dimopoulos M.A. et al., 1997	56	30/51 (59)	15/35 (42)
	Smith D.C. et al., 1999	40	26/40 (65)	10/22 (45)

\*За 100% принято не абсолютное количество больных, а лишь пациенты, у которых ответ на терапию был определен; после косой черты указано количество таких пациентов.

Исследуется возможность применения эстрамустина в комбинации с таксанами. Так, по данным Б.П. Матвеева и Б.В. Бухаркина, схема доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + эстрамустин 300 мг/м<sup>2</sup> показала общий клинический ответ (частичная регрессия и стабилизация) у 70% больных, при этом снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев. Токсичность, как гематологическую, так и негематологическую, регистрировали с одинаковой относительно низкой частотой. Зарубежные исследования I и II фаз эстрамустина с паклитакселом либо доцетакселом также демонстрируют высокую активность у больных ГРПЖ. Данные приведены в табл. 2-12.

Действительно, таксаны представляют наиболее эффективную группу лекарственных препаратов, используемых в комбинации с эстрамустином. Данные недавних исследований демонстрируют эффективность добавления к комбинации паклитаксела и эстрамустина карбоплатина, а также есть обнадеживающие результаты полихимиотерапевтического режима с применением доцетаксела и митоксантрона.

Таблица 2-12. Химиотерапия комбинациями эстрамустина и доцетаксела

Исследование	Режим	Количество больных	50% снижение ПСА, абс. %*	Измеряемый ответ заболевания, абс. %*	ОВ, мес
Kreis, 1999	Эстрамустин 14 мг/кг в сутки внутрь + доцетаксел 40–80 мг/м <sup>2</sup> , 1-й день каждые 3 нед	17	14/17 (82)	1/6 (17)	НД
Petrylak, 2000	Эстрамустин 280 мг внутрь 3 раза/сут в 1–5-й дни + доцетаксел 70 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день каждые 3 нед	35	23/31 (74)	4/7 (57)	Не исследовали
Petrylak, 1999	Эстрамустин 280 мг внутрь 3 раза/сут в 1–5-й дни + доцетаксел 40–80 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день каждые 3 нед	34	20/32 (63)	5/18 (28)	22,8
Natale, 1999	Эстрамустин 420 мг внутрь 3 раза/сут в 1–4-й дни + доцетаксел**	18	14/18 (78)	4/6 (67)	НД
Saverese, 1999	Эстрамустин 10 мг/кг в сутки внутрь в 1–5-й дни + доцетаксел 70 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день каждые 3 нед + гидрокортизон 40 мг/сут	46	27/39 (69)	4/21 (19)	НД
Kreis W. et al., 1999	Эстрамустин 14 мг/кг в сутки внутрь + доцетаксел (40, 60, 70, 80 мг/м <sup>2</sup> ) каждые 3 нед.	17	14/17 (82)	1/6 (17%)	НД
	Рекомендовано: эстрамустин 12 мг/кг в сутки + доцетаксел 70 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед				
Sinibaldi, 2000	Эстрамустин 280 мг внутрь каждые 6 ч 5 раз + доцетаксел 70 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед	32	13/29 (45)	3/13 (23)	НД

\*За 100% принято не абсолютное количество больных, а лишь пациенты, у которых ответ на терапию был определен; после косой черты указано количество таких пациентов; \*\*доцетаксел 20–30 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день еженедельно 6 раз каждые 8 нед, затем 30–40 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день еженедельно 2 раза каждые 3 нед; НД — нет данных.

### Таксаны в полихимиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы

В настоящее время проходит несколько исследований I и II фаз, направленных на возможность дальнейшего улучшения результатов лечения. В этих исследованиях применяли комбинации таксанов и анти-bcl-2, кальцитриола (исследование приостановлено из-за внезапной токсичности), эксисулинда<sup>1</sup> и талидомида<sup>1</sup>, что приводило к снижению концентрации ПСА приблизительно в 60% случаев. Во время проведения рандомизированного исследования II фазы с целью сравнения результатов терапии только доцетакселом и доцетакселом в комплексе с талидомидом<sup>1</sup> 75 больных ГРПЖ, ранее не получавшие химиотерапию, были рандомизированы на получение доцетаксела в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 5 из каждых 6 нед либо доцетаксела в той же дозе и по той же схеме в совокупности с талидомидом<sup>1</sup> в дозе 200 мг внутрь каждый день. Снижение уровня ПСА >50% чаще отмечали в группе, получающей комбинированное лечение (53%) по сравнению с группой, получающей только доцетаксел (37%). В результате наблюдений, которые вели на протяжении 18 мес, медиана безрецидивной выживаемости и ОВ составила 5,9 мес у 68% в группе больных, принимающих доцетаксел и талидомид<sup>1</sup>, тогда как в группе больных, принимающих только доцетаксел, эти показатели составили 3,7 мес у 43%. Однако у пациентов возникали выраженные побочные эффекты: у 28% больных в группе комбинированной терапии зарегистрированы тромбоземболические осложнения, тогда как в группе принимающих только доцетаксел таких осложнений не было. Проводимое в настоящее время исследование III фазы среди пациентов с ГРПЖ подтвердило потенциальную целесообразность применения талидомида<sup>1</sup> вместо плацебо при лечении больных с неметастатическим РПЖ с безрецидивной выживаемостью 15 мес против 9,6 мес ( $p=0,0002$ ).

В настоящее время также проходят исследования по применению синтетических препаратов в комбинации с доцетакселом. Особо пристальное внимание уделяют средствам, нацеленным на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Поскольку исследования I–II фаз показали интересные результаты, сейчас проходит несколько крупных исследований III фазы (в каждом участвуют около 1000 больных) с использованием бевацизумаба (моноклональные антитела), афлиберсепта<sup>1</sup> (блокатор VEGF), сунитиниба (антирецептор VEGF) либо дазатиниба (анти-Src).

### Альтернативное лечение

Обнадёживающие результаты применения альтернативных схем лечения были получены в ходе клинических исследований II фазы, в которых применяли пегилированный доксорубин, комбинацию паклитаксела, карбоплатина и эстрамустина, комбинацию винбластина, доксорубина и радионуклидов и комбинацию доцетаксела и митоксантрона. Отсутствие репрезентативных рандомизированных исследований III фазы и данных о долговременном эффекте терапии — основные проблемы, связанные с этими исследованиями.

### **Циклофосфамид для приема внутрь**

Внутривенное применение циклофосфамида было изучено в ходе многих исследований. Однако сейчас большой интерес вызывает возможность приема циклофосфамида внутрь. Такой метод менее токсичен, чем внутривенное введение, и может оказаться более эффективным. Исследование по применению пероральных форм циклофосфамида и этопозида у 20 пациентов дало обнадеживающие результаты.

### **Цисплатин и карбоплатин**

Цисплатин и карбоплатин используют в лечении РПЖ как самостоятельные препараты. Однако исследования *in vitro* показали, что их можно применять в комбинации с этопозидом или паклитакселом при лечении опухолей других локализаций, например рака легких и яичников. Поскольку при использовании эстрамустина в комбинации с этими препаратами также наблюдают взаимоусиливающее действие, в данный момент исследуют возможность комбинированного применения этих трех препаратов на практике.

Комбинация эстрамустина, этопозида и цисплатина (или карбоплатина) эффективна при низкодифференцированном ГРПЖ. Лечение комбинацией эстрамустина, этопозида и паклитаксела также дало положительные результаты.

### **Нецитотоксичные препараты: вакцины**

Возможности применения вакцин при лечении РПЖ изучали долгое время, но достичь обнадеживающих результатов не удавалось. Недавнее крупное исследование III фазы (n=500) подтвердило результаты предыдущего исследования III фазы, которые продемонстрировали улучшение показателей ОВ, не связанные с концентрацией ПСА или временем до рецидива. В первом исследовании III фазы участвовали 127 больных ГРПЖ, которых рандомизированно распределили на группу лечения препаратом Sipuleucel-T (Provenge)\* и группу плацебо. Главная цель (увеличение времени до рецидива) не была достигнута, но значительно увеличилась ОВ (ОР 1,7), что доказало целесообразность данного подхода и привело к следующему исследованию с участием 500 больных, главной целью которого было улучшение показателей ОВ. Это исследование также показало статистически значимое улучшение (25,8 мес по сравнению с 21,7 мес, ОР 0,77; p=0,03). Это единственные положительные результаты для вакцин после результатов исследования вакцины Tricom<sup>o</sup> (Prostvac)<sup>o</sup>. Однако это позволяет утверждать, что вакцинацию при лечении рака можно будет применять в будущем, на что указывает, помимо всего прочего, хорошая переносимость препаратов (нежелательные явления III степени отсутствовали, зарегистрированы лишь незначительные нежелательные явления I и II степени).

### **Костные метастазы**

При РПЖ метастазы чаще всего образуются в костях, что становится достаточным обоснованием для исследования препаратов, способных защитить

кости от образования в них метастатических опухолей. Помимо золедроновой кислоты и деносумаба, существуют и другие перспективные препараты, действие которых направлено на эндотелин-1. Первый из этих препаратов (атразентан<sup>o</sup>) демонстрировал явное наличие биологического ответа, но клинические результаты вызывали сомнения, возможно, в результате неправильной организации исследования. Однако целесообразность применения этих препаратов была доказана, и в данный момент разрабатывают препараты блокаторы II поколения, которые уже успешно миновали II фазу исследований и проходят III фазу с участием больных ГРПЖ без метастазов (>1000 больных), с метастазами (>500 больных) и принимающих доцетаксел (>1000 больных).

### **Паллиативная химиотерапия второй линии**

Поскольку у всех больных ГРПЖ, прошедших химиотерапию на базе доцетаксела, через 6–8 мес развивался рецидив, проходит много клинических исследований, посвященных спасительной химиотерапии. По их результатам стало возможным определить наиболее приемлемые методы лечения, в их числе: прерывистая химиотерапия с использованием доцетаксела, молекулярно-направленная терапия и вторая линия терапии с использованием сатраплатина<sup>o</sup>.

В нескольких группах применяли прерывистую терапию доцетакселом у больных, продемонстрировавших положительный ответ на первую линию терапии доцетакселом. В общем снижение содержания ПСА происходит приблизительно у 60% пациентов со средним временем до рецидива около 6 мес, тогда как уровень токсичности лечения минимален и соизмерим с уровнем токсичности первой линии терапии доцетакселом. Другой подход, предложенный недавно, — молекулярно-направленная терапия, но она требует проведения дополнительных исследований с участием большего количества пациентов. Платиносодержащие схемы химиотерапии уже исследованы в группах пациентов с ГРПЖ. Хотя препарат платины сатраплатин<sup>o</sup> продемонстрировал свою эффективность в лечении ГРПЖ и в ходе клинических исследований были получены определенные положительные результаты, он не был зарегистрирован FDA в 2008 г. Многие из новых препаратов, например бевацизумаб (исследование CALB 90401), облимерсен<sup>o</sup> (исследование EORTC 30021), а также вакцина G-Vax<sup>o</sup>, проходят исследования III фазы. Однако исследование G-Vax было преждевременно остановлено из-за намного более высокого уровня смертности в исследуемой группе по сравнению с группой, получающей доцетаксел. Недавно были получены положительные результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы, проводимого для сравнения терапевтического эффекта производных таксана, кабазитаксела в совокупности с преднизолоном и митоксантрона в совокупности с преднизолоном, у 755 больных ГРПЖ, у которых случился рецидив после или во время химиотерапии с применением доцетаксела. Больные прошли максимум по 10 циклов терапии кабазитакселом (25 мг/м<sup>2</sup>) и митоксантроном (12 мг/м<sup>2</sup>). В обеих группах пациенты, помимо основного препарата, принимали 10 мг преднизолона

ежедневно на протяжении всего срока терапии. Основной целью исследования было улучшение показателей ОВ, вторичными целями — улучшение показателей времени до рецидива, результатов и безопасности лечения. У больных из группы терапии кабазитакселом наблюдали значительные улучшения показателей ОВ: 15,1 против 12,7 мес ( $p < 0,0001$ ) у больных из группы терапии митоксантроном. В группе лечения кабазитакселом также отмечены значительное увеличение времени до рецидива (2,8 против 1,4 мес;  $p < 0,0001$ ), а также объективное улучшение показателей эффективности терапии в соответствии с критериями RECIST (14,4 против 4,4%;  $p < 0,005$ ) и уровня ПСА (39,2 против 17,8%;  $p < 0,0002$ ). Связанные с лечением побочные эффекты III–IV степени по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) намного чаще проявлялись в группе терапии кабазитакселом, среди них, в частности, гематологическая (68,2 против 47,3%;  $p < 0,0002$ ) и негематологическая (57,4 против 39,8%;  $p < 0,0002$ ) токсичность.

В соответствии с положительными результатами данного рандомизированного клинического исследования III фазы (уровень достоверности 1) кабазитаксел можно применять при лечении рецидивного ГРПЖ после терапии на основе доцетаксела.

В заключение следует отметить, что, несмотря на разнообразие проводимых исследований, для постоянно растущего количества больных ГРПЖ необходимы разработка и адаптация новых стратегий, ведущей из которых остается лекарственная терапия. На основании данных проведенных исследований с применением как гормоно-, так и химиопрепаратов, а также их комбинаций в лечении ГРПЖ можно отметить следующие моменты.

- Симптоматический эффект гормональных препаратов, стабилизация заболевания на фоне их приема максимум на 2–4 мес.
- Возможность применения гормонотерапии преимущественно в комбинациях с химиопрепаратами, из которых наиболее активными в настоящее время являются таксаны, в частности доцетаксел. В последнее время вновь возрос интерес к эстрогенам как виду терапии ГРПЖ.
- Эффективность применения химиопрепаратов как в режиме монотерапии, так и в комбинации. По сравнению с режимами лечения, используемыми в 80-е и 90-е годы XX века, новые препараты выводят химиотерапию на одно из ведущих мест в лечении ГРПЖ. Эти режимы демонстрируют ответ по ПСА как основному маркеру заболевания, ответ со стороны «измеряемого заболевания» — т.е. стабилизацию или регрессию процесса по пораженным лимфатическим узлам, другим участкам метастазирования в паренхиматозные органы и мягкие ткани. Современные химические агенты увеличивают время ОВ. Следует отметить как менее существенный фактор — период до прогрессирования заболевания на фоне лечения. Это обусловлено тем, что зачастую при минимальном времени до прогрессирования происходит значительное увеличение ОВ. Важен также положительный эффект со сторо-



ны вовлеченных в патологический процесс костных тканей, что проявляется снижением накопления рентгенфармпрепарата при скинтиграфическом исследовании костей и, что самое главное для этой категории больных, — снижением градации боли. В свою очередь, данные эффекты повышают качество жизни больного, что при паллиативной направленности проводимого лечения играет немаловажную роль. В РФ в настоящее время основным методом лечения ГРПЖ остается цитотоксическая терапия.

Однако ни один из существующих режимов не показал преимущества в ОВ и продолжительности жизни больных ГРПЖ. Таким образом, поиск и разработка наиболее эффективной схемы лечения ГРПЖ остается на сегодняшний день одной из актуальных задач, стоящих перед онкологами и урологами.

## **Междисциплинарное сопровождение больных раком предстательной железы**

Несмотря на определенные успехи в своевременной диагностике РПЖ в нашей стране за последние годы, число первично выявленных больных с местно-распространенными и метастатическими формами превышает 50% (Чиссов В.И. и др., 2012).

Улучшение сложившейся ситуации невозможно без участия урологов, поскольку именно от них (как представителей общей лечебной сети), а не от онкологов зависит программа по осуществлению повсеместного внедрения исследования ПСА у мужчин определенного возраста, оценке полученных показателей и продвижению больного на дальнейшие этапы диагностики (ТРУЗИ, диагностическая пункция и др.).

До настоящего времени в ряде регионов нашей страны сложившаяся ситуация требует неперенного участия урологов в выполнении отдельных этапов лечения локализованных форм из-за недостаточно развитой службы онкоурологии или ее отсутствия.

Таким образом, участие общих урологов в выявлении РПЖ и лечении его отдельных форм в нашей сегодняшней ситуации не вызывает сомнений, особенно с учетом беспрецедентного роста количества больных, выявляемых ежегодно (Чиссов В.И. и др., 2013).

Хирургическое лечение местно-распространенных форм РПЖ прочно заняло свое место в последние годы, однако для большей части больных на этом этапе показана дистанционная лучевая терапия, проведение которой немислимо без современной техники, управляемой специалистами: радиологами и медицинскими физиками. Не в меньшей степени эти специалисты задействованы и при лечении локализованных форм методом брахитерапии.

Многочисленные побочные эффекты длительной ГТ общеизвестны на протяжении многих лет. Некоторые из них существенно снижают качество жизни, особенно у молодых мужчин, тогда как другие связаны с дополнительным развитием серьезных возрастных заболеваний.

Спектр побочных эффектов ГТ широк и включает такие нежелательные явления, как эректильная дисфункция, снижение либидо, слабость, увеличение массы тела, депрессия, остеопения и повышение риска переломов, анемия, мышечная атрофия, гинекомастия, приливы, снижение когнитивных функций, желудочно-кишечные осложнения, метаболические и психоэмоциональные нарушения, что приводит к необходимости привлекать к решению этих проблем врачей соматических специальностей. Частота тех или иных проявлений токсичности значительно колеблется и зависит от вида применяемой ГТ.

Часто длительная ГТ показана пациентам достаточно молодого возраста, когда они физически активны и ведут половую жизнь. Эректильная дисфункция и снижение либидо отмечают в 50–100% случаев проведения ГТ. Они обусловлены кастрационным или резко сниженным содержанием тестостерона при использовании хирургической или медикаментозной кастрации, эстрогенов, а также стероидных антиандрогенов. Для коррекции данных нарушений необходимо сопровождение больного опытным урологом, андрологом. Для снижения степени эректильной дисфункции у хорошо информированных больных с местно-распространенной формой рака возможны замена кастрационной терапии на монотерапию бикалутамидом (150 мг), курсовые назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5, а также интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов. В качестве симптоматического лечения применяют вакуумные эректоры. При безуспешности консервативных мероприятий по настоянию больного возможно проведение оперативного пособия в объеме эндофаллопротезирования.

Андрогенная депривация приводит к нарушениям регуляции не только половых стероидов, так как затрагивает и другие системы гормональной секреции, в связи с чем при ведении такого пациента необходимо участие эндокринолога. Решение о возможности применения эстрогенов и гестагенов для коррекции побочных эффектов андрогенной депривации, наблюдение за массой тела и объемом талии пациента в связи с увеличением риска ожирения, углеводным обменом в связи с увеличением риска развития сахарного диабета, костной плотностью из-за увеличения риска развития остеопороза и профилактика других осложнений терапии необходимо осуществлять при непосредственном участии эндокринолога.

Приливы встречаются у 55–80% пациентов, подвергнутых андрогенной депривации, и обусловлены гипоталамическими нарушениями, вызванными снижением концентрации тестостерона, которые приводят к повышению высвобождения катехоламинов и нарушению терморегуляции. Как правило, данный побочный эффект развивается через 3 мес после начала ГТ и сохраняется на протяжении всего периода ее проведения. С целью купирования приливов эндокринологи применяют модуляторы эстрогеновых рецепторов, эстрогены (диэтилstilбэстрол 0,5–1 мг/сут), фитоэстрогены, выделенные из сои, прогестины (мегэстрол, медроксипрогестерон), а также антидепрессанты (венлафаксин). Применение антидепрессантов также может давать по-

ложительные результаты. Так, венлафаксин (неспецифический селективный ингибитор обратного поглощения норадреналина и серотонина) показал свою эффективность у больных раком молочной железы, в то время как селективный ингибитор обратного поглощения серотонина более эффективен у мужчин с РПЖ. В недавнем рандомизированном исследовании (n=919) сравнивали эффективность трех препаратов: венлафаксина (75 мг/сут), медроксипрогестерона (20 мг/сут) и ципротерона (100 мг/сут). После 6-месячного курса ГнРГ выраженные приливы отмечали только у 311 пациентов, которых затем рандомизировали на три группы. Венлафаксин был значительно менее эффективным по сравнению с гормональными препаратами, которые показали равную эффективность. Также проводили испытания других препаратов (таких как клонидин) и даже акупунктуры. С учетом проявления эффекта плацебо у 30% пациентов немногие препараты подтвердили свою эффективность при лечении приливов у пациентов с РПЖ. Однако оба препарата связаны с риском сердечно-сосудистых осложнений.

Гинекомастию регистрируют у 5–65% пациентов, подвергнутых андрогенной абляции, она обусловлена увеличением соотношения эстрогены/тестостерон. Гинекомастия чаще всего встречается при проведении терапии эстрогенами и нестероидными антиандрогенами. Для решения этой проблемы привлекают лучевых терапевтов, маммологов, хирургов. В качестве меры предупреждения данного осложнения в некоторых клиниках используют профилактическое облучение грудных желез, которое больные обычно хорошо переносят. Назначение тамоксифена позволяет предотвратить гинекомастию в двух третях наблюдений. В тяжелых случаях при безуспешности консервативных мероприятий возможно выполнение мастэктомии.

Длительное применение гормонотерапии приводит к развитию остеопении и остеопороза. В течение первых 2 лет после начала кастрационной терапии минеральная плотность костей снижается на 6–10%, далее — на 1–2% в год. Остеопению регистрируют у 46%, остеопороз — у 20% больных раком простаты, подвергнутых андрогенной абляции. Частота переломов, обусловленных остеопорозом, в течение 9 лет терапии достигает 50%. Через 12 мес после начала лечения бессимптомные переломы позвоночника регистрируют у 50% больных. С целью профилактики данного осложнения возможно применение интермиттирующего режима лечения, назначение препаратов кальция (1500 мг/сут), витамина D (600 ЕД/сут), а также бисфосфонатов.

Согласно опубликованным в 2012 г. результатам рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, назначение деносумаба (полностью человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду, обеспечивает сохранение минеральной плотности кости) в дозе 120 мг каждые 4 нед больным кастрат-резистентным раком предстательной железы без метастазов в кости привело к значительному увеличению продолжительности жизни в группе деносумаба с медианой 4,2 мес по сравнению с плацебо (29,5 против 25,2 мес соответственно; ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98; p=0,028).

Также деносуаб значительно отсрочил время появления первого метастаза: 33,2 мес (95% ДИ 29,5–38,0) против 29,5 мес (95% ДИ 22,4–33,1); ОР 0,84 (95% ДИ 0,71–0,98;  $p=0,032$ ). ОВ в группах не различалась: 43,9 мес в группе деносуаба против 44,8 мес в группе плацебо.

Гормональная терапия приводит к нарушениям липидного обмена (снижение уровня липопротеинов высокой плотности и триглицеридов) и снижению чувствительности к инсулину, что в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией представляет так называемый метаболический синдром, часто наблюдаемый при длительной андрогенной абляции. Неотвратимым является увеличение массы тела больного. Тем не менее пациент должен регулярно посещать практическую школу по снижению массы тела, проводимую эндокринологами.

В ряде случаев при желудочно-кишечной токсичности необходимо участие гастроэнтеролога. В 1–3% наблюдений регистрируют клинически значимую гепатотоксичность, обусловленную цитотоксическим действием стероидных (ципротерон) или нестероидных (флутамид) антиандрогенов на гепатоциты. Основными методами, направленными на профилактику данного осложнения, служат выявление болезней печени и мониторинг концентрации печеночных ферментов. Повышение активности печеночных трансаминаз нередко заставляет онколога менять ААТ и назначать длительный курс терапии гепатопротекторами. На фоне уже существующего хронического гепатита и гормонотерапии усугубляется течение варикозной болезни пищевода, которая может осложняться кровотечением и риском смерти больного.

При ААТ часто возникают хроническая диарея и метеоризм, требующие также консультативной помощи гастроэнтеролога.

Андрогенная блокада часто провоцирует развитие сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда, по данным одного исследования, и увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний на 20% через год после начала терапии, по данным другого исследования. Недавний анализ исследования RTOG 92-02 подтвердил, что ГТ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, разрыв аневризмы аорты, кровотечение из вен пищевода) независимо от длительности лечения. Тем не менее данное утверждение в последующем подвергалось сомнению, поскольку результаты исследований RTOG 8610, EORTC 3089 и EORTC 22863 не показали увеличения показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако все эти больные нуждаются в постоянном наблюдении со стороны кардиолога. По некоторым данным, курс ГТ на протяжении 6 мес и даже менее связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, но в настоящее время не доказано, что ГТ повышает риск смерти от этих осложнений.

Не подлежит сомнению важность профилактических мероприятий по кардиотропной терапии: предупреждение прогрессирования ишемической болезни сердца, тромбоэмболических и кардиоваскулярных осложнений.

У пациентов с РПЖ установлена высокая степень взаимосвязи выраженности психических расстройств с личностно-психологическими особенностями пациентов, показателями качества жизни, возрастом, социальным статусом, сопутствующими заболеваниями. Больные РПЖ отличаются значительной частотой психических расстройств пограничного уровня. Тревожные психические расстройства преобладают над депрессивными. На фоне онкологического заболевания происходит формирование тревожной личности. Пациенты с РПЖ нуждаются в консультативной и, в ряде случаев, лечебной помощи психиатров.

Таким образом, для профилактики и лечения осложнений, возникающих в процессе ГТ РПЖ, возникает необходимость привлечения специалистов неонкологического профиля: андрологов, эндокринологов, специалистов по снижению массы тела, кардиологов, травматологов-ортопедов, хирургов, психиатров, что и определяет сложную терапевтическую сопроводительную модель лечения больных РПЖ.

Практически у каждого больного, получающего ГТ, в среднем через 18–24 мес развивается кастрационная рефрактерность. Длительное время эти больные могли рассчитывать только на симптоматическое лечение, однако появление таксанов открыло новую главу в лечении РПЖ, и доцетаксел уже на протяжении 10 лет служит «золотым стандартом» первой линии химиотерапии.

В нашей стране чуть более года назад зарегистрировано еще два препарата (гормональный — абиратерона ацетат, также цитотоксический — кабазитаксел) с клинически доказанным дополнительным эффектом в отношении продолжительности жизни больных РПЖ после регистрации рефрактерности к кастрационной терапии и доцетакселу.

Проведение лекарственной терапии немыслимо без участия специалиста-химиотерапевта, поскольку каждый из этих препаратов требует точного представления о показаниях к его применению, особенностях профилактики и лечения токсических осложнений, своевременного перехода от одного варианта к другому.

Таким образом, для своевременной диагностики и адекватного лечения всех клинических форм РПЖ на различных этапах должны участвовать урологи, лучевые диагносты, морфологи, онкоурологи, лучевые терапевты и медицинские физики, химиотерапевты и врачи-специалисты по лечению возникающих осложнений у большей части больных (терапевты общего профиля, кардиологи, эндокринологи, андрологи, психологи и др.).

Только мультидисциплинарный подход может обеспечить максимальную продолжительность и достойное качество жизни больных РПЖ.

## Список литературы

- Бирюков В.А., Свиридова Т.В., Карякин О.Б. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы с применением доцетаксела и митоксантрона в комбинации с преднизолоном // *Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний»*. — Обнинск, 2003. — С. 56.
- Дудиченко А.С. Современные направления гормонотерапии при раке предстательной железы // *Онкология*. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 110–112.
- Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. — 260 с.
- Казанцева М.В., Тесленко Л.Г., Цокур И.В., Бондарева И.С. Распространенность злокачественных новообразований в Краснодарском крае (2006–2010 годы). Информационно-аналитические материалы, издание № 11. — Краснодар, 2011. — С. 147–160.
- Карякин О.Б., Свиридова Т.В. Распространенный рак предстательной железы: результаты лечения различными методами / Пленум Правления Российского общества урологов. — М.: 1999. — С. 67.
- Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы / *Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)»*. — 2004. — С. 28–31.
- Медведев В.Л. Гормонорезистентный эпителиальный рак предстательной железы // *Урология*. — 2001. — № 4. — С. 29–33.
- Медведев В.Л. Сравнительный анализ открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии в лечении локального рака предстательной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — С. 50.
- Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы: роль эстрациты // *Современная онкология*. — 2004. — Т. 6. — № 3. — С. 116–121.
- Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Монотерапия касодексом в дозе 150 мг -- новый метод гормонотерапии распространенных форм рака предстательной железы // *Урология*. — 2002. — № 5. — С. 23–26.
- Свиридов П.В., Цыб А.Ф., Карякин О.Б. и др. Брахитерапия предстательной железы у больных с высоким риском прогрессирования / *Материалы III Конгресса Российского общества онкоурологов*. — М.: 2008. — С. 68.
- Харченко В.П., Гафанов Р.А., Каприн А.Д., Костин А.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы. Возможности лечения // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2001. — № 4. — 8–12.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. — 289 с.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. — Москва, 2012. — 240 с.
- Abdel-Wahab M., Reis I.M., Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer — a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008 Sep. — Vol. 71. — Suppl. 1. — P. 58–68.
- Amin M., Boccon-Gibod L., Egevad L. et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005 May. — Suppl. 216. — P. 20–33.
- Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer // *BJU Int.* — 2003 Mar. — Vol. 91. — Suppl. 5. — P. 455–461.
- Ansari J., Hussain S.A., Zarkar A. et al. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 15, abstract #16016.
- Armstrong A.J., Halabi S., Tannock I.F. et al. Development of risk groups in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) to facilitate the identification of active chemotherapy regimens // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 15, abstract #5137.
- Attard G., Cooper C.S., de Bono J.S. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? // *Cancer Cell.* — 2009 Dec 8. — Vol. 16. — Suppl. 6. — P. 458–462.
- Bagshaw M.A., Cox R.S., Ray G.R. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University // *NCI Monogr.* — 1988. — Vol. 7. — P. 47–60.
- Bauer J.J., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer // *J. Urol.* — 1996 Oct. — Vol. 156. — Suppl. 4. — P. 1511–1516.

- Bayoumi A.M., Brown A.D., Garber A.M. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000 Nov. — Vol. 92. — Suppl. 21. — P. 1731–1739.
- Beckendorf V., Guerif S., Le Prise E. et al. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004 Nov. — Vol. 60. — Suppl. 4. — P. 1056–1065.
- Beer T.M., Garzotto M., Henner W.D. et al. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 91. — Suppl. 8. — P. 1425–1427.
- Beheshti M., Vali R., Langsteger W. [18F]Fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2007 Aug. — Vol. 34. — Suppl. 8. — P. 1316–1317.
- Boccon-Gibod L., Fournier G., Bottet P. et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — Suppl. 4. — P. 391–395.
- Boccon-Gibod L., Hammerer P., Madersbacher S. et al. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer // *BJU Int.* — 2007 Oct. — Vol. 100. — Suppl. 4. — P. 738–743.
- Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial // *Lancet.* — 2002 Jul. — Vol. 360. — Suppl. 9327. — P. 103–106.
- Bolla M., Collette L., Van Tienhoven G. et al. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study // *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 72. — Suppl. 1. — P. 30–31.
- Bolla M., de Reijke T.M., van Tienhoven G. et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2009 Jun. — Vol. 360. — Suppl. 24. — P. 2516–2527.
- Bouchelouche K., Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging // *Curr. Opin. Oncol.* — 2008 May. — Vol. 20. — Suppl. 3. — P. 321–326
- Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed) // *NCI Monogr.* — 1988. — Vol. 7. — P. 3–6.
- Custovic Z., Kraus O., Tomaskovic I., Tarle M. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27. — Suppl. 4. — P. 2817–2821.
- D'Amico A., Renshaw A.A., Loffredo M., Kantoff P.W. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2008 Jan. — Vol. 299. — Suppl. 3. — P. 289–295.
- Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2007 Jun. — Vol. 8. — Suppl. 6. — P. 475–487.
- DeLaere K.P., van Thillo E.L. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma // *Seminol Oncol.* — 1991 Oct. — Vol. 18. — Suppl. 6. — P. 13–18.
- Desmond A.D., Arnold A.J., Hastie K.J. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications // *Br. J. Urol.* — 1988 Feb. — Vol. 61. — Suppl. 2. — P. 143–145.
- Di Silverio F., Sciarra A., Gentile V. Etoricoxib and intermittent androgen deprivation therapy in patients with biochemical progression after radical prostatectomy // *Urology.* — 2008 May. — Vol. 71. — Suppl. 5. — P. 947–951.
- Djavan B., Eckersberger E., Finkelsteine J. et al. Oncologic, functional and cost analysis of open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy // *Eur. Urol. Suppl.* 2010. — Vol. 9. — Suppl. 3. — P. 371–378.
- Dutka J., Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures to bone metastases // *Ortop. Traumatol. Rehabil.* — 2003 Jun. — Vol. 5. — Suppl. 3. — P. 276–283.
- Dy S.M., Asch S.M., Naeim A. et al. Evidence-based standards for cancer pain management // *J. Clin. Oncol.* — 2008 Aug. — Vol. 26. — Suppl. 23. — P. 3879–3885.
- Even-Sapir E., Metser U., Mishani E. et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, singleand multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET/CT // *J. Nucl. Med.* — 2006 Feb. — Vol. 47. — Suppl. 2. — P. 287–297.
- Farrugia D., Ansell W., Singh M. et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy // *BJU Int.* — 2000 Jun. — Vol. 85. — Suppl. 9. — P. 1069–1073.
- Figg W.D., Hussain M.H., Gulley J.L. et al. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation // *J. Urol.* — 2009 Mar. — Vol. 181. — Suppl. 3. — P. 1104–1113, discussion 1113.

Fourcade R.O., Benedict A., Black L.K. et al. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK // *BJU Int.* — 2010. — Vol. 105. — Suppl. 1. — P. 49–56

Fowler F.J., Barry M.J., Lu-Yao G. et al. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas // *J. Clin. Oncol.* — 1996 Aug. — Vol. 14. — Suppl. 8. — P. 2258–2265.

Frankel B.M., Jones T., Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation // *Neurosurgery.* — 2007 Sep. — Vol. 61. — Suppl. 3. — P. 531–537, discussion 537–538.

Freedland S.J., Csathy G.S., Dorey F., Aronson W.J. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score // *J. Urol.* — 2002 Feb. — Vol. 167. — Suppl. 1. — P. 516–520.

Fuchsjager M., Shukla-Dave A., Akin O. et al. Prostate cancer imaging // *Acta Radiol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 107–120.

Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging // *J. Urol.* — 1974 Jan. — Vol. 111. — Suppl. 1. — P. 58–64.

Greenberg D., Earle C., Fang C.H. et al. When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analyses in oncology // *Natl. Cancer Inst.* — 2010. — Vol. 102. — Suppl. 2. — P. 82–88.

Haldar S., Basu A., Croce C. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity // *Canc. Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 229–233.

Harris K.A., Reese D.M. Treatment options in hormone-refractory prostate cancer: current and future approaches // *Drugs.* — 2001. — Vol. 61. — P. 2177–2192.

Hartsell W.F., Scott C.B., Bruner D.W. et al. Randomized trial of short versus long course radiotherapy for palliation of painful bone metastases // *Natl. Cancer Inst.* — 2005 Jun. — Vol. 97. — Suppl. 11. — P. 798–804.

Hedlund P.O., Ala-Opas M., Brekkan E. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer — Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5 // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2002. — Vol. 36. — Suppl. 6. — P. 405–413.

Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5 // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2008. — Vol. 42. — Suppl. 3. — P. 220–229.

Heesakkers R.A., Futterer J.J., Hovels A.M. et al. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2\*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience // *Radiology.* — 2006 May. — Vol. 239. — Suppl. 2. — P. 481–487.

Heijmink S.W., Futterer J.J., Hambroek T. et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T — comparison of image quality, localization, and staging performance // *Radiology.* — 2007. — Vol. 244. — Suppl. 1. — P. 184–195.

Hovels A.M., Heesakkers R.A.M., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis // *Clinical Radiology.* — 2008. — Vol. 63. — P. 387–395.

Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2008 May 20. — Vol. 26. — Suppl. 15. — P. 2497–2504.

Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer — by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? // *BJU Int.* — 2006 Nov. — Vol. 98. — Suppl. 5. — P. 982–985.

Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // *J. Urol.* — 2002 Jul. — Vol. 168. — Suppl. 1. — P. 9–12.

Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate // *J. Urol.* — 2002 Feb. — Vol. 167. — Suppl. 2. — P. 948–951, discussion 952.

Huggins C., Stevens R.E.Jr., Hodges C.V. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland // *Arch. Surg.* — 1941. — Vol. 43. — P. 209–223.

Husarik D.B., Miralbell R., Dubs M. et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2008 Feb. — Vol. 35. — Suppl. 2. — P. 253–263.

Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2011. — Vol. 61. — P. 69–90.



- Joon D.L., Hasegawa M., Sikes C. et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997 Jul. — Vol. 38. — Suppl. 5. — P. 1071–1077.
- Klotz L., McNeill I., Fleshner N. A phase 1–2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma // *J. Urol.* — 1999 Jan. — Vol. 161. — Suppl. 1. — P. 169–172.
- Kolvenbag G.J., Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer // *Prostate.* — 1999 Apr. — Vol. 39. — Suppl. 1. — P. 47–53.
- Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L. et al. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008 Jan. — Vol. 70. — Suppl. 1. — P. 67–74.
- Kupelian P., Kuban D., Thames H. et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005 Feb. — Vol. 61. — Suppl. 2. — P. 415–419.
- Laplanche A., Beuzeboc P., Lumbroso J. et al. A phase II trial of docetaxel and samarium in patients with bone metastases from castrationrefractory prostate cancer (CRPC). Abstract // *J. Clin. Oncol.* — 2007 Jun. — Vol. 25. — P. 18. — #5122.
- Leibel S.A., Fuks Z., Zelefsky M.J., Whitmore W.F.Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994 Jan. — Vol. 28. — Suppl. 1. — P. 7–16.
- Leibel S.A., Zelefsky M.J., Kutcher G.J. et al. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate // *Semin. Oncol.* — 1994 Oct. — Vol. 21. — Suppl. 5. — P. 580–597.
- Liebrass R.H., Pollack A., Lankford S.P. et al. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome // *Cancer.* — 1999 Apr. — Vol. 85. — Suppl. 7. — P. 1577–1585.
- Liepe K., Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases // *Nucl. Med. Commun.* — 2007 Aug. — Vol. 28. — Suppl. 8. — P. 623–630.
- Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer // *Br. J. Urol.* — 1987 Feb. — Vol. 59. — Suppl. 2. — P. 156–158.
- Marco R.A., Sheth D.S., Boland P.J. et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2000 May. — Vol. 82. — Suppl. 5. — P. 642–651.
- Mason M., Warde P., Sydes M. et al. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study // *Clin. Oncol. (R. Coll Radiol.)*. — 2005 Jun. — Vol. 17. — Suppl. 4. — P. 217–218.
- Masterson T.A., Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer // *MAGMA.* — 2008 Nov. — Vol. 21. — Suppl. 6. — P. 371–377.
- McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer // *BJU Int.* — 2006 Feb. — Vol. 97. — Suppl. 2. — P. 247–254.
- McLeod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions // *Urology.* — 2003 Feb. — Vol. 61. — Suppl. 1. — P. 3–7.
- Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial // *Br. J. Urol.* — 1997 Feb. — Vol. 79. — Suppl. 2. — P. 235–246.
- Mitterberger M., Pinggera G.M., Pallwein L. et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer // *BJU Int.* — 2007 Jul. — Vol. 100. — Suppl. 1. — P. 47–50.
- Moffat L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1990. — Vol. 18. — Suppl. 3. — P. 26–27.
- Morote J., Encabo G., de Torres I.M. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2000 Aug. — Vol. 38. — Suppl. 2. — P. 225–229.
- Morris M.J., Pandit-Taskar N., Stephenson R.D. et al. Phase 1 study of docetaxel (Tax) and 153Sm repetitively administered for castrate metastatic prostate cancer (CMPC). Abstract // *J. Clin. Oncol.* — 2008 May. — Vol. 26. — P. 15. — #5001.

Mullerad M., Hricak H., Kuroiwa K. et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer // *J. Urol.* — 2005 Dec. — Vol. 174. — Suppl. 6. — P. 2158–2163.

Narayana A.S., Loening S.A., Culp D.A. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate // *Br. J. Urol.* — 1981 Apr. — Vol. 53. — Suppl. 2. — P. 152–153.

Nilsson S., Franzen L., Tyrell c. et al. Radium-223 in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC): Results from a randomized, placebo-controlled, phase II study. Abstract // *J. Clin. Oncol.* — 2007 Jun. — Vol. 25. — P. 18. — #5071.

Oh W.K., Kanthoff P.W., Weinberg V. et al. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPEs and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer // *Clin. Oncol.* — 2004 Sep. — Vol. 22. — Suppl. 18. — P. 3705–3712.

Ohlmann C., Ozgur E., Wille S. et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy // *Eur. Urol.* — Suppl 2006. — Vol. 5. — Suppl. 2. — P. 93. — Abstract #289.

Osoba D., Tannock I.F., Ernst S.D. et al. Health related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1654–1663.

Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000: the global picture // *Eur. J. Cancer.* — 2001 Oct. — Vol. 37. — Suppl. 8. — P. 4–66.

Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium // *Urology.* — 2001 Dec. — Vol. 58. — Suppl. 6. — P. 843–848.

Pavone Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group // *J. Urol.* — 1986 Sep. — Vol. 136. — Suppl. 3. — P. 624–631.

Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. — SIU 23rd Congress, 1994. — P. 354.

Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy // *J. Clin. Oncol.* — 2006 May. — Vol. 24. — Suppl. 13. — P. 1990–1996.

Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.D. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *New Engl. J. Med.* — 2004 Oct. — Vol. 351. — Suppl. 15. — P. 1513–1520.

Piccatt M.J., Klijn J., Paridaens R. et al. Steroids to reduce the severity and delay the onset of docetaxel induced fluid retention // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31A. — Suppl. 5. — P. 575. — Abstract 347.

Pienta K.J., Lehr J.E. Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide: Evidence for interaction at the nuclear matrix // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 149. — P. 1622–1625.

Pilepich M.V., Winter K., Lawton C. et al. Phase trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31 // *Proc. Am. Society Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — Abstract #1530.

Rinnab L., Blumstein N.M., Mottaghy F.M. et al. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer // *BJU Int.* — 2007 Jun. — Vol. 99. — Suppl. 6. — P. 1421–1426.

Roach M., Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610 // *J. Clin. Oncol.* — 2008 Feb. — Vol. 26. — Suppl. 4. — P. 585–591.

Rosenbaum E., Wygoda M., Gips M. et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO 2000* // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 349. — P. 1372.

Roumeguere T., Bollens R., Vander Bossche M. et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches // *World J. Urol.* 2003. — Vol. 20. — Suppl. 6. — P. 360–366.

Ruijter E., van de Kaa C., Miller G. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma // *Endocr. Rev.* — 1999 Feb. — Vol. 20. — Suppl. 1. — P. 22–45.

Sala E., Akin O., Moskowitz C.S. et al. Endorectal MRI in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis // *Radiology.* — 2006. — Vol. 238. — Suppl. 3. — P. 929–937.

Sala E., Akin O., Moskowitz C.S. et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis // *Radiology*. — 2006. — Vol. 238. — Suppl. 3. — P. 929-937.

Saliken J.C., Gray R.R., Donnelly B.J. et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer // *Can. Assoc. Radiol. J.* — 2000 Apr. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 114-120.

Sauvain J.L., Palascak P., Bourscheid D. et al. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2003 Jul. — Vol. 44. — Suppl. 1. — P. 21-30, discussion 30-31.

Schally A.V. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis // *Peptides*. — 1999. — Vol. 20. — Suppl. 10. — P. 1247-1262.

Schiavina R., Scattoni V., Castellucci P. et al. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymphnode staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms // *Eur. Urol.* — 2008 Aug. — Vol. 54. — Suppl. 2. — P. 392-401.

Scholz M.C., Jennrich R.I., Strum S.B. et al. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period // *J. Urol.* — 2006 May. — Vol. 175. — Suppl. 5. — P. 1673-1678.

Shelley M.D., Kumar S., Wilt T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma // *Cancer Treat Rev.* — 2009 Feb. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. 9-17.

Smith J.A.Jr., Scardino P.T., Resnick M.I. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial // *J. Urol.* — 1997 Mar. — Vol. 157. — Suppl. 3. — P. 902-906.

Sobin L.H., Gospodariwicz M., Wittekind C. et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. — Wiley-Blackwell, 2009. — P. 243-248.

Thorpe S.C., Azmatullah S., Fellows G.J. et al. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 29. — Suppl. 1. — P. 47-54.

Tyrrell C.J., Denis L., Newling D.W.W. et al. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33. — Suppl. 1. — P. 39-53.

Vallett B.S. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy // *Delaware Med. J.* — 1944. — Vol. 16. — P. 19-20.

Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009 Aug. — Vol. 74. — Suppl. 5. — P. 1405-1418.

Wang L., Hricak H., Kattan M.W. et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MRI to the Kattan Nomogram // *Radiology*. — 2007. — Vol. 242. — Suppl. 1. — P. 182-188.

Wang L., Hricak H., Kattan M.W. et al. Prediction of organ confined prostate cancer: incremental value of MRI and MRI spectroscopic imaging to staging nomograms // *Radiology*. — 2006. — Vol. 238. — Suppl. 2. — P. 597-603.

Wang Y., Gupta S., Hua V. et al. Prolongation of off-cycle interval by finasteride is not associated with survival improvement in intermittent androgen deprivation therapy in LNCaP tumor model // *Prostate*. — 2010 Feb 1. — Vol. 70. — Suppl. 2. — P. 147-154.

Weckermann D., Dorn R., Holl G. et al. Limitations of radioguided surgery in highrisk prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2007 Jun. — Vol. 51. — Suppl. 6. — P. 1549-1556.

Weckermann D., Dorn R., Trefz M. et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients // *J. Urol.* — 2007 Mar. — Vol. 177. — Suppl. 3. — P. 916-920.

Zakian K.L., Sircar K., Hricak H. et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy // *Radiology*. — 2005. — Vol. 234. — Suppl. 3. — P. 804-814.

Zalesky M., Urban M., Smerhovsk Z. et al. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer // *Int. J. Urol.* — 2008. — Vol. 15. — Suppl. 1. — P. 68-75, discussion 75.

Zelesky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998 Jun. — Vol. 41. — Suppl. 3. — P. 491-500.

Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M. et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008 Mar. — Vol. 70. — Suppl. 4. — P. 1124–1129.

Zietman A.L., DeSilvio M., Slater J.D. et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial // *JAMA.* — 2005 Sep. — Vol. 294. — Suppl. 10. — P. 1233–1239.

Zietman A.L., Prince E.A., Nakfoor B.M., Park J.J. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997 Jul. — Vol. 38. — Suppl. 5. — P. 1067–1070.

# Глава 3

## Рак почки

Ю.Г. Аляев

### Эпидемиология и этиология

Рак почки, или почечно-клеточный рак (ПКР), — наиболее распространенное солидное новообразование почек, на него приходится около 90% всех злокачественных опухолей этого органа. Заболеваемость среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женщин. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–70 лет.

ПКР составляет 2–3% всех эпителиальных опухолей. Отмечен ежегодный прирост частоты возникновения рака почки как во всем мире, так и в России. Ежегодно в Европейском союзе фиксируют приблизительно 65 000 новых случаев рака почки и 26 000 смертей, связанных с этим типом рака.

За последнее десятилетие успехи молекулярной биологии привели к разделению ПКР на различные подтипы с характерными специфическими патогистологическими и генетическими характеристиками.

Важные этиологические факторы риска — образ жизни, курение, ожирение и артериальная гипертензия. Наличие рака почки в анамнезе у родственников первой степени также ассоциируется с повышенным риском развития ПКР.

Наиболее доказанными эффективными мерами профилактики заболевания служат отказ от курения и борьба с ожирением.

### Диагностика и стадирование

Вследствие широкого распространения визуализирующих методов исследования, таких как УЗИ и КТ, увеличилось количество случайно выявляемых опухолей. Данные образования чаще имеют меньшие размеры и более низкую стадию заболевания.

### Клиническая картина

Во многих клинических наблюдениях опухоль почки не пальпируется, вплоть до поздних стадий заболевания. В настоящее время около 70% всех случаев ПКР обнаруживают случайно во время обследования по поводу других заболеваний.

Классическая триада клинических симптомов (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) сегодня встречается редко (6–10% случаев).

Экстраренальные или паранеопластические синдромы рака почки отмечают приблизительно у 30% больных, имеющих клинические признаки ПКР.

Наиболее распространенными паранеопластическими признаками являются следующие:

- артериальная гипертензия;
- лихорадка;
- эритроцитоз;
- анемия;
- гиперкальциемия;
- повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- кахексия;
- снижение массы тела;
- нейромиопатия;
- амилоидоз;
- нарушения функций печени;
- симптомы метастатического заболевания, такие как боль в костях или кашель.

### **Физикальное обследование**

Роль физикального обследования в диагностировании ПКР невелика. Однако обнаружение следующих симптомов должно стать поводом для проведения более детального лучевого обследования:

- наличие пальпируемой опухоли в брюшной полости;
- пальпируемые шейные лимфатические узлы;
- не спадающее левостороннее варикоцеле или варикоцеле справа;
- двусторонний отек нижних конечностей (может свидетельствовать о вовлечении венозной или лимфатической дренажной системы).

### **Лабораторная диагностика**

Среди лабораторных параметров наиболее информативно с точки зрения прогноза течения заболевания определение количества сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации, содержания гемоглобина, СОЭ, активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации сывороточного кальция.

Функциональное состояние почек особенно необходимо оценивать в следующих ситуациях:

- при наличии риска значительного снижения почечных функций в процессе лечения (опухоль единственной почки, опухолевое поражение обеих почек);
- при снижении функций почек, на что указывает повышение содержания креатинина сыворотки крови;
- у пациентов, имеющих риск снижения функций почек в будущем по причине наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронический пиелонефрит, реноваскулит, почечнокаменная болезнь или поликистоз почек.

### **Лучевая диагностика**

Большую часть новообразований почечной паренхимы выявляют при УЗИ или КТ, выполняемых по другому поводу. Визуализацию можно использовать

для дифференциации образований почек на солидные и кистозные. Для солидных образований в почках важнейшим дифференциальным критерием злокачественных новообразований служит наличие контрастирования. Традиционно для выявления и характеристики образований почек используют УЗИ, КТ или МРТ. Большинство образований в почках можно точно диагностировать при помощи только методов визуализации. УЗИ с контрастированием бывает полезным в особых случаях (например, при хронической почечной недостаточности с относительными противопоказаниями к использованию контрастных веществ на основе гадолиния или йодированных контрастных веществ).

КТ или МРТ используют для определения характера новообразований почки. Необходимо получать изображения как до, так и после внутривенного введения контрастного вещества. На снимках КТ контрастирование в новообразованиях почек определяют путем сравнения контрастности по шкале Хаунсфилда (в единицах шкалы HU) до и после введения контраста. Изменение контрастности на 20 HU или более служит убедительным доказательством контрастирования. Для более точной дифференциальной диагностики оценку следует проводить по изображениям, соответствующим нефрографической фазе.

КТ органов брюшной полости позволяет диагностировать ПКР и получить следующую информацию:

- о строении и функциях контралатеральной почки;
- распространении первичной опухоли за пределы почки;
- вовлечении в поражение венозной системы;
- увеличении регионарных лимфатических узлов;
- состоянии надпочечников и печени.

КТ-ангиографию сосудов брюшной полости с применением контрастного вещества можно с успехом использовать для получения подробных сведений о состоянии кровоснабжения почек. В том случае, если результаты КТ неопределенные, можно прибегнуть к МРТ и получить дополнительную информацию относительно:

- выявления контрастирования в новообразованиях почек;
- исследования местно-распространенного злокачественного образования;
- степени поражения венозной системы, если при КТ плохо определяется распространение опухолевого тромба в нижнюю полую вену.

МРТ-визуализация также показана пациентам с аллергией на рентгеновский контраст и беременным без нарушения функций почек. Оценить распространение опухолевого тромба можно также с помощью ультразвуковой доплерографии.

Почечная артериография и кавография имеют ограниченные показания, их используют в качестве дополнительных средств диагностики у отдельных пациентов. У больных с малейшими признаками снижения функций почек следует рассмотреть вопрос об обязательном проведении изотопной

ренографии и полной оценке функций почек с целью оптимизации планируемого лечения, например при необходимости сохранения почечных функций. Подлинное значение ПЭТ, применяемой для диагностики рака почки и последующего наблюдения за больными, еще предстоит определить. В настоящее время ПЭТ не является стандартным методом исследования.

### **Исследования при метастатической форме почечноклеточного рака**

КТ органов грудной клетки служит наиболее точным методом выявления метастазов в легких. При недоступности КТ для обнаружения легочных метастазов следует выполнять хотя бы рентгенографию органов грудной клетки. На сегодняшний день считают, что большая часть метастазов в кости и головной мозг имеют те или иные клинические проявления к моменту постановки диагноза, поэтому рутинное сканирование костей скелета и КТ головного мозга обычно не показаны. При наличии соответствующих показаний (клинические или лабораторные признаки) могут быть выполнены и другие диагностические процедуры, такие как сканирование костей скелета, КТ или МРТ головного мозга.

При выявлении кистозных новообразований почек их целесообразно классифицировать. Наиболее эффективной классификацией служит разделение по Босняку.

### **Классификация кистозных новообразований в почках по Босняку**

Классификация по Босняку, используемая для оценки кистозных новообразований в почках, подразумевает разделение кист почек на пять категорий на основании их вида на КТ-изображениях с целью прогнозирования риска возникновения злокачественного образования. Система Босняка также содержит рекомендации по лечению для каждой из этих категорий (табл. 3-1, стр. 101).

### **Биопсия опухоли почки**

Биопсия опухоли почки все чаще находит применение в диагностике, последующем клиническом наблюдении за больными и аблационных видах лечения. Толстоигольная биопсия в большинстве серий демонстрирует высокую специфичность и чувствительность в определении злокачественных образований, хотя следует отметить, что 10–20% биопсий не дают возможности составить заключение о результате.

Цель биопсии — определение потенциальной злокачественности, типа и степени дифференцировки оцениваемого новообразования почки. Чрескожная биопсия при наличии в почках крупных образований, подлежащих нефрэктомии, требуется редко. Прогностическая ценность положительного результата по данным визуализации настолько высока, что отрицательный результат биопсии не изменяет назначений.



Таблица 3-1. Классификация кист почек по Босняку

Категория	Характерные черты	Дальнейшая тактика
I	Простая доброкачественная тонкостенная киста без перегородок, кальцификатов или солидного компонента. Содержимое имеет жидкостную плотность, не контрастируется	Доброкачественные. Дальнейшего наблюдения не требуется
II	Доброкачественная киста. Способна содержать несколько тонких перегородок, в которых возможно «кажущееся контрастирование». В стенках и перегородках могут присутствовать мелкие или незначительно утолщенные кальцификаты. В эту же группу включают образования однородной высокой плотности размером $\leq 3$ см с четкими контурами, не накапливающие контраст	
IIF [F (followup) — динамическое наблюдение]	Эти кисты способны иметь множество тонких перегородок. Возможно минимальное равномерное утолщение, а также «кажущееся контрастирование» стенок или перегородок. В них могут встречаться кальцификаты, в том числе широкие и узловатые, однако измеряемого накопления контраста не происходит. Контур, как правило, четкие. В эту категорию входят также не накапливающие контраст образования высокой плотности размерами $> 3$ см, полностью находящиеся внутри почки	Динамическое наблюдение. Небольшая часть этих образований злокачественная
III	Сомнительные кистозные образования с равномерно или неравномерно утолщенными стенками либо перегородками и измеряемым накоплением контраста. Некоторые из них доброкачественные (геморрагические кисты, кисты с хронической инфекцией, мультилокулярная кистозная нефрома), другие — злокачественные (кистозный и мультилокулярный кистозный ПКР)	Хирургическое вмешательство или динамическое наблюдение. Свыше 50% новообразований имеет злокачественный характер
IV	Явно злокачественные кистозные образования, обладающие всеми характеристиками III категории и, кроме того, содержащие мягкотканые компоненты, накапливающие контраст, прилежащие, но не связанные со стенками или перегородками. Эти новообразования включают кистозный рак	Рекомендовано хирургическое вмешательство

Биопсия также показана пациентам с метастазирующим раком перед началом проведения им системной таргетной терапии, так как определение типа опухоли может иметь значение в выборе того или иного таргетного препарата.

### Морфологическая диагностика

Морфологический диагноз ПКР устанавливают после хирургического удаления опухоли почки или исследования образца, взятого при биопсии. При раке почки общепринята классификация Фурмана по степени дифференцировки (I, II, III и IV), представляющая важный независимый прогностический фактор течения и прогрессирования заболевания. Существует пять морфологических подтипов рака почки:

- светлоклеточный (80–90%);
- папиллярный (10–15%) I и II подтипов;
- хромофобный (4–5%);
- саркомоподобный.

Эти типы отличаются гистологическими и молекулярногенетическими характеристиками, которые представлены в табл. 3-2. Папиллярный рак почки, в свою очередь, подразделяют на два различных подтипа: I и II, отличающийся неблагоприятным клиническим течением (см. табл. 3-2).

**Таблица 3-2. Основные гистологические подтипы почечно-клеточного рака**

Гистологический подтип ПКР	Частота, %	Гистологическое описание	Сопутствующие молекулярногенетические изменения
Светлоклеточный	80–90%	Состоит в основном из клеток со светлой цитоплазмой, хотя в некоторых из них преобладает эозинофильная цитоплазма. Тип роста — солидный тубулярный и кистозный	Определяется специфической делецией хромосомы 3p и мутацией в гене VHL. В числе других изменений — удвоение хромосомных сегментов 5q22, делеция хромосом 6q, 8p, 9p и 14q
Папиллярный	10–15%	Большая часть клеток малого размера, со скудной цитоплазмой, но встречаются также базофильные, эозинофильные или бледно окрашенные. Преобладает папиллярный тип роста, хотя возможно наличие тубулярно-папиллярных и солидных структур. Часто встречаются участки некроза. Папиллярный ПКР можно разделить на два различных подтипа: тип I с клетками малых размеров и бледной цитоплазмой и тип II с крупными клетками и эозинофильной цитоплазмой; для II типа прогноз хуже	Наиболее устойчивые генетические изменения — трисомия по хромосомам 3q, 7, 8, 12, 16, 17 и потеря Y-хромосомы
Хромофобный	4–5%	Клетки имеют бледную эозинофильную зернистую цитоплазму. Рост их обычно происходит в форме солидных пластов	Генетически характеризуется потерей хромосом 1, 2, 6, 10, 13 и 17

10–15% опухолей почек включают разнообразные редкие спорадические и семейные карциномы, некоторые из которых были недавно описаны, и группу неклассифицированных карцином.

#### **Карцинома трубочек беллини (карцинома собирательной системы)**

Карцинома собирательной системы — очень редкий тип рака почки, часто выявляемый на поздней стадии развития болезни. До 40% пациентов имеют метастазы при первом обращении, и большинство из них умирают в течение

1–3 лет с момента постановки первоначального диагноза. Метастазы в регионарных лимфатических узлах на момент постановки диагноза присутствовали у 44% пациентов, а отдаленные метастазы были обнаружены у 32%. Показатель выживаемости составил 48% за 5 лет и 14% за 10 лет.

### **Саркоматоидный почечноклеточный рак**

Саркоматоидный рак почки — ПКР разного типа, трансформировавшийся в рак высокой степени градации (низкой степени дифференцировки), однако сам по себе он не выделен в отдельную гистологическую разновидность. При наличии саркоматоидных изменений рака почки прогноз ухудшается.

### **Неклассифицированный почечно-клеточный рак**

Неклассифицированный рак почки — диагностическая категория, используемая для определения такого вида почечноклеточный клеточного рака, который не может быть отнесен к каким-либо другим категориям, характерным для карцином почки.

### **Мультилокулярная светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (мультилокулярный кистозный почечно-клеточный рак)**

Для этого подтипа отсутствуют четкие патогистологические характеристики. Мультилокулярная светлоклеточная почечно-клеточная карцинома — хорошо дифференцированный светлоклеточный ПКР. На этот подтип приходится до 3,5% удаляемых опухолей почек. До настоящего времени не дано описания метастазов для данной опухоли. Согласно классификации по Босняку, основанной на критериях визуализации, мультилокулярный светлоклеточный ПКР представляет собой кистозные новообразования II или III типа. Однако такие же типы новообразований по Босняку характерны для смешанной эпителиальностромальной опухоли почки, кистозной нефромы или мультилокулярной кисты (все они относятся к доброкачественным опухолям). Во многих случаях выполнение предоперационной биопсии и интраоперационное исследование замороженных срезов не дают возможности установить правильный диагноз. К счастью, для всех этих опухолей существует одна и та же стратегия оперативного лечения. По этой причине рекомендуют (если это технически осуществимо) в случае обнаружения в почках комплексных мультикистозных новообразований, имеющих повышенную плотность, выбирать органосохраняющее лечение.

### **Папиллярная аденома**

Папиллярные аденомы — опухоли папиллярного или тубулярного строения с низкой степенью дифференцировки и диаметром <5 мм. Изза мелкого размера их обычно обнаруживают случайно в срезах почечной ткани при выполнении нефрэктомии.

### **Медуллярная карцинома почки**

Медуллярная карцинома почки — разрушительное злокачественное образование, в первую очередь поражающее молодых людей, гетерозиготных по серповидно-клеточной анемии. Оно также встречается очень редко и составляет приблизительно 2% всех первичных опухолей почек у детей и молодых людей в возрасте от 10 до 20 лет. У 95% больных на момент обращения выявляют метастазы.

### **Транслокационная карцинома**

Транслокационные карциномы почек — редкие опухоли, обычно встречающиеся у детей и молодых людей. Возникновение большинства транслокационных карцином (около 90%) связано с фактором транскрипции E3 (TFE3), находящимся в хромосоме Xp11.2. Данный вид карцином характеризуется относительно медленным ростом, несмотря на то что при первом обращении больных они часто бывают уже на довольно поздних стадиях развития. Существуют также сведения о другой редкой группе ПКР, при которой обнаруживают транслокацию t(6; 11)(p21; q12).

### **Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карциномы**

Эти опухоли ассоциируют с петлей Генле. Большинство муцинозных тубулярных и веретенноклеточных карцином ведут себя так же, как и опухоли с низкой степенью дифференцировки.

### **Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек**

Дегенеративные кистозные изменения (приобретенные кисты почек) и более высокая частота развития ПКР — типичные черты терминальной стадии заболеваний почек. Приобретенные кисты почек встречаются почти в 50% случаев у больных, проходящих диализ, но частота зависит также от срока прохождения диализа, пола (у мужчин в 3 раза чаще) и диагностических критериев, принятых в методике оценки состояния. В случае наличия терминальных стадий заболеваний собственных почек рак почки обнаруживают у 4% больных. Риск развития рака почки в течение жизни для таких больных, по меньшей мере, в 10 раз выше, чем в популяции в целом. По сравнению со спорадическим ПКР рак, ассоциированный с терминальной стадией заболевания почек и приобретенным кистозом почек, характеризуется мультицентричностью, билатеральностью и меньшей агрессивностью и встречается у более молодых пациентов (чаще мужчин). Однако у больных, перенесших трансплантацию, данный тип рака обычно характеризуется довольно агрессивным течением, что может быть обусловлено проведением им иммуносупрессивной терапии.

Несмотря на то что гистологический спектр опухолей в рамках приобретенных кист почек подобен таковому при спорадическом раке почки, в большинстве своем среди этих случаев рака преобладает папиллярная форма: в опухолях, развитие которых связано с приобретенными кистами, она составляет 41–71%,

тогда как при спорадическом раке — 10%. Остальные опухоли представлены в основном светлоклеточным раком. Пациентам с терминальной стадией заболевания почек необходимо ежегодное выполнение УЗИ для оценки состояния почек.

### **Метанефральные опухоли**

Метанефральные опухоли подразделяют на метанефральную аденому, аденофибром и метанефральные стромальные опухоли. Это редкие доброкачественные опухоли, основной метод лечения которых — оперативное удаление.

### **Эпителиальные и стромальные опухоли почек**

Эпителиальные и стромальные опухоли почек объединяют два вида доброкачественных смешанных мезенхимальноэпителиальных опухолей: кистозную нефрому и смешанные эпителиальностромальные опухоли. Визуализация показывает, что большая часть кистозных новообразований, представляющих данный тип опухолей, могут быть классифицированы по Босняку как относящиеся к III, реже — ко II или IV классу. Несмотря на существование немногочисленных сообщений об их агрессивном характере, оба вида новообразований в целом считают доброкачественными, и для их лечения показано оперативное удаление.

### **Онкоцитомы**

Онкоцитомы почек — доброкачественные опухоли, составляющие от 3 до 7% всех новообразований почек. Для различения онкоцитомы и ПКР недостаточно только характеристик, получаемых с помощью визуализации. Стандартным методом служит гистопатологическая диагностика. Несмотря на то что дооперационный диагноз можно поставить только с помощью выполнения чрескожной биопсии, этот метод не является специфичным для онкоцитомы, так как ее клетки также обнаруживаются в светлоклеточном раке почки, гранулярноклеточном и эозинофильном вариантах папиллярного ПКР (тип II). В отдельных случаях при наличии гистологически подтвержденной онкоцитомы можно прибегнуть к тактике ожидания и наблюдения.

### **Врожденные опухоли почек**

Врожденные опухоли почек могут встречаться в следующих случаях: при синдроме фон Хиппеля–Линдау, врожденном папиллярном ПКР, синдроме Берга–Хогга–Дюбе, врожденных лейомиоматозах, туберозном склерозе и конституциональной транслокации хромосомы 3.

### **Мезенхимальные опухоли**

К мезенхимальным опухолям относят различные типы сарком и ангиомиолипомы. За исключением ангиомиолипомы, они встречаются относительно редко.

### Ангиомиолипома

Ангиомиолипома — доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая в различной степени из жировой ткани, веретенообразных и эпителиоидных гладкомышечных клеток, а также включающая кровеносные сосуды с аномально утолщенными стенками. Такие опухоли могут возникать спорадически, причем у женщин это случается в 4 раза чаще. Также они встречаются при туберозном склерозе и в этом случае имеют множественный характер, более крупный размер, билатеральны и могут вызывать обильные кровотечения. Ангиомиолипомы составляют около 1% опухолей, удаляемых оперативным путем. Диагностику осуществляют при проведении УЗИ, КТ или МРТ благодаря наличию жировой ткани. Выполнение биопсии редко оказывается информативным. До операции нередко бывает сложно провести различие между ангиомиолипомой и опухолями, содержащими в основном клетки гладкой мускулатуры, а также между ангиомиолипомой и эпителиальными опухолями. Эпителиоидные ангиомиолипомы представляют потенциально злокачественный вариант данной опухоли.

Основное осложнение ангиомиолипомы — ретроперитонеальное кровотечение или кровотечение в собирательную систему почек, которое может представлять угрозу для жизни больного. Тенденция к кровоточивости связана с присутствием в опухоли ангиогенного компонента, характеризующегося неравномерно растущими и аневризматическими кровеносными сосудами. Основные факторы риска развития кровотечений — размер опухоли и степень выраженности ангиогенного компонента в ней.

Первоочередными показателями к выполнению вмешательства бывают такие симптомы, как боль, кровотечение или подозрение на злокачественный характер опухоли. Профилактическое вмешательство оправдано в следующих случаях:

- наличие крупных опухолей (рекомендуемый порог для вмешательства >4 см в диаметре);
- если больная — женщина детородного возраста;
- если осуществление последующего контроля или возможность срочного реагирования для данного пациента затруднены.

В большинстве случаев больного с ангиомиолипомой можно вылечить с помощью консервативных органосохраняющих подходов, но в некоторых ситуациях необходимо полное удаление почки. Кроме стандартных хирургических вмешательств, могут быть использованы селективная артериальная эмболизация и радиочастотная абляция. Несмотря на то что селективная эмболизация артерий эффективна для остановки кровотечения в остром случае, для долгосрочного решения проблемы ангиомиолипомы ее эффективность ограничена.

### Другие опухоли почек

Обзор прочих опухолей почек с указанием возможности малигнизации и рекомендаций по проведению лечения представлен в табл. 3-3.

Таблица 3-3. Прочие опухоли почек и их лечение

Форма заболевания	Потенциал злокачественности опухоли	Лечение
Саркоматоидные варианты рака почки	Высокий	Хирургия
Мультилокальный светлоклеточный ПКР	Низкий, без метастазов	Хирургия
Папиллярная аденома	Доброкачественное образование	Наблюдение
Карцинома трубочек Беллини	Высокий, очень агрессивное течение	Хирургия; при наличии отдаленных метастазов целесообразность вмешательства под сомнением
Медуллярная карцинома почки	Высокий, очень агрессивное течение	Хирургия
Транслокационная карцинома	Средний	Хирургия
Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карциномы	Средний	Хирургия
Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек	Различный	Хирургия
Метанефральные опухоли	Доброкачественное образование	Хирургия
Эпителиальные и стромальные опухоли почек	Низкий	Хирургия
Онкоцитома	Доброкачественное образование	Наблюдение/хирургия
Врожденные опухоли почек	Высокий	Хирургия
Ангиомиолипома	Доброкачественное образование	Показано при размере опухоли >4 см
Неклассифицированный ПКР	Различный	Хирургия

В большинстве стран значительно выросла доля «маленьких» и случайно определяемых опухолей почки, хотя некоторые пациенты с ПКР по-прежнему имеют клинические симптомы, такие как наличие пальпируемого образования, гематурия, паранеопластический и метастатический синдромы. Точное стадирование ПКР с помощью КТ или МРТ органов брюшной и грудной полостей является обязательным. КТ — наиболее чувствительный метод. Использование сканирования костей скелета и КТ головного мозга при отсутствии специфических клинических показаний не считают оправданным. В последнее время все больше уделяют внимания проведению тонкоигольной биопсии для оценки и абляционной терапии при небольших опухолях почки.

## Классификация и прогностические факторы

### Классификация

Общепринятой системой стадирования ПКР служит классификация TNM, рекомендованная для использования в клинической и научной работе. Эта классификация периодически претерпевает изменения с учетом накапливаемых знаний. Последние изменения были внесены в 2009 г. (табл. 3-4).

Таблица 3-4. Классификация почечно-клеточного рака по системе TNM

<b>T — первичная опухоль</b>			
TX	Первичная опухоль не может быть оценена		
T0	Первичная опухоль не определяется		
T1	Опухоль <7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой		
T1a	Опухоль <4 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой		
T1b	Опухоль 4–7 см в наибольшем измерении		
T2	Опухоль >7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой		
T2a	Опухоль 7–10 см в наибольшем измерении		
T2b	Опухоль >10 см, ограниченная почкой		
T3	Опухоль распространяется в крупные вены либо инвазирует надпочечник или паранефральную клетчатку (кроме ипсилатерального надпочечника) и не выходит за пределы фасции Героты		
T3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (содержащие гладкомышечную ткань) ветви либо инвазирует паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Героты		
T3b	Опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену до уровня диафрагмы		
T3c	Опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или инвазирует стенку нижней полой вены		
T4	Инвазия опухоли за пределы фасции Героты (в том числе смежное распространение на ипсилатеральный надпочечник)		
T4a	На предстательную железу, матку или влагалище		
T4b	На стенку таза или брюшную стенку		
<b>N° — регионарные лимфатические узлы</b>			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены		
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах		
N1	Метастаз в одном регионарном лимфатическом узле		
N2	Метастазы в нескольких регионарных лимфатических узлах		
<b>M° — отдаленные метастазы</b>			
M0	Нет отдаленных метастазов		
M1	Есть отдаленные метастазы		
<b>Группировка по стадиям</b>			
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
IV стадия	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	Любое N	M0
	Любое T	N2	M0
	Любое T	Любое N	M1

Выделение подстадии pT1 более не является предметом дискуссий. Деление опухолей стадии T2 по размерам было недавно включено в классификацию TNM (2009).

Опухоли с инвазией в клетчатку почечного синуса ранее относили к стадии pT3a. Однако с учетом накопленных данных можно предположить, что при



инвазии опухоли в почечный синус прогноз хуже, чем при инвазии в паранефральную жировую клетчатку, следовательно, такие опухоли не нужно включать в группу стадирования pT3a.

Известно, что инвазия опухоли в надпочечник — крайне плохой прогностический признак, такие формы рака почки следует классифицировать как опухоли стадии T4. В предыдущих версиях классификации TNM в группу pT3b включали опухоли с инвазией как в почечную, так и в нижнюю полую вену. В результате проведения многочисленных исследований прогностического значения инвазии в нижнюю полую вену по сравнению с инвазией в почечную вену эти две группы в последнюю версию классификации TNM включены по отдельности. Точность разделения на N1 и N2 обсуждается. Для определения категории M у больных раком почки необходимо выполнять тщательное дооперационное инструментальное обследование, на сегодня включающее КТ грудной и брюшной полостей.

### **Прогностические факторы**

Прогностические факторы можно разделить на анатомические, гистологические, клинические и молекулярные.

#### **Анатомические факторы**

Анатомические факторы включают размер опухоли, венозную инвазию, инвазию капсулы почки, вовлечение в процесс надпочечника, лимфатических узлов, а также наличие отдаленных метастазов. Данные факторы объединены в общепринятой классификации TNM.

#### **Гистологические факторы**

К гистологическим факторам относятся степень ядерной дифференцировки по Фурману, подтип ПКР, признаки саркоматоидного характера, инвазия в мелкие сосуды, некроз опухоли и инвазия в собирательную систему. Степень дифференцировки по Фурману является общепринятой системой гистологической классификации в случае рака почки, которая служит независимым прогностическим фактором.

Выделяют три основных гистологических подтипа ПКР: светлоклеточный — 80–90%, папиллярный — 10–15%, хромофобный — 4–5% случаев. Более благоприятный прогноз течения заболевания отмечают у пациентов с хромофобным раком по сравнению с таковым у больных папиллярным или светлоклеточным раком почки. Однако прогностическое значение различий в гистологическом строении нивелируется при учете стадии опухолевого процесса.

Среди больных папиллярным раком было выделено две прогностически различные группы: тип I — опухоль с низким злокачественным потенциалом, клетки с хромофильной цитоплазмой, благоприятный прогноз; тип II — опухоль высокого злокачественного потенциала, клетки с эозинофильной цитоплазмой, высокая прерасположенность к метастазированию.

### Клинические факторы

Клинические прогностические факторы включают общее состояние пациента, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии и количество тромбоцитов.

### Молекулярные факторы

В настоящее время проводят исследования большого количества молекулярных маркеров, включая карбоангидразу IX, VEGF, фактор, индуцируемый гипоксией, Ki 67 (пролиферация), p53, P16 (гомолог фосфатазы и тензина), E-кадгерин, CD 44 (клеточная адгезия). До сегодняшнего дня ни один из этих маркеров не смог продемонстрировать улучшения точности предсказаний нынешних прогностических систем, поэтому в регулярной практике их применение изучают. Несмотря на то что составление профилей экспрессии генов выглядит многообещающе, до сих пор использование этого метода не способствовало выявлению новых существенных прогностических факторов.

### Прогностические системы и номограммы

В последние годы были разработаны послеоперационные прогностические системы и номограммы, включающие комбинации независимых прогностических факторов. Наиболее распространенные прогностические системы приведены в табл. 3-5.

**Таблица 3-5. Наиболее распространенные прогностические модели для локализованного и метастатического рака почки**

Показатель	Прогностическая модель				
	Локализованный ПКР			Метастатический ПКР	
	UISS <sup>1</sup>	SSIGN <sup>2</sup>	послеоперационные номограммы по Каракевичу	MSKCC <sup>3</sup>	модель Хенга
Количество тромбоцитов	X				
Количество нейтрофилов					X
Содержание гемоглобина				X	X
Содержание кальция				X	X
Активность лактатдегидрогеназы				X	
Промежуток между постановкой диагноза и началом лечения				X	X
Размер опухоли		X	X		
Некроз опухоли		X			
Степень дифференцировки по Фурману	X	X	X		
Симптомы, связанные с ПКР			X		
Послеоперационное стадирование по Карновскому				X	X
Стадирование по ECOG	X				
Стадирование по TNM	X	X	X		

<sup>1</sup> Прогностическая модель UCLA Integrated Staging System; <sup>2</sup> прогностическая модель, предложенная клиникой Mayo; <sup>3</sup> прогностическая модель, предложенная Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк).

## Лечение локализованного почечно-клеточного рака

### Органосохраняющая операция (резекция опухоли)

Выполнение при локализованном раке почки органосохраняющей операции (резекция почки с опухолью) приводит к тем же онкологическим результатам, что и проведение радикального оперативного вмешательства (нефрэктомия).

#### Показания для выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства

Стандартные показания к проведению органосохраняющего оперативного лечения можно разделить следующим образом:

- абсолютные — единственная почка (анатомически или функционально);
- относительные — функционирующая контралатеральная почка, пораженная процессом, который может привести к ухудшению ее функций в будущем;
- элективные — локализованный рак почки при наличии здоровой контралатеральной почки.

Относительные показания включают также наследственные формы ПКР, при которых существует высокий риск образования опухоли в контралатеральной почке.

При наличии элективных показаний органосохраняющее оперативное лечение для опухолей, ограниченных по диаметру (T1a), приводит к достижению безрецидивных и отдаленных показателей выживаемости, сходных с теми, что наблюдают при выполнении радикального оперативного вмешательства. Проведение резекции почки при более крупных опухолях (T1b) у тщательно отобранных пациентов оказалось эффективным и онкологически безопасным.

Однако у части больных локализованным ПКР проведение органосохраняющей операции по ряду причин не представляется возможным. К этим причинам относят следующие:

- местно-распространенный рост опухоли;
- невозможность выполнения резекции из-за неблагоприятного расположения опухоли;
- выраженные интеркуррентные заболевания.

«Золотым стандартом» радикального лечения в таких ситуациях остается выполнение радикальной нефрэктомии, заключающееся в удалении почки с опухолью. Осуществление радикального удаления первичной опухоли с помощью открытого или лапароскопического оперативного вмешательства дает обоснованные шансы на излечение от заболевания.

### Адреналэктомия

Проведение адреналэктомии не показано в следующих ситуациях:

- выявление при осуществлении предоперационного стадирования (КТ, МРТ) нормального надпочечника;
- отсутствие обнаруженных в ходе операции признаков узлов в надпочечнике, которые вызвали бы подозрения относительно наличия метастазов;

- отсутствие признаков непосредственной инвазии в надпочечник большой опухоли верхнего сегмента.

### **Лимфаденэктомия**

Выполнение расширенной или радикальной диссекции лимфатических узлов, как оказалось, не способствует улучшению отдаленной выживаемости после осуществления нефрэктомии по поводу опухоли. Таким образом, в целях стадирования диссекция лимфатических узлов может быть ограничена областью почечных ворот (регионарные лимфатические узлы). Пациентам с пальпируемыми или увеличенными по данным КТ лимфатическими узлами для осуществления адекватного стадирования опухолевого процесса следует выполнять удаление пораженных лимфатических узлов.

### **Эмболизация**

Отсутствуют какие-либо преимущества выполнения эмболизации перед проведением обычной нефрэктомии. У больных, которые не могут перенести операцию, или у тех, чье заболевание приняло неоперабельную форму, выполнение эмболизации позволяет уменьшить выраженность симптомов, например гематурии или болей в боку.

### **Осложнения**

Частота осложнений при выполнении органосохраняющей операции несколько выше, но все еще вполне допустима по сравнению с таковой, отмеченной при осуществлении радикальной нефрэктомии.

Органосохраняющее оперативное лечение, выполненное по абсолютным, а не по элективным показаниям, сопровождается более высокой частотой развития осложнений и местных рецидивов, что можно объяснить большим размером опухолей.

### **Прогноз**

У больных со спорадической одиночной опухолью почки с максимальным диаметром 4–5 см и со здоровой контралатеральной почкой функционирование этого органа в долгосрочном плане лучше поддерживается при проведении органосохраняющего оперативного лечения, нежели радикальной нефрэктомии.

Существуют убедительные указания на то, что вследствие лучшего сохранения функций почек органосохраняющее оперативное лечение, в отличие от радикальной нефрэктомии, приводит к улучшению выживаемости в целом. При полном удалении опухоли величина отступа от края резекции не влияет на вероятность возникновения местного рецидива.

Пациентам с начальными стадиями (T1) рака почки должно быть проведено органосохраняющее оперативное лечение. Выполнение радикальной нефрэктомии в данном случае больше не считают «золотым стандартом». Осуществление

адреналэктомии не рекомендовано, если при выполнении предоперационной КТ выясняется, что надпочечники выглядят нормально, а при операции не обнаружено признаков, позволяющих заподозрить наличие метастазов в надпочечнике или непосредственную инвазию крупной опухоли верхнего полюса в надпочечник.

Проведение расширенной лимфаденэктомии не способствует улучшению выживаемости пациентов с ПКР, следовательно, она должна быть ограничена необходимой для стадирования диссекцией пальпируемых и увеличенных лимфатических узлов.

При наличии опухолевого тромба рак почки классифицируют как имеющий более высокую стадию, он характеризуется более высокой степенью клеточной анаплазии. Регионарные и отдаленные метастазы у больных с венозной инвазией встречаются в 2 раза чаще. Степень биологической агрессивности опухоли имеет большее прогностическое значение, чем краниальное распространение тромбоза нижней полой вены.

Органосохраняющие операции сопровождаются несколько более высокой частотой развития осложнений по сравнению с радикальным оперативным вмешательством. Однако, с онкологической точки зрения, выполнение органо-сохраняющих операций служит радикальным методом лечения. Таким образом, при наличии соответствующих технических возможностей органо-сохраняющее оперативное вмешательство можно рассматривать как стандартный метод лечения при ПКР в стадиях T1a-b.

В долгосрочном плане проведение органо-сохраняющего лечения приводит к достижению лучших результатов в области сохранения функций почек, а также к меньшим показателям общей смертности и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений.

### **Радикальная лапароскопическая нефрэктомия**

Радикальная лапароскопическая нефрэктомия служит стандартным методом лечения больных с опухолями стадии T2 и меньшими новообразованиями в почках, которые не могут быть вылечены с помощью органо-сохраняющей операции. С момента своего внедрения лапароскопическая нефрэктомия стала общепризнанным методом лечения рака почки во всем мире. Вне зависимости от доступа, ретро или трансперитонеального, лапароскопическое вмешательство должно соответствовать общепринятым принципам выполнения открытой онкологической операции.

Данные по долгосрочным результатам показывают, что полученные при проведении радикальной лапароскопической нефрэктомии показатели выживаемости без признаков рака эквивалентны тем, которых достигают при осуществлении открытой радикальной нефрэктомии. Выполнение радикальной лапароскопической нефрэктомии сопровождается развитием меньшего количества осложнений по сравнению с таковым, получаемым при осуществлении открытой хирургии, хотя этот вывод основан на небольшом коли-

честве исследований, в которых использовали стандартизованную оценку качества жизни.

### **Лапароскопическая резекция почки**

При наличии у хирурга достаточного опыта выполнение лапароскопической резекции почки служит альтернативой проведению открытой операции определенной категории больных. Оптимальным показанием к осуществлению органосохраняющей лапароскопической операции считают наличие периферической опухоли относительно малых размеров. При проведении лапароскопической резекции время ишемии в ходе операции больше, чем таковое при открытой операции. Функционирование почек в долгосрочном плане зависит от того, сколько времени длилась ишемия в ходе операции.

Лапароскопическая резекция почки при раке сопровождается несколько более высокой частотой развития осложнений по сравнению с таковой, достигаемой при проведении открытого оперативного вмешательства. Тем не менее полученные онкологические результаты в существующих сериях с ограниченным послеоперационным наблюдением, как выяснилось, сходны с теми, которых достигают при осуществлении открытых органосохраняющих операций. У больных с единственной почкой выполнение лапароскопической резекции приводит к длительной тепловой ишемии и более высокой частоте развития осложнений. Таким больным может потребоваться проведение временного или постоянного диализа.

### **Робот-ассистированная резекция почки**

Робот-ассистированная резекция почки — новая технология, которая в настоящее время пока только проходит оценку.

### **Наблюдение за больными раком почки**

У пациентов с небольшими новообразованиями в почках, находящихся под тщательным наблюдением, как выяснилось, отсутствует корреляция между местным ростом опухоли и повышенным риском метастазирования. Как кратко-, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что эта стратегия подходит для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках, которые при необходимости могут затем быть подвергнуты лечению при прогрессировании заболевания.

### **Чрескожные методы**

Предложенные альтернативы оперативному лечению ПКР включают чрескожные малоинвазивные процедуры, выполняемые под контролем средств визуализации, такие как чрескожная радиочастотная абляция, криоабляция, микроволновая и лазерная абляция, а также абляция сфокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности. Плюсы данных методов заключаются в меньшей травматичности, возможности проведения амбулаторного режима лечения и терапии у пациентов группы высокого хирургического риска.

**Показания для применения минимально инвазивных методов:**

- небольшие случайно обнаруженные новообразования в корковом веществе почек у пожилых пациентов;
- генетическая предрасположенность больных к развитию множественных опухолей;
- выявление у пациента двусторонних опухолей;
- наличие у больного единственной почки и высокий риск полной потери функций почки вследствие оперативного удаления опухоли.

**Противопоказания к проведению указанных выше процедур:**

- ожидаемый срок жизни <1 года;
- наличие многочисленных метастазов;
- малые шансы на успех лечения вследствие размера или расположения опухоли.

В целом аблятивные чрескожные вмешательства не рекомендуют проводить при опухолях диаметром >3 см или расположенных в области ворот почки, центральной собирательной системы или проксимального отдела мочеточника.

**Абсолютные противопоказания:**

- наличие необратимых коагулопатий;
- тяжелое общее состояние, например сепсис.

Перед применением аблятивных методов необходимо выполнить предварительную биопсию для выяснения гистологического характера новообразования почки. По сравнению с радиочастотной абляцией криоабляцию чаще осуществляют лапароскопически. Лапароскопический метод более эффективен, но при нем чаще возникают осложнения. Проведение повторной абляции в основном требуется при осуществлении радиочастотной абляции. При проведении радиочастотной абляции частота местного рецидива опухоли значительно выше. Показатели специфической выживаемости, полученные при осуществлении криотерапии и радиочастотной абляции, хуже, чем те же показатели, достигнутые в результате выполнения резекции почки.

**Адьювантная терапия**

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что осуществление адьювантной вакцинации антигенами собственной опухоли может способствовать снижению риска возникновения рецидива после выполнения нефрэктомии в подгруппе больных раком почки стадии Т3, однако необходимо проведение дальнейших исследований влияния данной терапии на ОВ. Применение прогностических алгоритмов, возможно, позволит выявить пациентов, у которых адьювантная вакцинация окажется наиболее эффективным методом лечения. Проведение адьювантной терапии цитокинами пациентам после выполнения у них нефрэктомии не способствует улучшению выживаемости последних. Вне рамок клинических исследований проведение адьювантной терапии после осуществления радикального хирургического лечения рака почки не показано.

## **Оперативное лечение метастатического рака почки (паллиативная нефрэктомия)**

Циторедуктивная (паллиативная) нефрэктомия не приводит к излечению от рака. У большинства пациентов с метастазами ПКР нефрэктомия носит паллиативный характер, поэтому им необходимо проведение дальнейшего системного лечения. В метаанализе двух рандомизированных исследований по сравнению результатов проведения нефрэктомии в сочетании с иммунотерапией и результатов только иммунотерапии было показано, что у больных, перенесших удаление пораженной опухолью почки, выживаемость на длительных сроках была лучше. Проведение нефрэктомии в сочетании с назначением интерферона альфа способствует повышению выживаемости у больных метастатическим раком почки, находящихся в удовлетворительном общем состоянии. В настоящее время существуют лишь ограниченные данные относительно ценности использования циторедуктивной нефрэктомии в сочетании с таргетной терапией.

## **Использование системной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке**

### **Химиотерапия**

В связи с тем что рак почки развивается из проксимальных канальцев собирательной системы, в клетках данной опухоли наблюдается высокий уровень экспрессии гликопротеина P (белок множественной лекарственной устойчивости), что является причиной резистентности этого вида рака к большинству химиопрепаратов.

### **Иммунотерапия**

#### **Интерферон альфа в монорежиме и в сочетании с бевацизумабом**

В ходе проведения рандомизированных исследований отмечена более высокая эффективность применения при метастатическом ПКР интерферона альфа. В то же время частота ответа на лечение интерфероном альфа составила 6–15% со снижением риска прогрессирования на 25% и небольшим улучшением специфической выживаемости на 3–5 мес по сравнению с данными показателями, полученными при использовании плацебо. Эффективное применение интерферона альфа отмечено у пациентов с метастазирующим светлоклеточным вариантом рака почки, низкими критериями риска и наличием только легочных метастазов. В проведенном недавно исследовании продемонстрировано, что применение интерферона альфа в сочетании с бевацизумабом в первой линии способствует увеличению частоты достижения ответа и времени до прогрессирования по сравнению с показателями, полученными при проведении монотерапии интерфероном альфа. Во всех проведенных недавно рандомизированных испытаниях таргетных препаратов (сунитиниб, интерферон альфа в сочетании с бевацизумабом, темси-ролимус), используемых в качестве терапии первой линии, продемонстрировано их преимущество по сравнению с монотерапией интерфероном альфа.

Таким образом, подводя итог, можно сказать следующее.

- Проведение монотерапии интерфероном альфа более не рекомендовано в качестве лечения первой линии метастатического рака почки.



- Применение монотерапии интерфероном альфа в определенных случаях (хорошее общее состояние, рак светлоклеточного типа, наличие только легочных метастазов) целесообразно и эффективно.
- Применение интерферона альфа в сочетании с бевацизумабом в первой линии терапии способствует увеличению частоты достижения ответов и времени до прогрессирования по сравнению с показателями, полученными при проведении монотерапии интерфероном альфа.

### **Интерлейкин-2**

Интерлейкин-2 применяют для лечения рака почки с метастазами с 1985 г., частота получения ответа при его использовании варьирует от 7 до 27%.

Оптимальная схема лечения интерлейкином-2 на сегодняшний день пока не установлена, однако назначение высоких доз препарата в болюсном режиме способствует достижению длительных ( $\geq 10$  лет) полных ответов у некоторых больных метастатическим раком почки. Побочные эффекты при терапии интерлейкином-2 значительно более выражены, чем при лечении интерфероном альфа. Ответ на иммунотерапию отмечают только у пациентов со светлоклеточным ПКР.

- Побочные эффекты, возникающие при использовании интерлейкина-2, более выражены по сравнению с таковыми, отмечающимися при применении интерферона альфа.
- У ограниченного числа больных использование интерлейкина-2 в высоких дозах позволяет добиться длительного полного ответа.
- Применение интерлейкина-2 возможно в качестве средства монотерапии у ограниченного количества больных с хорошим прогнозом.

## **Таргетная терапия**

### **Ингибиторы ангиогенеза**

Последние достижения в области молекулярной биологии привели к созданию нескольких новых препаратов, используемых для лечения метастатического ПКР.

В процессе канцерогенеза при спорадическом ПКР происходит накопление фактора, индуцируемого гипоксией, вследствие инактивации гена фон Хиппеля–Линдау (VHL), приводящее к гиперэкспрессии VEGF и тромбоцитарного фактора роста, каждый из которых участвует в активации неоангиогенеза. Данный процесс играет важную роль в развитии и прогрессировании ПКР. На сегодняшний день в России для лечения метастатического рака почки разрешены к применению следующие таргетные препараты:

- сорафениб (нексавар®);
- сунитиниб (сутент®);
- бевацизумаб (авастин®) в комбинации с интерфероном альфа;
- пазопаниб (вотриент®);
- темсиролимуc (торизел®);
- эверолимуc (афинитор®).

Продолжаются исследования эффективности и других новых антиангиогенных препаратов, а также сочетаний их друг с другом и с цитокинами.

### **Сорафениб**

Сорафениб — мультикиназный ингибитор для приема внутрь, угнетающий активность серин/треониновой киназы Raf1, Braf, рецепторов VEGF2 и тромбоцитарного фактора роста, FMS-подобной тирозинкиназы3 и cKIT. В исследовании III фазы сравнивали эффективность применения сорафениба и плацебо после прогрессирования, отмеченного на фоне проведения предыдущей системной иммунотерапии (или у больных, которым невозможно проводить иммунотерапию). По результатам исследования было установлено, что выживаемость без прогрессирования в случае применения сорафениба была на 3 мес больше. Выживаемость имела тенденцию к увеличению и в группе больных, получавших сначала плацебо, а затем сорафениб.

### **Сунитиниб**

Сунитиниб — ингибитор оксидольной тирозинкиназы. Данный препарат селективно подавляет рецепторы тромбоцитарного фактора роста, VEGF, cKIT и FMS-подобной тирозинкиназы3, обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. В исследованиях II фазы, проведенных у больных метастатическим раком почки, которые получали монотерапию сунитинибом во второй линии, частичный ответ зарегистрирован в 34–40% случаев, а в 27–29% наблюдений зафиксировано отсутствие прогрессирования в течение  $\geq 3$  мес.

В проведенном недавно исследовании III фазы время до прогрессирования при монотерапии сунитинибом в первой линии было выше, чем при монотерапии интерфероном альфа (11 мес против 5 мес соответственно,  $p < 0,000001$ ). Результаты позволили заключить, что монотерапия интерфероном альфа при метастатическом раке почки достоверно уступает терапии сунитинибом в группах низкого и промежуточного риска. ОВ была равна 26,4 и 21,8 мес в группах сунитиниба и интерферона альфа соответственно ( $p=0,05$ ). Среди пациентов, перешедших с интерферона альфа на сунитиниб ( $n=25$ ), медиана выживаемости составила 20 мес против 26,4 мес у больных, получавших сунитиниб изначально ( $p=0,03$ ). Медиана ОВ пациентов, не принимавших после выхода из исследования других препаратов, составила 28,1 мес в группе больных, получавших сунитиниб, против 14,1 мес в группе терапии интерферона альфа ( $p=0,003$ ).

При метаанализе данных 853 пациентов, получивших сорафениб, а затем сунитиниб и получивших обратную последовательность препаратов (Stenner F. et al., 2012), отмечено преимущество последовательного применения сорафениба в первой линии, а затем сунитиниба.

### **Бевацизумаб в монотерапии и в комбинации с Интерфероном Альфа**

Бевацизумаб представляет собой гуманизированные антитела, связывающие изоформы VEGF A.

Применение бевацизумаба в режиме 10 мг/кг каждые 2 нед у больных, рефрактерных к иммунотерапии, способствовало увеличению общего количества ответов (10%) и показателей беспрогрессивной выживаемости по сравнению с таковыми, отмеченными при использовании плацебо. В проведенном недавно двойном слепом исследовании III фазы (n=649) сравнивали эффективность применения комбинации бевацизумаба и интерферона альфа с использованием монотерапии интерфероном альфа. Общий ответ составил 31% в группе применения бевацизумаба в комбинации с интерфероном альфа по сравнению с 13% в группе монотерапии ( $p < 0,0001$ ). Зарегистрировано повышение медианы беспрогрессивной выживаемости с 4,5 мес при монотерапии интерфероном альфа до 10,2 мес при использовании схемы бевацизумаб + интерферон альфа ( $p < 0,0001$ ), но только в группе низкого и среднего риска прогрессирования. В группе пациентов высокого риска преимущества не отмечено.

### **Пазопаниб**

Пазопаниб — ингибитор ангиогенеза для приема внутрь, оказывающий целенаправленное воздействие на рецепторы VEGF, тромбоцитарного фактора роста и sKIT. В ходе проведения проспективного рандомизированного исследования по сравнению результатов использования пазопаниба и плацебо у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения, и у больных, которым проводилось лечение цитокинами, выявлено существенное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и повышение частоты достижения ответа опухоли (9,2 против 4,2 мес).

### **Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих**

#### **Темсиролимус**

Темсиролимус — специфический ингибитор мишени рапамицина млекопитающих. В одном из исследований пациенты с метастатическим ПКТ высокой категории риска были рандомизированы на три группы в зависимости от принимаемого препарата: темсиролимус, интерферон альфа или их комбинация. В группе больных, получавших темсиролимус, ОВ составила 10,9 мес по сравнению с 7,3 мес в группе терапии интерфероном альфа ( $p < 0,0069$ ). Тем не менее у пациентов, получавших темсиролимус в сочетании с интерфероном альфа, существенного увеличения ОВ не зарегистрировано.

#### **Эверолимус**

Эверолимус — ингибитор мишени рапамицина млекопитающих для приема внутрь. В недавнем исследовании III фазы сравнивали результаты применения эверолимуса и плацебо у пациентов, у которых было отмечено прогрессирование при проведении терапии, направленной на рецепторы VEGF. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 мес в группе эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо ( $p < 0,001$ ).

В двух исследованиях, предусматривавших последовательную терапию таргетными препаратами (RECORD-3 и TIVO-1), доля пациентов, получивших

последующие линии таргетной терапии, составила 52% после сунитиниба, 54% после эверолимуса и 75% после сорафениба.

### Рекомендации по проведению таргетной терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака

Рекомендации по проведению таргетной терапии первой и второй линии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака представлены в табл. 3-6.

#### Заключение по системной терапии метастатического рака почки

Кратко резюмировать изложенное выше можно следующим образом.

- Применение ингибиторов тирозинкиназ как в первой, так и во второй линии терапии метастатического ПКР, способствует увеличению беспрогрессивной выживаемости и ОВ пациентов.
- Доказана эффективность использования сорафениба в качестве терапии второй линии после прогрессирования, развившегося у больных на фоне приема цитокинов, или у пациентов, которые не могут принимать цитокины.
- Применение сунитиниба более эффективно по сравнению с использованием интерферона альфа при лечении опухолей с низким и средним уровнем риска, а также у больных, ранее не получавших другого медикаментозного лечения.
- Использование бевацизумаба в комбинации с интерфероном альфа более результативно, чем проведение монотерапии интерфероном альфа, у пациентов, ранее не получавших другой медикаментозной терапии или имеющих опухоли с низким и средним уровнем риска прогрессирования.

**Таблица 3-6. Рекомендации по проведению таргетного лечения метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака**

Линия терапии	Риск или предшествующее лечение	Рекомендуемый препарат
Первая	Низкий или средний	Сунитиниб
		Бевацизумаб + интерферон альфа
	Высокий	Пазопаниб
		Сорафениб <sup>1</sup>
Вторая	Предшествующая терапия цитокинами	Темсиролимус
		Сорафениб
	Предшествующая терапия ингибитором рецепторов VEGF	Пазопаниб
		Эверолимус Сорафениб <sup>2</sup>
Предшествующая терапия ингибитором мишени рапамицина млекопитающих	Лечение в рамках клинического исследования	

<sup>1</sup>Рекомендации NCCN 1.2013, ESMO, 2012, <sup>2</sup>Рекомендации NCCN 1.2013, Европейской ассоциации урологов (EAU), 2013.

- Пазопаниб более эффективен, чем плацебо, при применении у пациентов с метастатическим ПКР, ранее не получавших медикаментозной терапии или проходивших лечение цитокинами.
- Использование монотерапии темсиролимусом в группе больных метастатическим раком почки с высоким риском прогрессирования более эффективно, чем применение монотерапии интерфероном альфа или комбинации интерферона альфа с темсиролимусом.
- Применение эверолимуса способствует увеличению беспрогрессивной выживаемости в группе пациентов, у которых отмечено прогрессирование на фоне применения ингибиторов тирозинкиназ.
- При метаанализе данных 853 пациентов, получивших сорафениб, а затем сунитиниб и получивших обратную последовательность препаратов (Stenner F. et al., 2012), отмечено преимущество последовательного применения сорафениба в первой линии, а затем сунитиниба.
- В двух исследованиях, предусматривавших последовательную терапию таргетными препаратами (RECORD-3 и TIVO-1), доля пациентов, получивших последующие линии таргетной терапии, составила 52% после сунитиниба, 54% после эверолимуса и 75% после сорафениба.

## **Динамическое наблюдение после нефрэктомии, резекции почки или аблятивной терапии почечно-клеточного рака**

Динамическое наблюдение, проводимое после хирургического лечения, позволяет оценить функции почек, выявить наличие послеоперационных осложнений, местных рецидивов, развившихся после резекции почки или аблятивного лечения, рецидивов в контралатеральной почке, а также проанализировать возможность появления отдаленных метастазов.

Методам и срокам проведения контрольных обследований посвящено множество публикаций. В настоящее время нет единого мнения о необходимости динамического наблюдения за пациентами после лечения по поводу рака почки, и практически отсутствуют данные о том, что раннее выявление рецидива способствует улучшению выживаемости по сравнению с поздним его обнаружением. Однако послеоперационное наблюдение и контроль важны для того, чтобы увеличить объем знаний о ПКР, и урологи должны проводить его и указывать время, прошедшее с момента окончания лечения до наступления рецидива или развития метастазов.

Оценку послеоперационных осложнений и выделительной функции почек проводят на основании анамнеза, физикального обследования, определения концентрации сывороточного креатинина и EGFR. Осуществление регулярного контроля уровня EGFR в течение длительного времени позволяет увидеть, ухудшились функции почек после оперативного вмешательства или еще до операции. Функционирование почек и выживаемость без признаков рака можно оптимизировать путем выполнения (по возможности) органосохраняющих опе-

раций в случае наличия опухолей стадий T1 и T2. Частота развития местных рецидивов невысока и составляет 2,9%, однако важно выявлять их на ранних стадиях, поскольку наиболее эффективным методом лечения в этом случае бывает выполнение циторедуктивных операций. Рецидив в контралатеральной почке также встречается редко (1,2%), риск его развития повышается при наличии опухолевой ткани по краю резекции, мультифокальном росте и высокой степени клеточной анаплазии.

Основная цель динамического наблюдения — раннее выявление метастазов. В частности, это важно при проведении абляционной терапии, такой как криотерапия или радиочастотная абляция. Даже несмотря на то что частота возникновения местных рецидивов в данном случае выше, чем при обычном хирургическом вмешательстве, больного все же можно вылечить путем повторной аблятивной терапии или нефрэктомии. Более распространение опухоли при метастатическом течении заболевания может ограничить возможности хирургического лечения, которое служит стандартом при обнаружении резектабельных, особенно солитарных, метастазов. К тому же осуществление ранней диагностики рецидива, когда масса опухолевой ткани еще невелика, может способствовать повышению эффективности системной терапии, в том числе в рамках клинических исследований.

Интенсивное лучевое обследование не считают необходимым для всех пациентов. К примеру, при выполнении операций по поводу опухолей стадии T1a и новообразований низких стадий почти всегда достигают хороших результатов. В связи с этим в зависимости от риска рецидивирования и метастазирования целесообразно осуществлять дифференцированный режим наблюдения. Данных рандомизированных исследований пока не существует, но результаты исследований прогностических факторов с большим сроком наблюдения больных уже позволяют сделать некоторые выводы.

При низкой вероятности развития рецидива может быть достаточно выполнения рентгенографии грудной клетки и УЗИ. Однако рентгенография малочувствительна к небольшим метастазам, а диагностическая ценность УЗИ имеет ограничения.

При наличии среднего или высокого риска возникновения рецидива методом выбора становится КТ органов грудной клетки и брюшной полости, хотя при этом следует учитывать побочное действие облучения, возникающее при проведении повторных КТ-исследований.

В зависимости от наличия новых эффективных методов лечения может потребоваться применение более жестких схем послеоперационного контроля и наблюдения, в частности при известном более высоком риске развития местного рецидива после проведения криотерапии или радиочастотной абляции. Проблемой является определение оптимального срока наблюдения за больным. Существует мнение, что проведение наблюдения при помощи методов визуализации после 5 лет выживаемости уже нецелесообразно. Однако возникновение поздних метастазов возможно, хотя они с большей вероятностью будут одиноч-

ными, и для их излечения понадобится более агрессивное лечение. Кроме того, пациенты, у которых опухоль дает рецидив в контралатеральную почку, могут быть излечены посредством выполнения органосохраняющей операции, если обнаруженная опухоль имеет небольшие размеры. Более того, для опухолей диаметром менее 4 см в ходе послеоперационного наблюдения не выявлено разницы в частоте возникновения рецидивов после осуществления нефрэктомии или резекции почки.

Некоторые авторы, в частности M.W. Kattan, J.S. Lam, B.C. Liebovich и P.I. Karakiewicz, разработали системы баллов и номограммы для количественного определения вероятности возникновения рецидива, метастазов и последующей смерти пациента. Эти системы сравнивались и проходили валидацию. Было предложено несколько режимов осуществления динамического наблюдения в зависимости от стадии заболевания с использованием прогностических переменных, но ни один из них не включал применение абляционных методов лечения. Разработаны послеоперационные номограммы, позволяющие оценить вероятность достижения безрецидивной 5-летней выживаемости. Совсем недавно была опубликована и прошла валидацию дооперационная прогностическая модель, основанная на возрасте, симптомах и стадировании по TNM. Соответственно для осуществления мониторинга больных ПКР необходимо использование алгоритма динамического наблюдения, в котором учитывался бы не только риск развития рецидива или появления метастазов, но также и эффективность проведенного лечения (табл. 3-7).

Динамическое наблюдение, осуществляемое за пациентами после лечения по поводу рака почки, должно быть основано на факторах риска, выявленных для данного пациента, и типа полученного им лечения. Цель такого наблюдения — обнаружение местного рецидива или метастазирования на той стадии, когда больного еще можно излечить путем выполнения оперативного вмешательства.

**Таблица 3-7. Алгоритм динамического наблюдения с учетом профиля риска прогрессирования**

Профиль риска	Лечение	Длительность динамического наблюдения						
		6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	>5 лет
Низкий	Только НЭ/РП	РГК и УЗИ	РГК и УЗИ	РГК и УЗИ	РГК и УЗИ	РГК и УЗИ	РГК и УЗИ	Отмена
Средний	НЭ/РП/крио/РА	КТ	РГК и УЗИ	КТ	РГК и УЗИ	РГК и УЗИ	КТ	РГК и УЗИ
Высокий	НЭ/РП/крио/РА	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	РГК/УЗИ поочередно каждый год

Примечание: НЭ — нефрэктомия; РП — резекция почки; РГК — рентгенография грудной клетки; крио — криоабляция; РА — радиочастотная абляция.

## **Интегративный подход к диагностике и лечению больных почечно-клеточным раком**

Проблема диагностики и лечения больных почечно-клеточным раком требует все большей интеграции различных медико-биологических достижений и знаний, приобретенных за последние годы.

Постоянный рост заболеваемости почечно-клеточным раком, раннее выявление при отсутствии клинических проявлений с помощью современных лучевых методов диагностики, совершенствование методов оперативного и консервативного лечения больных привело к тому, что проблема почечно-клеточного рака перестала быть «урологической».

Открытие генетических мутаций при раке почки (генов VHL, BHD, TSC-1, TSC-2 и др.) заставило быть настороженными при наследственных заболеваниях. Интеграция знаний генетики необходима для своевременной ранней диагностики наследственных заболеваний (болезни фон Хиппеля–Линдау, туберозного склероза) и ассоциированных с ними опухолевых поражений почки.

Все реже встречается классическая триада признаков рака почки (макрогематурия, боль в поясничной области, пальпируемое образование), позволявшая интернисту уверенно направлять больного к урологу. Зачастую пациент обращается с экстраренальными паранеопластическими симптомами, такими как артериальная гипертензия, гиперкальциемия, эритроцитоз, гипертермия, гиперфибриногенемия и др. Знание того, что это могут быть признаки почечно-клеточного рака, необходимо врачу.

Разнообразии клинического течения рака почки и клинических его проявлений обуславливает большое количество «точек соприкосновения» с различными специальностями. Прежде всего необходимо взаимодействие с врачами терапевтических специальностей различной направленности, так как опухоль почки в последнее время стали выявлять при диспансерном УЗИ пациентов, находящихся на учете в поликлиниках по поводу артериальной гипертензии, чаще всего трактуемой как гипертоническая болезнь. Таких больных нередко длительно лечат гипотензивными препаратами с переменным успехом.

Выявление при УЗИ опухоли почки для лечащего врача становится полной неожиданностью, а для больного — шокирующим известием. Предпринятое оперативное пособие у таких больных в 30% наблюдений приводит к нормализации или стойкому снижению артериального давления. Чаще всего «случайно» выявленные опухоли бывают небольших размеров. При периферийных новообразованиях менее 4 см в последнее время используют лапароскопическую резекцию почки при возможности технического исполнения оперативного пособия. Интраренальная локализация опухоли в центре почки порой, несмотря на небольшие ее размеры (до 20–25 мм), заставляет выполнять органосохраняющую операцию (нефрэктомия).

Нужно отметить, что иногда «случайное» выявление опухоли почки происходит при больших новообразованиях, нередко пальпируемых в подреберье.



В таких ситуациях, как правило, УЗИ позволяет четко определить принадлежность опухоли к тому или иному органу. Тем не менее в некоторых наблюдениях даже дополнительная компьютерная томография не позволяет со 100-процентной уверенностью определить органную принадлежность опухоли. Мы иногда в подобных наблюдениях используем сосудистые методы обследования, среди которых наибольшей информативностью обладает селективная почечная артериография.

В диагностическом поиске самыми частыми бывают контакты у урологов со специалистами лучевой диагностики. Наш опыт показал: чтобы эти контакты были наиболее полезны, перед направлением пациента на то или иное обследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография) необходимо определить и указать в истории болезни задачи исследования, на которые специалист лучевой диагностики должен дать ответы. Наиболее оптимальной формой таких контактов служит участие оперирующего хирурга при проведении исследования, что позволяет в процессе исследования интерпретировать значимость получаемой информации для выбора способа операции и ее планирования. В подобных ситуациях особенно важна возможность модификации исследования — ввести дополнительно контрастное вещество, выполнить рентгенографию на вдохе и выдохе на одной пленке и т.д.

Нередким симптомом опухоли почки, обуславливающим совместные действия интерниста и уролога, становится «беспричинная» на первый взгляд гипертермия. Повышение температуры тела у большей части больных раком почки сопровождается значительно выраженной интоксикацией, анемией, значительным увеличением СОЭ. Иногда возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики рака почки, ее абсцесса с ксантогранулематозным пиелонефритом. На последний может указывать бессосудистый характер образования при резко выраженной интоксикации.

У 60–70% больных опухоль почки диагностируют случайно при УЗИ. Врач ультразвуковой диагностики должен уметь не только методологически правильно выполнить полипозиционное исследование, но и грамотно интерпретировать полученные данные, впоследствии направив больного для проведения КТ грудной клетки и брюшной полости. КТ обязательно следует провести с контрастным усилением. В случае непереносимости пациентом рентгеноконтрастного препарата, при наличии выраженной хронической почечной недостаточности, подозрении на опухоль почки у беременной возможна и целесообразна МРТ с контрастированием. Последняя также может быть более информативна при кистозных опухолевидных образованиях почки и дифференциальной диагностике с ангиомиолипомой. В сложных диагностических ситуациях, когда уролог должен сказать пациенту, что выполнил все возможное в диагностическом плане, необходимо комбинировать оба метода.

В то же время приблизительно у 30% больных раком почки при первичном обращении к врачу уже есть метастазы. Излюбленные места поражения отдаленными метастазами при почечно-клеточном раке — легкие и кости. Такие

пациенты могут впервые быть выявлены при рентгеноскопии или рентгенографии легких, либо обращаться к неврологу или хирургу/травматологу из-за боли в зоне локализации очагов поражения костей скелета.

Успехи молекулярной биологии и генетики, начало понимания внутриклеточных сигнальных путей привели к новому уровню эволюции персонализированного подхода к лечению больных почечно-клеточным раком. Российская медицина всегда отмечала важность индивидуального подхода к лечению пациентов: «Врач должен лечить не болезнь, а самого больного». Матвей Яковлевич Мудров (1776–1831) сказал: «Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим... а должно лечить самого больного... Одна и та же болезнь, но у двух различных больных, требует весьма разнообразного врачевания». Сейчас эти принципы воплотились в поисках дифференцированного подхода в диагностике, лечении и прогнозировании течения рака у конкретного пациента. Очевидно, что раннее диагностирование заболевания позволяет осуществлять своевременное и эффективное лечение. Применение различных молекулярных, генетических и биохимических биомаркеров с целью ранней диагностики, определения агрессивности заболевания и прогнозирования его развития — важнейшее направление в онкоурологии. Исследование биомаркеров с целью определения целесообразности применения того или иного вида таргетных препаратов при метастатическом раке почки и выбора наиболее эффективного из них позволяет выбрать дорогостоящие средства максимально точно.

Современный врач-уролог должен знать и уметь анализировать морфологический тип рака почки (светлоклеточный, папиллярный, хромофобный, из канальцев Беллини и другие типы), так как это абсолютно разные виды почечно-клеточного рака. Достижения и интеграция фундаментальной и клинической медицины последних лет показали, что это различные заболевания, имеющие индивидуальный прогноз в соответствии с агрессивностью опухоли, тактика лечения и наблюдения по отношению к которым должны быть различными.

Важный вопрос интеграции в проблеме лечения больных, в том числе и раком почки, — старение населения. Проблемы гериатрии, особенностей течения заболеваний в пожилом и старческом возрасте, роль интеркуррентных заболеваний, безусловно, оказывают влияние на выбор тактики лечения больных. Все чаще обсуждают возможности активного наблюдения за больными с небольшими, менее 2–3 см, опухолями почки. Выбор того или иного таргетного препарата из групп ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб) или mTOR ингибиторов (темсиролимус, эверолимус) для лечения больных метастатическим раком почки может определяться морфологическим строением опухоли и активизацией того или иного внутриклеточного сигнального пути.

Таким образом, все вышперечисленные факторы наглядно демонстрируют необходимость интегративного и междисциплинарного подхода урологов совместно с генетиками, терапевтами, неврологами, врачами ультразвуковой диагностики, рентгенологами, а также патоморфологами к больным раком почки.

## Список литературы

- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Григорян З.Г., Газимиев М.А. Органосохраняющие операции при опухоли почки. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с.
- Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке — М.: Медицина, 2001. — 223 с.
- Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местно-распространенного и метастатического рака почки. — М.: УМТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2002. — 267 с.
- Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. — М.: АБВ-пресс, 2011. — 934 с.
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2010). — М.: АБВ-пресс, 2011.
- Рич Дж.П., д'Амиго А.В. Онкоурология / Под ред. О.Б. Лорана. — М.: Бином, 2011. — 896 с.
- Руководство по клинической урологии. 3-е изд. / Под ред. Ф.М. Ханно, С.Б. Малковича, А.Дж. Вейна. — М.: МИА, 2006. — 544 с.
- Урология / Под ред. Ю.Г. Аляева. — М.: МИА, 2005. — 639 с.
- Урология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1071 с.
- Campbell — Walsh Urology. 10th edition / Eds. A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.C. Novick et al. — Elsevier/Saunders, 2012. — 4592 p.

## Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Ю.Г. Аляев, К.Л. Локшин

### Введение

Вопросы диагностики и лечения больных с так называемыми «симптомами нижних мочевых путей» (СНМП), обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), еще длительное время не потеряют своей актуальности. Это связано с растущей вследствие старения населения заболеваемостью по данной нозологии. Так, к 60 годам гистологически гиперплазию предстательной железы выявляют у 50% мужчин, а к 85 годам — у 90%. Также стоит отметить, что у 50–90% этих пациентов обнаруживают признаки воспалительного процесса в простате. Установлено, что симптомы заболевания возникают в среднем у половины больных с гистологической ДГПЖ. Известно также, что около 30% мужчин в возрасте старше 65 лет имеют умеренные или выраженные СНМП, обусловленные ДГПЖ, и приблизительно около трети мужчин, доживающих до 80 лет, подвергаются оперативному лечению по поводу ДГПЖ.

В результате постоянного интереса урологов к проблеме ДГПЖ с каждым годом расширяется спектр исследуемых и применяемых методов медикаментозного и оперативного лечения. В этом издании изложены современные представления об оптимальных подходах к ведению больных, страдающих СНМП, обусловленными ДГПЖ, представлены результаты самых последних исследований консервативных и оперативных методов лечения больных с гиперплазией простаты.

### Определение

Общепринятое клиническое определение ДГПЖ отсутствует, однако известно, что она возникает у мужчин старше 40 лет и характеризуется наличием СНМП, увеличением предстательной железы или ее части и нарушением оттока мочи из мочевого пузыря (инфравезикальная обструкция). Синонимы ДГПЖ: гиперплазия предстательной железы, аденома предстательной железы, доброкачественная гиперплазия простаты, аденома простаты.

Учитывая редкое отсутствие прямой связи между СНМП и ДГПЖ, в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2010 г. впервые было предложено отказаться от термина «ДГПЖ», а вместо него использовать более общее понятие «ненейрогенные СНМП у мужчин».

Гистологически ДГПЖ — гиперплазия стромальной и эпителиальной ткани, исходно развивающаяся в переходной зоне предстательной железы.

## Классификация

До недавнего времени ведущей клинической классификацией ДГПЖ была классификация Гьюона, основанная на оценке функционального состояния мочевого пузыря и количестве остаточной мочи.

Модифицированная классификация клинического течения ДГПЖ предусматривает стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

- I стадия (компенсация). У больных возникают расстройства мочеиспускания при полном опорожнении мочевого пузыря. Остаточной мочи нет или ее количество менее 50 мл.
- II стадия (субкомпенсация). Значительно нарушаются функции мочевого пузыря, объем остаточной мочи составляет более 50 мл.
- III стадия (декомпенсация). Развивается полная декомпенсация функций мочевого пузыря, возникает парадоксальная ишурия, нарушается функционирование почек.

Клиническое значение классификации Гьюона заметно уменьшилось, так как в настоящее время установлено, что объем остаточной мочи — весьма переменный показатель, а также отсутствует прямая взаимозависимость основных клинических признаков ДГПЖ (выраженности симптомов, объема предстательной железы со степенью инфравезикальной обструкции, а также объема остаточной мочи со степенью инфравезикальной обструкции).

## Этиология, патогенез

Причина развития гиперплазии предстательной железы до настоящего времени не установлена. В то же время известно, что основные факторы риска/условия для развития ДГПЖ — возраст и нормальное функциональное состояние яичек, обеспечивающее необходимый уровень тестостерона в крови.

Так, у мужчин, подвергнутых кастрации до достижения половой зрелости, ДГПЖ не развивается. Уже при возникшей гиперплазии фармакологическое снижение концентрации тестостерона до посткастрационных значений приводит к значительному уменьшению размеров предстательной железы. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, что раса, национальность, генетические факторы, особенности питания, сексуальная активность, курение, а также сахарный диабет, артериальная гипертензия и поражения печени могут быть этиологическими факторами развития ДГПЖ.

Предстательная железа — гормонально-зависимый орган, находящийся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Морфологическая дифференцировка стромы и эпителия предстательной железы находится в строго определенной зависимости от обмена тестостерона, а развитие ДГПЖ связывают с нарушением механизмов регуляции в функциональной системе гипоталамус–гипофиз–гонады–предстательная железа. Одно из центральных положений современной теории патогенеза гиперплазии простаты касается

роли 5- $\alpha$ -редуктазы, которая участвует в превращении тестостерона в ДГТ. При ДГПЖ повышается активность фермента с последующим нарушением гормонального равновесия, связанного с ДГТ. При гиперплазии внутритканевая концентрация ДГТ в 5 раз превышает его уровень в нормальной ткани предстательной железы, причем в переходной зоне содержание ДГТ в 2–3 раза выше, чем в других областях органа, что объясняет преимущественное возникновение узлов гиперплазии именно в этой зоне.

По данным исследований последних лет, большое значение в возникновении ДГПЖ имеют изменения в строме органа и стромально-эпителиальных взаимоотношениях. В развитии, пролиферации, дифференцировке, поддержании жизнеспособности клеток предстательной железы участвуют многочисленные стимулирующие и ингибирующие факторы роста. При нарушении гормональной регуляции предстательной железы происходит избыточное образование факторов роста на фоне снижения количества ингибирующих факторов или чувствительности к ним клеток предстательной железы. Это приводит к чрезмерному увеличению железы, возникновению и прогрессированию ДГПЖ, появлению так называемого статического компонента инфравезикальной обструкции и obstructивных симптомов (симптомов опорожнения).

Большое значение в запуске пролиферативных процессов имеют инфильтрирующие простату клетки воспаления и провоспалительные цитокины. В гиперплазированной предстательной железе была отмечена выраженная инфильтрация активированными Т-лимфоцитами. Установлено, что Т-лимфоциты обладают высокой митогенной активностью за счет способности синтезировать факторы роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и VEGF — активный эпителиальный митоген. Было также обнаружено, что провоспалительный цитокин интерлейкин-8, синтезируемый эпителием и клетками воспаления в простате, обладает индуцирующим действием на образование фактора роста фибробластов II в строме. Таким образом, Т-лимфоцитарные инфильтраты и интерлейкин-8 способны стимулировать пролиферативные процессы в строме и эпителии предстательной железы, вызывая ее гиперплазию.

В патогенезе СНМП при ДГПЖ немаловажную роль играет повышение концентрации и активности  $\alpha 1$ -адренорецепторов простаты.  $\alpha 1$ -Адренорецепторы ответственны за тонус гладких мышц простатической стромы и, таким образом, определяют степень выраженности динамического компонента инфравезикальной обструкции. Помимо этого, с повышенной активностью  $\alpha 1$ -адренорецепторов у ряда больных с ДГПЖ связывают выраженную ирритативную симптоматику, т.е. такие «симптомы накопления», как учащенное мочеиспускание малыми порциями (поллакиурия), императивные позывы и/или недержание мочи.

В возникновении симптомов накопления (ирритативных симптомов) у пациентов, страдающих ДГПЖ, определенную роль играет гиперактивность мышцы мочевого пузыря — детрузора. Это состояние при гиперплазии простаты присутствует приблизительно у 30% пациентов и сопровождается повышенной

активностью м-холинорецепторов детрузора. В настоящее время невозможно с точностью сказать, является ли гиперактивность мочевого пузыря проявлением его старения или возникает вследствие повышенной нагрузки на мочевой пузырь, вызванной инфравезикальной обструкцией.

## **Факторы риска прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Согласно многочисленным научным данным, посвященным ДГПЖ, данное заболевание признано прогрессирующим. Большие популяционные исследования естественной истории развития ДГПЖ позволили определить ряд факторов, определяющих повышенный риск прогрессирующего течения данного заболевания. К этим факторам относятся следующие:

- суммарный балл симптомов по анкете Международной системы суммарной оценки симптомов (IPSS)  $>7$ ;
- объем предстательной железы по данным ТРУЗИ  $>30$  см<sup>3</sup>;
- концентрация ПСА сыворотки крови  $\geq 1,4$  нг/мл;
- максимальная скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) по данным урофлоуметрии менее 12 мл/с.

При наличии одного или нескольких перечисленных признаков риск оперативного лечения по поводу ДГПЖ увеличивается приблизительно в 4 раза.

## **Клиническая картина**

Основным проявлением ДГПЖ бывают так называемые СНМП, или расстройства мочеиспускания. Известно, что СНМП характерны не только для гиперплазии простаты, они могут встречаться при других заболеваниях простаты, нижних мочевых путей и органов таза, в частности при инфекциях мочевой системы, нейрогенных расстройствах, раке мочевого пузыря, стриктуре уретры, РПЖ и др.

СНМП при ДГПЖ подразделяют на следующие:

- обструктивные (симптомы опорожнения) — затрудненное, вялой струей и/или прерывистое мочеиспускание;
- ирритативные (симптомы накопления) — учащенные мочеиспускания небольшими порциями (поллакиурия), в том числе и ночью (ночная поллакиурия), императивные позывы к мочеиспусканию, urgentное недержание (неудержание) мочи;
- постмиктурические — подкапывание мочи и/или ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания.

Осложненная ДГПЖ характеризуется наличием одного или нескольких из перечисленных ниже состояний: острой задержки мочи (ишурии), гематурии, рецидивирующей инфекции мочевых путей, парадоксальной ишурии и почечной недостаточности.

## Диагностика

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, методы диагностики при ДГПЖ подразделяют на рекомендованные (целесообразность использования исследований доказана), дополнительные (врачи могут их назначать по своему усмотрению) и не рекомендованные (отсутствуют доказательства целесообразности рутинного выполнения этих исследований). Представленные рекомендации по применению тех или иных методов исследования главным образом применимы к так называемому «стандартному пациенту».

Части пациентов, не попадающих в разряд «стандартных пациентов», необходим индивидуальный подход к определению необходимого объема обследования.

Критерии исключения из понятия «стандартный больной»:

- возраст менее 50 и более 80 лет;
- наличие РПЖ;
- проводившаяся ранее терапия по поводу аденомы простаты, не принесшая положительных результатов;
- резистентный к терапии сахарный диабет, диабетическая невропатия;
- наличие в анамнезе или при физикальном обследовании признаков неврологического заболевания;
- наличие в анамнезе хирургических вмешательств или травм в области таза;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на мочевой пузырь.

К рекомендованным методам диагностики ДГПЖ в настоящее время относят следующие:

- сбор жалоб и анамнеза;
- анкетирование с использованием опросника IPSS с оценкой качества жизни;
- физикальное обследование, включающее ПРИ;
- исследование содержания ПСА сыворотки крови (ПСА можно использовать не только как маркер РПЖ, но и как прогностический критерий риска прогрессирования ДГПЖ);
- исследование концентрации креатинина сыворотки крови;
- общий анализ мочи;
- заполнение 72-часового дневника мочеиспусканий;
- УЗИ мочевого пузыря, определение объема остаточной мочи;
- УЗИ почек (в частности, при наличии в анамнезе инфекции мочевых путей, мочекаменной болезни, оперативных вмешательств на органах мочевой системы, уротелиальных опухолей, гематурии и острой задержки мочи);
- ТРУЗИ предстательной железы (при планировании оперативного вмешательства или назначении терапии ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы);
- урофлоуметрия (необходимо выполнить не менее двух урофлоуметрий с объемом мочеиспускания не менее 150 мл).

Дополнительные методы диагностики не обязательны для постановки диагноза и при первичном обследовании, но могут быть полезны на этапе определения тактики лечения:



- трансабдоминальная ультрасонография или ТРУЗИ предстательной железы (при первичном обследовании больного с СНМП);
- исследование давление-поток можно выполнять при планировании оперативного вмешательства у больных следующих подгрупп:
  - ▶ людей моложе 50 лет;
  - ▶ пожилых (старше 80 лет);
  - ▶ при объеме остаточной мочи более 300 мл;
  - ▶ при максимальной скорости мочеиспускания более 15 мл/с;
  - ▶ при подозрении на нейрогенный мочевой пузырь;
  - ▶ после радикальных вмешательств на тазовых органах;
  - ▶ при неэффективности ранее проведенных оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ;
- уретроцистоскопия.

Не рекомендуемые методы диагностики, которые не следует использоваться в ходе стандартного обследования:

- экскреторная урография;
- микционная цистоуретрография;
- ретроградная уретрография;
- КТ или МРТ.

Перед трансуретральными оперативными вмешательствами по поводу ДГПЖ выполнение ультразвуковой микционной цистоуретроскопии позволяет определить преимущественное направление роста ткани гиперплазии по отношению к уретре.

Микционная мультиспиральная КТ и МРТ могут дать ценную диагностическую информацию при неэффективности ранее проведенного оперативного лечения по поводу ДГПЖ.

### **Дифференциальная диагностика**

Наиболее часто дифференциальную диагностику ДГПЖ проводят с простатитом, раком простаты, стриктурой уретры, гиперактивностью мочевого пузыря и расстройствами мочеиспускания нейрогенной природы. Следует, однако, отметить, что нередко выявляют сочетание ДГПЖ с вышеупомянутыми состояниями.

### **Осложнения**

При ДГПЖ возможно развитие следующих осложнений:

- острая задержка мочеиспускания;
- рецидивирующая инфекция мочевых путей;
- камни мочевого пузыря;
- гематурия (обычно из варикозно расширенных вен шейки мочевого пузыря);
- двусторонний уретерогидронефроз и почечная недостаточность (нефропатия);
- дивертикулы мочевого пузыря.

## Показания к госпитализации

Показания к экстренной госпитализации при ДГПЖ:

- острая задержка мочеиспускания, не разрешившаяся после однократной катетеризации;
- тампонада мочевого пузыря, возникшая вследствие кровотечения из сосудов гиперплазированной предстательной железы;
- парадоксальная ишурия с почечной недостаточностью.

Показание к плановой госпитализации при ДГПЖ — наличие абсолютных или относительных показаний к оперативному лечению.

## Лечение

Цели лечения при ДГПЖ:

- улучшение качества жизни больных, страдающих от расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ;
- предотвращение прогрессирования ДГПЖ;
- продление или спасение жизни больных — на современном этапе развития медицины такую цель преследуют редко, только при осложненных формах заболевания.

## Роль пациента в выборе метода лечения

При наличии субъективных проявлений заболевания больной должен осознавать, что показания к назначению терапии диктуются в первую очередь степенью беспокойства, причиняемого ему симптомами ДГПЖ.

При выявлении же лишь факторов риска прогрессирования ДГПЖ речь может идти о профилактическом лечении.

На данном этапе ключевое положение — подробное информирование пациента и обеспечение его всей доступной достоверной, научно доказанной информацией, касающейся заболевания и сопряженного с ним риска, преимуществ и недостатков различных вариантов лечения, особенностей лечения у данного больного. В ряде стран с целью медицинского просвещения разработаны специальные буклеты и образовательные компьютерные программы, что облегчает врачу задачу информирования пациента. Целесообразность подобного подхода обусловлена тем, что когда мы касаемся вопроса влияния на качество жизни, никто лучше пациента не способен определить, что для него наиболее значимо как в самом заболевании, так и в способах его лечения. В результате оптимальный вид лечения определяют не только исходя из индивидуальных особенностей заболевания, но и с учетом/на основании личных предпочтений данного пациента. Подчеркнем, что подобный подход правомерен только при отсутствии осложнений ДГПЖ, являющихся абсолютными показаниями для проведения оперативного лечения, а также при сохранной способности пациента воспринимать информацию и принимать самостоятельные решения.

В случае выявления того или иного осложнения гиперплазии простаты, являющегося абсолютным показанием для оперативного лечения, характер вмешательства определяет врач, исходя из доступности метода лечения, соматического статуса пациента, потенциальной эффективности и безопасности метода для конкретного больного, а также с учетом предпочтений больного.

### Динамическое наблюдение

Рекомендуемый интервал между посещениями уролога и повторными обследованиями составляет 6 мес после первой консультации, затем 12 мес.

Динамическое наблюдение считают предпочтительным при слабовыраженных (IPSS до 7 баллов) и допустимым при умеренных (IPSS до 19 баллов) расстройствах мочеиспускания, не доставляющих существенного беспокойства больному, при условии отсутствия абсолютных показаний к оперативному лечению.

#### ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС 001633

Торговое название препарата: Фокусин®

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением

Действующее вещество: тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг

Фармакотерапевтическая группа: альфа1-адреноблокатор

#### Показания к применению

Лечение функциональных симптомов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью: хроническая почечная недостаточность (снижение клиренса креатинина ниже 10 мл/мин), артериальная гипотензия (в том числе ортостатическая), тяжелая печеночная недостаточность.

#### Фармакодинамика

Тамсулозин избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические  $\alpha 1A$ -адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, а также  $\alpha 1D$ -адренорецепторы, преимущественно находящиеся в теле мочевого пузыря. Это приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению функции детрузора. За счет этого уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Как правило, терапевтический эффект развивается через 2 нед после начала приема препарата, хотя у ряда пациентов уменьшение выраженности симптомов отмечается после приема первой дозы.

Способность тамсулозина воздействовать на  $\alpha 1A$ -адренорецепторы в 20 раз превосходит его способность взаимодействовать с  $\alpha 1B$ -адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов. Благодаря такой высокой селективности препарат не вызывает какого-либо клинически значимого снижения системного артериального давления (АД) как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у пациентов с нормальным исходным АД.

#### Способ применения и дозы

Препарат назначают по 400 мкг (1 капсула) в сутки.

Капсулу принимают после первого приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Капсулу не рекомендуется разжевывать.

#### Форма выпуска

По 10 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/Аل. По 3, 9 или 10 блистеров помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

#### Срок годности

2 года.

Не использовать после даты, указанной на упаковке.

*НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным вариантом инструкции*

В рамках динамического наблюдения важно изменять образ жизни больных и повышать их образовательный уровень в вопросах, касающихся ДГПЖ и других заболеваний предстательной железы. В рамках изменения образа жизни может быть рекомендовано следующее:

- ограничение приема жидкости вечером/перед сном или в ситуациях, когда учащение мочеиспускания нежелательно;
- ограничение потребления алкоголя, кофе и других препаратов и веществ с диуретической активностью;
- устранение запоров;
- коррекция сопутствующей терапии;
- регулярная физическая и половая активность, дыхательные упражнения и гимнастика, направленные на укрепление мышц мочеполовой диафрагмы.

### **Медикаментозное лечение**

Учитывая прогрессирующий характер данного заболевания, медикаментозную терапию его симптомов следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента).

Наиболее часто используемыми препаратами для медикаментозного лечения ДГПЖ служат ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы,  $\alpha$ 1-адреноблокаторы и растительные экстракты (*Serenoa repens*, *Pygeum africanum*). В последние годы все более широкое применение у больных с ДГПЖ находят антагонисты мускариновых рецепторов (м-холиноблокаторы), аналоги десмопрессина, а также различные комбинации препаратов.

#### **Ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы**

В настоящее время доступны два препарата этой фармакологической группы: финастерид (ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы II типа) и дутастерид (ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы как I, так и II типа). Поскольку дутастерид — ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы I и II типов, он вызывает более выраженное снижение содержания ДГТ в предстательной железе, чем финастерид, ингибирующий только II тип фермента. Оба препарата за счет воздействия на количество ДГТ активируют процессы естественного апоптоза в простате и вызывают уменьшение ее объема.

Максимальные клинический эффект от использования препаратов этой группы у больных с ДГПЖ развивается через 6–12 мес после начала приема.

Основные клинические эффекты ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы:

- уменьшение объема предстательной железы в среднем на 18–28%;
- уменьшение суммарного балла IPSS приблизительно на 15–30%;
- увеличение максимальной скорости мочеиспускания примерно на 1,5–2,0 мл/с;
- снижение концентрации ПСА сыворотки крови на 50%.

Учитывая последний факт, для определения истинного содержания ПСА при скрининге пациентов на рак простаты показатели, полученные через 6 мес

и более непрерывной терапии ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы, необходимо удваивать. В этом случае ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы не уменьшают диагностической ценности ПСА как маркера РПЖ.

Клинические особенности использования ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы:

- сохраняют свою эффективность при длительном (7–10 лет) назначении;
- препараты данной группы более эффективны при объеме предстательной железы более 40 см<sup>3</sup>;
- в отличие от  $\alpha$ -адреноблокаторов, снижают риск прогрессирования ДГПЖ (на 64%), возникновения острой задержки мочи (на 57–59%) и оперативного вмешательства (на 36–55%);
- уменьшают вероятность развития РПЖ на 25%;
- эффективны при лечении макрогематурии, обусловленной гиперплазией предстательной железы;
- имеют хороший профиль безопасности.

Наиболее частые побочные эффекты при приеме финастерида:

- снижение либидо (6%);
- импотенция (8%);
- уменьшение объема эякулята (4%);
- нагрубание/увеличение молочных желез (менее 1%).

Рекомендуемые дозы при назначении ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы:

- финастерид — 5 мг 1 раз/сут;
- дутастерид — 0,5 мг 1 раз/сут.

Контрольное обследование (заполнение анкеты IPSS, урофлоуметрия, определение объема остаточной мочи) рекомендуют проводить через 3 и 6 мес, а впоследствии ежегодно.

### **$\alpha$ 1-адреноблокаторы**

К препаратам этой группы относят terazозин, алфузозин, доксазозин. Тамсулозин — антагонист  $\alpha$ 1A-адренорецепторов.

Механизм действия препаратов этой группы заключается в блокировании стромальных адренорецепторов предстательной железы, что способствует расслаблению гладкой мускулатуры органа и уменьшению динамического компонента инфравезикальной обструкции. Они обладают способностью подавлять ирритативную симптоматику (симптомы наполнения).

Назначение  $\alpha$ 1-адреноблокаторов — наиболее распространенный вариант медикаментозной терапии больных с легкими, умеренными и значительно выраженными СНМП. Такое лечение целесообразно при отсутствии факторов риска прогрессирования ДГПЖ в режиме монотерапии.

Симптоматическое улучшение больные могут отмечать уже через 48 ч с начала приема  $\alpha$ 1-адреноблокаторов. Эффективность терапии лучше оценивать через 1 мес от начала лечения. Препараты этой группы не имеют между собой существенных различий в степени выраженности клинического действия.

Основные клинические эффекты  $\alpha$ 1-адреноблокаторов:

- повышают максимальную скорость мочеиспускания в среднем на 20–30%;

- улучшают качество жизни больных за счет уменьшения степени выраженности СНМП на 20–50%;
- эффективны при устранении уже возникшей острой задержки мочи;
- снижают риск развития послеоперационной острой задержки мочи;
- уменьшают степень выраженности и продолжительность сохранения дизурии после трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы;
- не уменьшают объем простаты;
- не влияют на концентрацию ПСА в сыворотке крови;
- не предотвращают прогрессирования ДГПЖ.

Если в течение 2 мес прием  $\alpha 1$ -адреноблокаторов не привел к уменьшению степени выраженности СНМП, продолжать лечение не следует. Препараты этой группы оказываются неэффективными приблизительно у трети больных.

Основные побочные эффекты при приеме  $\alpha 1$ -адреноблокаторов:

- головокружение;
- головная боль;
- ортостатическая артериальная гипотензия;
- астения, сонливость;
- заложенность носа;
- ретроградная эякуляция.

У готовых лекарственных форм тамсулозина, алфуозина и доксазозина с модифицированным высвобождением частота нежелательных явлений в целом несколько ниже, чем у других антагонистов  $\alpha 1$ -адренорецепторов.

Рекомендуемые дозы при назначении  $\alpha 1$ -адреноблокаторов таковы.

- Доксазозин. Начинают прием с 1 мг на ночь, постепенно повышая дозу до 2–8 мг/сут; максимальная рекомендуемая доза 16 мг/сут.
- Доксазозин с модифицированным высвобождением. Прием начинают с 4 мг/сут; максимальная рекомендуемая доза 8 мг/сут.
- Теразозин. Начальная доза 1 мг на ночь, ее постепенно повышают до 5–10 мг/сут; максимальная рекомендуемая доза 20 мг/сут.
- Алфуозин с модифицированным высвобождением. Назначают по 5 мг утром и вечером, начинают с вечернего приема.
- Алфуозин с модифицированным высвобождением — 10 мг/сут.
- Тамсулозин. Назначают 0,4 мг/сут утром, после завтрака.
- Тамсулозин с контролируемым высвобождением. Назначают 0,4 мг/сут.

Контрольное обследование (заполнение анкеты IPSS, урофлоуметрия, определение объема остаточной мочи) рекомендуют проводить через 1,5 и 6 мес, а впоследствии ежегодно.

Тамсулозин блокирует  $\alpha 1A$ -адренорецепторы мускулатуры предстательной железы и  $\alpha 1D$ -адренорецепторы шейки мочевого пузыря и уретры, что обеспечивает его высокую уроселективность и максимальную кардио-васкулярную безопасность. Тамсулозин с контролируемым высвобождением ОКАС (Омник ОКАС) обладает еще меньшим влиянием на сердечно-сосудистую систему, до-

стоверно снижая частоту ортостатических явлений, по сравнению со стандартным тамсулозином в капсулах.

### Растительные экстракты

Фитотерапия СНМП/ДГПЖ популярна в Европе на протяжении многих лет и в последние годы распространилась в Америке. Несколько краткосрочных рандомизированных исследований и метаанализов показали клиническую эффективность без значительных побочных явлений таких растительных компонентов, как *Serenoa repens* и *Pygeum africanum*. В некоторых исследованиях растительные экстракты *Serenoa repens* и *Pygeum africanum* продемонстрировали эффективность, аналогичную финастериду и  $\alpha 1$ -адреноблокаторам. Важной особенностью данной группы препаратов является сочетание патогенетического действия на ДГПЖ и высокий профиль безопасности при длительном применении.

Механизм действия фитопрепаратов оценить сложно, так как они состоят из различных растительных компонентов, каждый из которых обладает разной биологической активностью.

#### Фармакологические эффекты экстракта *Serenoa repens*:

- антиандрогенный;
- антипролиферативный;
- противоотечный;
- противовоспалительный.

Применение препаратов *Serenoa repens* не влияет на уровень ПСА, не снижает артериальное давление, не требует вносить коррективы в уже проводимую терапию.

#### Фармакологические эффекты экстракта *Pygeum africanum*:

- регуляция сократительной активности мочевого пузыря (уменьшение гиперактивности, уменьшение метаболических нарушений в стенке и повышение его эластичности);
- противоотечное;
- противовоспалительное;
- антипролиферативное.

Эффект терапии фитопрепаратами целесообразно оценивать через 2–3 мес от начала приема.

Препараты *Serenoa repens* назначают по 160 мг 2 раза в день или по 320 мг 1 раз/сут после еды. Препараты *Pygeum africanum* назначают по 50 мг 2 раза/сут перед приемом пищи.

Контрольное обследование (заполнение анкеты IPSS, урофлоуметрия, определение объема остаточной мочи) целесообразно проводить через 3 и 6 мес, а впоследствии ежегодно.

Следует отметить, что в настоящее время клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов констатируют недостаточность доказательной базы, разнообразие растительного сырья и сложность учета дозировки активного действующего вещества у существующих растительных препаратов. В связи

с этим место препаратов, содержащих растительные экстракты, в терапии ДГПЖ должно быть уточнено в ходе крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

### **Антагонисты мускариновых рецепторов**

Назначение м-холиноблокаторов мужчинам с инфравезикальной обструкцией в настоящее время официально не разрешено. У мужчин с СНМП без признаков обструкции в режиме монотерапии использовали такие препараты этой группы, как толтеродин, солифенацин и фезотеродин<sup>о</sup>. Продолжительность исследований с применением этих препаратов обычно составляла 12 нед и не превышала 25 нед. При использовании м-холиноблокаторов уменьшалась степень выраженности urgency, а также ночной и дневной поллакиурии, происходило некоторое снижение суммарного балла IPSS.

Толтеродин назначают по 2 мг 2 раза/сут, солифенацин — по 5-10 мг 1 раз/сут, фезотеродин<sup>о</sup> — по 4-8 мг 1 раз/сут.

М-Холиноблокаторы не считают стандартом медикаментозной терапии больных с ДГПЖ. При их назначении пациентам с СНМП старшей возрастной группы необходим тщательный контроль объема остаточной мочи посредством УЗИ.

### **Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)**

Механизм действия препаратов группы ингибиторов ФДЭ-5 заключается в увеличении концентрации и продлении активности внутриклеточного циклического гуанозин-монофосфата (ц-ГМФ), в результате чего происходит снижение тонуса гладких мышц детрузора, простаты и уретры. Возможно также, что эффект ингибиторов ФДЭ-5 связан с улучшением перфузии и оксигенации нижних мочевых путей.

В Европе из группы ингибиторов ФДЭ-5 только тадалафил в дозировке 5 мг 1 раз в день разрешен к применению у больных с симптомами нижних мочевых путей, обусловленными ДГПЖ.

В недавно проведенном метаанализе (n=3124, средний период наблюдения 12 нед) установлено, что монотерапия ингибитором ФДЭ-5 в сравнении с плацебо приводит к значимому улучшению как суммарного балла международного индекса эректильной функции (IIEF; +5,5 балла), так и суммарного балла IPSS (-2,8 балла), без существенного влияния на максимальную скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ; 0,0) [1]. По данным этого же метаанализа, наиболее выраженный эффект от приема ингибитора ФДЭ-5 имел место у молодых пациентов с низким индексом массы тела и тяжелой степенью выраженности симптомов нижних мочевых путей.

При использовании тадалафила 5 мг 1 раз в сутки у больных, страдающих ДГПЖ, отмечено снижение суммарного балла IPSS на 22-37% (на 4,7-6,6 балла; по отношению к плацебо — на 2,1-4,4 балла). Статистически значимый эффект терапии тадалафилом на балл IPSS отмечался уже через 1 нед с начала терапии.



В этом же исследовании в группе тадалафила отмечено статистически значимое повышение  $Q_{\max}$  (+2,4 мл/с) в сравнении с плацебо [2].

Опыт длительного приема тадалафила у больных с ДГПЖ ограничен одним исследованием, в связи с чем судить об эффективности и переносимости препарата на сроках более 1 года не представляется возможным. Однако опубликованные в литературе данные длительных (более 2 лет) исследований по применению тадалафила 5 мг ежедневно у пациентов с эректильной дисфункцией, и опыт применения Сиалис 5 мг в клинической практике с 2007 года в США и странах Евросоюза, позволяют считать препарат безопасным при длительном применении как у пациентов с ЭД, так и с симптомами нижних мочевых путей при ДГПЖ. Ограничены данные и в отношении способности данной группы препаратов влиять на прогрессирование заболевания и размер простаты.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления при приеме ингибиторов ФДЭ-5 — головная боль, боль в спине, головокружение и диспепсия.

Препараты данной группы противопоказаны больным, принимающим нитраты, никорандил, активаторы калиевых каналов и/или альфа1-адреноблокаторы доксазозин или terazозин. Противопоказаны ингибиторы ФДЭ-5 и больным с нестабильной стенокардией, пациентам, перенесшим недавно инфаркт миокарда (<3 мес) или инсульт (<6 мес), с недостаточностью миокарда (NYHA >2), гипотензией, нестабильным артериальным давлением, значительной печеночной или почечной недостаточностью и с передней ишемической оптической невропатией.

### **Аналоги вазопрессина**

Десмопрессин — аналог антидиуретического гормона, значительно увеличивающий реабсорбцию в канальцах и снижающий выделение мочи. Назначение этого препарата служит эффективным методом борьбы с никтурией, если ее причина — полиурия. Десмопрессин не оказывает влияния на все прочие составляющие СНМП. Применять его следует с осторожностью, контролируя содержание натрия в сыворотке крови через 3 дня, неделю и месяц после начала использования, а далее каждые 3–6 мес при постоянном приеме.

Десмопрессин назначают сублингвально по 10–40 мкг перед сном. Перед назначением и в процессе приема аналогов вазопрессина показана консультация терапевта/кардиолога, поскольку задержка жидкости в организме сопряжена с риском декомпенсации ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности.

### **Комбинированная терапия**

#### **Ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы + $\alpha$ 1-адреноблокаторы**

В ходе крупных исследований было убедительно продемонстрировано, что комбинированное лечение ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы в сочетании с  $\alpha$ 1-адреноблокатором в большей степени уменьшает выраженность СНМП, чем каждый из препаратов по отдельности. Одновременно было доказано,

что комбинированная терапия максимально снижает риск прогрессирования ДГПЖ. Так, в исследовании MTOPS при использовании комбинации финастерида с доксазозином риск прогрессирования ДГПЖ оказался на 64% ниже, чем в группе плацебо, а вероятность оперативного вмешательства ниже на 67%. В 4-летнем исследовании с применением ингибитора обоих типов 5- $\alpha$ -редуктазы дутастерида и суперселективного  $\alpha$ -адреноблокатора тамсулозина (исследование CombAT) общий риск прогрессирования ДГПЖ снизился на 41%, вероятность развития острой задержки мочи — на 68%, а риск оперативного вмешательства — на 71%. Немаловажно, что в исследовании CombAT были включены только пациенты с высоким риском прогрессирования ДГПЖ.

Таким образом, комбинация ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы с  $\alpha$ -адреноблокаторами оптимальна для больных старше 50 лет со среднетяжелыми или тяжелыми симптомами ДГПЖ (IPSS  $\geq 12$ ), объемом простаты  $\geq 30$  см<sup>3</sup>, снижением максимальной скорости потока мочи  $< 12$  мл/с и содержанием сывороточного ПСА  $\geq 1,5$  (но в пределах нормальных значений).

#### **A-адреноблокаторы + м-холиноблокаторы**

При наличии признаков гиперактивности мочевого пузыря (выраженной поллакиурии, ургентности) у больных с гиперплазией простаты может быть целесообразным назначение комбинированной терапии  $\alpha 1$ -адреноблокатором и м-холиноблокатором. Подобная комбинированная терапия эффективна у 73% больных, ранее не отмечавших улучшения при монотерапии антагонистами  $\alpha 1$ -адренорецепторов.

В исследованиях по комбинированному назначению этих препаратов получен опыт применения доксазозина, тамсулозина или теразозина с оксибутинином, солифенацином или толтероидом. Так, в исследовании комбинации тамсулозина с солифенацином было зафиксировано достоверное уменьшение эпизодов ургентности по сравнению с монотерапией тамсулозином (-2,18 против 1,10), а также уменьшение частоты мочеиспускания (-1,05 против -0,67).

При наличии у больного подозрения на инфравезикальную обструкцию лечение следует назначать с осторожностью, под УЗИ-контролем объема остаточной мочи.

#### **Хирургическое лечение**

«Золотым стандартом» оперативного лечения по поводу ДГПЖ в настоящее время считают ТУР предстательной железы. Также можно выполнять трансуретральную инцизию предстательной железы или открытую аденомэктомию.

Основная цель оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ — избавление больного от инфравезикальной обструкции и улучшение мочеиспускания.

Абсолютные показания к оперативному лечению:

- хроническая инфекция мочевых путей;
- острая задержка мочи после удаления катетера;

- устойчивая к терапии ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы макрогематурия;
  - двусторонний уретерогидронефроз и почечная недостаточность;
  - камни мочевого пузыря;
  - дивертикул мочевого пузыря больших размеров или большой (>200 мл) объем остаточной мочи, обусловленный гиперплазией предстательной железы.
- Относительные показания к оперативному лечению:
- неэффективность или непереносимость медикаментозной терапии;
  - наличие гиперплазии средней доли;
  - неприемлемость или недоступность для больного консервативных методов лечения (по психологическим, экономическим или другим причинам);
  - относительно молодой возраст больного, имеющего СНМП.

#### **Выбор оперативного метода лечения**

Трансуретральная инцизия простаты — метод выбора у больных с объемом предстательной железы 20–30 см<sup>3</sup> при отсутствии средней доли.

- ТУР простаты и ее модификации (трансуретральная вапоризация простаты, биполярная ТУР предстательной железы, роторезекция) — оптимальное оперативное вмешательство у 95% больных. Она наиболее эффективна и безопасна при объеме предстательной железы от 30 до 80 см<sup>3</sup>.
- Открытая аденомэктомия (позадилонная, чреспузырная или промежностная) по поводу ДГПЖ целесообразна при объеме предстательной железы более 80–100 см<sup>3</sup> и в сочетании с большими камнями или дивертикулами мочевого пузыря.

Важно отметить, что методы оперативного лечения больных с ДГПЖ постоянно совершенствуются. Так, в недавно проведенном рандомизированном исследовании установлено, что у больных с предстательной железой объемом более 100 см<sup>3</sup> трансуретральная энуклеация аденомы гольмиевым лазером имеет эффективность, не уступающую открытой аденомэктомии, при значительно меньшей степени выраженности и частоте осложнений. В настоящее время есть все предпосылки для того, чтобы данная методика стала новым «золотым стандартом» оперативного лечения больных с ДГПЖ.

Результаты ТУР предстательной железы, трансуретральной инцизии предстательной железы или открытой аденомэктомии сравнимы. При использовании каждого из методов суммарный балл IPSS в среднем снижается на 71%. Максимальная скорость мочеиспускания после ТУР предстательной железы увеличивается приблизительно на 115% (от 80 до 150%), или на 9,7 мл/с; после открытых аденомэктомий — на 175%, или на 8,2–22,6 мл/с. Объем остаточной мочи уменьшается более чем на 50% (на 65% после открытой аденомэктомии, на 60% после трансуретральной ТУР предстательной железы и на 55% после трансуретральной инцизии предстательной железы).

#### **Отдаленные интра- и периоперационные осложнения**

Смертность после оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ в современных клиниках не превышает 0,25%. Риск ТУР-синдрома (гемодилюция в со-

четании со снижением концентрации  $\text{Na}^+$  плазмы крови менее 130 нмоль/л) не превышает 2%.

**Факторы риска развития ТУР-синдрома:**

- выраженное кровотечение с повреждением венозных синусов;
- длительное оперативное вмешательство;
- большой размер предстательной железы;
- курение в анамнезе.

Потребность в гемотрансфузии после ТУР предстательной железы возникает в среднем у 2–5% больных, после открытых операций частота обычно выше. При трансуретральной инцизии предстательной железы практически никогда не возникает необходимости в переливании крови.

**Отдаленные осложнения**

- Стрессовое недержание мочи. Средняя вероятность его возникновения составляет 1,8% после трансуретральной инцизии предстательной железы, 2,2% после ТУР предстательной железы и до 10% после открытых операций.
- Стриктуры уретры. Риск их развития после открытой аденомэктомии составляет 2,6%, после ТУР предстательной железы — 3,4%, после трансуретральной инцизии предстательной железы — 1,7%.
- Контрактура шейки мочевого пузыря возникает у 1,8% больных после открытой аденомэктомии, у 4% после ТУР предстательной железы и у 0,4% больных после трансуретральной инцизии предстательной железы.
- Ретроградная эякуляция возникает у 80% больных после открытой аденомэктомии, у 65–70% больных после ТУР предстательной железы и у 40% больных после трансуретральной инцизии предстательной железы.
- ЭД после ТУР предстательной железы возникает в среднем у 6,5% больных, что сопоставимо с частотой ЭД у больных с ДГПЖ аналогичного возраста при динамическом наблюдении.

Сроки контрольного обследования после вышеупомянутых оперативных вмешательств — каждые 3 мес. Необходимо обязательно исследовать полученный в ходе операции гистологический материал.

К рекомендуемым методам послеоперационного ведения больного относят анкетирование по шкале IPSS, урофлоуметрию, определение объема остаточной мочи. По усмотрению врача можно выполнить бактериологическое исследование мочи.

**Минимально инвазивные вмешательства**

В настоящее время существует ряд минимально инвазивных методик, позволяющих улучшать мочеиспускание даже у больных с высокой степенью операционного риска из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. В данный момент только трансуретральная энуклеация аденомы гольмиевым лазером не уступает по эффективности/радикальности и превосходит в отношении безопасности основные оперативные вмешательства. Подавляющее большинство минимально инвазивных пособий носит паллиативный характер и зачастую

выступает альтернативой пожизненному дренированию мочевого пузыря цистостомой.

Приемлемый показатель эффективность/безопасность имеют следующие виды минимально инвазивных вмешательств: интерстициальная лазерная абляция, абляция с использованием бокового неодимового лазера (Nd-YAG-лазера), фотодинамическая абляция с использованием лазера, спаренного с кристаллом титанил фосфата калия (КТР-лазера), высокоинтенсивная ультразвуковая абляция, трансуретральная игольчатая абляция и высокоэнергетическая трансуретральная микроволновая термотерапия.

Сроки контрольного обследования после минимально инвазивных вмешательств — в пределах 6 нед, через 3 и 6 мес, затем ежегодно. Необходимо обязательно исследовать полученный в ходе операции гистологический материал. К рекомендуемым методам исследования относят анкетирование по шкале IPSS, урофлоуметрию, определение объема остаточной мочи. По усмотрению врача можно выполнить бактериологическое исследование мочи.

ДГПЖ — актуальное состояние, затрагивающее значительную часть мужчин среднего и пожилого возраста. ДГПЖ развивается из переходной зоны предстательной железы и приводит к нарушению акта мочеиспускания вследствие увеличения простаты в размерах, изменения тонуса гладких мышц железы, шейки мочевого пузыря, задней части уретры и детрузора.

Многочисленные методы диагностики ДГПЖ направлены в первую очередь на оценку выраженности обструктивных и ирритативных симптомов нарушения мочеиспускания, измерение размеров предстательной железы и скорости потока мочи, а также определение риска прогрессирования заболевания в последующем. В настоящее время не существует стандартного метода лечения при ДГПЖ, подходящего для любого больного. В зависимости от ряда признаков применяют динамическое наблюдение, медикаментозное лечение в режиме моно- и комбинированной терапии, хирургическое лечение, а также различные минимально инвазивные вмешательства. При выборе метода лечения следует подходить индивидуально к каждому пациенту с учетом всех сопутствующих факторов (медицинских и социальных) и при активном участии самого пациента.

## **Интегративный подход к проблеме доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) на первый взгляд всецело относится к области интересов уролога. Однако, как и при других нозологиях, рассматриваемых в этой монографии, здесь тоже есть множество точек соприкосновения со специалистами из других областей медицины.

Так, первыми с проявлениями и осложнениями ДГПЖ нередко встречаются хирурги (в послеоперационном периоде), нефрологи, неврологи и др. Наиболее

существенными особенностями у больных ДГПЖ, к которым мы бы хотели привлечь внимание коллег, по нашему мнению, являются следующие.

- Практически каждый пациент в возрасте старше 50 лет имеет повышенный риск клинически значимой гиперплазии (аденомы) простаты. Соответственно у больных этой возрастной группы перед любыми оперативными вмешательствами, выполняемыми под спинальной или общей анестезией, целесообразно оценивать качество мочеиспускания (посредством анкеты IPSS\* и, желателно, урофлоуметрии) и при необходимости проводить периперационную профилактику острой задержки мочи  $\alpha$ 1-адреноблокаторами. Особенно высок риск развития острой задержки мочеиспускания при больших абдоминальных, и в частности колоректальных, вмешательствах вследствие невозможности использования мышц брюшного пресса для опорожнения мочевого пузыря и вероятной частичной денервации органов малого таза. Острая задержка мочи, как правило, развивается в первые 3 сут после операции — в этот период хирург обязательно должен уделять внимание способности пациента мочиться: в противном случае острая задержка мочеиспускания может быть диагностирована поздно или перерасти в хроническую — с парадоксальной ишурией и почечной недостаточностью.
- Способность мочевого пузыря к сокращению напрямую зависит от холинергической импульсации. При наличии инфравезикальной обструкции, обусловленной аденомой предстательной железы, использование препаратов с выраженными холиноблокирующими свойствами может привести к развитию острой или хронической задержки мочеиспускания. Следует подчеркнуть, что холинолитическими свойствами обладают не только препараты фармакологической группы холиноблокаторов (например, препараты красавки, атропин), но и лекарственные средства других групп, в частности трициклические антидепрессанты (такие как имипрамин, амитриптилин), антипаркинсонические средства, транквилизаторы, нейролептики и др. Опиаты, в том числе антидиарейные средства (например, лоперамид), также могут подавлять сократительную активность детрузора. В то же время усиливать проявления инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы могут средства от насморка, содержащие симпатомиметики. Необходимо также помнить, что за счет полиурии к декомпенсации инфравезикальной обструкции может привести использование диуретиков.
- Наличие признаков недержания мочи требует исключения парадоксальной ишурии, возникающей у больных, страдающих ДГПЖ, вследствие выраженного переполнения мочевого пузыря. Физикальное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия живота, пальцевое ректальное исследование предстательной железы) и УЗИ (почек, мочевого пузыря, простаты) позволяют подтвердить наличие ДГПЖ, переполненного мочевого пузыря, зачастую

---

\*От англ. International Prostate Symptom Score — Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.

и двустороннего уретерогидронефроза. У этих больных обычно отмечают признаки почечной недостаточности, при биохимическом анализе крови выявляют повышение содержания креатинина. У больных с парадоксальной ишурией и нарушением функций почек единственным эффективным методом лечения служит восстановление оттока мочи посредством дренирования мочевых путей.

Хотелось бы отметить, что гиперплазия предстательной железы становится болезнью только в том случае, когда является причиной расстройств мочеиспускания и соответственно ухудшения качества жизни больного. Присутствующие у немолодого больного расстройства мочеиспускания далеко не всегда связаны с ДГПЖ, даже если уролог выявляет увеличение предстательной железы. Считаем важным упомянуть ряд состояний, способных имитировать симптомы аденомы простаты и находящихся в зоне ответственности врачей других специальностей.

- Причиной учащенных ночных мочеиспусканий может быть ночная полиурия, характерная для больных с сердечной недостаточностью или недостаточностью вен нижних конечностей. Для этих больных характерны возникновение к вечеру отеков нижних конечностей и увеличение объема/доли выделяемой ночью мочи (по данным дневника мочеиспусканий). Ночная полиурия также возможна у больных с ночной артериальной гипертензией. Пациентам с ночной полиурией показана консультация кардиолога и/или флеболога.
- Затруднение и прерывистость мочеиспускания, вялость струи способны возникать в результате нарушений иннервации при грыжах межпозвонковых дисков, невриномах и шванномах, после операций на головном или спинном мозге, при интраоперационных повреждениях периферических нервов, инсультах и других поражениях головного и спинного мозга. Урологические методы лечения этих больных, как правило, имеют низкую эффективность и носят паллиативный характер. Целесообразны обследование и лечение у невролога/нейрохирурга.
- Как ирритативные, так и обструктивные симптомы могут возникать в результате действия медикаментозных средств (см. выше). В этом случае необходима замена препарата на лекарственные средства других групп или коррекция дозы специалистом, назначившим ранее лечение (психиатром, неврологом, гастроэнтерологом и т.д.).

## Список литературы

- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы: монография. — Кострома, 2005. — 175 с.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Газимиев М.А., Мельников А.В. Аденоблокаторы в профилактике острой задержки мочеиспускания после оперативных вмешательств // Хирургия. — 1999. — № 12. — С. 27–29.
- Мартов А.Г., Гушин Б.Л., Ощепков В.И., Ергаков Д.В. Применение  $\alpha 1$ -блокаторов для лечения мочеиспускания у больных после трансуретральной резекции предстательной железы // Урология. — 2002. — № 5 (прил.). — С. 13–22.
- Andersen J.T., Nickel J.C., Marshall V.R. et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia // Urology. — 1997. — Vol. 49. — P. 839–845.
- AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 530–547.
- Barry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age // J. Urol. — 1984. — Vol. 132. — P. 474–479.
- Boyle P., Gould A.L., Roehrborn C.G. Prostate volume predicts the outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials // Urology. — 1996. — Vol. 48. — P. 398–405.
- Chan P.S.F., Wong W.S., Chan L.W., Cheng C.W. Can terazosin (alpha blocker) relieve acute urinary retention and obviate the need for an indwelling urethral catheter? // Br. J. Urol. — 1996. — Vol. 77. — Suppl. 1. — P. 27.
- Chapple C.R. BPH disease management // Eur. Urol. — 1999. — Vol. 36. — P. 1–6.
- Cowles R.S., Kabalin J.N., Childs S. et al. A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia // Urology. — 1995. — Vol. 46. — P. 155–160.
- De la Rossette J.J., Laguna M.P., Pace G. et al. Efficacy and safety of the new high-energy 30-minute transurethral microwave thermotherapy: results of 1-year follow-up in a multicenter study // Tech. Urol. — 2000. — Vol. 6. — P. 271–275.
- Delos S., lehle C., Martin P.M. et al. Inhibition of the activity of «basic» 5 $\alpha$ -reductase (type 1) detected in DU 145 cells and expressed in insect cells // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1994. — Vol. 48. — P. 347–352.
- Djavan B., Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction // Eur. Urol. — 1999. — Vol. 36. — P. 1–13.
- Foley S.J., Soloman L.Z., Wedderburn A.W. et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride // J. Urol. — 2000. — Vol. 163. — P. 496–498.
- Freedman S., Brosnan S., Emberton M. et al. Earlier initiation of treatment with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride reduces the risk of acute urinary retention and surgical intervention in men with benign prostatic hyperplasia / Program and abstracts of the American Urological Association 99th Annual Meeting. — May 7–13, 2004. — San Francisco, California. — Abstract 1361.
- Gormley G.J., Stoner E., Bruskewitz R.C. et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1185–1191.
- Hahn R.G. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection // J. Urol. — 2001. — Vol. 166. — P. 162–165.
- Isaacs J.T., Coffey D.S. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia // Prostate. — 1989. — Suppl. 2. — P. 33–50.
- Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J., et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status // J. Urol. — 1999. — Vol. 162. — P. 1301–1306.
- Kaplan S.A., Holtgrewe H.L., Bruskewitz R. et al. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia // Urology. — 2001. — Vol. 57. — P. 1073–1077.
- Kearney M.C., Bingham J.B., Bergland R. et al. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to benign prostatic hyperplasia // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 2489–2491.
- Kuntz R.M., Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 grm: a randomised prospective trial of 120 patients // J. Urol. — 2002. — Vol. 168. — P. 1465–1469.
- Lam J.S., Romas N.A., Lowe F.C. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up // Urology. — 2003. — Vol. 61. — P. 354–358.
- Lee J.Y., Kim H.W., Lee S.J. et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder // BJU Int. — 2004. — Vol. 94. — Suppl. 6. — P. 817–820.



- Levin R.M., Riffaud J.P., Bellamy F. et al. Effects of tadenan pretreatment on bladder physiology and biochemistry following partial outlet obstruction // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 156. — Suppl. 6. — P. 2084–2088.
- Levin R.M., Riffaud J.P., Bellamy F. et al. Protective effect of Tadenan on bladder function secondary to partial outlet obstruction // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. — Suppl. 4. — P. 466–470.
- Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J. et al. EAU guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) // *Eur. Urol.* — 2004. — Vol. 46. — Suppl. 5. — P. 547–554.
- Madersbacher S., Klingler C.H., Schatzl G. The urodynamic impact of transrectal high intensity focused ultrasound on bladder outflow obstruction // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 30. — P. 437–445.
- Madersbacher S., Kratzik C., Susani M., Marberger M. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1956–1960.
- Madersbacher S., Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? // *Br. J. Urol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 227–237.
- Marberger M.J. Long-term effects of fnasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group // *Urology.* — 1998. — Vol. 51. — P. 677–686.
- McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, fnasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — Suppl. 25. — P. 2387–2398.
- McNeil S.A., Daruwala P.D., Mitchel I.D. et al. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective placebo-controlled // *BJU Int.* — 1999. — Vol. 84. — P. 622–627.
- Muschter R., Whitfield H. Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 35. — P. 147–154.
- Nickel J.C., Fradet Y., Boake R.C. et al. Efficacy and safety of fnasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT Study) // *Can. Med. Assoc. J.* — 1996. — P. 155. — P. 1251–1259.
- Paubert-Braquet M., Janssen D.H., Servent N. et al. Permixon [lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsR)] inhibits b-FGF- and EGF-induced proliferation of human prostate organotypic cell lines [abstract] // *Pharmacol. Res.* — 1995. — Vol. 31. — Suppl. 69.
- Roehrborn C.G., Boyle P.J., Nickel C. et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* — 2002. — Vol. 60. — P. 434–441.
- Schulman C.C., Zlotta A.R. Transurethral needle ablation (TUNA<sup>®</sup>) of the prostate: clinical experience with three years follow-up in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33. — Suppl. 1. — P. 148.
- Serretta V., Morgia G., Fondacaro L. et al. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions // *Urology.* — 2002. — Vol. 60. — P. 623–627.
- Strauch G., Perles P., Vergult G. et al. Comparison of fnasteride (Proscar) and *Serenoa repens* (Permixon) in the inhibition of 5-alpha-reductase in healthy male volunteers // *Eur. Urol.* — 1994. — Vol. 26. — P. 247–252.
- Te A.E., Sandhu J.S., Gonzalez R. et al. High-power KTP photoselective laser vaporization prostatectomy (PVP) versus transurethral electrovaporization of the prostate (TVP) for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a prospective comparative trial / Program and abstracts of the American Urological Association 99th Annual Meeting. — May 7–13, 2004. — San Francisco, California. — Abstract 1527.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of fnasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — Suppl. 3. — P. 215–224.
- Vaughan D., Imperato-McGinley J., McConnell J. et al. Long-term (7 to 8-year) experience with fnasteride in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* — 2002. — Vol. 60. — P. 1040–1104.
- Wagrell L., Schelin S., Nordling J. et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a randomized controlled multicenter study // *Urology.* — 2002. — Vol. 60. — P. 292–299.
- Witjes W.P., Rosier P.F., Caris C.T. et al. Urodynamic and clinical effects of terazosin in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction. A stratified analysis // *Urology.* — 1997. — Vol. 49. — P. 197–205.
- Yablonsky F., Nicolas S., Riffaud J.P., Bellamy F. Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — Suppl. 6. — P. 2381–2387.
- Yang Q., Peters T.J., Donovan J.L. et al. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 165. — P. 1526–1532.
- Zlotta A.R., Giannakopoulos X., Maehlum O. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers // *Eur. Urol.* — 2003. — Vol. 44. — P. 89–93.

## Мочекаменная болезнь

Н.К. Дзеранов, Л.М. Рапопорт

Мочекаменная болезнь (МКБ) — болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, которая нередко носит наследственный характер и определяется наличием камня в мочевыводящей системе больного. Это одно из самых распространенных и прогрессирующих урологических заболеваний, склонное к рецидивному и нередко упорному тяжелому течению. В свете этой проблемы, связанные с МКБ, имеют большое значение для здравоохранения в целом.

### Эпидемиология

Заболеваемость МКБ в мире составляет от 0,5 до 5,3%, в России — около 38,2% всей урологической патологии. Болезнь диагностируют как в грудном, так и в старческом возрасте, но в 68% случаях МКБ встречается в трудоспособном возрасте (20–60 лет).

Число детей с МКБ, по данным Pediatric Health Information System (проанализированы данные 42 больниц США), увеличилось с 125 в 1999 г. до 1389 в 2008 г. Среднее количество случаев МКБ в одной больнице в год повысилось с 13,9 до 32,6.

По сравнению с общим количеством госпитализированных больных количество пациентов с МКБ увеличилось с 18,4 на 100 000 населения в 1999 г. до 57,0 на 100 000 в 2008 г., годовой прирост составил 10,6% ( $p < 0,0001$ ) (Routh J.C., 2009).

Двусторонний уролитиаз выявляют у 15–30% пациентов с МКБ. Как отмечает С.А. Голованов (2003), с 1990 по 2000 г. отмечено повышение частоты оксалатного уролитиаза с 45,4 до 63,4%. Образование фосфатных камней снизилось вдвое (с 39,0 до 20,4%), частота уратного уролитиаза осталась на прежнем уровне, составляя приблизительно 15%. По данным многих исследователей и Госкомстата РФ, заболеваемость МКБ среди всех групп населения имеет неуклонную тенденцию к росту (Дзеранов Н.К., 2009; Чиглинцев А.Ю., 2007). Существуют регионы, где это заболевание имеет эндемичный характер и встречается особенно часто. Такими регионами в России являются Северный Кавказ, Урал, Поволжье, бассейны рек Дона и Камы (Константинова О.В., 2003).

Конкременты чаще образуются у мужчин, но для женщин более характерны тяжелые формы заболевания в виде коралловидного нефролитиаза, когда камень занимает практически всю полостную систему почки, представляя собой ее слепок. Благодаря внедрению современных методов диагностики и лечения частота коралловидного нефролитиаза за последние годы уменьшилась (Яненко Э.К., 2003; Дзеранов Н.К., 2007), однако доля других, более легких форм этого за-

болевание имеет тенденцию к увеличению, что связано с возрастанием влияния ряда неблагоприятных экологических факторов окружающей среды на организм человека (Пантелеева Е.Ю. и др., 2008; Черепанова Е.В и др., 2006) (рис. 5-1).

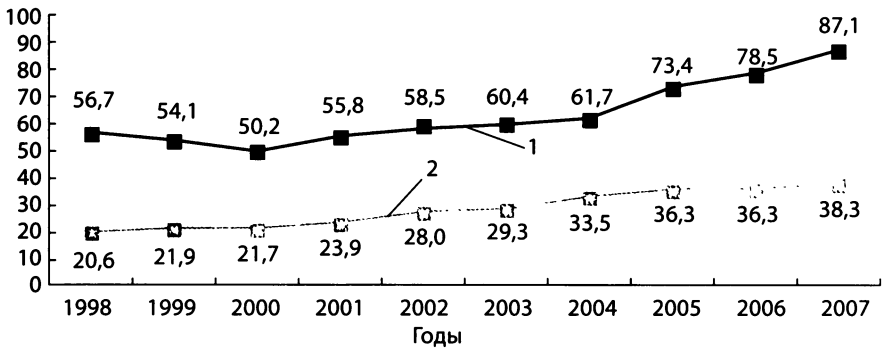


Рис. 5-1. Частота заболеваемости мочекаменной болезнью в городской (1) и сельской (2) местности.

К факторам, способствующим увеличению частоты уролитиаза, относятся и условия современной жизни: гиподинамия, ведущая к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, характер питания (обилие белков в пище либо однообразная диета), что позволило назвать это заболевание обмена веществ в организме «болезнью цивилизации». К развитию МКБ предрасполагает также и ряд других нюансов: климатические, географические и жилищные условия, профессия и наследуемые генетические факторы. В последних обследованиях детей, страдающих МКБ, доказано, что в 58% случаев родители ребенка имели в анамнезе МКБ, а в 78% дети и матери имели метаболические нарушения (Черепанов Е.В., 2006).

«Камни в почках — лишь вершина айсберга, первый звоночек, указывающий на неполадки как в организме, так и в функциях почек и мочевой системы в целом» (Stoller M. Journal of Urology, 2011).

К анамнестическим факторам риска развития мочекаменной болезни у детей и предпосылкам формирования камней в будущем относятся следующие:

- профессиональная вредность у родителей до рождения ребенка;
- токсикозы беременных, гестозы и угрожающий выкидыш;
- прием матерью во время беременности лекарственных препаратов и алкоголя, курение, короткий период грудного вскармливания;
- наследственная отягощенность по МКБ и инфекционными заболеваниями мочевой системы.

## Этиопатогенез

Доминирующими причинами образования камней в почках могут быть более или менее выраженные изменения местного характера: анатомические и патологические изменения в верхних мочевыводящих путях, нефроптоз, аномалии почек и верхних мочевыводящих путей и некоторые другие патологи-

ческие изменения, приводящие к нарушению функций одной или обеих почек, нарушение оттока мочи из почек, инфекция мочевыводящих путей; метаболические и сосудистые нарушения в почке (Аляев Ю.Г., 2004).

Основопологающие моменты в патогенезе дисметаболических нарушений: структурно-функциональная дестабилизация клеточных мембран, ишемия, активация перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной защиты организма, нарушение метаболизма мочевоы и щавелевой кислот, нарушение стабильности липидного слоя цитомембран почечного эпителия. Все это усугубляет существующие повреждения мембран клубочков и канальцевого эпителия (Сидоренко С.В., 2009; Игнатова М.С., 2007, 2009; Черепанова Е.В., 2006).

Вот почему МКБ считают полиэтиологичным заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом организме, так и на уровне мочевыводящей системы, как врожденного, так и приобретенного характера. В то же время у каждого конкретного больного при обстоятельном и тщательном обследовании и выяснении анамнеза можно констатировать факторы, которые легли в основу развития МКБ. Поскольку попытки объяснить развитие МКБ какой-либо одной причиной оказались безуспешными, необходимо в каждом конкретном случае, прежде чем назначить лечение, обязательно изучить анамнез заболевания и провести комплексное обследование для выяснения причины развития болезни у данного больного.

Наиболее совершенной следует признать этиопатогенетическую схему процесса образования камней, которая включает причины эндогенного и экзогенного происхождения. Механизм камнеобразования зависит от многих физико-химических процессов и проходит ряд стадий от насыщения и перенасыщения мочи солями к фазам энуклеации, кристаллизации и роста кристаллов до клинически значимых размеров, когда этим процессам не препятствуют или отсутствуют механизмы ингибирования роста кристаллов (рис. 5-2).



Рис. 5-2. Схема формирования камней в почках; pH — водородный показатель; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Один из факторов риска развития МКБ — нанобактерии в свете их способности формировать очаги кристаллизации фосфата кальция с повреждением уротелия собирательных трубочек и почечных сосочков. Результаты морфологического исследования биоптатов почек свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях МКБ обнаруживают отложения солей кальция (микролиты) в паренхиме и повреждения канальцев и клубочков (Мартынов Г.В., 2000; Ващуло В.И., 2007). Еще в 1937 г. описаны «бляшки Рандалла» как нуклеация солей кальция в зоне собирательных трубочек и канальцевые поражения почек (рис. 5-3).

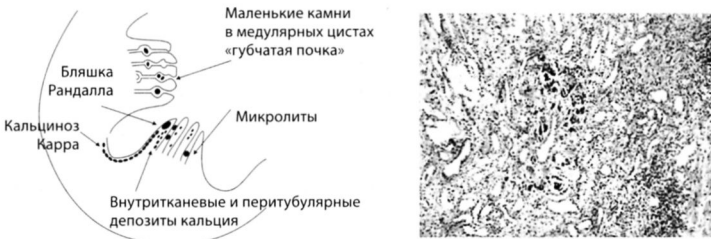


Рис. 5-3. Множественные петрификаты и расширение в собирательных трубочках почки.

Присоединение мочевой инфекции может стать причиной образования камней и существенно усугубить течение МКБ. инфицирование микроорганизмами, синтезирующими уреазу (*Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Morganella* и др.), становится важным дополнительным местным фактором возникновения и поддержания хронического (рецидивирующего) течения МКБ из-за неблагоприятного влияния на мочу продуктов метаболизма ряда микроорганизмов, способствующих резкому ее защелачиванию и бурному образованию кристаллов аморфных фосфатов, а при наличии ядра кристаллизации — и к быстрому росту камня (рис. 5-4).

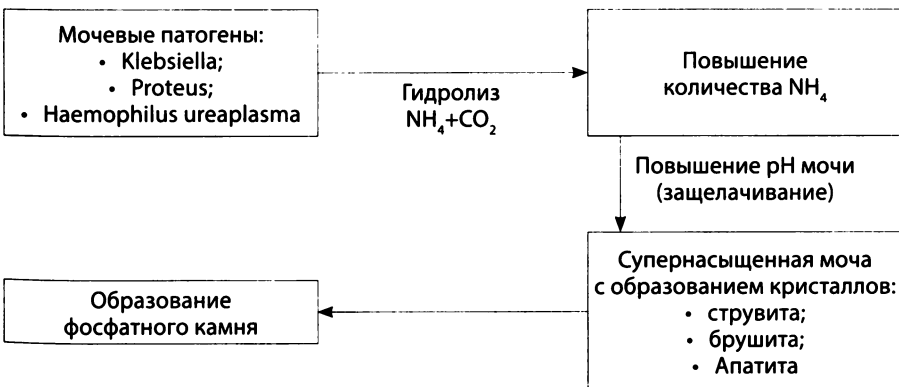


Рис. 5-4. Схема образования струвитных камней; pH — водородный показатель.

Наиболее изученная эндогенная причина нарушения метаболизма кальция (основы большинства мочевых камней) — нарушение функций паращитовидных желез. Так, при коралловидном или часто рецидивирующем нефролитиазе гиперпаратериоз является этиопатогенетическим фактором не менее чем в 30–40% случаев. (Rose G.A., 1990; Broadus A.E., 1989). Исследования последних лет доказали, что мягкая форма первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) значительно чаще выявляется даже при простых, одиночных камнях почек. Пациенты с ПГПТ в 57% случаев имеют хроническую болезнь почек (ХБП) различной степени тяжести: у 50% пациентов выявляют нефролитиаз, у 18% — снижение фильтрационной функции почек до степени хронической почечной недостаточности (Мокрышева Н.Г., 2012).

Климатические, экологические и пищевые экзогенные факторы (нитраты, сульфаты и другие соединения, содержащиеся в минеральных удобрениях и ядохимикатах), проникающие в организм с водой и продуктами питания, могут оказывать прямое токсическое или опосредованное влияние на организм человека, вызывая нарушения метаболизма в биологических средах. В итоге они могут приводить к нарушению функций нефрона, в частности его канальцевого аппарата (тубулопатиям), что сопровождается повышением количества камнеобразующих веществ в сыворотке крови и моче. Аналогичные изменения возникают у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или при переломах трубчатых костей, длительной иммобилизации и др.

В свою очередь, повышение концентрации камнеобразующих веществ в сыворотке крови и следующее за этим неизбежное усиление их выделения почками приводит к перенасыщению ими мочи, что может проявляться образованием кристаллов солей и микролитов, становящихся бесспорным условием, благоприятствующим образованию мочевых камней. Однако у многих людей моча часто бывает перенасыщенной камнеобразующими веществами, но образования камней у них не происходит, т.е. сам по себе факт перенасыщения мочи (кристаллурию) еще нельзя рассматривать как МКБ.

Для развития МКБ необходимы и некоторые другие факторы. Установлено, что ряд веществ влияет на коллоидную стабильность мочи и способствует поддержанию солей в растворенном состоянии, препятствуя их кристаллизации. К веществам, поддерживающим соли мочи в растворенном состоянии и препятствующим их осаждению, относятся гипуровая кислота, ксантин, хлорид натрия, цитраты, магний, неорганический пирофосфат, неорганические ионы цинка, марганца, кобальта и др. Даже в незначительных концентрациях они угнетают кристаллизацию. У подавляющего количества больных с МКБ они отсутствуют или содержатся в слишком малом количестве. Так, если в нормальных условиях ионы магния связывают в моче до 40% щавелевой кислоты, то их недостаток проявляется образованием кристаллов оксалата кальция.

Доказано, что в развитии нефролитиаза немаловажную роль играют ионы магния: гипомагниемия выявляют в 87,5% случаев у пациентов с коралловидными камнями.

## Факторы риска

Выявлены следующие факторы риска образования рецидивных камней.

- Начало заболевания в молодом возрасте (до 25 лет).
- Камни, содержащие брусшит.
- Единственная функционирующая почка.
- Заболевания, имеющие отношение к образованию камней:
  - ▶ гиперпаратиреоз;
  - ▶ почечный канальцевый ацидоз (полный/частичный);
  - ▶ тонко-толстокишечный анастомоз;
  - ▶ болезнь Крона;
  - ▶ резекция тонкой кишки;
  - ▶ мальабсорбция;
  - ▶ саркоидоз;
  - ▶ гипертиреоз.
- Лекарственные средства, имеющие отношение к образованию камней:
  - ▶ содержащие кальций;
  - ▶ содержащие витамин D;
  - ▶ ацетазоламиды;
  - ▶ аскорбиновая кислота в больших дозах (более 4 г/сут);
  - ▶ сульфонамиды;
  - ▶ триамтерен;
  - ▶ индинавир.
- Анатомические отклонения, имеющие отношение к образованию камней:
  - ▶ губчатая почка;
  - ▶ обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента;
  - ▶ «отшнурованная» чашечка;
  - ▶ стриктура мочеточника;
  - ▶ пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
  - ▶ подковообразная почка;
  - ▶ уретероцеле.

Иными словами, метастабильное состояние мочи в насыщенном растворе легко может быть нарушено при недостатке ингибиторов, а при наличии еще и местных факторов происходит рост кристаллов и микролитов за счет оседания на них как на ядре все новых и новых солей. Все эти факторы приводят к формированию непосредственно камня с клиническими его проявлениями (Tiselius H.G., 1998).

## Ингибиторы образования камней

В моче находится два типа элементов, предупреждающих объединение ранее образовавшихся кристаллов оксалата кальция и снижающих гетерогенную нуклеацию урата натрия. Это цитраты и комплекс мукополисахаридов (гликозаминогликаны). По-видимому, у некоторых людей отсутствие или низкое

содержание этих элементов предопределяет образование камней. Так, низкое содержание цитратов часто обнаруживают у больных с МКБ. Назначение лимонной кислоты нередко приводит к прекращению образования камней.

Выделяют следующие ингибиторы образования камней.

- Низкомолекулярные ингибиторы:
  - ▶ цитраты;
  - ▶ магний;
  - ▶ пирофосфаты.
- Высокомолекулярные ингибиторы:
  - ▶ гликозаминогликаны;
  - ▶ белок Тамма-Хорсфолла;
  - ▶ нефрокальцин;
  - ▶ фрагмент протромбина XI.

Один из главных факторов, поддерживающих метаболическое состояние большинства солей в равновесии, на который можно успешно влиять, — концентрация водородных ионов, выраженная в значениях рН мочи. Измерение рН мочи должно стать обязательным для больных с МКБ, как для больных сахарным диабетом обязательно исследование концентрации глюкозы в крови (Bek-Jensen H., Tiselius H.G., 1998).

В свете выявления самых различных по химической структуре мочевых камней в настоящее время всемирно признана их минералогическая классификация. 70–80% этих камней — неорганические соединения кальция: оксалаты (ведделит, вевеллит); фосфаты (витлокит, брушит, апатит, карбонат-apatит, гидроксиapatит). Магнийсодержащие камни встречаются в 5–10% случаев (ньюберит, струвит, магния амония фосфат моногидрат) и часто сочетаются с инфекцией мочевыводящих путей. Мочекислые камни составляют до 10–15% всех мочевых камней (урат аммония, урат натрия, дигидрат мочевой кислоты), причем с возрастом их доля увеличивается. Наиболее редки белковые камни — 0,4–0,6% случаев (цистиновые, ксантиновые и пр.), их наличие свидетельствует о нарушении обмена соответствующих аминокислот в организме больных. Однако в чистом виде камни встречаются не более чем в 40% случаев, а в остальных в моче образуются смешанные (полиминеральные) по составу в различных вариантах камни, что обусловлено параллельно протекающими различными метаболическими, а нередко и присоединившимися инфекционными процессами.

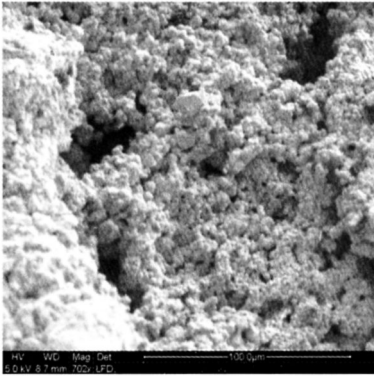
## **Способы определения состава мочевого камня**

Способы определения состава мочевого камня можно условно разделить на физические и биохимические.

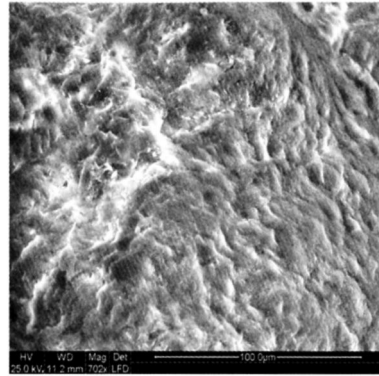
### **Физические методы**

К физическим методам анализа относятся различные варианты микроскопии, главным образом поляризационная и сканирующая электронная (рис. 5-5).

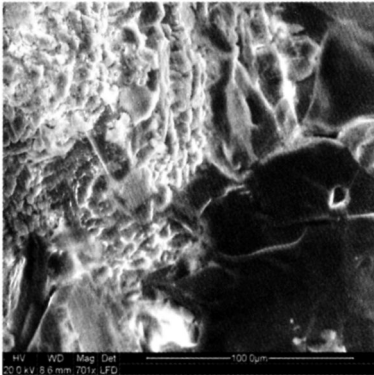




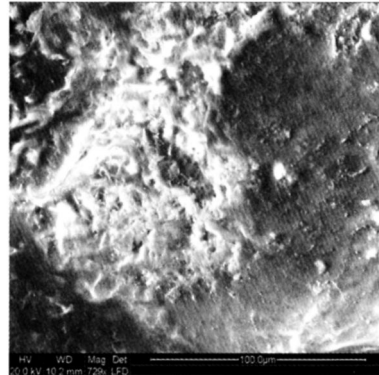
Струвит



Мочевая кислота



Вевеллит + веделлит



Вевеллит

**Рис. 5-5. Микроструктура различных мочевых камней, определенная с помощью сканирующей электронной микроскопии.**

Благодаря этим методам удастся не только распознать отдельные микроструктурные элементы мочевого камня, но также предположить, каковы его рост и развитие. Как отмечает С.А. Голованов (2003), цветная катодно-люминесцентная сканирующая электронная микроскопия позволяет выявить функционально активные зоны образования камней, топографию органического матрикса и минеральной фазы в мочевых конкрементах.

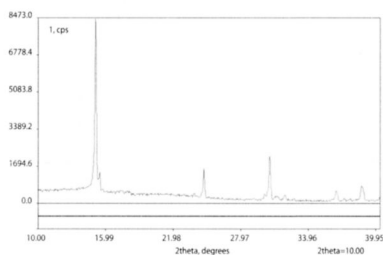
Однако микроскопические методы не определяют качественный состав компонентов конкремента. Помимо перечисленных, к физическим методам исследования относятся метод рентгеновской дифракции (Wang X. et al., 1997), инфракрасная спектрофотометрия и ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (Bak M. et al., 2000).

Достаточно часто применяемыми физическими методами анализа состава мочевых камней служат инфракрасная спектрофотометрия (D. Haggache D.

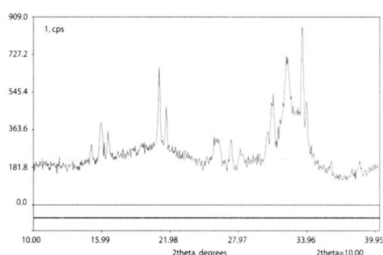
et al., 1997; L.M. Estera. et al., 1999, 2000; Голованов С.А., 2003), основанная на регистрации спектров поглощения образца в инфракрасном диапазоне (рис. 5-6) (Brien G., 1980; Asper R., Schmuski O., 1986), и методы рентгеновской дифракции — рентгенографические методы (Руденко В.И.). Соответствующее количественное или полуколичественное исследование состава камней позволяет сделать вывод об основном компоненте/компонентах (Руденко В.И., 2004).

Следующие кальциевые камни, не связанные с инфекцией, относятся к рентгенопозитивным.

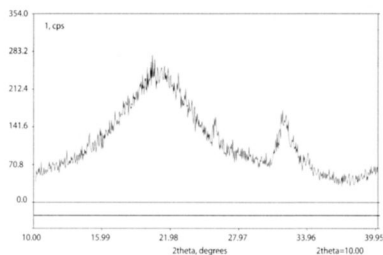
- Оксалат кальция:
  - ▶ оксалат кальция моногидрат;
  - ▶ оксалат кальция дигидрат.
- Фосфат кальция:
  - ▶ гидроксиапатит;
  - ▶ карбонат-апатит;



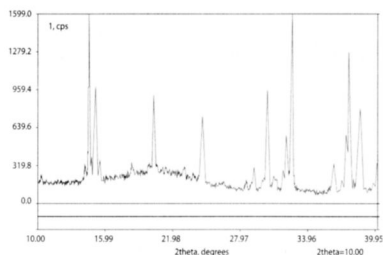
Вевеллит



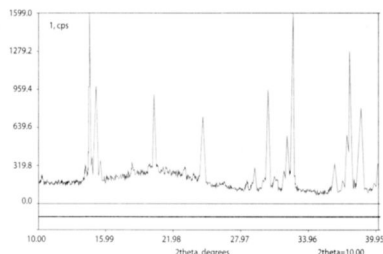
Струвит



Гидроксиапатит



Вевеллит + вевеллит



Вевеллит + мочевая кислота

Рис. 5-6. Спектры, полученные при спектрофотометрии различных мочевых камней.

- ▶ фосфат октакальция;
- ▶ брушит.

Следующие камни, не связанные с инфекцией, относятся к мочекислым/уратным камням:

- мочевой кислоты;
- урат натрия;
- урат аммония.

Инфицированные камни:

- фосфат магния аммония;
- карбонат-апатита.

Менее распространенный состав камней: 2,8-дигидроксиадеин, ксантин и другие метаболиты лекарственных препаратов (сульфонамиды, индинавир). Кальциевые, мочекислые/уратные и цистиновые камни, связанные с инфекцией, относятся к инфицированным камням.

Современные методы визуализации, такие как УЗИ и лучевые методы (КТ, мультиспиральная КТ), позволяют сегодня практически в 100% случаев диагностировать камни мочевых путей любой формы и локализации (Аляев Ю.Г., 2004; Фукс С.В., 2003). Важной с клинической точки зрения представляется классификация таких форм МКБ.

- Первичные камень(-ни) почки(-ек) — П.
- Резидуальный камень(-ни) почки(-ек) — Р.
- Истинно рецидивный камень(-ни) почки(-ек) — ИР.
- Ложно рецидивный камень(-ни) почки(-ек) — РЛ.
- Одиночный камень — Од.
- Множественные камни — Мн.
- Коралловидные камни — КК.
- Двусторонние камни — ДК.

### **Биохимические методы**

Течение МКБ отличается крайним разнообразием. У одних больных это лишь неприятный однократный эпизод в жизни, у других заболевание протекает упорно с частыми рецидивами или принимает затяжное хроническое течение, у третьих оно может не проявляться до полной гибели почки (пионефроз). При отсутствии диспансерного наблюдения и профилактического лечения болезнь может привести к хронической почечной недостаточности, инвалидизации и даже смерти больных.

Эффективность консервативного лечения и реабилитации больных с МКБ во многом зависит от получения иммунобиохимических, гормональных, бактериологических исследований крови и мочи, ведущим из которых является биохимический анализ обменных нарушений. Доскональное знание механизмов образования камней поможет при планировании исследования метаболизма и его коррекции.

Больным с рецидивными камнями, молодым пациентам с первичными камнями (включая тех, у кого в семейном анамнезе была МКБ) и детям необ-

ходимо троекратно собрать суточные пробы мочи для определения диуреза и других метаболических параметров, представленных в табл. 5-1 и 5-2.

Пациентам с нарушением функций почек может понадобиться дальнейшее обследование для исключения тубулярного ацидоза и подтверждения способности почек концентрировать мочу.

У многих больных выявляют множественные метаболические нарушения, такие как высокое содержание мочевой кислоты, гиперкальциурия и повышенная экскреция натрия. Таким пациентам необходимы тщательное обследование и комплексное лечение.

Знание химической структуры удаленных камней и метаболических нарушений крайне необходимо не только с позиции выработки адекватного консервативного противорецидивного лечения, но и с позиций выбора различных современных способов их удаления.

В свете этого подход к обследованию и последующему лечению больных должен быть подчинен строго определенному алгоритму, не ограничиваться только удалением камня тем или иным способом (дистанционная ударно-волновая литотрипсия, эндохирургия, открытая операция), но и обязательно включать мероприятия по профилактике (метафилактике) рецидивов заболевания.

В последние десятилетия в лечении МКБ был достигнут существенный прогресс, позволивший разрушать и удалять конкременты всех типов, не-

**Таблица 5-1. Нормы содержания солей в суточной моче (1,5–2,0 л)**

Минералы	ммоль	мг
Натрий	<200	1000–3000
Калий	25–125	500–1500
Ураты	4–6	<600
Оксалаты	5	<45
Цитраты	5	>320
Фосфаты	50	500–1100
Кальций	7–9	<200

**Таблица 5-2. Нормы содержания солей в сыворотке крови**

Минералы	ммоль	мг
Кальций	2,10–2,55	8,5–10,5
Мочевая кислота	2,0–3,5	2,0–7,0
Калий	3,6–5,0	2,8–4,5
Магний	0,6–1,10	1,2
Натрий	135–145	125–138
Бикарбонаты	21–31	24–30
Фосфаты	1,5–2,6	2,5–4,5

зависимо от их размера и химического состава, не прибегая к открытому оперативному вмешательству. Внедрение в урологическую практику дистанционной ударно-волновой литотрипсии, трансуретральной (контактная уретеролитотрипсия) и чрескожной (перкутанная нефролитотрипсия) эндоскопии позволило значительно повысить эффективность удаления камней у большинства больных с МКБ с наименьшим количеством осложнений в сравнении с открытым оперативным способом и существенно улучшить их судьбу.

Удаление камня или его самостоятельное отхождение из мочевыводящих путей не избавляет больных от возможности рецидива этой болезни, так как основные процессы, приводящие к образованию камней, как правило, не устраняются. По этой причине эффективность лечения МКБ в целом во многом зависит от комплексного консервативного медикаментозного лечения больного на амбулаторном этапе, которое до настоящего времени является наиболее слабым звеном.

## Методы визуализации при мочекаменной болезни

Ведущая роль в диагностике уролитиаза достаточно долго принадлежит рентгенологическому исследованию. Обследование начинают с обзорного рентгеновского снимка и последующей экскреторной урографии. Однако обнаружить тени конкрементов на таких снимках удается только в 81–90% случаев. На результат исследования влияют следующие факторы:

- масса тела пациента (ожирение);
- качество рентгеновской пленки, контрастного вещества и реактивов;
- подготовленность кишечника (аэроколия);
- химический состав камней (уратные, цистиновые).

На сегодняшний день метод не потерял своей актуальности: его чувствительность составляет 69–75%, специфичность — 80–86%.

## Ультразвуковая диагностика

УЗИ позволяет неинвазивно и без лучевой нагрузки визуализировать конкременты почек и мочевого пузыря при их размерах, превышающих 5 мм. Однако камни мочеточника в его средней трети остаются невидимыми для ультрасонографической оценки вне зависимости от их величины. Сегодня улучшенной визуализации органов мочевой системы достигают с помощью современных экспертных эхографических систем, обладающих уникальными возможностями диагностики МКБ. Ультразвуковая томография (именуемая также соно-КТ), основанная на суммации эхо-сигналов основной плоскости сканирования с дополнительными изображениями, получаемыми с помощью небольшого углового отклонения исследующего луча в реальном масштабе времени, позволяет добиться эффекта пространственного наложения, в 2 раза повышающего точность и контрастность визуализации. Однако размер камня

и характеристики почек во многом зависят от профессионального уровня специалиста по УЗИ. Чувствительность метода составляет 68–93%, специфичность — 94–96%.

### Мультиспиральная компьютерная томография

Внедрение мультиспиральной КТ значительно упростило диагностику МКБ. С помощью данной методики уже при нативном исследовании (т.е. без применения рентгеноконтрастного препарата) за считанные минуты можно гарантированно визуализировать конкременты всей мочевой системы вне зависимости от их размера, локализации и химического состава. Так называемых «рентгенонегативных» камней для мультиспиральной КТ не существует, так как ее чувствительность по сравнению с традиционной рентгенографией выше почти в 30 раз. В значительной степени эффективной визуализации конкрементов достигают благодаря наглядным мультипланарным построениям, помогающим осуществить виртуальный срез тела пациента в любой интересующей плоскости. Мультиспиральная КТ с мультипланарными реформациями позволяет не только определить наличие камня, его стереометрию относительно чашечно-лоханочной системы и плотность, но и тончайшие особенности анатомо-функционального состояния почек и верхних мочевых путей, выбрать наиболее рациональный вариант лечебных воздействий (Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., 2012). Чувствительность данного метода — 99–100%, специфичность — 99–100% (рис. 5-7).

### Радиоизотопная динамическая сцинтиграфия

Радиоизотопная динамическая сцинтиграфия — единственный неинвазивный метод, позволяющий отдельно изучить функционирование (скорость клубочковой фильтрации) почек при МКБ. Это имеет немаловажное значение для постановки диагноза ХБП и выбрать оптимальную тактику как консервативного, так и оперативного лечения. Чувствительность метода составляет 79–86%, специфичность — 80–85%.



Рис. 5-7. Камень в лоханке левой половины подковообразной почки. Плотность 1750 HU, экскреторная функция снижена на 48% (слева). Операция — лапароскопическая пиелолитотомия.

## Общие принципы метафилактики мочекаменной болезни

В комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений обмена камнеобразующих веществ в организме, входят следующие мероприятия:

- диетотерапия;
- поддержание адекватного водного баланса;
- коррекция метаболических нарушений;
- фитотерапия;
- антибактериальная терапия;
- физиотерапевтические и бальнеологические процедуры;
- лечебная физкультура;
- санаторно-курортное лечение.

### Диетотерапия

Диетотерапия зависит в первую очередь от состава образующихся камней и выявленных нарушений в обмене веществ. Однако можно рекомендовать некоторые общие принципы относительно диеты и водно-электролитного баланса:

- ограничение употребления пищи, богатой камнеобразующими веществами (например, красного мяса при уратных камнях);
- сокращение употребления продуктов, богатых кальцием (кальций-оксалатных);
- увеличение на 20–30% (равномерно в течение дня) употребления жидкости (часть жидкости можно принимать в виде клюквенного морса при фосфатных камнях или чая с лимоном при уратных камнях);
- сокращение употребления натрия (поваренная соль <3 г/сут).

### Медикаментозная профилактика мочекаменной болезни

До профилактического лечения необходимо провести обследование для определения функционального состояния почек, печени, сывороточной концентрации и почечной суточной экскреции камнеобразующих веществ и микробиологического состояния мочевыводящей системы. Контроль эффективности лечения в первый год наблюдения осуществляют 1 раз в 3 мес. Он состоит в проведении УЗИ почек, биохимического анализа крови и мочи на предмет функционального состояния почек и состояния обмена камнеобразующих веществ. При наличии инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящей системе 1 раз в 3 мес проводят микробиологический анализ мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. В последующем комплексный контроль проводят 1 раз в 6 мес.

При выборе лекарственного препарата пациенту с МКБ следует ответить на следующие вопросы.

- Есть ли сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на выбор лекарственных препаратов?

- Каково функциональное состояние почек, печени и других органов, способное повлиять на выбор терапии?
- Каково возможное влияние лекарственных препаратов, назначаемых больному, на течение МКБ?
- Сколько стоит лечение выбранным препаратом с учетом его эффективности?

В процессе терапии в первый год наблюдения также обязательно контролируют 1 раз в 3 мес, в последующем 1 раз в полгода следующие моменты.

- Соблюдает ли пациент диету и режим физической активности, рекомендуемые при МКБ?
- Эффективны ли принимаемые лекарственные препараты?
- Принимает ли пациент препараты в целевых дозах?
- Есть ли результат приема назначенных лекарств, и если да, то каковы побочные эффекты?
- В случае отказа пациента от назначенного лечения выясняют причину.

Лекарственная терапия МКБ направлена на профилактику рецидива образования камня, увеличения конкремента, а также включает камнерастворяющее лечение (литолиз). Ее назначают в следующих ситуациях:

- после открытой операции;
- после дистанционной ударно-волновой литотрипсии;
- после нефролитолапаксии (чрескожной эндоскопической операции);
- после инструментального удаления камня;
- после самостоятельного отхождения конкремента;
- при «случайном» обнаружении камня в почках.

Фармакотерапию, направленную на коррекцию нарушений обмена веществ, назначают по показаниям на основании обследования больного. Количество курсов лечения в течение года определяют индивидуально под врачебным и лабораторным контролем.

К препаратам, которые используют при всех формах МКБ, относятся ангиопротекторы, антиагреганты, мочегонные, противовоспалительные, антибактериальные, антиазотемические препараты, камнеизгоняющие средства, препараты растительного происхождения, анальгетики и спазмолитики.

Условия проведения медикаментозной коррекции метаболических нарушений могут быть следующими:

- клиренс эндогенного креатинина в пределах нормы, печеночные пробы в пределах нормы (метаболическая терапия изложена ниже);
- клиренс эндогенного креатинина снижен — дипиридамол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес или пентоксифиллин по 1 таблетке 3 раза в день 1 мес;
- клиренс эндогенного креатинина снижен, концентрация мочевины и/или креатинина крови повышена — дипиридамол по 1 таблетке 3 раза в день 1 мес или пентоксифиллин по 1 таблетке 3 раза в день 1 мес, леспенефрил 0 по 1 десертной ложке 3 раза в день 1 мес.



По показаниям длительность курса лечения можно устанавливать индивидуально.

Если при биохимическом обследовании больного выявлена триада признаков (гиперкальциемия, гипофосфатемия и гиперкальциурия), то больному показано эндокринологическое обследование на предмет гиперпаратиреоза. При отсутствии указанного комплекса метаболических нарушений, но при двусторонней форме уrolитиаза или быстро рецидивирующем камнеобразовании (в течение нескольких месяцев) больному также показано определение сывороточной концентрации ионизированного кальция и обследование паращитовидных желез с помощью УЗИ. Наибольшее патогенетическое влияние в развитии нефролитиаза при ППТ играют гиперкальциемия и гиперкальциурия в результате гиперсекреции паратиреоидного гормона.

При инфекционно-воспалительном процессе в мочевыводящей системе показано антибактериальное лечение согласно посеву мочи, антибиотикограмме, клиренсу эндогенного креатинина. Фитотерапия нужна при инфекционно-воспалительном процессе в мочевыводящей системе у больных МКБ во время и после лечения антибактериальными препаратами или при отсутствии чувствительности к ним микрофлоры, выделенной из мочи пациента. Применяют травы, обладающие мочегонным и противовоспалительным действием: длительность курса лечения составляет от 1 до 3 мес, ее определяют индивидуально (эффективность лечения 60–70%). Критерии эффективности — увеличение объема мочи, снижение лейкоцитурии. Вместо отваров трав можно назначать больным официальные препараты из растительного сырья, которые хорошо зарекомендовали себя (цистон®, канефрон®, фитолизин® и др.).

Для коррекции нарушений пуринового обмена и при уратных камнях необходим регулярный контроль рН мочи пациента, позволяющий добиться ощелачивания мочи до уровня 6,8–7,0, необходимого для литолиза уратных камней. При соблюдении больным назначений уролога в 85% можно добиться растворения мочекаислых камней, в 100% — профилактики рецидива камнеобразования. Применяют следующую группу лекарственных препаратов: ингибиторы ксантиноксидазы — 1 мес (эффективность 92%), урикуретики — 1–3 мес, цитратные смеси — 1–6 мес. Суточный прием жидкости при этой форме МКБ желательно увеличить на 20–30% от обычного потребления равномерно употребляемого в течение дня. Диетотерапия заключается в ограничении приема жареного и копченого мяса, мясных бульонов, субпродуктов, бобовых, кофе, шоколада, алкоголя, а также исключения острых блюд. Критерий эффективности лечения — снижение или нормализация сывороточной концентрации и/или суточной почечной экскреции мочевой кислоты.

При гиперурикурии применяют ингибиторы ксантиноксидазы (1 курс лечения в течение 1 мес, эффективность 80%) или урикуретики + цитратные смеси (1 курс лечения от 1 до 3 мес, эффективность 90%). Критерий эффективности — снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты, повышение рН мочи до диапазона 6,2–6,8 (подщелачивание мочи). При использовании цитратных

смесей назначают 1 курс лечения от 1 до 3 мес (эффективность 96%). Критерий эффективности, профилактики рецидива – повышение рН мочи до диапазона 6,2-6,8 (подщелачивание мочи).

При снижении рН мочи ниже 5,8, кристаллурии мочево́й кислоты или уратов назначают цитратные смеси под контролем общего анализа мочи: длительность курса 1–6 мес (устанавливают индивидуально, эффективность 100%). Критерий эффективности, профилактики рецидива – повышение рН мочи до диапазона 6,2-6,8 (подщелачивание мочи). С целью литолиза моче́кислых камней в почках назначают цитратные смеси до диапазона 6,8-7,2 на 1-3-6 мес (эффективность 83–99%) либо урикуретики в сочетании с цитратными смесями в течение 1–3 мес (эффективность 83–99%). Критерий эффективности — частичный или полный литолиз.

Для коррекции нарушений щавелево́кислого обмена и при кальций-оксалатных камнях применяют следующие группы лекарственных препаратов: витамины группы В, тиазиды, бисфосфонаты, магния оксид, цитратные смеси. Суточный прием жидкости увеличить на 20-30% от обычного потребления равномерно употребляемого в течении дня. Диета предусматривает ограничение употребления молока, сыра, шоколада, щавеля, салата, черной смородины, клубники, крепкого чая, какао. При гипероксалурии, кристаллурии оксалатов назначают пиридоксин 0,02 г 3 раза в день внутрь в течение 1 мес (эффективность 86%), магния оксид 0,3 г 3 раза в день в течение месяца (эффективность 82%). Критерий эффективности — снижение или нормализация суточной почечной экскреции оксалатов.

При гиперкальциурии назначают тиазиды, курс лечения 1 мес (эффективность 100%), либо бисфосфонаты (этидроновая кислота), курс лечения 1 мес (эффективность 60%). Критерий эффективности — снижение или нормализация суточной экскреции общего содержания кальция, снижение степени кристаллурии оксалатов.

Для коррекции нарушений обмена веществ при кальций-фосфатных камнях применяют следующие групп лекарственных препаратов обязательного ассортимента: бисфосфонаты, мочегонные, антиазотемические, противовоспалительные, камнеизгоняющие средства и препараты растительного происхождения, средства коррекции кислотного равновесия.

Суточный прием жидкости при кальций-фосфатном уролитиазе составляет 20-30% от обычного потребления равномерно употребляемого в течении дня. Диета предусматривает ограничение употребления молока, сыра, рыбных продуктов. Если при этом выявлена гиперкальциурия, применяют бисфосфонаты, курс лечения 1 мес (эффективность 45–50%). Критерий эффективности — уменьшение степени кристаллурии фосфатов. При кристаллурии эффективны мочегонные и противовоспалительные средства, а также препараты растительного происхождения, курс лечения 1–3 мес (эффективность 40–45%). Критерий эффективности — уменьшение степени кристаллурии фосфатов.

С целью коррекции нарушений обмена веществ при цистиновых камнях суточный прием жидкости должен составлять не менее 3 л. Применяют цитратные

смеси, курс лечения 1–6 мес (эффективность 60%). Критерий эффективности — уменьшение кристаллурии цистина.

### **Санаторно-курортное лечение**

Санаторно-курортное лечение показано при МКБ как в период отсутствия камня (после его удаления или самостоятельного отхождения), так и при его наличии. Оно допустимо при небольших почечных камнях, если их размеры и форма, а также состояние верхних мочевыводящих путей позволяют надеяться на самостоятельное отхождение под влиянием мочегонного действия минеральных вод.

Для больных с мочекислым и кальций-оксалатным уролитиазом при кислой реакции мочи показано лечение минеральными водами на курортах Железноводск («Славяновская», «Смирновская»), Ессентуки («Ессентуки» №4, 17), Пятигорск и других курортах со слабоминерализованными щелочными минеральными водами. При кальций-оксалатном уролитиазе также показано лечение на курорте Трускавец («Нафтуса»), где минеральная вода слабокислая и мало-минерализованная. При кальций-фосфатном уролитиазе, вызванном нарушением фосфорно-кальциевого обмена и, как правило, щелочной реакцией мочи, показаны курорты Пятигорск, Кисловодск, Трускавец и др., где минеральная вода носит слабокислый характер. При цистиновых камнях показаны курорты Железноводск, Ессентуки и Пятигорск. Лечение на курортах возможно в любое время года. Прием аналогичных бутилированных минеральных вод не заменяет пребывания на курорте. Их прием с лечебно-профилактической целью возможен не более 0,5 л в сутки под строгим лабораторным контролем показателей обмена камнеобразующих веществ.

Противопоказания к санаторно-курортному лечению — острые воспалительные заболевания мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, простатит, эпидидимит и т.д.), хронические заболевания почек с выраженной почечной недостаточностью, МКБ; наличие камней, требующих удаления оперативным путем; гидронефроз, пионефроз, туберкулез мочеполовой системы и любых систем и органов; макрогематурия любого происхождения; заболевания, проявляющиеся затруднением мочеиспускания (ДГПЖ, стриктура уретры).

При наличии сопутствующего пиелонефрита его лечение обязательно. Следует отметить, что лишь удаление камня из почки и верхних мочевыводящих путей тем или иным способом не создает необходимых условий для полной ликвидации мочевой инфекции. Для этого назначают антибактериальную терапию, которую целесообразно проводить согласно результатам бактериологических посевов мочи на флору, степени бактериурии и чувствительности к антибактериальным препаратам на фоне препаратов, улучшающих микроциркуляцию (пентоксифиллин), дезагрегантов (дипиридамол), антагонистов кальция (верапамил и др.).

Таким образом, ни один метод лечения МКБ нельзя рассматривать в отдельности, и лечение больных с МКБ должно быть только комплексным. После удаления камня пациенты до 5 лет нуждаются в диспансерном наблюдении

и лечении у уролога в поликлинике, так как этот фактор существенно влияет на отдаленные результаты лечения. Консервативная терапия, направленная на ликвидацию инфекции и коррекцию метаболических нарушений, должна проходить под контролем лабораторных исследований, которые следует проводить не реже 1 раза в 6 мес. Своевременное направление пациента на консультацию в клинику, занимающуюся лечением больных с МКБ, позволит избежать запущенных форм и получить недостающую информацию о тактике дальнейшего лечения больных.

## Интегративные вопросы проблемы мочекаменной болезни

Камень — «вершина айсберга» патогенетических взаимодействий разных системных механизмов, первый «звоночек», указывающий на неполадки как в организме, так и в функции почек и мочевой системы в целом (Stoller M., 2011).



*«Во всем мне хочется дойти до самой сути.  
В работе, в поисках пути, в сердечной смуте.  
До сущности прошедших дней, до их причины,  
До оснований, до корней до сердцевины.  
Все время, схватывая нить судеб, событий,  
Жить, думать, чувствовать, любить  
Свершать открытия!»*

**Борис Пастернак**

Мочекаменная болезнь на протяжении сотен лет была «истинно урологическим заболеванием», не случайно группу «врачей», занимавшихся удалением камней, в те далекие времена называли «камнесеками».

В наше время их называют «дробильщиками» — занимающихся дистанционной литотрипсией, а также «эндоскопистами» — занимающихся чрескожным и трансуретральным удалением камней. На сегодняшний день любому врачу любой специальности понятно, что удаление камня не устраняет заболевание. Несмотря на большие достижения в разработке и внедрении неинвазивных, малотравматичных и высокоэффективных методов удаления камней, неоспоримым остается тот факт, что любая самая высокотехнологичная современная операция у 20–30% больных может приносить те или иные дополнительные факторы риска быстрого рецидива МКБ. До настоящего времени окончательно не решены вопросы непосредственной диагностики и лечения мочекаменной болезни. Даже при успешно выполненном удалении камня рецидивы через 1 год происходят у 10%, а через 5 лет — у 30–40% больных (Tiselius H.G. и др., 2004).

МКБ может быть проявлением самых различных патологических изменений в организме больного, что подтверждено в научных работах. В связи с этим воз-

никает вопрос: реально ли раздельно урологам, эндокринологам, биохимикам, педиатрам, акушерам-гинекологам, терапевтам излечить болезнь, а не результат ее, каковым является камень в почке? Современное состояние проблемы и удручающая статистика диктуют необходимость объединить наши знания и ответственность, поскольку МКБ — междисциплинарная проблема.

Нельзя не согласиться с президентом Европейской ассоциации урологов Frans M.J. Debruyen (2009): «Настало время перейти к изучению самой МКБ и обратить внимание на лекарственную терапию, что неизбежно приведет к пересмотру взглядов и адаптирует программы научных исследований и обучения будущих урологов».

Заболеваемость МКБ варьирует в различных странах и регионах, составляя в среднем 1–5% в Азии, 5–9% в Европе, 13% в Северной Америке и до 20% в Саудовской Аравии (Ramello A., 2008). В Германии заболеваемость МКБ выросла с 0,4% в 1980 г. до 3,5% в 2004 г. (Straub M. et al., 2005). В Белоруссии общая заболеваемость с 1999 по 2009 г. увеличилась на 58%, а первичная выявляемость — на 79% (Вошула В.И., 2009). В Российской Федерации статистические данные мало чем отличаются от мировых показателей. Распространенность МКБ прогрессивно увеличивается. Если в 2000 г. она составляла 523,8 на 100 000 населения, то в 2004 г. — уже 538,8, а в 2012 г. увеличилась на 4,9%, причем за счет новых случаев — на 2,8% (Кривонос О.В., 2012). Нужно учесть, что МКБ носит эндемичный характер. Так, на Кавказе преобладают мочекишечные формы нефролитиаза, тогда как для центральной части России характерны кальций-оксалатные камни. По мировым данным, МКБ страдают 1–3% населения. В среднем 12% мужчин и 5% женщин хотя бы 1 раз в течение жизни переносят почечную колику, как правило, обусловленную мочекаменной болезнью (Matlaga B.R., 2010). В развитых странах мира из каждых 10 млн человек 400 тыс. страдают мочекаменной болезнью. В США ежегодно более 1 млн американцев госпитализируют по поводу камней почек и мочевых путей. Рост заболеваемости сегодня нельзя не связать с урбанизацией, неблагоприятными экологическими и бытовыми условиями. Проведенные исследования доказали, что частота нефролитиаза у сельских жителей в 5 раз ниже, чем у жителей крупных городов; его выявляют у 42,6% пациентов, работающих на вредных производствах (Дзеранов Н.К., Черепанова Е.В., 2006). Заболеваемость органов мочевой системы у детей, проживающих в промышленных городах, представлена в табл. 5-3.

**Таблица 5-3. Заболеваемость органов мочевой системы у детей, проживающих в промышленных городах (Пухова Т.Г., 2012)**

Вид патологии	Заболеваемость, %	
	2001 г.	2010 г.
Инфекционно-воспалительная нефропатия	16,5	47,5
Врожденные пороки развития органов мочевой системы	8,3	21,3
Дисметаболические нарушения, мочекаменная болезнь	5,1	16,4

К сожалению, приходится констатировать, что эти немаловажные социальные факторы не могут быть решены нами, врачами, поэтому говорить о профилактике МКБ в полном смысле понимания этого слова нам не удастся. В то же время следует учитывать социально-экологические факторы, поскольку у родителей с уже состоявшейся мочекаменной болезнью или другими аномалиями рождаются дети с предпосылками к развитию в последующем МКБ. Только при работе в тесном контакте с детскими врачами, после проведения более 1500 операций (дистанционная ударно-волновая литотрипсия) у детей становится понятно, насколько нецелесообразно было разделять урологию на детскую и взрослую. Разные мы только по названию, но должны ли быть различными подходы к диагностике и лечению МКБ? Более того, именно генетические факторы и анатомо-функциональные изменения мочеполовой системы, развившиеся в детстве, — предпосылки для последующего развития МКБ в частности! Не зная историю развития человека в детском возрасте, трудно правильно интерпретировать этиопатогенез у взрослого.

Статистика заболеваемости МКБ у детей не только настораживает, но и тревожит. По данным Pediatric Health Information System, в которую включены данные об амбулаторных визитах, срочных госпитализациях и стационарном лечении детей из 42 детских больниц США в период с 1999 по 2008 г., у 7921 детей был установлен диагноз МКБ. Общее число детей с МКБ увеличилось с 125 в 1999 г. до 1389 в 2008 г. Среднее количество случаев МКБ в одном стационаре в год увеличилось с 13,9 до 32,6. По сравнению с общим количеством госпитализированных количество пациентов с МКБ увеличилось с 18,4 на 100 000 в 1999 г. до 57,0 на 100 000 человек в 2008 г., годовой прирост составил 10,6% ( $p < 0,0001$ ).

Дети с дисметаболическими (обменными) нефропатиями относятся к группе высокого риска по развитию МКБ (уролитиаза, нефролитиаза), частота которой в Приморье значительно увеличилась по сравнению с Россией: на 2% среди детей в целом и на 34% среди подростков (Гвозденко Т.А. и др., 1999; Семешина О.В., 2004).

Социальная значимость раннего выявления патологии почек и мочевыделительной системы определяется ее распространенностью: среди пороков развития организма человека наибольшее количество аномалий приходится на органы мочевой системы — 12,8–35% (Минков Ю.М., 1976). Уролитиаз формируется на фоне пороков развития у каждого третьего пациента и у 5% больных сочетается с гидронефрозом (Пулатов А.Т., 1990). М.Ф. Трапезникова и Б.В. Бухаркин (2011) также констатируют, что только аномалии количества почек и мочевых путей встречаются в 31,3% случаев.

В мире ежегодно рождаются от 10 до 20 млн детей с аномалиями развития. В Российской Федерации в 2003 г. родились 1 млн 483 тыс. детей, из них 43 тыс. (2,9%) — с врожденными пороками (Шабалов Н.П., 2004; Трефилов А.А., 2007). Состояние здоровья новорожденных в 1985–2005 гг. претерпело значительные изменения: с 1990 по 1999 г. зарегистрированы повышение час-

тоты рождения детей с патологией в 2,1 раза и рост среднего числа заболеваний у одного ребенка в 2 раза, что было связано с ухудшением здоровья матерей в этот период.

Отмечено значительное расхождение (на 20,3%) между реальной частотой рождения детей без патологических состояний и частотой отнесения детей к «здоровым» при выписке из роддома, что связано с недооценкой тяжести состояния детей (Малкова И.И., 2008). Врожденные пороки развития органов мочевой системы занимают значительное место среди всех форм патологии у детей и характеризуются высокими темпами роста заболеваемости в последние годы (Вельтищев Ю.Е., 2005; Баранов А.А., 2003; Маковецкая Г.А., 2008). Морфофункциональное развитие почек к рождению ребенка еще не завершено, что и обуславливает высокую вероятность их поражения с повреждением почечной ткани (Гельдт В.Г., 1996; Папаян А.В., 2002; Баум М., 2006). Данная категория больных относится также к группе высокого риска по развитию осложнений в виде мочекаменной болезни, пиелонефрита, формирования склероза почечной паренхимы с исходом в ХБП (Картамышева Н.Н., 2005; Becker G., 2000; Eddy A., 2005).

Существенный фактор прогрессирования нефропатий — повреждение и изменение тубулоинтерстициальной ткани почек, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, проведенные в последние годы (Зенченко О.А., 2009). Среди аномалий мочевыделительной системы наибольший удельный вес имеют различные варианты обструктивных уропатий (Белый Л.Е., 2006). Среди них особое положение занимает пиелозктазия, нередко являющаяся первичным звеном в цепи уродинамических нарушений, наступающих в результате различных пороков развития, либо дисфункциональных изменений (Стручкова Н.Ю. и др., 2001; Гельдт В.Г., 1999; Зеленцова В.Л., 2003). У новорожденных с пиелозктазией и у новорожденных от матерей с заболеваниями урогенитального тракта чаще отмечают кристаллурию — в 85 и 76,9% случаев соответственно.

На стадии эмбриогенеза у человека последовательно закладываются три парных выделительных органа: предпочка, первичная почка и вторичная почка. Пронефрос сменяется первичной почкой — мезонефросом, который формируется из среднего зародышевого листка. В конце концов, формируется вторичная почка. Развитие окончательной почки заканчивается после рождения. До тех пор, пока плод находится в утробе матери, функцию почек выполняет плацента. Некоторые аномалии почек являются наследственными. Причиной аномалии почек могут быть болезни матери, поражение плода вредными веществами или некоторыми лекарственными средствами (Зоркин С.Н., 2010).

Подтверждением тесной взаимосвязи плода с образом жизни матери служат обследование и анкетирование родителей детей, страдающих МКБ, а также с отсутствием у детей МКБ. В 55,8% случаев МКБ была присуща как матери, так и ребенку. Более того, метаболические нарушения совпадали и были идентичными как у матери, так и у ребенка. При первичных камнях у ребенка констатировано, что работа матерей была связана с вредным производством (45,0%

случаев) и вредными привычками (курением, приемом алкоголя) во время беременности. Несмотря на то что «на дворе» XXI век, более 48% беременных принимали биологические добавки, 54,7% — антибактериальные и противовирусные препараты, 20,3% — витамины (Черепанова Е.В., 2006). Помимо мочекаменной болезни, у детей были диагностированы различные варианты аномалий мочеполовой системы.

- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — 11,3%.
- Ахалазия, уретерогидронефроз — 2,1%.
- Стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента — 4,2%.
- Кисты почек — 2,4%.
- Удвоение почек и мочеточников — 7,8%.
- Подковообразная, дистопированная почка — 3,9%.
- Единственная (функционирующая) почка — 1,3%.
- Уретероцеле — 1,9%.

Таким образом, к основным анамнестическим факторам риска развития МКБ и аномалий мочевыделительной системы у детей относятся следующие.

- Особенности профессии родителей во время беременности.
- Наследственная отягощенность по МКБ и инфекционным заболеваниям мочевой системы.
- Прием лекарственных препаратов во время беременности.
- Токсикозы беременных, гестозы и угроза выкидыша.

Развитие лучевых методов расширили диагностические возможности и наши знания об анатомо-функциональном состоянии почек. Впервые Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт и соавт. (2007) выявили на большом клиническом материале (4000 выполненных мультиспиральных КТ), что МКБ сочеталась у 24,02% больных с добавочными артериями и аномалиями почечных вен. Сочетание удвоения почек и МКБ составило 20,62%, пороки расположения и формы почек были выявлены у 4,5% пациентов, дистопии — у 1,4%. Так, при других аномалиях расположения почки МКБ составила 11,54%, а на фоне других аномалий формы почки — 20%. Аномалии структуры почек в данном исследовании были представлены практически всеми известными вариантами: дивертикулы чашечек и лоханки, губчатая почка, поликистоз, мультикистоз, дисплазия почки. При этом нет зависимости возникновения МКБ от расположения кист по сторонам. МКБ на фоне кист паренхимы почек составила 317 на 1340 обследованных (23,66%). МКБ в наибольшей степени репрезентативна при таких видах кистозных образованиях почек, как простая киста (64,5%), парапелвикальные кисты (31%) (Московкин А.Г., 2008). В результате МКБ составила 37,84%, что более чем в 2 раза чаще, чем в группе без аномалий.

Именно междисциплинарное обсуждение и проведение рандомизированных исследований позволяют проследить путь и причинно-следственную связь развития МКБ, которую мы диагностируем во взрослом возрасте. Выявление тех или иных диагностированных анатомо-функциональных изменений МПС следует учитывать, т.е. включать таких пациентов в группу риска с последую-



щим постоянным диспансерным наблюдением и созданием «Электронного паспорта здоровья», в который заносят любые особенности течения болезни на протяжении жизни человека.

Немаловажное значение имеет сотрудничество урологов с акушерами-гинекологами. В чем взаимный интерес? Во-первых, существует онтогенетическая общность мочевой и репродуктивной систем, их анатомо-функциональная связь. Как было указано выше, на здоровье будущего ребенка влияет образ жизни и особенности организма женщины в период беременности. Наличие тех или иных хронических заболеваний матери отрицательно влияют на развитие плода и создают условия для появления МКБ у новорожденного.

Установлена зависимость между нарушениями фетоплацентарного комплекса, указывающими на гипоксию плода, и развитием мочевого синдрома у новорожденного. Так, у 86 матерей с нарушениями фетоплацентарного комплекса в 60% случаев дети имели мочевой синдром. Мочевой синдром у новорожденных от матерей из групп перинатального риска характеризовался высокой частотой лейкоцитурии (88,4–93,7% наблюдений) и протеинурии (до 76,9% случаев у детей от матерей с инфекционным анамнезом). Многофакторное анкетирование и обследование 154 родителей и их детей, страдающих МКБ, позволило установить, что в 32,4% случаев дети имели МКБ, если беременность матерей протекала с токсикозом, гестозом или роды были преждевременными. В 82,7% случаев матери имели хронические заболевания мочеполовой системы, а в 78,4% у матерей, имевших в анамнезе МКБ, метаболические нарушения совпадали с нарушениями у их детей, также имевших камни почек (Черепанова Е.В., 2008).

У недоношенного ребенка, а также у ребенка с патологическими состояниями в раннем неонатальном периоде вследствие гипоксии, гемодинамических нарушений, морфофункциональной незрелости органов, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, изменения фосфорно-кальциевого метаболизма имеют патологическую направленность, в результате чего данные нарушения сохраняются более продолжительное время и требуют внимания врача. Однако в неонатальном периоде нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма часто клинически никак не проявляются. По этой причине до сих пор ведется активный поиск возможности выявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена на раннем этапе их возникновения. Нарушение уровня экскреции кальция и фосфора — важный ранний признак дисбаланса данных электролитов. Впервые в отечественной педиатрии установлены уровни кальций-креатининового и фосфор-креатининового коэффициентов у здоровых новорожденных. В результате исследования функционального состояния ренальной системы регуляции кальций-фосфорного обмена у детей, рожденных на 26–41-й неделе гестации, показано, что изменения экскреции кальция и фосфора в виде гиперкальциурии и гиперфосфатурии со снижением уровня гидроксивитамина D определяются у 62% новорожденных (Сидоренко С.В., 2009).

Определено, что значимые факторы возникновения гиперкальциурии — осложненный акушерско-гинекологический анамнез матери, ее возраст, заболевания в периоде новорожденности и проводимая терапия некоторыми лекарственными средствами (такими как аминогликозиды, фенобарбитал, гормональные средства) (Грушецкая Г.П., 2004).

Вторичная почка закладывается в конце 2-го месяца эмбриогенеза. Основополагающие моменты в патогенезе дисметаболических нарушений — структурно-функциональная дестабилизация клеточных мембран, ишемия, активация перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной защиты организма, нарушение метаболизма мочевого и щавелевой кислот, нарушение стабильности липидного слоя цитомембран почечного эпителия, что усугубляет имеющиеся повреждения мембран клубочков и канальцевого эпителия (Игнатов М.С., 2009).

В свою очередь, сама беременность может способствовать возникновению почечной патологии у матери либо обострению латентно протекающих до беременности хронических заболеваний почек (Лопаткин Н.А., Шабад А.Л., 1985). Беременность предрасполагает к заболеванию почек вследствие нарушения уродинамики, обусловленного изменением топографо-анатомических взаимоотношений по мере увеличения размеров матки, воздействием прогестерона на рецепторы мочевыводящих путей. Развиваются гипотония и расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников (емкость лоханок вместе с мочеточниками вместо 3–4 мл до беременности достигает во второй ее половине 20–40 мл, а иногда и 70 мл). Кроме того, матка во второй половине беременности отклоняется вправо (ротируясь в эту же сторону) и тем самым оказывает большее давление на область правой почки, чем можно, по-видимому, объяснить большую частоту правостороннего поражения мочевыводящей системы.

Немалую роль в развитии почечной патологии во время беременности играют ослабление связочного аппарата почек, способствующее патологической подвижности почек (нефроптоз), и увеличение частоты пузырно-мочеточникового рефлюкса (Трапезникова М.Ф., 1998). Недиагностированная МКБ может в любой период беременности привести к обструктивному пиелонефриту, что требует применения антибактериальной и лекарственной терапии в лучшем случае либо в худшем варианте приводит к необходимости оперативного вмешательства. Сегодня расширены показания к кесареву сечению — операция, которая нередко сопровождается ятрогенными травмами мочеточников, мочевого пузыря, т.е. факторами риска нарушения уродинамики и функций почки у роженицы с последующим развитием МКБ.

Наличие нефропатии у матери — один из основных факторов риска (до 96,5%) возникновения заболеваний органов мочевой системы у новорожденного (Аминов Х.Д., 2005), среди которых на первом месте стоит инфекция мочевых путей. Изучение микробного спектра мочи у доношенных новорожденных и их матерей выявило преобладание культуры *Escherichia coli* (43,2%)

и *Klebsiella pneumonia* (24,3%), в то время как у недоношенных детей и их матерей наиболее часто выделяли культуры *Klebsiella pneumonia* (59%), *Candida albicans* (46,7%), *Escherichia coli* (35%), *Enterococcus* spp. (12%) и *Enterobacter* (9%). Титр бактериурии при этом составлял 10<sup>4</sup> и более бактерий в 1 мл (Панина О.С., 2007). Специально проведенными исследованиями показано, что 35–96,5% детей, родившихся от женщин с хронической инфекцией мочевыделительной системы, имеют признаки внутриутробного инфицирования и внутриутробной гипоксии, метаболических нарушений и гипотрофии, функциональной незрелости органов и ферментативных систем (Бондаренко Н.Ю., 2010). ИМП и МКБ чаще диагностируют у недоношенных детей, при гестозах, аномалиях мочевых путей, уропатиях и ИМП у матери (Пантелеева Е.Ю. и др., 2008).

Ежегодно в США по поводу жалоб, связанных с инфицированием мочевого тракта и репродуктивной системы, за медицинской помощью обращаются около 7 млн пациентов, а экономические затраты на весь комплекс клинико-диагностического обследования составляют 1 млрд долларов (Харрисон Т.Р., 2003). Последствия поражения почек настолько значимы, что своевременное их выявление имеет не только важное медицинское, но и большое социальное значение (Папаян А.В., Стяжкина И.С., 2002; Пыков М.И. и др., 2003; Игнатова М.С., 2005; Чугунова О.Л., 2006). Вместе с тем прижизненная диагностика хронического пиелонефрита малоудовлетворительна: при первом обращении в лечебное учреждения его распознают только у трети больных (Калугина Г.В., Клушанцева М.С., 1993). В течение первых 3 лет диагноз устанавливают только в 29–48% случаев (Шарафеев А.З., 2006).

Один из факторов риска камнеобразования, помимо синтезирующих уреазу микроорганизмов, — нанобактерии с их способностью формировать очаги кристаллизации фосфата кальция с повреждением уротелия собирательных трубочек и почечных сосочков (Мартынов Г.В., 2000). Результаты морфологических исследований биоптатов почек свидетельствуют, что уже на ранних стадиях ХБП мочекаменная болезнь проявляется отложением солей кальция (микролиты) в паренхиме с изменениями в канальцах и клубочках (Вошуло В.И., 2007; рис. 5-8).



**Рис. 5-8.** Отложения солей кальция в паренхиме почки с изменениями в канальцах и клубочках.

Учитывая столь красноречивые данные о состоянии новорожденных, настало время при диагностированных аномалиях, нарушениях анатомо-функционального состояния почек и мочевых путей, их инфицированности выставлять больному диагноз «ХБП». Понятие «ХБП» не связано с нозологическим диагнозом, оно не только не отменяет нозологического подхода к диагностике заболевания, но в ряде случаев подчеркивает его значимость и требует наблюдения за пациентом. В 2005 г. самая авторитетная организация KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) подтвердила инициативу K/DOQI широкого использования термина «ХБП». В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХБП не учитывается. Вместе с тем в Международной классификации ICD-9-CM, начиная с 1 октября 2005 г., всем пяти стадиям ХБП присвоены свои коды. Критерии определения ХБП у взрослых и детей идентичны (критерии раннего выявления больных группы риска по заболеваниям мочеполовой системы и взятия их на диспансерное наблюдение): влияние пола, возраста, массы тела.

Классификация в 2005 г. поддержана VI съездом Всероссийского научного общества нефрологов, а 17–18 ноября 2007 г. — в Москве Обществом нефрологов. В настоящее время проводится подготовка приказа МЗ РФ об официальном переходе на новую классификацию всех медицинских и социальных служб. Новая классификация будет способствовать изучению эпидемиологии ХБП, разработке методов профилактики и консервативной терапии, позволяющих контролировать течение болезни, отдалять начало заместительной почечной терапии.

Таким образом, существующие в той или иной степени выраженности предрасполагающие местные факторы нарушения анатомо-функционального состояния мочеполовой системы при определенных изменениях экологических, социальных, экзо- и эндогенных систем проявляются в форме МКБ (так как почки — конечный орган переработки крови), и доминирующим фактором при этом являются нарушения метаболических процессов в организме. Возьмем, к примеру, гиперпаратироз, который на протяжении многих лет ассоциировался с камнеобразованием, особенно двусторонним и кораллоподобным. Однако почему при гиперпаратиреозе МКБ развивается лишь в 2–4% случаев? И почему практически в 80% случаев это гиперпаратиреоз диагностируют при простых камнях в одной почке? Именно потому, что в данной конкретной почке первично (генетически) были заложены анатомо-функциональные микро- либо макроизменения. Только совместная работа с эндокринологами приоткрывает нам дверь в познание взаимосвязи эндокринных заболеваний и заболеваний почек, в частности МКБ (Мокрышева Н.Г., 2011).

До середины 1970-х годов ПГПТ рассматривали как редкое заболевание с почечными и/или костными осложнениями. Внедрение автоматического определения концентрации кальция в сыворотке крови в Западной Европе и США позволило выявить большое количество пациентов, и в последующих исследованиях в большинстве случаев ПГПТ был представлен бессимптомными и малосимптомными формами.

Распространенность ПГПТ оценивают от 0,5 до 34 на 1000 населения, заболеваемость составляет от 4 до 188 на 100 000 человек в год. Существенная разница этих показателей обусловлена сложностями в диагностике ранних форм, наличием нормокальциемических вариантов болезни при дефиците витамина D и нарушении функций почек, разной осведомленностью врачей различных специализаций о ПГПТ, наличием или отсутствием скрининга гиперкальциемии среди населения определенной территории, разной выборкой пациентов (госпитальная, амбулаторная, оперированные, старшая возрастная группа). В настоящее время в отечественной литературе есть немногочисленные сведения о ПГПТ, полученные в результате собственного опыта лечения данного заболевания в отдельных клиниках на небольших группах пациентов. Точных данных о распространенности, заболеваемости и клинической структуре ПГПТ в российской популяции нет (Борисик В.И., 1989). При распределении по возрастным группам на момент установления диагноза было выявлено, что диагноз ПГПТ в российской популяции чаще устанавливают в возрасте 50–59 лет (33%). Женщины страдают ПГПТ в 2–3 раза чаще мужчин (мужчины 1:2000, женщины постменопаузального возраста 1:500). В ранее проведенных исследованиях выявлено соотношение женщин и мужчин от 3:1 до 5:1.

Одной из гипотез, объясняющей повышение заболеваемости ПГПТ в середине 1970-х годов, может быть широкое распространение в странах Западной Европы и США облучения головы и шеи как метода лечения доброкачественных заболеваний у подростков и детей (например, акне) в 1930–1940-х годах.

Другой фактор, влияющий на заболеваемость ПГПТ, — усиленное применение в последнее время препаратов кальция и витамина D. Как уже было отмечено, клетки паращитовидных желез находятся под влиянием активного витамина D, который ингибирует секрецию паратиреоидного гормона и клеточную пролиферацию. Недостаточность витамина D влияет на клинические проявления ПГПТ и может модифицировать ответ кальция на паратиреоидный гормон. Проведенные Научно-исследовательским институтом уронефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова совместно с сотрудниками Эндокринологического научного центра исследования гормонально-эндокринологических нарушений у больных с МКБ показали, что наиболее часто они возникают именно при рецидивных, а не коралловидных камнях (табл. 5-4).

**Таблица 5-4. Гормонально-метаболические нарушения у пациентов с мочекаменной болезнью (n=82)**

Вид метаболического обмена	Количество пациентов, абс. %	Количество пациентов с рецидивными камнями, абс. %	Количество пациентов с коралловидными камнями, абс. %
Углеводный	11 (13,4%)	6 (54,6%)	3 (27,3%)
Липидный	31 (37,8%)	21 (74,4%)	13 (41,9%)
Фосфорно-кальциевый	43 (52,4%)	24 (55,8%)	20 (46,5%)
Пуриновый	8 (9,8%)	3 (37,5%)	2 (25%)
Сочетание двух и более	13 (15,6%)	8 (61,5%)	3 (23,1%)

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена обнаружено у 43 пациентов, из них ПГПТ диагностирован у 7, вторичный гиперпаратиреоз — у 35, гиперкальциемия в результате остеолитического метастаза — у 1 пациента.

Анализ лабораторных показателей выявил, что больные ПГПТ статистически значимо отличаются от остальных пациентов по содержанию паратиреоидного гормона ( $p=0,00000$ ), общего кальция ( $p=0,00000$ ), фосфора ( $p=0,00000$ ), хлоридов ( $p=0,0124$ ), активности щелочной фосфатазы ( $p=0,0102$ ), кальциурии ( $p=0,0001$ ) и калиурии ( $p=0,0195$ ).

Гиперкальциурия как один из главных факторов риска развития и рецидивирования МКБ чаще встречается у пациентов с ПГПТ, однако по уровню кальциурии пациенты с ПГПТ и без нее не различаются. Коралловидный нефролитиаз был выявлен у 2 (28,6%) пациентов с ПГПТ, у 71,4% больных ПГПТ обнаружены простые камни. Частота ПГПТ доминировала у пациентов с рецидивными камнями (57,1%) по сравнению с первичными камнями (42,9%).

Проведенный нами анализ показал, что гормонально-метаболические нарушения (углеводный, липидный, фосфорно-кальциевый, пуриновый виды обмена) играют немаловажную роль в развитии нефролитиаза при анатомо-функциональных изменениях в мочевой системе.

При нарушениях углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обмена встречались простые и рецидивные камни, а при нарушении пуринового обмена — простые и первичные конкременты. Частота коралловидных камней не доминировала ни при каком из обменов, максимальной она была при нарушении фосфорно-кальциевого обмена (46,5%), при анализе которого выявлено, что как ПГПТ, так и вторичный гиперпаратиреоз чаще встречались у пациентов с простыми камнями.

Стационарные урологи даже при идеально выполненной операции не добьются положительного результата лечения без взаимодействия и согласованности с терапевтами, семейными врачами, хирургами амбулаторно-поликлинического звена. Без их участия невозможно решать проблему реабилитации, профилактики и метафилактики МКБ. Безусловно, амбулаторно-поликлиническая служба является на сегодняшний день наиболее слабым звеном в силу следующих обстоятельств.

- Утрата доверия значительной части населения к качеству первичной (амбулаторно-поликлинической) помощи.
- Развитие отрасли с приоритетом строительству крупных больниц для специализированной помощи.
- Несоответствие оснащенности существующей сети лечебно-профилактических учреждений здравоохранения экономическим возможностям как регионов, так и государства в целом.
- Низкий уровень оплаты труда медицинского персонала.

В связи с этим наши пациенты, минуя первичное звено (поликлинику), сразу идут в стационар (Денисов И.Н., 2006). Только в Москве до 50% госпитализаций происходит, минуя первичную сеть, что влечет за собой огромные затраты. Доказано, что на уровне первичного звена без обращения в стационар можно

лечить до 70–80% заболеваний, и весь мир на этом экономит, всячески укрепляя первичное звено. До настоящего времени до 76,3% случаев больных с МКБ госпитализируют в стационар с осложнениями в виде обструктивного пиелонефрита. При этом в 57,3% случаев больные имели в анамнезе МКБ. Причины поздней диагностики таковы.

- Самолечение до вызова скорой помощи — 37,4%.
- Отсутствие уролога — 15,1%.
- Длительная выжидательная консервативная тактика при неполном обследовании в надежде на самостоятельное отхождение камня — 49%.

Извечный вопрос — что делать? Первостепенная задача на сегодняшний день — необходимость внедрять единую терминологию и согласованную методологию в повседневную урологическую стационарную и поликлиническую практику. Отсутствие единых подходов и множество различных стандартов, зачастую не согласованных между собой, компенсируется необязательностью их выполнения.

Так, без знаний о функциональном состоянии почек, истинном состоянии и инфекции мочевых путей, физико-химических свойствах камня и, конечно же, метаболических нарушениях в крови и моче невозможно давать какие-либо рекомендации по метафилактике МКБ. Больным с МКБ исключают из диеты многочисленные продукты, не имея данных о химическом составе камня и обменных нарушениях, тогда как больным необходимо разъяснить, какие продукты имеют свойство подкислять, а какие подщелачивают мочу (рис. 5-9).

**памятка пациенту с мочекаменной болезнью**

Причиной камнеобразования являются нарушения минерального обмена. Уратные, оксалатные и смешанные камни образуются в кислой среде, то есть, при пониженном показателе pH мочи.

Для профилактики образования и роста таких камней важно:

- Соблюдение диеты.
- Контроль показателя pH мочи с помощью индикаторных тест-полосок.

Хорошие показатели pH мочи достигаются в ежедневном приеме 80-100 мл.

**Продукты, повышающие pH мочи рекомендуются к употреблению:**

- лимонный сок
- чай
- огурцы
- молоко
- репа
- морковь
- свекла
- помидоры
- сахар

**Минеральные воды, повышающие pH мочи:**

Эссентуки №4, Боржоми, Волжанка, Джермук, Березовская, Смирни.

Результативность: 200мл 4 раза в день, 2-4 недели, 1 курс 3-4 недели.

**Продукты, понижающие pH мочи не рекомендуются к употреблению:**

- мясные бульоны
- свинина
- печень
- рыба
- курица
- говядина, телятина
- брынза
- творог
- овсяная крупа
- алкоголь
- растительные масла
- манная крупа
- рис

**Минеральные воды, понижающие pH мочи:**

Нафтуся, Нарзан (доломитный), Эссентуки №20, Арзни.

**esparma** www.esparma.ru

Тест на pH мочи с оригинальной шкалой - в упаковке Влебранн

Рис. 5-9. Памятка пациенту с мочекаменной болезнью: продукты, повышающие и понижающие кислотность мочи.

Крайне важны популяризация и внедрение в практику среди больных с МКБ регулярного использования лакмусовых индикаторов водородного показателя (рН) мочи для регулярного самостоятельного контроля колебаний рН мочи. Это должно быть аналогично тому, как больные сахарным диабетом следят за уровнем глюкозы в крови.

### **Классификация химических видов камнеобразующих веществ**

В настоящее время принята следующая классификация.

- Неорганические камни: при рН мочи 6,0 — оксалат кальция (вевеллит, вевеллит); при рН мочи 6,5 — фосфат кальция (гидроксил-карбонат-апатит); при рН мочи 7,0 — магнезия аммония фосфат (струвит).
  - ▶ Кальциевые камни (75–85% случаев МКБ) чаще находят у мужчин старше 20 лет. Рецидив происходит в 30–40% (брушит — в 65%).
  - ▶ Струвитные камни связаны с инфекционным агентом, их выявляют в 45–65% случаев, чаще у женщин. Высокий риск воспалительных осложнений. Рецидив заболевания быстрый (до 70%) при неполном удалении камня и отсутствии лечения.
- Органические камни: при рН мочи 5,0–6,0 — мочева кислота, ее соли (ураты), цистин, ксантин; при рН мочи 6,0 — урат аммония.
  - ▶ Уратные камни (5–8%) чаще формируются у мужчин. Метафилактика снижает риск рецидива до 0%.
  - ▶ Цистиновые (1%) и ксантиновые камни связаны с врожденными нарушениями обмена веществ на уровне организма в целом. Рецидив достигает 80–90%. Метафилактика крайне сложная и не всегда эффективная.

### **Минеральные воды**

Совершенно забыты минеральные воды, их применение у больных с МКБ и санаторно-курортное лечение, которое было и остается весьма эффективным.

Ни один лекарственный препарат или их комбинация не сравнятся с многофакторностью и быстротой комплексного действия с коррекцией метаболических нарушений, вызванных заболеваниями печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунологической систем организма, являющихся в большинстве случаев факторами риска развития МКБ. «Выбрать и назначить нужную воду больному — дело нелегкое, оно требует знакомства с водами, знания того болезненного состояния, для которого назначается вода», — говорил профессор С.А. Смирнов, основатель в 1924 г. Русского бальнеологического общества.

Минеральные воды — сложные растворы, в которых вещества содержатся в виде ионов, катионов, недиссоциированных молекул и коллоидных частей — именно тех элементов, нарушение равновесия которых наиболее часто происходит при МКБ. Вот почему употреблять минеральную воду без знания метаболических процессов, химического состава камня и рН мочи недопустимо.



Классифицировать минеральные воды можно по разным параметрам.

- По температуре: холодные — до 20 °С, теплые (субтермальные) — от 20 до 36 °С, горячие (термальные) — от 37 до 42 °С, очень горячие (высокотермальные, гипертермальные) — свыше 42 °С.
- По величине pH: сильнокислые (pH <3,5), кислые (pH 3,5–5,5), слабокислые (pH 5,5–6,8), нейтральные (pH 6,8–7,2), слабощелочные (pH 7,2–8,5), щелочные (pH >8,5) минеральные.
- По катионам минеральные воды могут быть натриевыми, кальциевыми, магниевыми или смешанными кальциево-магниевыми, кальциево-магнево-натриевыми и др.
- По анионам выделяют три типа минеральных вод: хлоридные (Cl), гидрокарбонатные (HCO<sub>3</sub>), сульфатные (SO<sub>4</sub>) и ряд промежуточных — гидрокарбонатно-сульфатные, сульфатно-хлоридные, хлоридно-сульфатные и более сложного состава.

При уратных камнях показаны щелочные, гидрокарбонатные натриевые и кальциевые воды, при фосфатных — углекислые, кальциево-магниевые гидрокарбонатные. Лечение минеральными водами противопоказано при камнях почек, осложненных пиелонефритом, гидронефрозом, пиелоктазиями, сужением мочеточников, гипертрофией предстательной железы. Пациентам с мочекаменной болезнью без камней больших размеров или с камнями, самостоятельное отхождение которых возможно при достаточном функционировании почек и сердечно-сосудистой системы, показано лечение на курорте с питьевыми минеральными водами.

Уместно привести изречение одного из ведущих урологов и нашего учителя, профессора Ю.А. Пытеля — на рис. 5-10.



*«Камень гонит не моча —  
а способности и знания врача!»*

**Рис. 5-10. Профессор Ю.А. Пытель.**

Лечебное действие минеральных вод обусловлено разнообразием их физических и химических свойств (Карпухин И.В. и др., 2001). Их применение приводит к восстановлению нарушенных минерального обмена, повышению растворимости солей в моче, усилению диуретического эффекта, улучшению почечного плазмотока и фильтрации мочи в почечных клубочках (Галун Н.М., 1988; Ли А.А., 2000), что, в свою очередь, приводит к снижению рецидивов заболевания (Аляев Ю.Г. и др., 2004; Ковальчук П.М., Сущенко М.Л., 1988). Остается малоизученным вопрос о влиянии минеральных вод на экскрецию электролитов в суточной моче, фильтрационно-реабсорбционную и выделительную функции почек (Тимошенко И.Т., 1988).

Большое экспериментальное рандомизированное исследование минеральной воды «ТИБ-2» (аналог «Трускавецкой», «Виши»), с позиции доказательной медицины провела профессор Н.Н. Пронина (1976).

У крыс вызывали токсическое повреждение почек инъекцией 0,5 мг уранилacetата и 0,5 мл глицерола. У крыс, не получавших минеральную воду, уже на 7-е сутки содержание мочевины составило 25 ммоль/л, присутствовали протеинурия и макрогематурия. Морфологически выявлялись тяжелые дистрофические повреждения эпителия канальцев, вплоть до некроза. У крыс, получавших «ТИБ-2», на 7-е сутки концентрация мочевины составила 8,0 ммоль/л, присутствовала умеренная гематурия (30–35 в поле зрения). Были зарегистрированы умеренно выраженные явления зернистой дистрофии, отек интерстиция. Это позволило авторам сделать вывод: минеральная вода повышает клубочковую фильтрацию, снижает канальцевую реабсорбцию, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов и лизоцина крови.

Применение серебросодержащей минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом приводит к устранению клинических проявлений заболевания, ликвидирует бактериурию у 88,6% пациентов, позволяет добиться нормализации показателей иммунного статуса, в комплексной терапии у больных нефролитиазом позволяет повысить диуретический эффект, нормализовать клубочковую фильтрацию и канальцевую секрецию почек, что способствует отхождению конкрементов у 78,9% пациентов (Неймарк А.И., Лебедев Е.В., 2002). В системе иммунитета под действием минеральной воды происходит выраженная стимуляция Т- и В-лимфоцитов: в 88,6% случаев их количество возросло соответственно на 381,68 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,001$ ) и 45,0 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,001$ ). В.Н. Синюхин и Н.К. Дзеранов (2003) также отмечали повышение количества Т-лимфоцитов ( $1200 \pm 14$  клеток в 1 мкл) и В-лимфоцитов ( $1600 \pm 150$  клеток в 1 мкл), увеличение общего содержания иммуноглобулинов (Ig) и функциональной активности неспецифического иммунитета. Санаторно-курортное лечение — мощный немедикаментозный фактор реабилитации почки, профилактики и лечения воспалительных осложнений при МКБ.

«Время бросать камни, время собирать камни». Настало время объединиться и направить научно-практические усилия всех специалистов других специаль-

ностей для поиска решений во благо наших больных. Только рандомизированные мультицентровые многофакторные исследования позволят найти решение вопросов патогенеза, метафилактики и профилактики и тем самым снизить количество вынужденных оперативных вмешательств. Лишь преемственность и сотрудничество между специалистами разных дисциплин позволят нам не только избавить больного от камня, который является следствием другого заболевания, но и своевременно начать лечить самого больного.

## Список литературы

- Аляев Ю.Г., Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М. и др. Современные возможности растворения уратных камней мочеточника // Клиническая нефрология. — 2012. — № 4. — С. 63–65.
- Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии, их лечение и профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
- Газымов М.М. Роль генетических, эндокринных и метаболических факторов в возникновении нефролитиаза и в определении тактики его лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
- Глыбочко П.В., Хотько Д.Н., Геращенко С.И. и др. Пути оптимизации определения солевого состава конкрементов при мочекаменной болезни // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — Т. 6. — № 2. — С. 59–62.
- Даренков А.Ф., Поповкин Н.Н., Ненашева Н.П., Гришкова Н.В. Тезисы докладов Пленума Всероссийского общества урологов. 24–25 сентября 1992 г. — Ростов-на-Дону, 1992. — С. 43–45.
- Дзеранов Н.К., Байбарин К.А. Современные подходы к оперативному лечению камней почек у пожилых людей // Урология. — 2004. — № 3. — С. 58–66.
- Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Константинова О.В., Бешлиев Д.А. Факторы риска рецидивов камнеобразования после дистанционной ударно-волновой литотрипсии и их профилактика. Методические рекомендации. — М., 1996. — 10 с.
- Игнашин Н.С., Демин А.И. Ультразвуковое исследование парацистовидных желез у больных с мочекаменной болезнью. Методические рекомендации. — М., 1988. — 24 с.
- Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
- Константинова О.В., Чудновская М.В., Яненко Э.К., Королев В.В. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Москве и Московской области // Урология и нефрология. — 1987. — № 6. — С. 5–12.
- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г. Нефролитиаз у больных подагрой и показания к назначению цитратных смесей // Современная ревматология. — 2008. — № 2. — С. 83.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. — М.: Медицина, 1995.
- Руководство по урологии в 3 томах / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М: Медицина, 1998. — С. 653–759.
- Тиктинский О.Л. Уролитиаз. — Л.: Медицина, 1980.
- Трапезникова М.Ф., Уренков С.Б., Дутов В.В. и др. Выбор метода лечения у пациентов с мочекаменной болезнью аномалийных почек // Урология. — 2009. — № 6. — С. 3–7.
- Зунова А.Н., Мартышов А.Э. Активность камнеобразования мочи как фактор формирования вторичного хронического пиелонефрита у детей // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. — 2009. — Т. 39. — № 172. — С. 71–74.
- Харина Е.А., Аксенова М.Е., Длин В.В. Лечение спорадической и экзависимой дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией / Руководство по фармакотерапии в педиатрии. Нефрология / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — М.: Медпрактика, 2003. — С. 180–188.
- Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях // Экспериментальная и клиническая урология. — 2010. — № 3. — С. 33–39.
- Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни // Фарматека. — 2012. — № 4. — С. 68–71.
- Auer B.L., Auer D., Rodger A.L. The effects of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation // Clin. Chem. Lab. Med. — 1998. — Vol. 36. — P. 143–148.
- Bek-Jensen H., Tiselius H.G. Repeated urine analysis in patients with calcium stone disease // Eur. Urol. — 1998. — Vol. 33. — P. 323–332.
- Borghi L., Meschi T., Schianchi T. et al. Urine volume stone risk factor and preventive measure. — Nephron. — 1999. — Vol. 81. — P. 31–37.
- Hobarth K., Hofbauer J., Szabo N. Value of repeated analysis of 24-hour urine in recurrent calcium urolithiasis // Urology. — 1994. — Vol. 44. — P. 20–25.
- Routh J.C., Graham D.A., Nelson C.P. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals // The Journal of Urology. — 2009. — Vol. 9. — P. 29–32.

## Глава 6

# Расстройства мочеиспускания

З.К. Гаджиева

### Введение

Длительное упорное течение и частые рецидивы дизурии иногда создают у больных впечатление бесполезности лечения. Патогенез дисфункций мочевого пузыря сложен, так как они затрагивают не только мочевой пузырь, но другие органы и системы.

В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обществе проявляется все больший интерес к проблемам здоровья пациентов старшей возрастной группы. У них расстройства мочеиспускания приобретают особое значение. С возрастом значительно увеличивается количество больных с различными расстройствами функций нижних мочевых путей, особенно это относится к гиперактивному мочевому пузырю (ГМП).

Изменение демографической ситуации во всем мире и в нашей стране, характеризующееся увеличением доли пациентов старшего возраста, выводит расстройство мочеиспускания в ряд первоочередных медицинских и социальных проблем.

В последние годы появилось большое количество работ, свидетельствующих об увеличении количества больных женщин с расстройствами акта мочеиспускания при отсутствии патологических изменений в анализах мочи. Эта особенность послужила поводом считать причиной возникновения дизурии нейроэндокринные нарушения в организме женщин, расстройства кровообращения в органах малого таза и различные изменения психики больных. С другой стороны, дизурия может быть проявлением воспалительных процессов мочевого пузыря и уретры, а также функциональных нарушений нижних мочевых путей. Частота дисфункций мочевого пузыря среди женского населения составляет от 8 до 29%. Исследования последних лет показали, что дисфункции мочевого пузыря встречаются у 15–24% женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, однако причины и способы коррекции нарушений мочеиспускания у них изучены недостаточно.

Потеря контроля над мочеиспусканием — «тихая» калечащая сила, которая нарушает качество жизни и может стать для органов здравоохранения неприятным сюрпризом уже в недалеком будущем. Частота обращения за медицинской помощью по поводу недержания мочи достаточно низкая. Недержание мочи сопровождается развитием инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, приводит к снижению трудоспособности, социальной и психической дезадаптации. До 25–69% женщин в возрасте старше 40 лет отмечали недержание мочи при напряжении и только 3–21% из них выразили желание провести лечение этой патологии.

Долгие годы в тактике ведения больных с недержанием мочи доминировал хирургический подход, направленный исключительно на усовершенствование техники оперативных вмешательств. При этом патогенетически необоснованное хирургическое лечение различных форм недержания мочи повлияло на увеличение частоты рецидивов нарушений мочеиспускания. До настоящего времени наибольшие сложности в диагностике и определении тактики ведения больных связаны со смешанными формами недержания мочи. В связи с этим особую актуальность приобретает оценка роли функционального и анатомического компонентов в развитии нарушений мочеиспускания у женщин.

Большинство исследователей в генезе нарушений анатомического и функционального состояния нижних мочевых путей у больных с миомой матки и эндометриозом главную роль отводят либо фактору механического сдавления нижних мочевых путей опухолью, либо нарушениям гормональных соотношений и их влиянию на рецепторный аппарат мочевых путей. В результате общности эмбрионального развития половой и мочевой систем у женщин, их тесного анатомического взаимоотношения, системы кровоснабжения и иннервации, а также особенностей так называемого связочного аппарата мочевого пузыря оперативные вмешательства в гинекологии тесно связаны с прямой или опосредованной травмой мочевых органов.

Одна из актуальных проблем климактерического периода — урогенитальные расстройства, возникающие преимущественно через 2–5 лет после наступления менопаузы и связанные с атрофическими процессами, развивающимися в мочеполовом тракте в связи с прогрессирующим эстрогенным дефицитом. Специфичность женского организма обусловлена онтогенетической общностью мочевой и репродуктивной систем и их анатомо-функциональной взаимосвязью. Это создает предпосылки к обоюдному вовлечению органов урогенитального тракта в патологический процесс.

СНМП у мужчин чаще всего обусловлены механической обструкцией. Кроме того, расстройства мочеиспускания связаны с гиперактивностью гладкомышечных клеток в стенке нижних мочевых путей, что приводит к постоянному или периодическому их гипертонусу. В то время как механическая обструкция главным образом вызывает обструктивную симптоматику, гиперактивность объясняет симптомы как обструкции, так и раздражения. Более того, достаточно выраженные СНМП могут встречаться и без существенной механической обструкции. У большинства пациентов расстройства мочеиспускания обусловлены как механическим, так и функциональным факторами. Острая задержка мочи — крайнее проявление СНМП. Риск развития острой задержки мочи увеличивается с возрастом. Хотя инфравезикальная обструкция вследствие ДГПЖ бывает наиболее частой причиной расстройств мочеиспускания у пожилых мужчин, СНМП возможны и при других заболеваниях.

Кроме того, нейрогенные нарушения, ятрогенные факторы и вмешательства на предстательной железе могут также стать причиной развития симптомов наполнения и/или опорожнения. Таким образом, для установления

окончательного правильного диагноза все пациенты с СНМП должны пройти тщательное обследование. Только в этом случае можно добиться существенного уменьшения симптоматики, а также улучшения качества жизни. Своевременное выявление характера уродинамических нарушений, в первую очередь инфравезикальной обструкции и гиперактивности детрузора, у больных с ДГПЖ имеет важное практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения. Около 25–30% больных, направляемых для оперативного лечения, по результатам комплексного обследования не отвечают уродинамическим критериям простатической обструкции, а до 30% больных со сниженной сократительной способностью детрузора без признаков обструкции подвергаются хирургическому лечению. Детрузорная гиперактивность исчезает у 60% больных с ДГПЖ после хирургической ликвидации препятствия оттоку мочи. В то же время у 15–47% больных с ДГПЖ после операции сохраняются ирритативные симптомы.

В патогенезе пиелонефрита, в том числе пиелонефрита трансплантата при пересадке почки, кроме нарушений гемодинамики, большая роль принадлежит нарушениям уродинамики. В связи с этим своевременная ликвидация расстройства уродинамики служит основным профилактическим мероприятием для предупреждения воспаления в пересаженной почке. Проблема нарушений уродинамики занимает одно из центральных мест в урологии. Это обусловлено большой распространенностью и многообразием причин, вызывающих эвакуаторную несостоятельность мочевых путей, а также наличием прямо пропорциональной зависимости между степенью нарушений уродинамики, активностью пиелонефрита и сроками возникновения функциональной недостаточности почек. Частота обнаружения пузырно-мочеточникового рефлюкса у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности до трансплантации почки, по данным разных авторов, колеблется в весьма широких пределах.

Основное значение в возникновении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря имеют уровень и распространенность поражения нервной системы. Своеобразная «многоэтажность» и сложность иннервации мочевого пузыря, наличие дополнительных и окольных нервных путей, участие в иннервации симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, соматической иннервации, множественность центров делают трактовку различных форм нейрогенных дисфункций делом крайне сложным, тем более что нарушение иннервации, как правило, бывает многофакторным, смешанным, разноуровневым.

Причиной денервации детрузора или сфинктера может быть ЛТ. При этом чаще страдает детрузор — развивается его фиброз, он становится ригидным. Растяжимость детрузора снижается также при хронических инфекциях мочевых путей, интерстициальном цистите, раке *in situ*. Все эти заболевания приводят к фиброзу мочевого пузыря и потере эластичности его стенки. Повреждение

нервов сфинктера мочеиспускательного канала часто происходит при переломах таза.

Лечение при дисфункции мочевого пузыря продолжает оставаться сложной и во многом еще не решенной задачей. Болезнь затрагивает сложнейшие механизмы взаимоотношений детрузорно-сфинктерных систем, нарушает все три функции пузыря — накопление, удержание и изгнание мочи. До недавнего времени даже не ставили задачу составить схему лечения, основанную на патогенетических принципах и подходах.

## **Симптомы нижних мочевых путей**

Клинический анализ расстройств мочеиспускания достаточно сложен. Проблема расстройств акта мочеиспускания является пограничной, и в практической работе врачи различных специальностей (урологи, нефрологи, гинекологи, неврологи, нейрохирурги) зачастую используют различную терминологию или вкладывают в одни и те же термины иной, «окрашенный» смысл, что сказывается на толковании клинической картины, причин расстройств мочеиспускания и оценке эффективности лечения. Обращение к вопросам терминологии расстройств мочеиспускания подчинено сугубо практической задаче — созданию предпосылок для сближения позиций врачей разных специальностей при описании и интерпретации клинической картины расстройств мочеиспускания. Нарушения мочеиспускания формируются под влиянием многих факторов и зависят от состояния диуреза (полиурия, олигурия, никтурия, анурия), нарушений иннервации, наличия анатомических дефектов нижнего отдела мочевого тракта, воспаления, недостаточности биоэнергетики его гладких (детрузор, уретра) и поперечнополосатых (наружный уретральный сфинктер, тазовое дно) мышц, проходимости мочеиспускательного канала и др. При всем многообразии факторов, приводящих к нарушению основных функций (резервуарная и эвакуаторная) нижнего отдела мочевого тракта, они проявляются комбинацией достаточно однотипных симптомов — изменениями количества мочеиспусканий в течение суток (учащение, снижение), количества одномоментно выделенной мочи, нарушениями чувствительности мочевого пузыря, различными вариантами недержания или задержки мочи и пр. Именно трактовка перечисленных симптомов подлежит уточнению.

Урогенитальный синдром дефицита эстрогенов, урогенитальная атрофия или возрастные изменения в мочеполовом тракте — все эти термины используют для описания комплекса симптомов со стороны нижних отделов урогенитального тракта, возникающих главным образом вследствие дефицита эстрогенов.

Терминология расстройств мочеиспускания включает следующие составляющие.

Эффективный объем мочевого пузыря — количество мочи в миллилитрах, выделенное за одно мочеиспускание. Остаточная моча — остающаяся в моче-



вом пузыре после мочеиспускания. Поллакиурия — один из наиболее частых симптомов расстройств акта мочеиспускания, который предусматривает учащение мочеиспускания и уменьшение одномоментно выделенной мочи. Поллакиурию подразделяют на истинную и ложную. Помимо перечисленных признаков, истинная поллакиурия характеризуется еще и полным (без остаточной мочи) опорожнением мочевого пузыря. Степень ее выраженности может варьировать от незначительной, когда данное патологическое состояние диагностируют только по результатам регистрации ритма мочеиспусканий, до предельно максимальной. При обращении больного с ведущей жалобой на учащенное мочеиспускание следует всегда дифференцировать истинную поллакиурию от ложной, при которой два остальных признака истинной поллакиурии (уменьшение эффективного объема и полное опорожнение мочевого пузыря) отсутствуют. Ложная поллакиурия возникает в следующих ситуациях:

- избыточное образование мочи и (по крайней мере, изначально) нормальное функциональное состояние мочевого пузыря;
- большое количество остаточной мочи.

Полиурия может быть вызвана приемом большого количества жидкости, мочегонными препаратами, быть следствием сахарного или несахарного диабета, хронической почечной недостаточности и пр. Поллакиурия при большом количестве остаточной мочи — следствие тяжелой эвакуаторной недостаточности (декомпенсация) мочевого пузыря различного генеза, проявляющейся его неполным опорожнением. Ночная поллакиурия (ноктурия) — прерывание сна несколько раз за ночь для опорожнения мочевого пузыря при обычном для пациента питьевом режиме. У взрослых количество мочеиспусканий в среднем 4–6 за время бодрствования, эффективный объем каждого из них колеблется от 100 до 400 мл (в среднем 200–300 мл). При редких мочеиспусканиях их количество за сутки существенно меньше нижней границы возрастной нормы (меньше 4 раз). Этот симптом сопровождает многие заболевания пузырного и внепузырного происхождения. Встречаются случаи, когда редкие мочеиспускания обусловлены олигурией (уменьшением суточного количества мочи на 20–30% выпитого) или никтурией (масштабным выделением мочи во вторую половину суток — с 18 ч вечера до 6 ч утра). В свете этого при редких мочеиспусканиях следует обращать внимание на диурез.

В клинической практике чувствительную иннервацию мочевого пузыря оценивают по позыву — ощущению его наполнения. В норме позыв возникает в ответ на растяжение детрузора мочой, постепенно усиливается и на определенное время может быть подавлен волевым усилием. Об ослаблении позыва говорят в тех случаях, когда от момента его появления до опорожнения мочевого пузыря проходит длительный период времени, в течение которого происходит существенное переполнение и перерастяжение мочевого пузыря. О полном отсутствии позыва на мочеиспускание говорят, когда пациент не испытывает никаких ощущений при максимальном наполнении и даже переполнении мочевого пузыря. Ургентный (императивный) позыв — периодически возникающее

непреодолимое желание опорожнить мочевой пузырь с резким уменьшением промежутка времени от появления позыва до обязательного, иногда неконтролируемого, опорожнения мочевого пузыря.

До недавнего времени наиболее изучаемым уродинамическим симптомом считали недержание мочи. Больные с другими дисфункциями нижних мочевых путей оставались без внимания. Однако по мере накопления опыта появилась возможность выделить многие другие уродинамические симптомы:

- детрузорно-сфинктерная диссинергия (продолжающаяся активность мускулатуры тазового дна, промежности, шейки мочевого пузыря во время акта мочеиспускания);
- колебания давления в мочевом пузыре;
- колебания давления в мочеиспускательном канале.

Под недержанием мочи понимают состояние, характеризующееся ее выделением (истечением), которое может быть выявлено визуально и представляет социально-гигиеническую проблему.

Еще одно проявление расстройств мочеиспускания — затрудненное мочеиспускание, которое характеризуется снижением скорости выделения мочи и увеличением длительности акта мочеиспускания. Нарушение опорожнения мочевого пузыря может проявляться слабой струей потока мочи, разбрызгиванием или расщеплением струи мочи, прерывистой струей, необходимостью натуживаться при мочеиспускании, терминальным подкапыванием (дриблингом), ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря, дриблингом после мочеиспускания.

Другое частое расстройство мочеиспускания — так называемые болевые симптомы, которые включают боль, дискомфорт и ощущение давления. Боль — основной симптом, может возникать во время наполнения и опорожнения мочевого пузыря, ощущаться после мочеиспускания и быть постоянным. Характеристика боли должна включать тип, частоту возникновения, продолжительность, факторы, способствующие возникновению и облегчению боли, и ее локализацию, как определено ниже.

- Боль в мочевом пузыре ощущают в надлобковой или позадилобковой области, она обычно нарастает по мере наполнения мочевого пузыря и может оставаться после мочеиспускания.
- Боль в уретре ощущают в уретре, на которую человек указывает как на область.
- Тазовая боль менее четко определена по сравнению с болью в мочевом пузыре, уретре или промежности и менее четко соотносится с циклом мочеиспускания и функциями кишечника, а также не локализована ни в одном отдельном тазовом органе.

Необходимо выделить мочевые болевые симптомы и синдромы, предполагающие нарушение функций нижних мочевых путей. Синдромы — сочетания или варианты комбинаций симптомов, которые, однако, нельзя использовать для постановки точного диагноза. Синдромы описывают функциональные

нарушения, причина которых не выявлена. При этом принято, что при проведенном рутинном исследовании исключены такие очевидные местные причины, как инфекция, новообразования, метаболические или гормональные изменения. Болевой синдром мочевого пузыря — жалоба на боль в надлобковой области, связанную с наполнением мочевого пузыря, которая сопровождается другими симптомами, такими как учащенное мочеиспускание в дневное и ночное время при доказанном отсутствии инфекции или других очевидных причин этого. Уретральный болевой синдром — состояние, характеризующееся повторяющейся эпизодической болью в уретре, обычно во время мочеиспускания, сопровождающейся учащенным дневным мочеиспусканием и ноктурией при доказанном отсутствии инфекции или других очевидных причин этого. Синдром тазовой боли — состояние, сопровождающееся постоянной или повторяющейся эпизодической болью в области таза в сочетании с симптомами нарушения функций нижних мочевых путей, кишечника, гинекологической или сексуальной сферы. При этом доказано отсутствие инфекции или других очевидных причин этого.

Ургентность — жалоба на внезапный непреодолимый позыв на мочеиспускание, который трудно сдержать. Гиперактивная функция детрузора (*overactive detrusor function*) характеризуется его произвольными сокращениями во время фазы наполнения мочевого пузыря, которые могут быть как спонтанными, так и спровоцированными (при быстром наполнении, изменении положения тела, кашле, ходьбе, прыжках и пр.), в то время как пациент пытается подавить эти сокращения. Гиперактивность детрузора — состояние, при котором происходит его произвольное или стимулированное сокращение в фазе наполнения мочевого пузыря, при котором пациент старается предотвратить подтекание мочи. Состояние диагностируют только при проведении уродинамического исследования: характеризуется внезапными колебаниями детрузорного давления более чем на 15 см вод.ст. Нейрогенная гиперактивность детрузора — его избыточная активность, связанная с неврологическими нарушениями: травмой спинного мозга, патологией позвоночника, болезнью Паркинсона, Альцгеймера, рассеянным склерозом.

Возможно использование двух терминов: «гиперактивность мочевого пузыря» (*overactive bladder*) в тех случаях, когда диагноз ставят на основании симптомов заболевания, и «гиперактивность детрузора» — в тех случаях, когда диагноз ставят на основании данных уродинамического исследования. Механизм возникновения указанных симптомов заключается в снижении или утрате произвольного контроля над актом мочеиспускания и снижении адаптационной способности детрузора. При этом рефлекторная дуга, включающая расположенный в крестцовой области центр и центр мочеиспускания в области моста головного мозга, остается незатронутой. Иными словами, при гиперактивности детрузора, несмотря на сохранение самостоятельного акта мочеиспускания, накопление достаточного количества мочи в мочевом пузыре становится невозможным.

Одно из последних определений ГМП, одобренное Международным обществом по удержанию мочи (ICS), отличается от приведенного выше: ГМП — симптомокомплекс, характеризующийся ургентными позывами с ургентным недержанием мочи или без него, наличием учащенного мочеиспускания и ноктурии.

## **Регуляция функций нижних мочевых путей**

Мочеиспускание — сложный рефлекторный акт, который обеспечивается синхронным сокращением детрузора и расслаблением сфинктеров мочевого пузыря. Кроме того, это произвольный акт, начинающийся с расслабления уретрального сфинктера, за которым следует опорожнение мочевого пузыря, осуществляемое за счет сокращения детрузора. Нормальное мочеиспускание возможно только при условии анатомической и функциональной сохранности мочевого пузыря и его сфинктеров, а также нервных структур, регулирующих акт мочеиспускания.

Функциональные характеристики мочевого пузыря в норме:

- емкость 400–500 мл;
- ощущение наполнения;
- способность накапливать мочу без существенного повышения внутрипузырного давления;
- полное опорожнение при мочеиспускании, обеспечиваемое способностью детрузора к длительному сокращению;
- подчиненность произвольному контролю, несмотря на вегетативную регуляцию.

Наполнение мочевого пузыря и накопление мочи требуют следующих условий:

- аккомодации к увеличивающемуся объему мочи при низком внутрипузырном давлении (нормальная емкость) с соответствующими субъективными ощущениями;
- закрытия выходного отдела мочевого пузыря в покое и в период повышения внутрибрюшного давления;
- отсутствия неконтролируемых сокращений мочевого пузыря (гиперактивности детрузора).

Опорожнение мочевого пузыря требует следующих условий:

- координированного сокращения гладкой мускулатуры мочевого пузыря соответствующего объема;
- одновременного понижения сопротивления на уровне гладкомышечного сфинктера и сфинктера поперечнополосатой мускулатуры (отсутствие диссинергии);
- отсутствия анатомической обструкции.

Следует выделять три стороны функциональной активности мочевого пузыря и мочеиспускательного канала: обеспечение пассажа мочи из терминаль-

ных отделов мочеточников, накопление мочи в просвете пузыря и эвакуация ее по уретре наружу. Большинство исследователей считают, что относительно низкое внутрипузырное давление — решающий фактор в обеспечении эвакуации мочи из мочеточников вследствие активного отсасывающего действия мочевого пузыря. В резервуарной и эвакуаторной деятельности мочевого пузыря и мочеиспускательный канал выступают как единая функциональная система, несмотря на разную иннервацию и разный состав тканей. Функциональная деятельность зависит от тонуса детрузора и работы сфинктерного аппарата, взаимодействие которых обеспечивают в течение определенного промежутка времени постоянные гидродинамические условия. Их функционирование согласовано так, что накопление мочи происходит при низком внутрипузырном (не более 15 см вод.ст.) и высоком внутриуретральном давлении.

Основные анатомические образования, принимающие участие в нормальном уродинамическом процессе: детрузор, мочеиспускательный канал (его предстательная и перепончатая части у мужчин, две трети проксимальной части уретры у женщин) и сфинктер мочеиспускательного канала. Опорожнение мочевого пузыря — акт мочеиспускания, контролируемый процесс, состоящий из трех фаз: открытие, опорожнение и закрытие. Фазу опорожнения рассматривают как результат точно согласованной координации сокращения детрузора и релаксации мышц тазового дна. Таким образом, акт мочеиспускания осуществляется не только действием мочевого пузыря и уретры, но также мышцами брюшной стенки и тазового дна, обеспечивается многокомпонентной нейрогуморальной регуляцией, основу которой составляет нервная система. Абсолютная или относительная неспособность к опорожнению мочевого пузыря может быть результатом снижения его контрактильности и/или увеличения сопротивления току мочи вследствие инфравезикальной обструкции. Абсолютная или относительная неспособность к адекватному сокращению мочевого пузыря может быть также следствием временного или постоянного изменения любого из нейромышечных механизмов, обеспечивающих начало и поддержание его нормального сокращения. Истинная арефлексия детрузора часто имеет неврогенную природу, однако задержка рефлекса мочеиспускания у неврологически здоровых мышц может возникать за счет рефлекторного механизма, вторичного по отношению к болевым стимулам, особенно в тазовой и промежностной областях.

Любой тип дисфункции мочеиспускания определяется аномальными изменениями одного или более факторов, обеспечивающих нормальное осуществление мочеиспускания в обеих фазах цикла. За исключением анатомической обструкции, нарушения, связанные с каким-либо из указанных факторов, могут иметь нейрогенное или другое происхождение.

### **Иннервация нижних мочевых путей**

Согласно классической физиологической концепции, функции мочевого пузыря обеспечиваются антагонистическим взаимодействием симпатичес-

кого и парасимпатического отделов нервной системы. Симпатический отдел ответствен за расслабление детрузора и сокращение внутреннего уретрального сфинктера, парасимпатический — за сокращение детрузора и расслабление наружного сфинктера. Иными словами, симпатический отдел нервной системы составляет систему удержания мочи, а парасимпатический отдел — систему опорожнения. Активация той или иной системы определяет состояние нижних мочевых путей. В физиологических условиях доминирует система удержания мочи, преимущественно регулируемая симпатическим отделом нервной системы. При растяжении стенки мочевого пузыря в фазу его наполнения афферентные импульсы от рецепторов, расположенных в его стенке, по тазовому нерву поступают в крестцовый отдел спинного мозга. Далее они направляются в центры мочеиспускания, расположенные в области моста и коры головного мозга. Из корковых структур головного мозга эфферентные импульсы поступают в спинной мозг и далее по ветви срамного нерва передаются на мышцы наружного сфинктера уретры и тазового дна, вызывая их сокращение. При этом афферентные импульсы от рецепторов, расположенных в стенке мочевого пузыря, по подчревному нерву достигают симпатических центров, расположенных в спинном мозге на уровне сегментов Th12–L2. Эти афферентные импульсы, в свою очередь, обуславливают возникновение эфферентных импульсов, распространяющихся по подчревному нерву, что сопровождается увеличением давления в области шейки мочевого пузыря. С подчревного нерва эфферентные импульсы передаются на тазовый нерв и вызывают подавление постганглионарного проведения нервных импульсов по парасимпатическим волокнам, что проявляется расслаблением детрузора.

Афферентные импульсы от мочевого пузыря и мочеиспускательного канала поступают по соматическим и вегетативным нервам (соматические — по половому нерву, вегетативные — по симпатическим и парасимпатическим нервам) к соответствующим сегментам спинного мозга. На растяжение мочевого пузыря реагируют рецепторы в его стенке, импульсы от них поступают в спинной мозг по миелиновым волокнам крестцовых спинномозговых нервов. В слизистой оболочке и подслизистом слое мочевого пузыря присутствуют окончания афферентных безмиелиновых волокон крестцовых спинномозговых нервов, но они являются латентными и активируются при воспалении. Боль и неприятные ощущения передаются также по афферентным волокнам симпатической нервной системы.

Опорожнение мочевого пузыря осуществляется в два этапа — мочеиспускание и его остановка. Мочеиспускание происходит после того, как афферентные импульсы от рецепторов, расположенных в стенке мочевого пузыря, по тазовому нерву достигают спинного мозга и центра мочеиспускания в стволе головного мозга. Из области моста головного мозга эфферентные импульсы по пирамидному пути достигают крестцового отдела спинного мозга, подавляя активность срамного нерва, что приводит к расслаблению поперечнополосатого сфинктера уретры. Одновременно подавляется симпатическая эфферентная активность

на уровне спинного мозга, что приводит к раскрытию шейки мочевого пузыря. Остановка мочеиспускания происходит после того, как импульсы из коры головного мозга через центр мочеиспускания в мосту и сакральный отдел спинного мозга вызывают сокращение наружного сфинктера уретры и мышц тазового дна, что соответственно приводит к расслаблению детрузора.

Периферическая иннервация нижних мочевых путей осуществляется вегетативным (симпатическим и парасимпатическим) и соматическим отделами нервной системы. Мочевой пузырь получает двойную иннервацию. Рецепторы в области окончаний симпатических нервов мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в зависимости от физиологических эффектов, возникающих при их стимуляции, разделяются на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (рис. 6-1). Адренергические ингибиторные нейроны в основном отходят от п. *hypogastricus*, в то время как возбуждающие нервы, как полагают, отходят от тазового нерва и относятся к холинергическому типу.

$\alpha$ -Адренорецепторы сконцентрированы в основании мочевого пузыря, его шейке и проксимальной части мочеиспускательного канала.  $\beta$ -Адренорецепторы расположены в основном в области тела и дна мочевого пузыря. Стимуляция этого типа рецепторов вызывает торможение активности детрузора и его физиологическую адаптацию к поступающему объему мочи.

Стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов приводит к сокращению гладкомышечных волокон указанных отделов мочевых путей и увеличению уретрального сопротивления. В свете новых данных  $\alpha$ -адренорецепторы подразделяют на не-

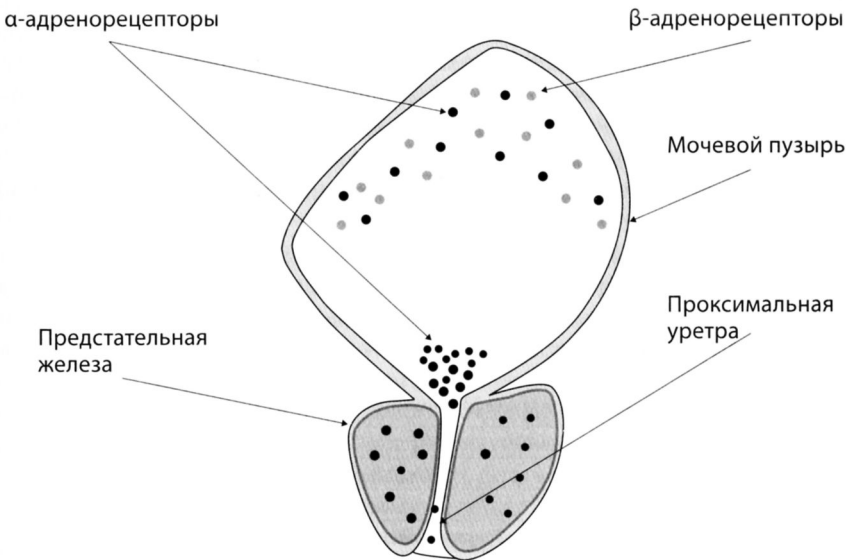


Рис. 6-1. Распределение адренорецепторов в нижних мочевых путях.

сколько подтипов. Считают, что симпатическая иннервация помогает поддерживать в покое тонус уретры главным образом через  $\alpha_1$ -адренорецепторы.  $\alpha_1$ -Адренорецепторы представлены подтипами  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  и  $\alpha_{1L}$  (рис. 6-2). По результатам некоторых работ, в женской уретре указанные подтипы  $\alpha$ -адренорецепторов (A:B:D) встречаются в проксимальной части уретры в соотношении 90:0:10. По результатам работы других авторов,  $\alpha_{1D}$ -рецепторов в детрузоре больше, чем  $\alpha_{1A}$ .

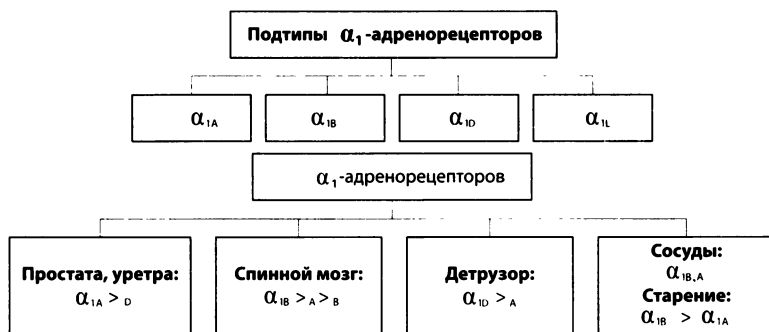


Рис. 6-2. Подтипы  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Рецепторы системы парасимпатических (холинергических) нервов равномерно расположены в мышечной стенке мочевого пузыря и почти не встречаются в области его основания и уретры. Стимуляция этих рецепторов вызывает сокращение детрузора. В фазу наполнения (симпатическая фаза) норадреналин стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы и тем самым вызывает дилатацию детрузора и сокращение замыкательного аппарата шейки мочевого пузыря. В фазу опорожнения (парасимпатическая фаза) под влиянием ацетилхолиновой стимуляции холинергических рецепторов и в связи с торможением симпатической иннервации происходят сокращение детрузора и расслабление замыкательного аппарата.

В настоящее время известно пять молекулярных подтипов мускариновых M-холинорецепторов, и ткани могут содержать разное количество разных подтипов (табл. 6-1). Так, гладкая мускулатура мочевого пузыря человека содержит смешанные популяции M2- и M3-подтипов.

Таблица 6-1. Топическая характеристика M-холинорецепторов в организме человека

Подтип M-рецептора	Локализация
M1	Мозг (кора, гиппокамп), железы
M2	Сердце, гладкие мышцы
M3	Гладкие мышцы, железы (в том числе слюнные)
M4	Basal forebrain, striatum
M5	Substantia nigra



Особого внимания заслуживают рецепторы M3, посредством которых осуществляется передача импульса на сокращение детрузора, и M2, воздействие на которые препятствует расслаблению его гладкой мускулатуры. Основное количество мускариновых рецепторов в мочевом пузыре приходится на подтип M2 (80%). Известно, что M2-рецепторы составляют четыре пятых всех мускариновых рецепторов мочевого пузыря. Стимуляция рецепторов M3 ацетилхолином приводит к гидролизу фосфоинозитола и в конечном счете, к аккумуляции внутриклеточного кальция и сокращению гладкой мускулатуры. Активация M2-рецепторов ведет к ингибированию аденилатциклазы и возвращает симпатически-ассоциированное расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря. В конечном результате итоге это обуславливает наиболее эффективное полное опорожнение мочевого пузыря. Некоторые современные данные отображают тот факт, что роль M2-мускариновых рецепторов может быть преобладающей с увеличением возраста.

Согласно современным представлениям, в нижнем мочевом тракте обнаружено много рецепторов для различных трансммиттеров, включающих такие, как оксид азота и субстанция P. Различные ко-трансммиттеры и нейромодуляторы, такие как АТФ, субстанция P и др., оказывают стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру мочевого пузыря. О возможном наличии различных нейротрансммиттеров и модуляторов в нижнем мочевом тракте много дискутировали в течение последних 20 лет.

Так, преобладание активности холинорецепторов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы характеризовало уменьшение физиологической емкости мочевого пузыря в фазу наполнения, быстрое нарастание при этом детрузорного давления, а также повышение внутрипузырного и детрузорного давления в фазу опорожнения с увеличением максимальной объемной скорости потока мочи и сокращением времени мочеиспускания. В отношении превалирования активности  $\beta$ -адренергических элементов симпатического звена ориентировались на увеличение физиологической емкости мочевого пузыря и снижение при этом максимальных значений внутрипузырного и детрузорного давления. Наличие некоординированных сокращений детрузора расценивали как свидетельство функциональной недостаточности  $\beta$ -адренорецепторов тела и дна пузыря, а также повышенной активности мускариночувствительных холинергических нейроструктур, равномерно расположенных во всем теле детрузора. Повышение максимального внутриуретрального давления и уретрального сопротивления потоку мочи связывали с чрезмерной деятельностью  $\alpha$ -адренорецепторных зон шейки мочевого пузыря. Таким образом, повышение возбудимости, тонуса и сократительной способности детрузора рассматривают как абсолютное и относительное преобладание парасимпатических влияний на нижние мочевые пути, снижение возбудимости, тонуса и сократительной способности детрузора — как абсолютное или относительное преобладание симпатических влияний. Известно, что функции нижних мочевых путей осуществляются благодаря тесному антагонистическому взаимодействию адрено- и холинорецепторов симпатичес-

кого и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В свете этого понятно, что при поражении или функциональной недостаточности хотя бы одного вида рецепторов вся система гармоничного равновесия непременно нарушается ввиду превалирования действия противоположной группы рецепторов.

Эстрогеновые рецепторы в значительном количестве были обнаружены в биоптатах уретры. В работах последних лет иммуногистохимическими методами (методами моноклональных антител) количественно и качественно были определены эстрогеновые рецепторы практически во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, в мочевом пузыре, мышечном слое сосудистых сплетений уретры и уротелии, матке, мышцах и эпителии влагалища, его сосудах, мышцах тазового дна и связочном аппарате малого таза.

Распределение рецепторов в самом мочевом тракте не везде одинаково. Плотность рецепторов в отдельных структурах урогенитального тракта различна, что, по-видимому, является результатом тонкой дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза (табл. 6-2).

В нижней части мочевого тракта рецепторы к эстрогенам локализованы в уретре, треугольнике Лъето и заднем отделе шейки мочевого пузыря. Это обстоятельство объясняет возможность прямого влияния эстрогенов на структуры уретры и мочепузырный треугольник. Наличие эстрогеновых рецепторов и чувствительность к эстрогенам области нижней части мочевого тракта объясняется не только механизмами эмбриологического развития. Возможно, это следствие локальной дифференцировки в пределах самого эпителия, находящегося под контролем стромы, имеющей большое количество эстрогеновых рецепторов. Установлено существование двух типов эстрогеновых рецепторов:  $\alpha$  и  $\beta$ . Оба подвида обладают практически одинаковым сродством к эстрадиолу. Локализация  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновых рецепторов различна в органах и тканях — от одного типа рецепторов до их сочетания. К примеру,  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы обнаружены в центральной нервной системе, кровеносных сосудах, сердце, костях, молочных железах, яичниках, матке (простате и яичках у мужчин). Только  $\alpha$ -эстрогеновые рецепторы обнаружены в легких, почках, мочевом пузыре и кишечнике. Точный тип распределения рецепторов половых стероидов в структурах нижнего мочевого тракта женщины и их значение для контроля удержания мочи в настоящее время неясны и требуют дальнейшего изучения.

**Таблица 6-2. Количество эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PgR) рецепторов в урогенитальном тракте (Smith P. et al., 1990)**

Структуры урогенитального тракта	Количество ER и PgR
Матка	1,0
Влагалище	0,6
Уретра	0,4
Треугольник Лъето	0,4
Мышцы тазового дна	0,25
Связочный аппарат малого таза	0,25

В гладкой мускулатуре мочевого пузыря и спонтанная, и спровоцированная сократительная активность связана с деполяризацией мембран и проникновением кальция в гладкомышечные клетки через кальциевые каналы L-типа. Подавление выхода  $\text{Ca}^{2+}$  может ингибировать спонтанные и спровоцированные сокращения мочевого пузыря. Увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в эндоплазматическом ретикулуме и мембранах митохондрий, скорее всего, — следствие лимитирования дыхательной цепи и АТФ-дефицитного нарушения мембранного обмена, ответственного за удаление  $\text{Ca}^{2+}$ . Указанный выше процесс с большой вероятностью отвечает за повышение тонуса детрузора и внутрипузырного давления с усугублением расстройств внутриорганного кровообращения и тканевой гипоксии. Выраженность изменений функционального состояния детрузора (контрактура) определяется степенью накопления ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Электронно-микроскопические исследования свидетельствуют о  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой природе расстройств функций детрузора при любых формах расстройств мочеиспускания.

Помимо классических медиаторов, в регуляции функций мочевых путей участвуют различные нейропептиды. Так, окончания постганглионарных холинергических волокон секретируют нейропептид Y, энкефалины и вазоактивный интестинальный полипептид, а окончания афферентных волокон в ядрах крестцовых сегментов спинного мозга — серотониноподобный пептид, вазоактивный интестинальный полипептид, вещество P, холецистокинин и энкефалины. По-видимому, эти вещества влияют на передачу эфферентных и афферентных импульсов.

## Диагностика нарушений мочеиспускания

Сложность и многообразие первичных и вторичных симптомов при нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря создают значительные трудности в диагностике, поскольку необходимо не только установить формальный диагноз дисфункции, но и расшифровать патогенез, выявить сопутствующие изменения в других органах и системах, дать полную оценку состояния мочевых путей.

В план обследования пациентов с функциональными нарушениями мочеиспускания необходимо включать следующее.

### Беседа с больным, сбор анамнеза

Наиболее простым способом объективизации нарушения функций нижних мочевых путей служит регистрация частоты и объема мочеиспусканий в течение суток. Данные дневников мочеиспусканий в течение 3–4 сут помогают уже до проведения уродинамических исследований предположить характер функциональных нарушений нижних мочевых путей. По величине выделенного объема мочи можно судить ориентировочно о режимах возбудимости и физиологической емкости мочевого пузыря. Для объективной оценки режима мочеиспусканий в дневнике в течение нескольких дней пациент записывает время возникновения позывов на мочеиспускание, закончивших-

ся или нет актом мочеиспускания, характер данных позывов (обычный или неотложный), количество выделенной мочи при каждом мочеиспускании, наличие эпизодов утечки мочи с указанием характера обстоятельств, при которых эта утечка произошла, количество потребляемой жидкости. Помимо сведений о режиме мочеиспусканий, пациенты указывают количество позывов, не приведших к мочеиспусканию по каким-либо причинам. Данные дневников позволяют оценить ритм мочеиспусканий и предположить у конкретного пациента ГМП.

Использование шкалы IPSS помогает в суммарной оценке расстройств мочеиспускания обструктивно-ирритативного характера вне зависимости от их причины (ДГПЖ, рак предстательной железы, простатит, синдром императивного мочеиспускания и др.).

При сборе клинического анамнеза необходимо исключить предшествующие неврологические заболевания, травму и хирургические вмешательства. Полезно иметь список принимаемых препаратов, поскольку именно медикаменты нередко бывают единственной причиной изменений в привычном мочеиспускании, а не то заболевание, при котором они начались. Выявление симптомов, связанных с другими органами и системами, которые комплексно иннервируются теми же соматическими и автономными нервами в тазу, весьма важно, так как они могут отражать патологические изменения иннервации нижних мочевых путей (табл. 6-3).

**Таблица 6-3. Причины учащенного мочеиспускания и преходящего недержания мочи (Херт Г., 2003)**

Причины	Отдельные факторы
Поражение нижних мочевых путей	Инфекция нижних мочевых путей. Атрофический кольпит или уретрит. Задержка стула
Побочные эффекты лекарственных средств	Диуретики. Кофеин. Холиноблокаторы. Психотропные препараты: антидепрессанты; антипсихотические. Седативные и снотворные. Наркотические анальгетики. Блокаторы $\alpha$ -адренорецепторов. $\alpha$ -Адреномииметики. $\beta$ -Адреномииметики. Блокаторы кальциевых каналов. Алкоголь
Повышенное образование мочи	Гипергликемия (сахарный диабет). Чрезмерное потребление жидкости. Перегрузка сосудистого русла. Застойная сердечная недостаточность. Хроническая венозная недостаточность с отеками
Нарушения двигательной активности	Нарушения интеллекта. Физическая немощь. Психозэмоциональный стресс

## Осмотр больного

Данные общего объективного исследования неспецифичны и могут лишь подтвердить наличие и степень выраженности дисфункции мочеиспускания. Особенно важно тщательное неврологическое обследование, которое может выявить неврологические нарушения или заболевание, ответственное за развитие симптомов дисфункции мочеиспускания, и факторы, отражающие наличие уже известных или предполагаемых неврологических заболеваний, таких как моторный или сенсорный дефицит либо нарушения кишечной или сексуальной функции. Наличие в прошлом осложнений со стороны позвоночника, костей и связанных с ними оперативных вмешательств, а также радикальных операций в области таза (урологических, гинекологических) или хирургических вмешательств на сосудах позволяет предположить неврологическое происхождение дисфункции мочеиспускания. Предшествующие неврологические заболевания, а также сахарный диабет, пернициозная анемия и сифилис имеют большое значение. Таким образом, особенно важно удостовериться, что появление симптомов дисфункции мочеиспускания совпало с лечением какого-либо заболевания, а также выявить, какое из принимаемых больным лекарственных средств может быть ответственно за данное осложнение или способствовало его развитию.

Для оценки функций симпатических нервов (Th11–L2) исследуют чувствительность, силу мышц и рефлексы нижних конечностей. О функциях парасимпатических и половых нервов (S2–S4) судят по бульбокавернозному и клиторальному рефлексу (сокращение сфинктера заднего прохода в ответ на штриховое раздражение малых половых губ и поколачивание по клитору) (рис. 6-3). Кроме

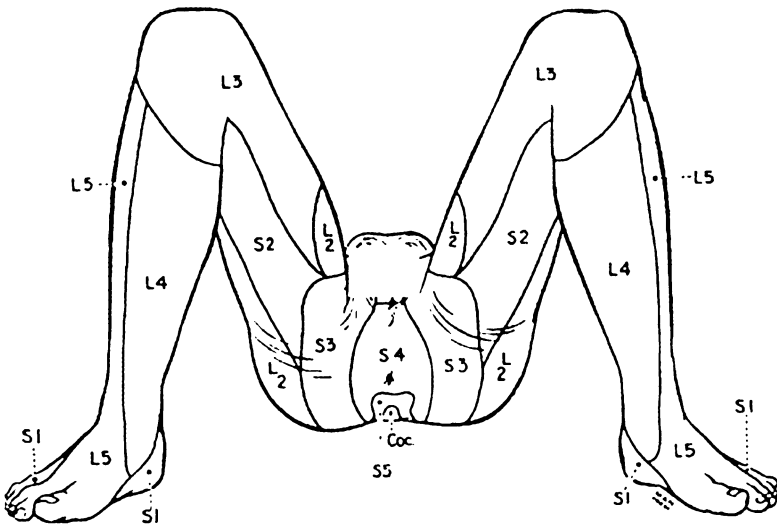


Рис. 6-3. Дерматомы спинного мозга (уровни L<sub>2</sub>–S<sub>4</sub>).

того, определяют тонус сфинктера заднего прохода и выполнимость пробы Кегеля. Аномальные изменения различных фасеток тазобедренного, коленного, голеностопного суставов и стопы, а также движений большого пальца могут вызвать подозрение на специфическое поражение на уровне поясничного или крестцового отдела (одностороннее или двустороннее поражение). Изменения, связанные с повреждением спинного мозга, болезнью Паркинсона, множественным склерозом и цереброваскулярными поражениями, обычно легко идентифицируются. Различные признаки снижения какой-либо из сенсорных реакций позволяют предположить наличие либо патологических изменений спинного мозга или нервных корешков, либо генерализованной периферической невропатии, например при сахарном диабете или алкоголизме.

Осмотр пациентов с недержанием мочи на гинекологическом кресле — один из основных диагностических методов обследования.

### **Лабораторные исследования**

В отношении таких больных анализ осадка мочи служит не диагностическим, а скрининговым тестом, который позволяет определить группу пациентов, у которых учащенное или ургентное мочеиспускание — следствие воспалительных заболеваний нижних мочевых путей.

### **Ультразвуковое сканирование**

В диагностике структурно-функциональных изменений предстательной железы и уретры особое значение имеет ТРУЗИ в момент мочеиспускания. В ходе микционной цистоуретроскопии можно выявить особенности открытия шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры во время мочеиспускания. Дальнейшее применение таких исследований показало, что без инвазии в мочевые пути и применения рентгеноконтрастных исследований с высокой точностью могут быть определены анатомические особенности деформации уретры при инфравезикальной обструкции. УЗИ позволяет неинвазивно определить количество остаточной мочи у пациентов с нарушениями фазы опорожнения мочевого пузыря.

Несмотря на значительные успехи в изучении структурно-функциональных изменений предстательной железы и дистального отдела мочевых путей с помощью современных уродинамических, ультразвуковых и рентгенологических методов исследования, несомненно, что объективная диагностика инфравезикальной обструкции возможна только на основании градиента давление–поток.

### **Рентгенологическое исследование**

Рентгеноскопическая визуализация нижних мочевых путей (цистография и микционная цистоуретрография) позволяет квалифицированно оценить данные уродинамики и обеспечивает получение информации о состоянии мочевого пузыря и его выходного отдела в фазе наполнения или опорожнения при мочеиспускании. Статическая цистограмма может предоставить полезную ин-

формацию относительно снижения или отсутствия функционирования шейки мочевого пузыря и проксимальной части уретры, возникающего при периферической невропатии, повреждениях или фиброзе. Рентгеноскопия при напряжении (проба Вальсальвы) позволяет получить данные об опущении мочевого пузыря, а следовательно, о состоянии тазового дна и стрессовом недержании мочи. Кроме того, может быть выявлено наличие или отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса и присутствие остаточной мочи.

### **Цистоскопия**

Цистоскопия может быть полезной в диагностике воспалительных, неопластических и пренеопластических поражений, а также в выявлении изменений мочевого пузыря, указывающих либо на неврологическое заболевание, либо на инфравезикальную обструкцию. У женщин при упорной дизурии, обусловленной хроническим циститом, цистоскопически довольно часто на фоне бледной слизистой оболочки обнаруживают ограниченную гиперемию треугольника Льео и задней полуокружности шейки мочевого пузыря. При интерстициальном цистите на одной из стенок мочевого пузыря, чаще всего в области его верхушки, выявляют изъязвления различной формы, вокруг которых выражены экссудативные и пролиферативные изменения слизистой оболочки, что приводит к сморщиванию и малой емкости мочевого пузыря. Предполагают, что, подобно влагалищу, мочепузырный треугольник служит одним из периферических звеньев нейрогормональной системы. Морфологические исследования показали, что в патогенезе рецидивирующей дизурии у женщин ведущая роль принадлежит неспецифическому воспалительному процессу мочеиспускательного канала, выражающемуся в диффузно-очаговой и периваскулярной лимфоплазмноклеточной инфильтрации стромы, причем степень дизурии находится в прямой зависимости от степени дистрофических изменений в структуре нервных волокон стенки уретры.

### **Уродинамические исследования**

Необходимо подчеркнуть особое значение уродинамических исследований в диагностике нарушений функций нижних мочевых путей.

В урологии методы функциональной диагностики известны давно. Вопросы изучения уродинамики в последние годы все больше привлекают внимание исследователей, так как это направление перспективно. Также закономерен в последние годы интерес нефрологов и педиатров к проблемам функциональной диагностики мочевой системы. Следует отметить, что благодаря появлению новых фармакологических препаратов сегодня появилась возможность осуществлять консервативное лечение урологической патологии в тех случаях, которые еще 10 лет назад неизменно ассоциировались с хирургическим вмешательством. С другой стороны, это обстоятельство потребовало более глубоких знаний физиологии и патофизиологии мочевых путей. Необходимость исследования и изучения функционального состояния мочевой системы проистекает из потреб-

ности в эффективном практическом применении современных перспективных методов (таких как фармакотерапия, физиотерапия, методы эндохирургии и т.д.). Кроме того, большая распространенность урологических заболеваний в сочетании с многообразием причин, вызывающих эвакуаторную несостоятельность мочевых путей, требует поиска новых и менее дорогих лечебно-диагностических технологий. В этом смысле уродинамические методики становятся связующим звеном в лечебном процессе и играют ключевую роль при выборе терапии.

Для уточнения поведения мочевого пузыря и его сфинктеров в фазах наполнения и опорожнения наиболее объективным и информативным методом исследования больных служит комплексное уродинамическое исследование с предварительным ведением дневника мочеиспусканий в течение 3–4 дней.

Основные уродинамические методы исследования:

- урофлоуметрия (скорость потока мочи, время мочеиспускания, объем выделенной мочи);
- цистометрия (фаза наполнения);
- исследование «давление–поток» (pressure-flow) в фазе эвакуации;
- профилометрия уретры.

Для объективной оценки нарушений мочеиспускания применяют урофлоуметрию — метод суммарной графической оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря и уретры. Урофлоуметрия служит наиболее простым, физиологичным и неинвазивным функциональным методом исследования. Она позволяет оценить процесс опорожнения мочевого пузыря, который зависит от сократительной способности детрузора, влияния внутрибрюшного давления, степени открытия шейки и замыкательного аппарата мочевого пузыря, а также наличия препятствий к оттоку мочи в области шейки и в уретре. Полученные данные оценивают качественно (анализ быстроты и степени нарастания урофлоуметрической кривой) и количественно (определение максимальной объемной скорости потока мочи и времени мочеиспускания при одновременном сравнении их с нормальными значениями для данного объема выпущенной мочи). Необходимое условие — осуществление мочеиспускания в наиболее физиологичных условиях (мочеиспускание, которое, по мнению пациента, наиболее близко к обычному).

В идеальном случае оценку данных урофлоуметрии проводят при объеме мочи не менее 150 мл. Исключение составляют пациенты с ургентными расстройствами мочеиспускания, когда накопление даже среднего объема мочи часто бывает невозможным. Определение скорости потока при меньших объемах выделенной мочи может привести к ложной интерпретации, а при объемах более 300 мл (по некоторым источникам, более 500 мл) возможно снижение скорости, вероятно, за счет начального чрезмерного растяжения волокон детрузора.

Наиболее важные параметры, оцениваемые при урофлоуметрии, — максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ), средняя скорость потока ( $Q_{sr}$ ), время потока ( $t$ ), объем выделенной мочи ( $V$ ) и форма кривой. Также компьютерная программа рассчитывает время достижения максимальной скорости, суммарный объем мочеиспускания и время ожидания начала мочеиспускания.



В норме при объеме мочеиспускания 150 мл максимальная объемная скорость потока мочи варьирует от 15 до 35 мл/с, средняя — от 8 до 15 мл/с, а время достижения максимального значения скорости — от 4 до 10 с при времени мочеиспускания не более 20 с. Для мужчин минимальным значением нормальной максимальной скорости потока мочи принято считать 15 мл/с, для женщин — 20 мл/с. Скорость, значительно превышающая нормальную, обычно указывает на снижение сопротивления на выходе из мочевого пузыря, например при слабости сфинктера. Низкая скорость потока мочи при адекватном объеме чаще всего свидетельствует об инфравезикальной обструкции, уменьшении сократительной способности детрузора или их сочетании:

- >15 мл/с — отсутствие обструкции;
- <10 мл/с — обструкция;
- 10–15 мл/с — неоднозначный результат.

Урофлоуметрия дает возможность объективно подтвердить расстройства мочеиспускания по степени снижения объемной скорости потока мочи и увеличению времени мочеиспускания.

Основная проблема урофлоуметрии — тот факт, что скорость потока отражает сократимость детрузора и сопротивление уретры, но не позволяет определить, какой из факторов нарушен. По этой причине при использовании урофлоуметрии нельзя точно определить наличие или отсутствие обструкции. С помощью только этого метода не всегда можно обнаружить инфравезикальную обструкцию. Обструкция определяется отношением давления и потока мочи, ее можно определить при одновременном контроле внутрипузырного и внутрибрюшного давления и величины потока мочи. Урофлоуметрия позволяет подтвердить или отвергнуть нарушения мочеиспускания по сравнению с общепринятыми нормативами, т.е. на основании количественной оценки. Для достоверного количественного анализа результатов урофлоуметрии следует представлять, что мочеиспускание у разных людей различно. Даже у одного и того же человека результаты двух урофлоуметрических исследований существенно различаются в зависимости от объема выделенной мочи.

Если урофлоуметрия, будучи скрининговым тестом, объективно подтверждает нарушения мочеиспускания, то их причину и патогенетические особенности позволяют уточнить инвазивные уродинамические исследования, такие как цистометрия, профилометрия уретры, исследование давление–поток.

Наиболее объективным и информативным методом исследования для уточнения поведения мочевого пузыря в фазах наполнения и опорожнения служит уродинамическое исследование, позволяющее одновременно регистрировать внутрипузырное, внутрибрюшное и детрузорное давление. Оно дает объективную информацию о физиологической емкости мочевого пузыря, эластических свойствах детрузора, его пластическом тоне, сократительной способности, сопротивлении току мочи в зоне пузырно-уретрального сегмента и возможных нарушениях иннервации мочевого пузыря. Необходимость и клиническое значение цистометрического исследования у больных с ургентной формой недер-

жания мочи бесспорны. При проведении исследования оценивают следующие параметры.

- В фазе наполнения — физиологический и максимальный объем мочевого пузыря; соотношение изменения объема накопленной жидкости к изменению внутрипузырного давления, характеризующее тонус мочевого пузыря; наличие или отсутствие некоординированных колебаний детрузорного давления, характерных для гиперактивности детрузора.
- В фазе эвакуации оценивают параметры урофлоуметрии с одновременной регистрацией внутрипузырного, внутрибрюшного давления и расчетом детрузорного давления и индекса уретрального сопротивления.

В случае ургентной инконтиненции при необходимости во время фазы наполнения проводят различные провокационные тесты.

Цистометрия — метод оценки функционального состояния мочевого пузыря, основанный на определении внутрипузырного, внутрибрюшного и детрузорного давления в процессе наполнения пузыря (фаза накопления) и при мочеиспускании с учетом данных урофлоуметрии (фаза эвакуации).

Резервуарную функцию характеризуют физиологическая и максимальная емкость, а также объем остаточной мочи. О возбудимости детрузора можно судить на основе сопоставлений физиологического и максимального объемов ( $\Delta V$ ) с приростом внутрипузырного давления ( $\Delta P$ ). Их соотношение составляет коэффициент расширения детрузора ( $C$ ), комплаенс, характеризующий его тонус:  $C = (\Delta V) / (\Delta P)$ . Нормальное значение, по данным разных авторов, составляет 30–55 мл/см вод.ст.

В фазе опорожнения можно получить коэффициенты сокращения детрузора, количественно отражающие его деятельность при мочеиспускании. Усиление участия внутрибрюшного давления в опорожнении пузыря суммарно более 25% — признак низкой сократительной активности детрузора на фоне возможного повышения уретрального сопротивления. Вычисление индекса уретрального сопротивления позволяет уточнить наличие инфравезикальной обструкции.

При проведении исследования оценивают следующие параметры.

#### **В фазе накопления**

1. Физиологический объем мочевого пузыря — объем наполнения пузыря, при котором возникает первый позыв к мочеиспусканию. Оценка физиологической емкости мочевого пузыря:

- нормальная — 155–290 мл;
- повышенная — менее 155 мл;
- пониженная — более 290 мл.

2. Максимальная емкость мочевого пузыря — объем наполнения пузыря, при котором ощущается наиболее выраженный позыв к мочеиспусканию. Она определяется суммой: моча, выделенная при мочеиспускании, плюс объем остаточной мочи.

Показатели физиологической и максимальной емкости мочевого пузыря позволяют судить о пороге его иннервации.

3. Растяжимость стенки мочевого пузыря (С) — отношение изменения объема наполнения мочевого пузыря ( $\Delta V$ ) к изменению внутрипузырного давления ( $\Delta P$ ). Этот показатель указывает величину объема мочи, который должен поступить в мочевой пузырь, чтобы внутрипузырное давление возросло на 1 см вод. ст. Показатель степени податливости стенки мочевого пузыря позволяет судить об эластических свойствах стенки мочевого пузыря в процессе его наполнения. Оценка комплаенса (ранее тонуса) мочевого пузыря:

- нормальный — при соотношении прироста объема к приросту давления 30–55 мл/см вод.ст.;
- пониженный — более 55 мл/см вод.ст.;
- повышенный — менее 30 мл/см вод.ст.

4. Величина внутрипузырного (Рпуз), внутрибрюшного (Рбрюш) и детрузорного (Рдетруз) давления в начале исследования и при максимально наполненном и опорожненном мочевом пузыре. Регистрация внутрибрюшного давления обязательна, так как позволяет определить истинное детрузорное давление:  $Рдетруз = Рпуз - Рбрюшн$ .

Кроме того, оценка показателей внутрибрюшного давления дает возможность оценить степень его участия в мочеиспускании, а также дифференцировать некоординированные сокращения детрузора, «гиперактивность детрузора» от произвольных подъемов внутрибрюшного давления. Гиперактивность детрузора — произвольные подъемы детрузорного давления с амплитудой выше 15 см вод.ст. (рис. 6-4).

Варианты гиперактивности детрузора по данным уродинамического исследования [Международное общество по удержанию мочи (International continence society— ICS)] таковы.

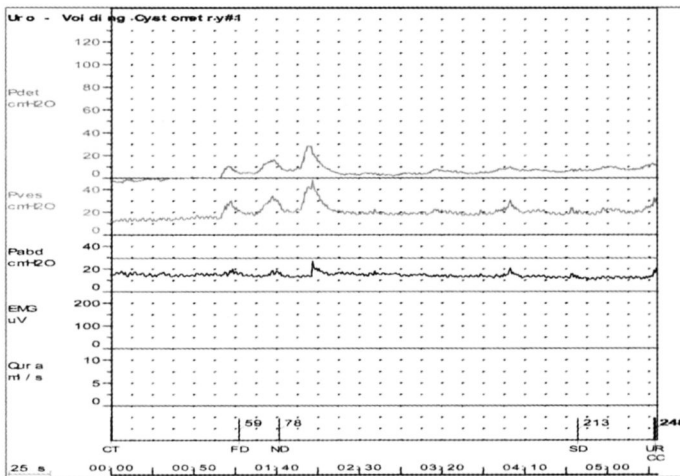


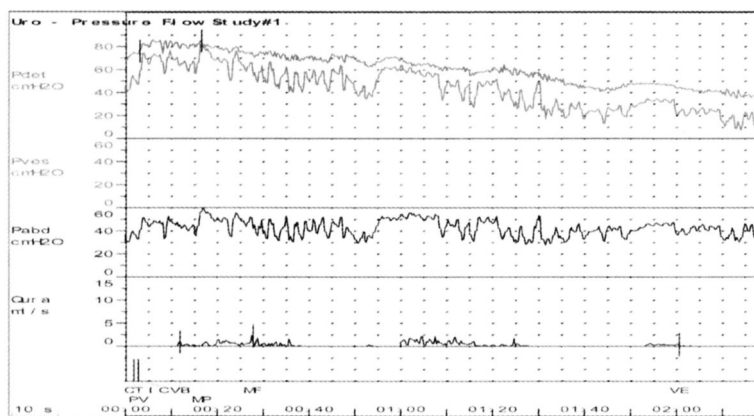
Рис. 6-4. Цистометрограмма. Гиперактивность детрузора (фазовая). Колебания детрузорного давления более чем на 15 см вод.ст.

- Фазовая гиперактивность — определяется волна, характерная для произвольного сокращения детрузора, которая может привести к неудержанию мочи. Фазное сокращение не всегда сопровождается какими-либо ощущениями и может быть воспринято как чувство наполнения мочевого пузыря или нормальный позыв к мочеиспусканию.
- Терминальная гиперактивность — единственное произвольное сокращение детрузора, которое происходит при наполнении мочевого пузыря до цистометрического позыва. Пациент не может подавить произвольное сокращение детрузора, результатом становится недержание мочи.

Затем выполняют исследование «давление–поток», при котором одновременно фиксируют внутрипузырное, внутрибрюшное и детрузорное давление, а также показатели потока мочи. Этот метод позволяет получать данные о функционировании детрузора во время мочеиспускания, абдоминальном напряжении и его роли в мочеиспускании. Исследование дает возможность оценить нарушение мочеиспускания при инфравезикальной обструкции, а также выявить признаки детрузорно-сфинктерной диссинергии (рис. 6-5).

В эвакуаторной фазе (исследование pressure-flow) определяют показатели внутрипузырного, внутрибрюшного и детрузорного давления при максимальном потоке мочи с учетом данных урофлоуметрии. По значению детрузорного давления (в норме оно составляет 40–45 см вод.ст.) при максимальной объемной скорости потока мочи оценивают сократительную способность детрузора.

Индекс уретрального сопротивления (R) рассчитывают как соотношение величины внутрипузырного давления при максимальной скорости потока мочи к квадрату максимальной скорости потока мочи:  $R = P_{\max} / Q_{2\max}^2$ , где  $P_{\max}$  — внутрипузырное давление в момент максимального потока мочи,  $Q_{2\max}$  — квадрат максимальной скорости потока мочи. В норме индекс уретрального сопротив-



**Рис. 6-5.** Цистометрограмма. Исследование «давление–поток» (pressure-flow). Признаки инфравезикальной обструкции.

ления не должен превышать 0,25. Его увеличение свидетельствует об инфравезикальной обструкции.

Исследование «давление–поток» служит дополнительным диагностическим тестом. Абсолютное показание к выполнению этого исследования — необходимость оценки результатов хирургического лечения ДГПЖ. В тех случаях, когда у пациента малообъемное мочеиспускание (менее 150 мл) или максимальная скорость потока мочи превышает 15 мл/с, в рамках подготовки к оперативному вмешательству необходимо выполнение уродинамического исследования «давление–поток». Особенно это относится к пациентам старшего возраста.

Исследование «давление–поток» может быть показано в следующих ситуациях:

- пациентам в возрасте до 50 лет;
- пациентам старше 80 лет;
- если количество остаточной мочи превышает 300 мл;
- при подозрении на нейрогенную природу нарушения качества мочеиспускания;
- после радикальных оперативных вмешательств на органах малого таза;
- после предшествующих безуспешных оперативных вмешательств.

Прогнозировать исчезновение или сохранение гиперактивности детрузора после операции у больных с ДГПЖ достаточно сложно. В связи с этим комплексное исследование уродинамики нижних мочевых путей показано всем больным с клиническими симптомами гиперактивного детрузора для выявления ее причины и установления взаимосвязи с обструктивным процессом в пузырно-уретральном сегменте.

Значительный шаг вперед в диагностике структурно-функциональных изменений предстательной железы и уретры был сделан благодаря применению ТРУЗИ в момент мочеиспускания. Без инвазии в мочевые пути и применения рентгеноконтрастных исследований с высокой точностью можно определить анатомические особенности деформации уретры при инфравезикальной обструкции. Несмотря на значительные успехи в изучении структурно-функциональных изменений предстательной железы и дистального отдела мочевых путей с помощью современных уродинамических, ультразвуковых и рентгенологических методов исследования, несомненно, что объективная диагностика инфравезикальной обструкции возможна только на основании градиентов «давление–поток» (табл. 6-4).

**Таблица 6-4. Сравнительная характеристика методики эхо-уроинамического исследования (ЭУДИ) и комплексного уроинамического исследования (КУДИ, исследование «давление–поток») (Газимиев М.А., 1999)**

Характеристика	ЭУДИ, %	КУДИ, %
Чувствительность	89,1	92,0
Специфичность	81,8	85,7
Точность	87,7	91,2
Ценность отрицательного ответа	64,2	60,0
Ценность положительного ответа	95,3	97,8

Профилометрия — метод графической регистрации уретрального давления, оказываемого различными участками уретры в состоянии покоя и при наполненном мочевом пузыре, позволяющий качественно и количественно оценить внутриуретральное давление в покое и при стресс-провокациях. Профилометрию уретры используют для оценки функциональной активности механизмов удержания мочи в мочевом пузыре. В комплексе с другими исследованиями функционального состояния нижних мочевых путей профилометрия служит ценным методом дифференциальной диагностики различных нарушений мочеиспускания и контроля эффективности лечения.

Профилометрию уретры проводят после опорожнения и повторного наполнения мочевого пузыря 150–200 мл инфузионной жидкости. При установлении проксимального отверстия уретрального уродинамического катетера в точке максимального уретрального давления определяют колебания максимального уретрального давления с целью исключения нестабильности уретры. Данные изменения устанавливают в случае колебания внутриуретрального давления более чем на 15 см вод.ст. (рис. 6-6).

По мере извлечения катетера из уретры синхронно регистрируют колебания давления, создаваемые стенками уретры, на всем протяжении, до появления боковых отверстий катетера у наружного отверстия. Регистрацию показателей

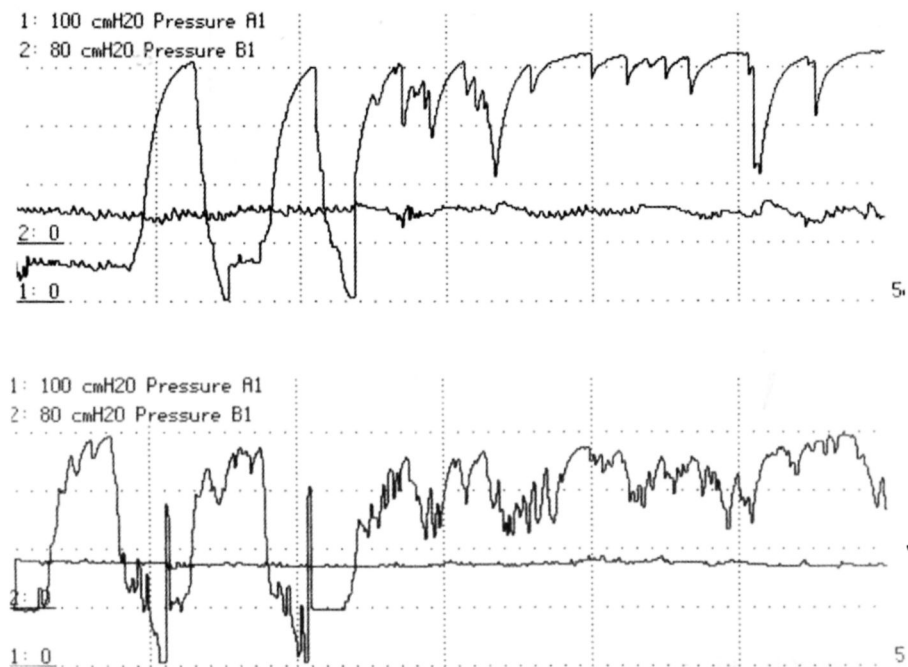


Рис. 6-6. Нестабильность уретры (фрагменты уродинамических исследований).

проводят в виде кривых давления. Для оценки результатов используют следующие показатели:

- максимальное уретральное давление (в норме его величина колеблется от 54 до 80 см вод.ст.);
- максимальное давление закрытия уретры — разность между максимальным давлением в уретре и давлением в мочевом пузыре;
- функциональная длина уретры — участок уретры, на котором внутриуретральное давление выше внутрипузырного (в норме 22–35 мм).

Уродинамическое исследование показано в следующих случаях:

- пациентам, у которых после сбора анамнеза, физикального осмотра и выполнения простейших тестов постановка диагноза вызывает затруднения;
- при смешанном типе недержания мочи, когда клинически трудно определить, какой из компонентов доминирует в генезе недержания;
- больным с предшествующими оперативными вмешательствами, сопутствующими заболеваниями, неврологической патологией;
- пациентам с отрицательным результатом после эмпирически назначенной терапии (фармакотерапия, метод обратной биологической связи);
- когда запланировано необратимое или потенциально тяжелое и болезненное лечение;
- когда результаты урофлоуметрии или измерение остатка мочи значительно отличаются от нормы;
- при признаках неврологических расстройств или нарушения обмена веществ.

Приведенная выше схема обследования больных с нарушениями мочеиспускания позволяет решить стоящие перед врачом диагностические задачи и составить патогенетическую схему лечения.

Сложность и многообразие первичных и вторичных симптомов при функциональных расстройствах нижних мочевых путей создают значительные трудности в диагностике, поскольку необходимо не только установить формальный диагноз дисфункции, но и выявить патогенез, выявить сопутствующие изменения в других органах и системах, дать полную оценку мочевых путей.

## Недержание мочи

### Определение болезни

Недержание мочи — состояние, при котором происходит непроизвольное выделение мочи, выявляемое визуально. Это состояние представляет собой гигиеническую и социальную проблему (ICS, 1975).

### Классификация

Недержание мочи может быть истинным и ложным.

Ложное недержание мочи — непроизвольное выделение мочи без позывов на мочеиспускание. Оно может быть связано с врожденными или приобре-

тенными дефектами мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала, например при экстрофии мочевого пузыря (врожденном отсутствии его передней стенки), тотальной эписпадии уретры (отсутствии передней стенки мочеиспускательного канала), тотальной гипоспадии уретры (отсутствии задней стенки мочеиспускательного канала), эктопии устьев мочеточников с необычным их расположением, например в уретре или влагалище. Приобретенные дефекты, ведущие к ложному недержанию мочи, как правило, связаны с травмой, в результате которой нарушается целостность мочевыводящих путей с последующим образованием мочевых свищей, открывающихся на кожу, во влагалище или прямую кишку. Из перечисленных состояний сложность для диагностики в основном представляют различные эктопии устья мочеточника, особенно при удвоении мочеточников. Эктопированное устье находят при инструментальном исследовании (уретроскопии, осмотре влагалища в зеркалах, ректоскопии). Иногда целесообразно одновременное применение индигокарминовой пробы. Внутривенно вводят 5 мл 0,4% раствора индигокармина и наблюдают за его выделением с мочой из эктопированного устья. Причинами ложного недержания мочи у детей чаще всего бывают эктопия устьев мочеточников в уретру и влагалище, эписпадия, экстрофия мочевого пузыря, пузырно-ректальный или уретро-ректальный свищ.

Истинным недержанием мочи, по определению Международного общества по удержанию мочи (ICS), является «непроизвольная потеря мочи, объективно доказуемая и вызывающая социальные и гигиенические проблемы» (Bates et al., 1979; Abrams P. et al., 1988).

В настоящее время классификация истинного недержания мочи может быть определена следующим образом (The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Abrams P. et al., 2002).

- Стрессовое недержание мочи или недержание мочи при напряжении.
- Ургентное недержание мочи — непроизвольная потеря мочи с предшествующим безотлагательным позывом на мочеиспускание.
- Смешанное недержание мочи — сочетание стрессового и ургентного недержания мочи.
- Энурез — любая непроизвольная потеря мочи.
- Ночной энурез — потеря мочи во время сна.
- Постоянное недержание мочи, недержание мочи от переполнения (парадоксальная ишурия).
- Другие типы недержания мочи, например ситуационное недержание мочи (при половом акте, смехе и т.п.).

Истинное недержание мочи возникает при повреждениях спинного мозга, спинномозговой грыже, запущенном цистите, осложненном сморщиванием мочевого пузыря. Истинное недержание мочи при напряжении может появляться при изменении положения тела, физической нагрузке той или иной степени выраженности, т.е. при увеличении внутрибрюшного давления. Оно обусловлено снижением тонуса мышц тазового дна, ослаблением сфинктеров



мочевого пузыря. У мужчин истинное недержание мочи бывает осложнением операций на шейке мочевого пузыря, предстательной железе, семенном бугорке. В климактерическом периоде у женщин истинное недержание мочи может быть связано с нарушением тонуса детрузора и функций замыкательного аппарата мочевого пузыря вследствие развивающегося эстрогенного дефицита.

Недержание мочи от переполнения (парадоксальная ишурия) возникает вследствие пассивного чрезмерного растяжения мочевого пузыря. Механизмы истинного недержания мочи выявляются у больных с парадоксальной задержкой мочеиспускания на фоне переполнения мочевого пузыря, которое сопровождается перерастяжением внутреннего и увеличивающейся недостаточностью наружного сфинктера мочевого пузыря, и исчезнувших позывов на мочеиспускание. В этом случае самостоятельные мочеиспускания отсутствуют, и моча практически постоянно выделяется из уретры по каплям за счет значительного превышения внутрипузырного давления над внутриуретральным. Парадоксальная ишурия — проявление тяжелой декомпенсации детрузора, она встречается при инфравезикальной обструкции любого генеза, поражении сакрального отдела спинного мозга, после операций на органах малого таза и др. Чрезмерное растяжение мочевого пузыря, или парадоксальное недержание мочи, может развиваться у больного со скрытой формой декомпенсации детрузора и симулировать стрессовую форму недержания, поскольку истечение мочи в этом случае связано с повышением внутрибрюшного давления.

Для определения тяжести недержания мочи при напряжении в настоящее время используют международную классификацию, предложенную и модифицированную McGuire и J. Blaivas в 1988 г. Эта классификация рекомендована к применению Международным обществом по удержанию мочи (ICS) и общепринята.

- Недержание мочи при напряжении — тип 0.
  - ▶ А. В покое дно мочевого пузыря находится выше лонного сочленения.
  - ▶ Б. При кашле в положении стоя определяются незначительный поворот и дислокация уретры и дна мочевого пузыря. При открытии шейки мочевого пузыря самопроизвольного выделения мочи нет.
- Недержание мочи при напряжении — тип I.
  - ▶ А. В покое дно мочевого пузыря находится выше лонного сочленения.
  - ▶ Б. При натуживании (прием Вальсальвы) происходит опущение дна мочевого пузыря приблизительно на 1 см, при открытии шейки мочевого пузыря происходит непроизвольное выделение мочи. Цистоцеле может не определяться.
- Недержание мочи при напряжении — тип IIa.
  - ▶ А. В покое дно мочевого пузыря находится на уровне лонного сочленения.
  - ▶ Б. При кашле происходит значительное опущение мочевого пузыря и уретры ниже лонного сочленения. При широком открытии уретры самопроизвольно выделяется моча. Определяется цистоцеле.

- Недержание мочи при напряжении — тип IIb.
  - ▶ А. В покое дно мочевого пузыря находится ниже лонного сочленения.
  - ▶ Б. При кашле определяется значительное опущение мочевого пузыря и уретры, что сопровождается выраженным самопроизвольным выделением мочи. Определяется цистоуретроцеле.
- Недержание мочи при напряжении — тип III. В покое дно мочевого пузыря находится незначительно ниже верхнего края лонного сочленения. Шейка мочевого пузыря и проксимальный отдел уретры открыты в покое. Самопроизвольное выделение мочи происходит вследствие незначительного повышения внутрипузырного давления.

В клинической практике широко применяют более простую и приемлемую для практического здравоохранения классификацию Д.В. Кана (1978), определяющую степень недержания мочи при напряжении. По Д.В. Кану различают три степени недержания мочи: легкую, среднюю и тяжелую.

- При легкой степени непроизвольное выделение мочи отмечают только во время резкого и внезапного повышения внутрибрюшного давления: сильного кашля, быстрой ходьбы. При этом потеря мочи исчисляется всего несколькими каплями.
- При средней тяжести клинические признаки появляются во время спокойной ходьбы, при легкой физической нагрузке и т.д.
- При тяжелой степени больные полностью или почти полностью теряют мочу. Расслабление мышц тазового дна происходит при переходе из горизонтального положения в вертикальное, во время половых сношений или даже во сне. Урогинекологи широко используют обе классификации. Однако для обследования больных с урогенитальными расстройствами в климактерическом периоде, включающими различные виды недержания мочи, необходима клиническая классификация по степени тяжести, которая позволила бы объединить все стороны данной патологии: атрофический вагинит, атрофический уретроцистит, явления истинного недержания мочи при напряжении или недержание мочи.

Для клинициста важна оценка интенсивности каждого симптома по 5-балльной шкале Барлоу (1997):

- 1 балл — незначительная проблема, не оказывающая влияния на повседневную жизнь;
- 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла — выраженная рецидивирующая проблема, влияющая на повседневную жизнь;
- 4 балла — выраженная проблема, постоянно влияющая на повседневную жизнь;
- 5 баллов — очень выраженная проблема, постоянно влияющая на повседневную жизнь.

К истинному недержанию мочи при напряжении у женщин в постменопаузе могут присоединиться или развиваться самостоятельно симптомы ГМП (Abrams P., 1990).

## Эпидемиология

Данные о частоте недержания мочи в различных возрастных группах весьма противоречивы (табл. 6-5).

Женщины, страдающие нарушением контроля мочеиспускания, затрагивающим не только их личную, но и социальную жизнь, тем не менее достаточно неохотно обращаются с данными жалобами к специалисту. Частота обращения за медицинской помощью по поводу недержания мочи низкая. Превалирование недержания мочи увеличивается с возрастом. 50% женщин в возрасте от 45 до 60 лет отмечали когда-либо непроизвольное недержание мочи либо стрессовое недержание или недержание мочи при напряжении, проявляющееся при кашле, чихании, смехе, быстрой ходьбе, а при более тяжелых формах при перемене положения тела в покое, либо другие формы недержания мочи, связанные с гиперактивностью детрузора или уретры (ургентное недержание мочи), сопровождающиеся резким императивным позывом и поллакиурией. У большинства женщин недержание мочи начинается одновременно с последним менструальным циклом. По данным эпидемиологического скрининга

**Таблица 6-5. Частота недержания мочи в различных возрастных группах (Abrams P., Khoury S., Wein A., 1999)**

Авторы	Возрастные группы	Частота, %
Thomas et al., 1980	35-64	18
	65-74	15
	75 и старше	16
Yarnell et al., 1981	35-64	49
	65-74	43
	75 и старше	59
Holst et al., 1988	45-54	25
	55-64	18
	65-74	25
	75 и старше	14
Makinen et al., 1992	45-55	26
Rekers et al., 1992	35-59	31
	60-64	24
	65-69	14
	75-79	26
Brocklehurst, 1993	30-59	6
	60 и старше	9
Sandvik et al., 1993	40-49	33
	50-59	38
	60-69	30
	70-79	31
	80 и старше	34
Holtedahl et al., 1998	50-54	43
	55-59	55
	60-64	45
	65-69	39
	70-74	56

среди работающих женщин в возрасте старше 40 лет, проведенного урологической клиникой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, недержание мочи при напряжении отметили 68,13% респонденток: 28,9% женщин позднего репродуктивного возраста и 58,7% женщин в различных периодах климактерического периода.

### Этиология

В урогинекологии большое внимание уделяют недержанию мочи при напряжении у женщин. Так как часто этот недуг возникает у много рожавших и сочетается с нарушениями связочного аппарата тазовых органов и промежности, опущением стенок влагалища и дна мочевого пузыря, долгое время считали (а некоторые придерживаются этого мнения и в настоящее время), что причина недержания мочи при напряжении у женщин — опущение дна мочевого пузыря, ведущее к изменению нормальных соотношений в области его шейки и нарушению функций сфинктера. Отсюда возникла уверенность, что ведущее звено в лечении женщин с недержанием мочи при напряжении — восстановление промежности. Традиционным остается мнение о влиянии родов через естественные родовые пути на развитие недержания мочи, так как травму во время родов считают одним из основных этиологических факторов, приводящих к слабости мышц тазового дна. Однако возникновение недержания мочи при напряжении у нерожавших женщин и отсутствие эффекта после применения кольпоперинеорафии заставили пересмотреть вопросы патогенеза этого заболевания. Многочисленные исследования физиологов и клиницистов показали, что при недержании мочи при напряжении существуют выраженные нарушения замыкательного аппарата шейки мочевого пузыря, изменения ее формы, подвижности, оси «мочевой пузырь — уретра». Некоторые видные зарубежные ученые, много лет занимающиеся проблемой недержания мочи при напряжении, считают, что в основе патогенеза этого недуга лежит смещение или дислокация проксимальной части уретры и уретровезикального сегмента. У женщин, страдающих недержанием мочи, определяют нарушения анатомии тазовых органов в той или иной степени, однако многие женщины с подобными нарушениями никогда не отмечали симптомов инконтиненции. Недержание мочи при напряжении следует разделить на два основных вида: заболевание, связанное с дислокацией и ослаблением связочного аппарата, неизменного мочеиспускательного канала и уретровезикального сегмента, что относится к анатомическому недержанию мочи, и заболевание, связанное с изменениями в самом мочеиспускательном канале и сфинктерном аппарате, приводящими к нарушению функций замыкательного аппарата.

Для удержания мочи максимальное давление в уретре должно превышать давление в мочевом пузыре. Это обычно выражается как положительный градиент уретрального давления. При нарушении мочеиспускания и недержании мочи этот градиент становится отрицательным.

Недержание мочи у женщин (в основном) имеет три этиологических фактора, которые вовлекают процессы, лежащие в основе уретральной дисфункции и клеточной дистрофии:

- снижение адренергической иннервации со снижением плотности адренорецепторов и/или тонического ответа;
- ишемия/гипоксия, вызывающая снижение окислительной энергии и избыток  $\text{Ca}^{2+}$  с последующей клеточной дистрофией, денервацией и сниженным уретральным тонусом;
- атрофия слизистой оболочки или снижение комплаенса (податливости); этот постулат был основан на биохимических/фармакологических наблюдениях у экспериментальных животных и нуждается в детальном изучении с целью применения по отношению к человеку.

Для создания адекватного повышения внутриуретрального давления одновременно с ростом внутрибрюшного и внутрипузырного давления до значения, достаточного для поддержания положительного градиента уретрального давления при напряжении, помимо описанных выше механизмов, необходимо следующее:

- полноценное состояние уротелия и наличие слизи в просвете уретры;
- эластичность коллагеновых структур, входящих в состав соединительной ткани уретры;
- сохраненный тонус гладкой мускулатуры уретральной стенки;
- васкуляризация уретры.

Все описанные структуры эстрогензависимы и подвергаются развитию атрофических процессов при возникновении возрастного эстрогенного дефицита. Следует отметить, что в женском организме потенцирование влияния симпатической нервной системы на функции сфинктерного аппарата мочевого пузыря зависит от циклических изменений в яичниках, которые происходят как на протяжении всей жизни, так и в течение одного менструального цикла. Среди множества факторов, влияющих на уродинамику мочевых путей у женщин репродуктивного возраста, значительная роль принадлежит колебаниям соотношения половых и стероидных гормонов и их опосредованному влиянию на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы. Оно состоит в потенцировании влияния симпатической нервной системы путем сенсibilизации  $\alpha$ -адренорецепторов эстрогенами и  $\beta$ -адренорецепторов прогестероном.

Удержание мочи обеспечивается взаимодействием уретральных и экстрауретральных факторов, а также правильным анатомическим положением внутренних половых органов.

Механизмы, обеспечивающие удержание мочи, таковы:

- уретральные силы «закрытия»;
- нормальная эластичность уретры;
- гормональные факторы;
- контроль центральной и периферической нервной системой;
- нормальное анатомическое положение мочевого пузыря и уретры;

- правильное распределение внутрибрюшного давления;
- сохранность поперечнополосатой мускулатуры уретры и парауретральной зоны;
- сохранность гладкой мускулатуры уретры;
- равномерность фазы накопления;
- нормальные функциональные пузырно-уретральные взаимоотношения;
- постоянство максимального уретрального давления.

### **Особенности диагностики**

В диагностике недержания мочи используют следующие методы обследования.

Осмотр на гинекологическом кресле имеет большое диагностическое значение. Определяют наличие и степень опущения стенок влагалища, матки, цистоцеле. Существуют различные классификации цистоцеле и пролапса гениталий. Наиболее проста классификация Green (1962), которая предусматривает четыре позиции мочевого пузыря по отношению к интроитусу, что упрощает клиническое обследование.

- Цистоцеле I степени обнаруживается лишь при натуживании и не выходит за пределы влагалища.
- Цистоцеле II степени обнаруживается без натуживания, а при натуживании находится в зоне интроитуса.
- Цистоцеле III степени без натуживания обнаруживается в зоне интроитуса, а при натуживании выходит ниже уровня наружных половых губ.
- При цистоцеле IV степени передняя стенка влагалища находится вне полости влагалища.

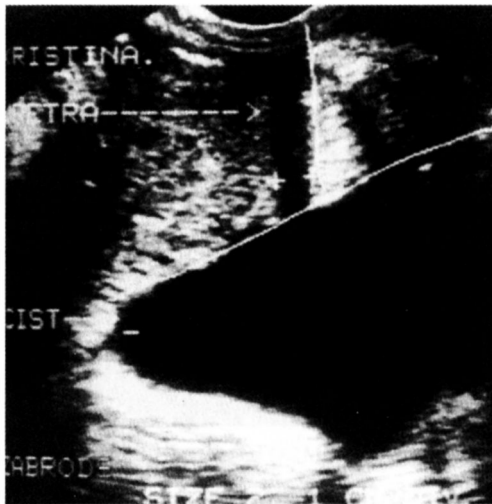
Кашлевой тест выполняют для визуального доказательства наличия недержания мочи при напряжении. Во многих работах была доказана связь положительного кашлевого теста и несостоятельности замыкательного аппарата уретры. Положительный кашлевой тест имеет высокую прогностическую ценность и специфичность в диагностике недержания мочи при напряжении — до 89%. Отмечено, что при значительном опущении передней стенки влагалища и матки тест может быть отрицательным, подразумевая возможность наличия так называемой скрытой формы недержания мочи. Более ограниченное применение в настоящее время имеет исследование элевации шейки мочевого пузыря. Еще одним диагностическим тестом, выполняемым при влагалищном исследовании, служит Q-тип-тест. Его задача — количественное определение мобильности шейки мочевого пузыря при напряжении. В целях количественного измерения угла наклона используют гониометр. Однако впоследствии было доказано, что тест нельзя считать специфичным для недержания мочи.

Для более точного выявления потери мочи при напряжении был предложен прокладочный тест. Существует несколько его разновидностей, суть вариаций заключается в физических нагрузках, времени теста, оценке результатов. В боль-

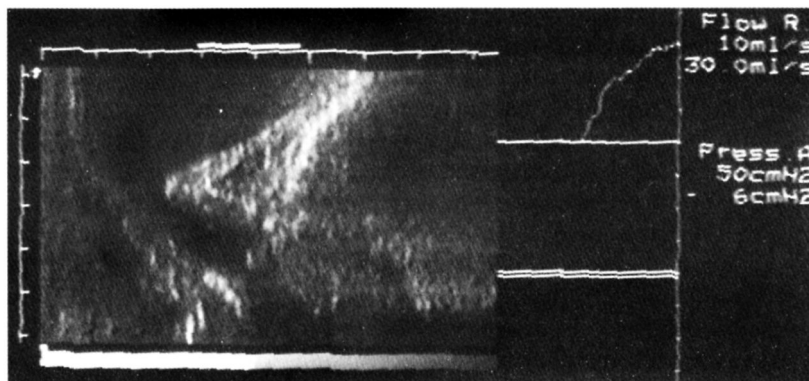
шинстве исследований прокладочный тест признан значимым в диагностике недержания мочи при напряжении.

Среди дополнительных методов диагностики недержания мочи при напряжении одним из первых стали рентгенологические методы исследования, в частности уретроцистография. Данный метод сыграл важную роль в изучении нормальной анатомии тазового дна. С его помощью были описаны форма мочевого пузыря, положение шейки мочевого пузыря и динамика его изменений в положении стоя в покое и при напряжении. Для лучшей визуализации уретры метод был модифицирован — предложено введение в уретру металлической цепочки. При этом исследовании определяли задний пузырно-уретральный угол, угол наклона уретральной оси к вертикали, уретросимфизарный угол, лонно-уретральное расстояние, открытие шейки мочевого пузыря и наблюдали подтекание мочи. Впоследствии специфичность определения этих углов в отношении наличия недержания мочи была подвергнута сомнению.

С появлением УЗИ рентгенологический метод отошел на второй план, что было доказано в многочисленных исследованиях. По данным Johnson, правильно выполненное УЗИ промежностным или влагалищным доступом позволяет получить ту же информацию, что и уретроцистография. Данные исследования соответствуют клиническим, исключают необходимость выполнения уретроцистографии и тем самым избавляют больную от лучевой нагрузки (рис. 6-7, 6-8).

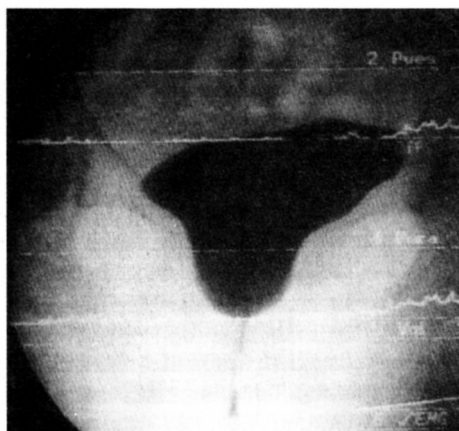


**Рис. 6-7. Ультрасонограмма (промежностное сканирование).  
Определяются значительное цистоцеле и дислокация уретровезикального сегмента  
(Пушкарь Д.Ю., 1996).**



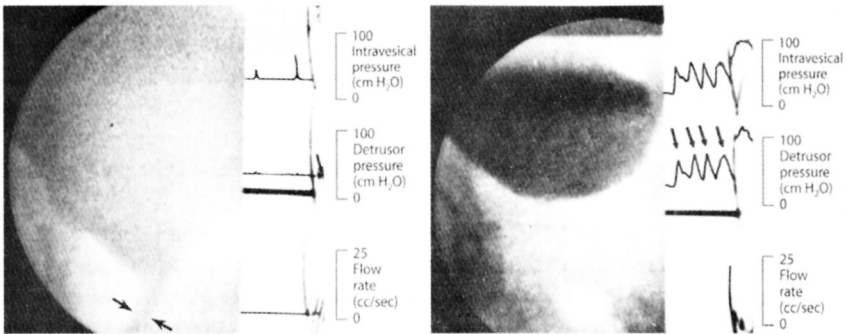
**Рис. 6-8. Ультразвуковая микционная уретроцистоскопия в сочетании с урофлоуметрией (эхо-уродинамическое исследование) (Газимиев М.А., 1999).**

С появлением уродинамического метода исследования начался новый этап изучения патогенеза недержания мочи. Адекватное уродинамическое исследование, дополненное дневником мочеиспусканий, служит основой для выбора рациональной терапии нарушений мочеиспускания. Цель уродинамического исследования — определение и количественное измерение параметров накопительной и эвакуаторной функций мочевого пузыря. Данный метод дает возможность диагностировать гиперактивность детрузора, нестабильность уретры, детрузорно-сфинктерную диссинергию, нарушение тонуса и сократительной способности детрузора. Появление видеоуродинамики позволяет проводить уродинамическое исследование, одновременно визуально наблюдая за положением и состоянием шейки мочевого пузыря, видеть начало подтекания мочи (рис. 6-9, 6-10).



**Рис. 6-9. Цистограмма в сочетании с уродинамическим исследованием. Определяется выраженное цистоцеле с подтеканием мочи в положении стоя.**





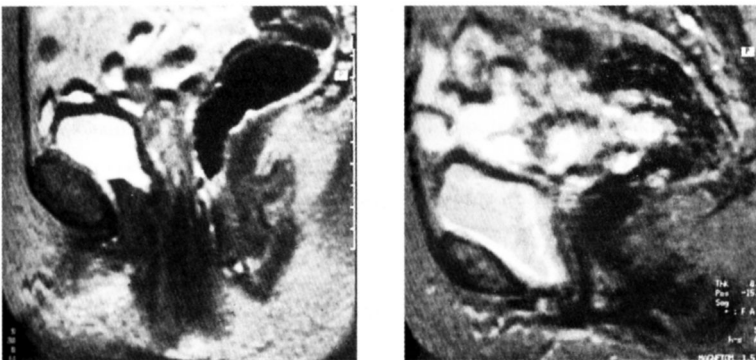
**Рис. 6-10. Видеоуродинамические исследования. А. Недержание мочи вследствие недостаточности замыкательного аппарата. Б. Сокращения детрузора при его гиперактивности в фазе наполнения (Ostergard D.R., Bent A.E., 1991).**

В последнее время появились работы по применению МРТ при обследовании женщин с недержанием мочи при напряжении. Отдельные сообщения о применении МРТ у больных с недержанием мочи ограничиваются лишь описательной характеристикой метода (рис. 6-11).

В соответствии с классификацией, предложенной Международным обществом по удержанию мочи (ICS), выделяют следующие группы симптомов нарушения функции нижних мочевых путей: симптомы наполнения, симптомы опорожнения и постмикционные симптомы.

### **Нарушения фазы наполнения мочевого пузыря. Гиперактивный мочевой пузырь**

ГМП, обусловленное им императивное (ургентное) недержание мочи и стрессовое недержание мочи — наиболее распространенные расстройства мочеис-



**Рис. 6-11. Магнитно-резонансные томограммы больных со сложными формами недержания мочи (сагитальное сканирование) (Пушкарь Д.Ю., 1996).**

пускания. Так как природа этих заболеваний различна, для успешной терапии необходимо провести дифференциальную диагностику, которая в большинстве случаев основана на результатах комплексного обследования.

### Эпидемиология

ГМП — тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% женщин и 44% мужчин (Balmer P., Abrams P., 2000). В то же время существуют различия, обусловленные полом, возрастом, этнической принадлежностью. Как правило, распространенность ГМП недооценивают, так как подавляющее большинство исследований включает пациентов только с одним из симптомов императивного недержания мочи (Abrams P., Wein A., 2000).

С возрастом значительно увеличивается количество больных с различными расстройствами функций нижних мочевых путей, особенно это относится к ГМП (рис. 6-12).

Некоторые современные данные отображают тот факт, что роль M2-рецепторов бывает более резко выраженной с возрастом. Полагают, что указанные рецепторы могут играть важную роль в зависимом от возраста повышении ответа  $\alpha 1$ -адренорецепторов в тканях мочевого пузыря, а облегчение контрактильного ответа, связанного с  $\alpha 1A$ -адренорецепторами, бывает причиной ГМП у пожилых людей. С возрастом частота симптомов возрастает до 30% у пациентов старше 65 лет и до 40% — после 70 лет. В европейских странах почти 22 млн человек страдают этим тяжелым заболеванием, но лишь 27% из них получают лечение, что свидетельствует о недостаточной оценке проблемы как пациентами, так и медицинскими работниками. Распространенность учащенного мочеиспускания и императивных позывов одинакова среди мужчин и женщин, а императивное недержание мочи чаще встречается у женщин старших возрастных

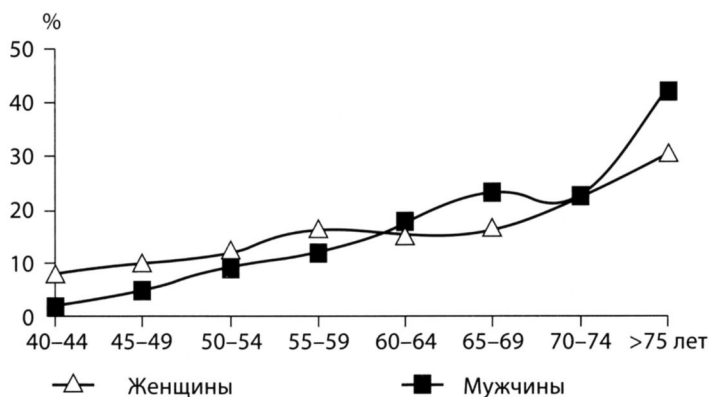


Рис. 6-12. Распространенность гиперактивного мочевого пузыря в разных возрастных группах (Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. 2001).

групп. 70% женщин связывают это появление с наступлением климакса, что рассматривают как один из основных факторов риска развития у них ГМП. Частота стрессового недержания мочи у женщин снижается с увеличением длительности постменопаузы, и одновременно с увеличением возраста нарастает частота детрузорной гиперактивности.

### **Этиология и патогенез**

Этиология и патогенез императивных расстройств мочеиспускания, обусловленных гиперактивностью мочевого пузыря, до настоящего времени неясны. Существует несколько теорий развития данного заболевания. Нервная дегенерация — общий признак развития гиперактивного мочевого пузыря. Возможно, гиперактивность детрузора обусловлена возрастными изменениями не только в мочевых путях, но и в центральной нервной системе.

Накопление мочи зависит от спинальных рефлекторных механизмов, активирующих симпатические (через поясничный отдел спинного мозга) и соматические проводящие пути к уретре; от тонической системы в головном мозге, которая подавляет передачу парасимпатического возбуждения к детрузору. Мочеиспускание осуществляется посредством угнетения симпатических и соматических путей передачи и активации спинобульбоспинальных парасимпатических рефлекторных путей, проходящих через центр мочеиспускания в rostral pons. Результаты экспериментальных, физиологических и анатомических исследований подтверждают предположение о наличии в стволовой части мозга (rostral pons) центра мочеиспускания, который функционирует по типу «вспышек» нейрогенной активности и стимулирует рефлекторную цепь мочеиспускания. Пусковая точка, по-видимому, регулирует возможности мочевого пузыря (он начинает функционировать при критическом уровне афферентной активности, поступающей от барорецепторов в стенке мочевого пузыря), а также координирует активность мочевого пузыря и наружного сфинктера уретры. Центр мочеиспускания в стволе (стволовой центр мочеиспускания) находится под влиянием высших регулирующих центров головного мозга. Электрическая стимуляция участков передней и латеральной частей гипоталамуса у животных вызывает сокращения мочевого пузыря и мочеиспускание. Стимуляция задних и медиальных участков гипоталамуса приводит к подавлению активности мочевого пузыря. Исследования у людей с использованием ПЭТ показали, что два участка коры (правый дорсолатеральный префронтальный участок коры и передняя опоясывающая извилина) в момент мочеиспускания активны. Установлено, что активные участки располагаются преимущественно в правой части мозга. Таким образом, очевидно, что различные изменения как в периферической, так и в центральной нервной системе могут быть причиной гиперактивности детрузора.

Существует мнение, что этиология ГМП связана с качественными изменениями самой гладкой мускулатуры. В норме в мочевом пузыре гладкомышечные клетки находятся в состоянии спонтанной активности. Во время наполнения, тем не менее, их активность не синхронизирована, потому что каждая из клеток

связана лишь с несколькими из своих соседей и нет особой взаимосвязи отдельных пучков. Синхронная активация, наблюдаемая во время мочеиспускания, невозможна без густой плотной иннервации, и большое количество гладкомышечных клеток должно быть активировано с помощью нервных импульсов.

У пожилых мужчин развитие симптомов ГМП часто сопровождается инфравезикальной обструкцией в результате заболеваний предстательной железы. Около 60% мужчин с инфравезикальной обструкцией отмечают симптомы ГМП. Точного объяснения взаимосвязи инфравезикальной обструкции с ГМП пока нет. ГМП встречается у 52–80% мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие гиперплазии простаты, а у 38% мужчин симптомы не исчезают и после хирургического устранения обструкции. Существующие исследования указывают на ряд неврологических изменений и увеличение  $\alpha$ -адренергической активности в результате ишемии детрузора вследствие его гипертрофии на фоне инфравезикальной обструкции. При гипертрофии детрузора, возникшей в результате обструкции, увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока крови, что приводит к аноксии и гибели нейронов. Более того, плотность холинергических нервных волокон в детрузоре на 60% меньше в группе больных с ДГПЖ и инфравезикальной обструкцией по сравнению с группой больных того же возраста с отсутствием обструкции. Значительное снижение плотности нервных волокон в ответ на инфравезикальную обструкцию вследствие ДГПЖ может привести к нарушению нейромышечного контроля мочевого пузыря.

Большая роль в развитии императивных нарушений мочеиспускания у женщин в климактерическом периоде отведена дефициту эстрогенов и связанным с ним атрофическим изменениям в уротелии, дистрофическим изменениям в мышечной ткани мочевого пузыря. Возможно, это становится причиной «сенсорных симптомов», сопровождающих «сухой» ГМП (поллакиурии, ноктурии, ургентного позыва к мочеиспусканию). Отдельные нейроны в спинном мозге содержат эстрогеновые рецепторы и служат мишенями для эстрогенов. Присутствие эстрогеновых рецепторов в нейронах центральных областей головного мозга повышает возможность того, что эндокринные возрастные изменения могут действовать через супраспинальный контроль мочеиспускания.

Развитие гипоксии детрузора и, как следствие, метаболических нарушений в его структуре, нарушает его сократительную способность. Это позволяет предположить, что ишемия и гипоксия могут лежать в основе повреждения интрамуральных нейронов и приводить к изменению функций гладкой мускулатуры мочевого пузыря у пациентов с гиперактивностью детрузора. Ишемия приводит к апоптозу гладкомышечных клеток и нарушению нервной проводимости. Нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем гладкая мускулатура, и некоторые из этих повреждений практически необратимы. Нервная дегенерация — общий признак развития нестабильного мочевого пузыря. При гипертрофии детрузора, возникшей в результате обструкции, увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока крови, что приводит к аноксии и гибели нейронов.

Гиперактивность детрузора у больных с ДГПЖ может быть не результатом инфравезикальной обструкции, а следствием возрастных изменений в стенке мочевого пузыря. Несмотря на противоречивость данных, следует признать, что как возраст, так и инфравезикальная обструкция могут привести к постсинаптической денервации мочевого пузыря. Это обстоятельство еще раз подчеркивает важную роль нервной системы в контроле накопительной функции мочевого пузыря.

Роль наследственных факторов изучается, а ряд современных исследований свидетельствует о возможности генетических изменений при наличии ГМП.

### Клиническая картина

Для клинической картины гиперактивности детрузора характерны следующие проявления:

- дневная поллакиурия (более 6 раз в дневное время);
- ночная поллакиурия (более 1–2 раз за ночь);
- ургентные (императивные, неотложные, безотлагательные) позывы на мочеиспускание; императивный позыв может продолжаться от нескольких секунд до нескольких минут перед потерей мочи;
- ургентное (императивное, неотложное) недержание мочи, неудержание мочи.

Возникая в любой период времени и зачастую в неудобном месте, указанные симптомы доставляют значительное беспокойство больным. Недержание или недержание мочи может быть также следствием нестабильности уретры, обусловленной колебаниями максимального уретрального давления более 15 см вод.ст.

Ургентное недержание мочи (неудержание мочи) — потеря мочи, сопровождающаяся сильным (ургентным) позывом к мочеиспусканию. Наличие ургентного недержания мочи не обязательно для диагностики ГМП, так как у половины пациентов возникают только «сенсорные» симптомы: частые дневные и ночные мочеиспускания, императивные позывы (рис. 6-13). Этот вариант симптомокомплекса получил название «сухого» ГМП. Следует иметь в виду, что наличие детрузорной гиперактивности, выявленной при уродинамическом исследовании, не означает, что больной должен страдать недержанием мочи. В случае присоединения императивного недержания мочи принято говорить о «влажном» или «мокром» ГМП. С возрастом отмечают значительное увеличение доли «мокрого» ГМП. В возрасте от 65 до 74 лет ургентное недержание мочи отмечают до 20% женщин.

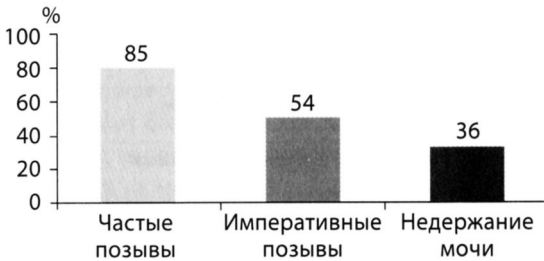


Рис. 6-13. Гиперактивный мочевой пузырь: распространенность симптомов (SIFU Group Survey).

## Особенности диагностики

Комплексное обследование больных с подозрением на ГМП включает беседу с больным, в ходе которой врач задает ключевые вопросы (табл. 6-6).

- Сколько раз в течение суток Вы мочитесь?
- Сколько раз Вы мочитесь в течение дня?
- Сколько раз Вы просыпаетесь ночью, чтобы помочиться?
- Как часто Вы испытываете внезапные и резкие позывы к мочеиспусканию?
- Если Вам не удастся вовремя добраться до туалета, сколько мочи Вы теряете?
- Бывает ли у Вас недержание мочи, когда Вы смеетесь, кашляете, чихаете, бегаеете или прыгаете?

Затем проводят осмотр пациента, анализ мочи и оценку клинических симптомов заболевания.

Необходимо отметить, что до настоящего времени не существует определенных лабораторных показателей, указывающих на гиперактивность детрузора. Однако двукратное исследование осадка мочи обязательно при обследовании больных с подозрением на гиперактивность детрузора. В отношении таких больных анализ осадка мочи служит не диагностическим, а скрининговым тестом, который позволяет определить группу пациентов, у которых учащенное, urgentное мочеиспускание — следствие воспалительных заболеваний нижних мочевых путей. Как правило, в анализах мочи у пациентов, страдающих истинной гиперактивностью мочевого пузыря, не находят патологических изменений.

Большое значение в лабораторном обследовании больных с учащенным и urgentным мочеиспусканием имеет исследование содержания глюкозы в крови. Повышение концентрации глюкозы свидетельствует о сахарном диабете, который, сопровождаясь полиурией, приводит к учащенному дневному и ночному мочеиспусканию. Однако сахарный диабет, приводящий к нарушению трофики и развитию полиневропатии, создает предпосылки к развитию гиперактивности детрузора.

**Таблица 6-6. Дифференциальная диагностика urgentного (обусловленного ГМП) и стрессового недержания мочи на основании субъективных проявлений заболевания**

Симптомы	Urgентное недержание мочи (ГМП)	Стрессовое недержание мочи
Частые позывы к мочеиспусканию (более 8 раз/сут)	Да	Нет
Императивные позывы (внезапное непреодолимое желание помочиться)	Да	Нет
Неоднократные прерывания ночного сна, вызванные позывами к мочеиспусканию	Часто	Редко
Способность вовремя добраться до туалета после позыва	Нет	Да
Количество мочи при каждом эпизоде недержания	Большое	Малое
Недержание, возникающее во время кашля, смеха чихания и т.д.	Нет	Да

Необходимо назначить дополнительные обследования, если у пациента обнаружены следующие отклонения:

- гематурия при отсутствии инфекционных заболеваний по результатам анализов мочи;
- признаки затрудненного мочеиспускания (задержка начала мочеиспускания, ослабление струи мочи, наличие остаточной мочи);
- явные признаки неврологических расстройств или нарушение обмена веществ;
- нет положительной динамики после 2–3 мес лечения.

Цистоскопия — существенная часть обследования больных с признаками гиперактивности детрузора. Как уже было изложено ранее, она может быть полезной в диагностике воспалительных, неопластических и пренеопластических поражений, подозрение на которые ранее не возникало, а также в выявлении изменений мочевого пузыря, указывающих либо на неврологическое заболевание, либо на инфравезикальную обструкцию.

Таким образом, недостаточность накопления мочи в мочевом пузыре может быть связана с фазовым ростом детрузорного давления, имеющим нейрогенную или другую природу, а также с аномальным тоническим усилением детрузорного давления (снижение функциональной емкости) или наличием сенсорных императивных позывов (отсутствие детрузорной моторной активности). Фазовый спонтанный рост активности детрузора, этиологически связанный с неврологическим заболеванием, обозначают официально принятым термином «нейрогенная детрузорная гиперактивность». При появлении спонтанных сокращений мочевого пузыря без каких-либо ощущений следует в любом случае заподозрить неврологическое заболевание и обратиться за консультацией к неврологу. Этиология детрузорной гиперактивности неясна, особенно у женщин, у которых инфравезикальная обструкция (частая причина у мужчин) встречается очень редко как отдельная нозологическая единица и еще реже как причина гиперактивности детрузора.

## **Нарушения фазы опорожнения мочевого пузыря**

Одно из проявлений расстройств мочеиспускания — затрудненное мочеиспускание, которое характеризуется снижением скорости выделения мочи и увеличением длительности акта мочеиспускания. Отмечают раздвоение струи мочи, ее разбрызгивание. Иногда затруднение выделения мочи становится столь выраженным, что моча начинает выделяться не струей, а по каплям. Обструктивное мочеиспускание может быть обусловлено органическими и функциональными причинами. Такое нарушение мочеиспускания возникает при наличии препятствия оттоку мочи из мочевого пузыря, у мужчин чаще обусловленного ДГПЖ, раком предстательной железы, стриктурой уретры, воспалительными процессами в задней и передней частях уретры, а у женщин при опущении половых органов (стенок влагалища, матки). Помимо органических причин, привед-

ших к затрудненному мочеиспусканию, его могут вызвать и функциональные нарушения мочевого пузыря и/или уретры: снижение тонуса и сократительной активности детрузора, функциональный стеноз уретры, гипертонус шейки мочевого пузыря. Затрудненное мочеиспускание может осложниться задержкой мочеиспускания — ишурией. Термин «функциональная обструкция» в данном случае не означает «психогенная», а указывает на увеличение сопротивления уретры давлению опорожнения мочевого пузыря за счет нейромышечного феномена, который может быть как произвольным, так и спонтанным. Помимо перечисленных выше органических и функциональных причин, обуславливающих затрудненное мочеиспускание, к ишурии также могут привести проблемы нервно-рефлекторного генеза (после различных оперативных вмешательств при горизонтальном положении больного, сильном эмоциональном потрясении, поражениях спинного и головного мозга).

### **Снижение контрактильности детрузора**

Снижение сократительной способности детрузора может иметь миогенную, неврогенную или психогенную природу, эти варианты обычно трудно дифференцировать. Декомпенсация детрузора может развиваться в ответ на хроническое перерастяжение или быть идиопатической. Хроническое чрезмерное растяжение бывает результатом длительно протекающей инфравезикальной обструкции или пожизненного неправильного ритма мочеиспускания, например у людей, которые редко мочатся. Сенсорный нейрогенный мочевой пузырь способен стать причиной декомпенсации мышцы детрузора, в этих условиях первичный неврологический фактор (например, при сахарном диабете) может обусловить развитие миогенной недостаточности детрузора. Неврологические причины арефлексии детрузора могут включать поражения мозгового конуса или конского хвоста (травма, опухоль, грыжа диска), периферическую невропатию или повреждение нерва, демиелинизирующие заболевания, возможны и врожденные заболевания.

Нередко бывает крайне трудно дифференцировать миогенные, неврологические и психогенные факторы недостаточности сокращения детрузора. Неврологический генез следует заподозрить при выявлении других аномалий уродинамики. В таких случаях необходимы специальные электрофизиологические тесты для выявления сопутствующей денервации тазового дна, измерение скорости нервной проводимости и трансмиссии спинного мозга, а также верификация интактности периферических и центральных сенсорных проводящих путей. Позитивные данные подтверждают, но не доказывают наличие неврологических изменений моторных эфферентных путей к мочевому пузырю, а негативные данные исследования могут быть ложными ввиду того, что различные компоненты эфферентных путей от мозга к мочевому пузырю нельзя оценить непосредственно. У немногих больных действительно удается выявить ранее не обнаруженные неврологические заболевания.

«СНМП, предполагающие наличие инфравезикальной обструкции», — этот термин применяют, если человек в основном жалуется на симптомы нарушения



опорожнения мочевого пузыря при отсутствии инфекции и других возможных заболеваний, помимо способных привести к инфравезикальной обструкции.

### **Обструктивные расстройства у женщин**

Одним из проявлений нарушения механизма эвакуации мочи при мочеиспускании у женщин бывает обструктивное мочеиспускание, обусловленное как органическими (стеноз уретры), так и функциональными причинами. В последнем случае причинами развития обструктивного мочеиспускания становятся гипотония мочевого пузыря, послеоперационные состояния, нестабильность уретры и детрузорно-сфинктерная диссинергия. Сокращение поперечнополосатой мускулатуры мочеиспускательного канала происходит одновременно с сокращениями детрузора, что приводит к подъему детрузорного давления до высоких показателей и возникновению прерывистого потока мочи. Затрудненное мочеиспускание у женщин может быть также обусловлено опущением стенок влагалища, формированием цистоцеле и нарушением угла пузырно-уретрального сегмента.

Затрудненное мочеиспускание бывает также следствием нарушения сократительной способности детрузора, что, в свою очередь, может иметь миогенную, неврогенную или психогенную природу; эти варианты обычно трудно дифференцировать. Декомпенсация детрузора может развиваться в ответ на хроническое перерастяжение или быть идиопатической. Анализ литературных данных показывает, что при снижении максимальной объемной скорости потока мочи ( $Q_{\max}$ ) до 10–15 мл/с на долю инфравезикальной обструкции приходится 55–59% больных, на долю снижения сократительной активности детрузора — 41–45% больных. При  $Q_{\max}$  ниже 10 мл/с это соотношение составляет 88 и 12% соответственно.

К числу основополагающих механизмов развития функциональной обструкции у женщин относятся нейрогенные расстройства мочеиспускания и нарушение биоэнергетики детрузора. Подобные состояния часто развиваются на фоне различных воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Анализ наиболее характерных жалоб, предъявляемых пациентками, а также изучение этиологии расстройств мочеиспускания зачастую выявляют общность механизмов их возникновения у мужчин и женщин. Частыми причинами развития обструктивного мочеиспускания бывают гипотония мочевого пузыря, послеоперационные состояния, нестабильность уретры и детрузорно-сфинктерная диссинергия.

К числу функциональных факторов инфравезикальной обструкции можно отнести детрузорно-сфинктерную диссинергию. На уровне гладкомышечного и поперечнополосатого сфинктеров детрузорно-сфинктерная диссинергия — продолжающаяся активность мускулатуры тазового дна, промежности, шейки мочевого пузыря во время акта мочеиспускания. Истинная диссинергия поперечнополосатого сфинктера (полностью не управляемого) возникает очень редко у больных, не имеющих неврологического поражения на уровне (или ниже) центра мочеиспускания.

Симптоматика у этих больных обычно связана с нарушением опорожнения мочевого пузыря, но вторично могут возникать императивные позывы и учащение мочеиспускания либо вследствие уменьшения функциональной емкости мочевого пузыря, либо в результате гиперактивности детрузора. Диагностика инфравезикальной обструкции у женщин, как правило, включает уродинамическое (видеоуродинамическое) исследования. Диагноз «инфравезикальная обструкция» у женщин нужно устанавливать путем выявления отношения между давлением и величиной потока мочи, он не должен быть основан на определении только одного из параметров или на данных исследования, не включающего одновременную регистрацию этих параметров. Если наличие обструкции установлено, необходимо определить ее локализацию с помощью периуретральной электромиографии, рентгенологического мониторинга струи мочи или микционной профилометрии уретрального давления. Выявление истинной спонтанной диссинергии должно побудить к тщательным поискам скрытого неврологического заболевания.

Одной из причин детрузорно-сфинктерной диссинергии может быть нестабильность уретры, которая, в свою очередь, способна приводить к так называемому дисфункциональному мочеиспусканию. Прерывистый поток мочи в данном случае вызван, скорее всего, гиперактивностью мышц тазового дна, а не поперечнополосатой мускулатурой уретры.

Считают, что нестабильность уретры связана со следующими основными клиническими состояниями:

- учащенным мочеиспусканием;
- ургентным недержанием мочи при отсутствии признаков гиперактивности детрузора;
- периодическим стрессовым недержанием мочи при нормальном максимальном уретральном давлении и сфинктерной недостаточности;
- энурезом, особенно у больных с норморефлексией детрузора.

Колебания максимального уретрального давления могут приводить, с одной стороны, к недержанию мочи, а с другой — к обструктивному мочеиспусканию. Было высказано мнение, что, может быть, и нет необходимости выделять различные типы нестабильности уретры, но существует настоятельная необходимость определиться с их клиническим значением. Ученые считают, что нестабильность уретры может существовать как в виде отдельного заболевания, так и в сочетании с гиперактивностью детрузора, причем в последнем случае необходимо думать о серьезном нарушении рефлекса мочеиспускания, а иногда и о скрытой нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Была установлена роль симпатической нервной системы в развитии функциональной обструкции у больных с нейрогенной дисфункцией мочеиспускательного канала, что может быть связано с сокращением гладкомышечных волокон уретры. Также были выявлены изменения гладких мышц у больных с дисфункцией уретры, которые связывают с нарушением симпатической иннервации. Изучение этой проблемы продолжается, и скоро появится возможность более четко оценить изменения мочеиспускания у таких больных.

Таким образом, хотя инфравезикальная обструкция — одно из наиболее часто встречающихся в урологической практике расстройств, обструкция мочевого пузыря у женщин возникает редко. У них наличие симптомов нарушения опорожнения больше соответствует недостаточной активности детрузора, нежели инфравезикальной обструкции.

### **Обструктивные расстройства у мужчин**

Как ни странно, но уже на пороге XXI века, т.е. спустя более 40 лет после внедрения в клиническую практику современных методов исследования уродинамики, проблема диагностики и дифференциальной диагностики «несостоятельности мочевого пузыря» и выраженности препятствия оттоку мочи не потеряла актуальности.

Всезрастающий интерес клиницистов к этим вопросам, с одной стороны, связан с отсутствием единого мнения о критериях диагностики инфравезикальной обструкции. С другой стороны, изучение расстройств мочеиспускания и правильная интерпретация полученных данных позволяют выявить тяжесть заболевания, уточнить его прогноз, влияют на определение сроков и метода терапии. Мощным стимулом к изучению функциональных особенностей расстройств мочеиспускания стало широкое внедрение в практику новых высокоэффективных методов терапии заболеваний предстательной железы и уретры.

Диагностика заболеваний предстательной железы и дистального отдела мочевых путей имеет много общего. Обусловлено это прежде всего общими признаками данных патологических процессов — возникновением и прогрессированием препятствия к оттоку мочи из мочевого пузыря, т.е. инфравезикальной обструкцией и нарушением сократительной активности детрузора. Размеры простаты, снижение объемной скорости потока мочи, наличие остаточной мочи, трабекулярность стенки мочевого пузыря не могут служить критериями инфравезикальной обструкции и отражать состояние сократительной активности детрузора.

В основе механизмов нарушения акта мочеиспускания у этой категории больных лежат инфравезикальная обструкция и ослабление функций детрузора. Причиной обструкции становится увеличение предстательной железы с постепенным сужением просвета мочеиспускательного канала (механический компонент) и повышением тонуса гладкомышечных волокон простаты и заднего отдела уретры (динамический компонент). Новое понимание сущности происходящих при ДГПЖ процессов связано с пересмотром природы обструкции. Ее перестали отождествлять исключительно с механическим фактором.

У большинства больных с обструктивными симптомами расстройства мочеиспускания обусловлены как механическим, так и функциональным факторами.

Клиническая картина дополняется осложнениями ДГПЖ со стороны верхних и нижних мочевыводящих путей. Прогрессирование инфравезикальной обструкции приводит к повышению давления в мочевом пузыре, нарушению

оттока мочи из почек и верхних мочевых путей, пиелонефриту. Мочеточники расширяются, удлинняются, становятся извилистыми, развиваются уретерогидронефроз и хроническая почечная недостаточность. Своевременное устранение обструкции и восстановление нормального оттока мочи благоприятствуют нормализации функционирования почек у 80% больных с ДГПЖ.

Интересной и соответствующей патогенезу является функциональная классификация инфравезикальной обструкции, отражающая не только степень нарушения функций мочевого пузыря, но и выраженность изменения уродинамики верхних мочевых путей и функциональной способности почек (Портной А.С., 1965; Пытель Ю.А., Воркунов И.Я., 1965, и др.).

Согласно этой классификации, выделяют три стадии изменений функционирования нижних мочевых путей.

- IA — функции детрузора сохранены, нет изменений со стороны почек и верхних мочевых путей.
- IB — функции детрузора сохранены, но есть признаки субклинической почечной недостаточности, уродинамика верхних мочевых путей нарушена.
- IIA — функции детрузора нарушены, есть остаточная моча, изменения со стороны почек отсутствуют или протекают незаметно.
- IIB — декомпенсация детрузора, умеренная почечная недостаточность, протекающая у ряда больных латентно.
- IIV — декомпенсация детрузора и нарушение функций почек носят выраженный характер.
- III — полная хроническая задержка мочи, парадоксальная ишурия, выраженная недостаточность почек.

I стадия аденомы предстательной железы характеризуется ослаблением и некоторой вялостью струи мочи, затруднением акта мочеиспускания, большей его длительностью. Продолжительность расстройства мочеиспускания варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Особенность начального периода заболевания — учащение мочеиспускания в ночное время, а впоследствии и днем. Это обстоятельство многие авторы объясняют усиленным кровенаполнением (венозный стаз в малом тазу и отек аденомы) в период пребывания больного в теплой постели. В этот период гипертрофируются сократительные элементы мочепузырной стенки, компенсирующие повышенный запрос для изгнания мочи (период мочепузырной компенсации). I стадия болезни может продолжаться долгое время.

II стадия заболевания характеризуется развивающейся декомпенсацией эвакуаторной функции мочевого пузыря. Ее особенность — нарушение равновесия между сократительной способностью мочевого пузыря и факторами, вызывающими затруднение мочеоттока, что приводит к нарушению функций верхних мочевых путей и почек (пиелонефриту, хронической недостаточности почек). Явления, отмечаемые в I стадии заболевания, значительно усиливаются. II стадия в одних случаях продолжается долгие годы, в других заболевание быстро прогрессирует.

II стадию аденомы предстательной железы разделяют на два периода.

- В первый ее период, при еще достаточной сократительной способности детрузора симптом остаточной мочи выражен слабо. Однако у большинства больных этот период очень короткий. Степень ослабления сократительной способности детрузора усиливается. Вследствие развившейся гипотонии теряется способность полностью эвакуировать мочу из мочевого пузыря. Количество остаточной мочи постепенно нарастает, развивается хроническая неполная задержка мочи.
- Второй период II стадии характеризуется нарастанием симптомов дисфункции мочевого пузыря.

Повышение гидростатического давления в мочевом пузыре, нарушение его опорожнения, возрастающее количество остаточной мочи при росте аденомы приводят к сдавливанию интрамуральных отделов мочеточников, дилатации верхних мочевых путей. Нарушение уродинамики способствует появлению пузырно-мочеточникового рефлюкса, создающего условия для развития пиелонефрита. Прогрессирование заболевания усугубляет течение цистита и пиелонефрита, вследствие чего развивается хроническая почечная недостаточность, образуются камни в мочевых путях.

Если I стадия переходит во II не всегда, то II стадия (нарастающая декомпенсация мочевой системы) неизбежно переходит в III (стадию полной декомпенсации мочеиспускания). Характерные особенности последней стадии развития — хроническая задержка мочи, растяжение мочевого пузыря, мочеточников и полостей почек, парадоксальная ишурия, далеко зашедшая недостаточность почек.

Чувствительность мочевого пузыря в этой стадии болезни уменьшается, поэтому больные меньше страдают от задержки мочи и относят это на счет мнимого улучшения состояния.

В этой стадии болезни происходят наибольшие анатомические изменения пузыря и истощение мышечной стенки: усиливается трабекулярность, увеличиваются ложные дивертикулы. Мочевой пузырь может достичь больших размеров, доходя до пупка и выше. Мышцы уже не могут полностью опорожнять мочевой пузырь, и после каждого мочеиспускания в его полости остается какое-то количество так называемой резидуальной мочи.

Состояние больных в III стадии болезни, как правило, тяжелое. Необходимы экстренные меры по обеспечению оттока мочи и борьбе с осложнениями. Как процесс старения, так и наличие обструкции могут стать причиной существенных структурных и функциональных изменений стенки мочевого пузыря. Можно предположить, что устранение обструкции на ранней стадии заболевания способно привести к уменьшению массы мочевого пузыря, а также способствовать быстрому и полному восстановлению нормального (или практически нормального) функционирования. Однако в том случае, если происходит декомпенсация, достигшая критической точки (уже появились необратимые изменения), устранение обструкции не приводит к улучшению функций мочевого пузыря.

Нарушение нормального функционирования мочевого пузыря может привести к таким осложнениям, как мочевая инфекция (цистит, уретрит, пиелонефрит), вторичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидродинамическая обструкция с развитием уретерогидронефроза и хроническая почечная недостаточность.

У пациентов с нормальной эластичностью стенки мочевого пузыря риск развития гидронефроза выше, когда присутствует сочетание высокого давления в точке потери мочи с неполным опорожнением. Это сочетание бывает следствием часто повторяющихся высокоамплитудных сокращений, которые приводят к хроническому повышению внутрипузырного давления. У больных со сниженной эластичностью стенки мочевого пузыря риск развития гидронефроза есть всегда, когда сфинктерное сопротивление выше 40 см вод.ст. Этот риск значительно возрастает, когда пациенты не опорожняют мочевой пузырь. У больных с нормальной эластичностью стенки мочевого пузыря риск ухудшения функций верхних мочевых путей обычно низкий. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и изменения со стороны верхних мочевых путей присутствуют у больных с постоянными высокоамплитудными сокращениями детрузора и хорошей замыкающей функцией сфинктеров (высокое давление в точке потери мочи).

При выраженной степени инфравезикальной обструкции у больных с ДГПЖ на фоне декомпенсации детрузора, снижения чувствительности стенки мочевого пузыря и нарушения передачи нейромышечных импульсов может развиваться гипорефлексия (арефлексия) детрузора. Устранение обструкции на ранней стадии заболевания способно привести к уменьшению массы мочевого пузыря, а также способствовать быстрому и полному восстановлению нормального (или практически нормального) функционирования. Однако в том случае, если происходит декомпенсация, достигающая критической точки (уже появились необратимые изменения), устранение обструкции не приводит к улучшению функций мочевого пузыря.

Появление неконтролируемых сокращений при цистометрии свидетельствует о гиперактивности детрузора, возникающей приблизительно у 70% мужчин с ДГПЖ и симптомами обструкции. Отмечена корреляция между дисфункцией детрузора и степенью выраженности препятствия к оттоку мочи.

Гиперактивность детрузора также нередко встречается у больных с ДГПЖ без признаков обструкции, как при наличии, так и при отсутствии неврологических нарушений.

Механизм возникновения гиперактивности детрузора у больного с ДГПЖ, по-видимому, обусловлен изменением активности детрузора по отношению к адренергическим влияниям на фоне ослабления его сократительных свойств в результате гипертрофии. Перерастяжение мочевого пузыря, особенно в области мочепузырного треугольника, а также рост гиперплазированной ткани предстательной железы приводят к локальному повышению активности  $\alpha$ -адренорецепторов, относящихся к симпатической нервной системе. ДГПЖ приводит к увеличению активности симпатических нервных волокон, что вызы-

вают повышение тонуса гладкомышечных структур основания мочевого пузыря, заднего отдела уретры и предстательной железы. Процесс гиперплазии преимущественно идет за счет стромального компонента предстательной железы, который содержит до 60% гладкомышечных волокон, служащих точкой приложения  $\alpha$ -адреноблокаторов. При повышении активности симпатической нервной системы происходит не только спазм гладкомышечных элементов мочепузырного треугольника, задней части уретры, гладкомышечных структур простаты, но и спазм сосудов нижнего отдела мочевого тракта, сопровождающийся расстройствами его кровообращения. При этом события развиваются в определенной последовательности:

- повышение активности симпатической нервной системы;
- спазм сосудов;
- циркуляторная гипоксия детрузора;
- нарушение биоэнергетики гладких мышц детрузора;
- перегрузка гладкомышечных клеток кальцием;
- нарушение расслабления детрузора;
- уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря;
- появление ирритативных симптомов — поллакиурия днем и ночью, императивные позывы, императивное недержание мочи.

Нарушения мочеиспускания у больных с ДГПЖ обусловлены двумя основными факторами — формированием уретральной обструкции и нарушением энергетического метаболизма детрузора (рис. 6-14).



**Рис. 6-14.** Патогенез развития острой задержки мочеиспускания при инфравезикальной обструкции.

Кроме того, в патогенезе расстройств мочеиспускания существенную роль играет тяжелая гипоксия детрузора на фоне его ультраструктурных изменений.

Дисфункция мочевого пузыря при ДГПЖ во многом связана с развитием тяжелой гипоксии детрузора, сопровождающейся изменениями на ультраструктурном уровне. Ишемия приводит к апоптозу гладкомышечных клеток и нарушению нервной проводимости. Полагают, что развитие гипоксии детрузора и, как следствие, метаболических расстройств в его структуре нарушают сократительную способность.

Патогенез детрузорной гиперактивности у больных с ДГПЖ может быть следствием активации спинальных центров акта мочеиспускания. При развитии инфравезикальной обструкции активизируются немиелинизированные С-волокна. В этом случае рефлекс акта мочеиспускания замыкается на уровне крестцового отдела спинного мозга и утрачивается контроль над мочевым пузырем со стороны высших центров мочеиспускания, что выражается учащенным и ургентным мочеиспусканием. С другой стороны, инфравезикальная обструкция и гиперактивность детрузора не всегда могут быть доказательством причинно-следственных связей между этими состояниями.

Возрастные изменения, которые могут способствовать развитию гиперактивности детрузора, выражаются в увеличении протрузии межклеточных соединений, что способно нарушать электрическую активность между клетками гладкой мускулатуры. Изменения в немиелинизированных, капсаицин-чувствительных С-афферентных волокнах способны вызывать ургентный позыв при небольшом объеме мочевого пузыря. Комбинация этих факторов, существующих часто одновременно с изменениями в центральной нервной системе, может играть ключевую роль в развитии гиперактивности детрузора. Физиологическое старение ассоциируется со снижением способности тканей к восстановлению (репарации), уменьшением их эластичности, усилением жировой инфильтрации, клеточной атрофией, дегенерацией нервных окончаний, снижением тонуса гладкой мускулатуры, уменьшением количества коллагеновых волокон в соединительной ткани связочного аппарата, истончением уретрального эпителия, ухудшением кровоснабжения уретры. «Старость» мочевого пузыря, вероятнее всего, связана с развитием гипоксии. Развившаяся тканевая гипоксия определяет многие функциональные изменения в стареющем организме.

Своевременное выявление характера уродинамических нарушений, в первую очередь инфравезикальной обструкции и гиперактивности детрузора, у больных с ДГПЖ имеет большое практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения. Около 25–30% больных, направляемых для оперативного лечения, по результатам комплексного обследования не отвечают уродинамическим критериям простатической обструкции, а до 30% больных со сниженной сократительной способностью детрузора без признаков обструкции подвергаются хирургическому лечению. Детрузорная гиперактивность исчезает у 60% больных с ДГПЖ после хирургической ликвидации препятствия к оттоку мочи.



В то же время у 15–47% больных с ДГПЖ после операции сохраняются ирритативные симптомы: учащенное мочеиспускание, ноктурия, повелительные позывы, императивное недержание мочи. В первую очередь это относится к тем случаям, когда отсутствует корреляция между выраженностью гиперактивности детрузора и инфравезикальной обструкцией.

Прогнозировать исчезновение или сохранение гиперактивности детрузора после операции у больных с ДГПЖ достаточно сложно. В связи с этим комплексное исследование уродинамики нижних мочевых путей показано всем больным с клиническими симптомами гиперактивности детрузора для выявления ее причины и установления взаимосвязи с обструктивным процессом в пузырно-уретральном сегменте.

Своевременное выявление характера уродинамических нарушений, в первую очередь инфравезикальной обструкции и гиперактивности детрузора, у больных с ДГПЖ имеет большое практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения.

Острая задержка мочи — крайнее проявление СНМП, требующее принятия экстренных мер. Риск развития острой задержки мочи связывают с увеличением возраста и выраженностью симптомов нарушения мочеиспускания, по различным опросникам (IPSS, AUA, Boyarsky). Вероятность развития острой задержки мочи у мужчин в возрасте старше 70 лет в 8 раз выше, чем у 40-летних.

Острая задержка мочи обусловлена анатомической обструкцией, гипертонусом гладкомышечных клеток и энергетическим дисбалансом детрузора. Возникновение стойкого спазма гладкомышечных структур предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала вследствие повышения функциональной активности  $\alpha$ -адренорецепторов лежит в основе так называемого динамического компонента инфравезикальной обструкции при ДГПЖ. Стимуляция  $\alpha$ -адренергических рецепторов предстательной железы, вызванная перерастяжением детрузора при острой задержке мочи, наряду с вторичным снижением внутрипузырного давления приводит к дальнейшему развитию и сохранению острой задержки мочи.

Разные взгляды на патогенез послеоперационной ишурии и отсутствие единой программы профилактики этого осложнения способствуют тому, что в течение нескольких десятков лет частота послеоперационной задержки мочеиспускания не уменьшается. Все вышеизложенное подчеркивает актуальность исследований, направленных на определение патогенетических механизмов острой задержки мочеиспускания, выявление факторов риска и разработку профилактики послеоперационной ишурии. Определение лечебной тактики при возникновении послеоперационной ишурии и разработка мер ее профилактики невозможны без понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе острой задержки мочеиспускания. Разногласие мнений относительно причин, приводящих к этому осложнению, и в то же время схожесть клинической картины у разных больных заставляют обратить внимание на со-

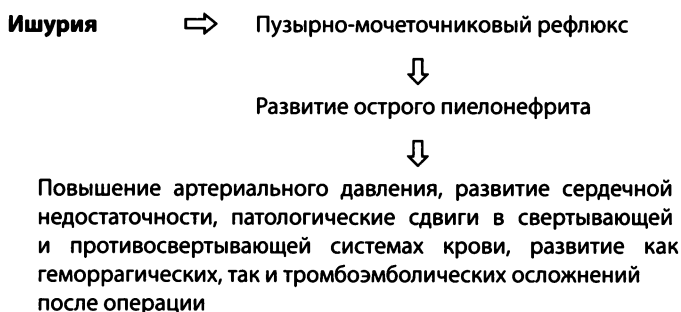
стояние мочевого пузыря и мочеиспускательного канала у больных во время ишурии.

Часто ишурии сопутствует пузырно-мочеточниковый рефлюкс, что увеличивает опасность возникновения острого пиелонефрита. На фоне ишурии возможны развитие сердечной недостаточности, повышение артериального давления, патологические сдвиги в свертывающей и противосвертывающей системах крови, что после оперативного вмешательства на фоне острой задержки мочеиспускания может осложниться развитием как геморрагических, так и тромбоземболических осложнений (рис. 6-15).

Вследствие вышеперечисленных нарушений возникновение ишурии существенно влияет на течение послеоперационного периода и ухудшает результаты оперативного лечения больных. В современных условиях наряду с социальной дезадаптацией пациентов это приводит также к увеличению стоимости лечения. Одно из тяжелых осложнений — пиелонефрит.

ДГПЖ приводит к увеличению активности симпатических нервных волокон, что вызывает повышение тонуса гладкомышечных структур основания мочевого пузыря, задней части уретры и предстательной железы. Гиперплазия преимущественно развивается за счет стромального компонента предстательной железы, который содержит до 60% гладкомышечных волокон, служащих точкой приложения  $\alpha$ -адреноблокаторов.

При начальной стадии заболевания и отсутствии остаточной мочи нет необходимости в проведении сложных и инвазивных комплексных уродинамических исследований. Та же (по сути) информация может быть получена при анализе клинической симптоматики, результатов урофлоуметрии, при необходимости выполненной при разном наполнении мочевого пузыря, фармакоурофлоуметрии с фуросемидом с одновременными УЗИ и определением остаточной мочи. Единственное показание к проведению сложных и инвазивных комплексных уродинамических исследований с вычислением уретрального сопротивления — существование малейших подозрений на нейрогенную природу расстройств мочеиспускания. Именно в подобных случаях информация об уро-



**Рис. 6-15. Системные нарушения при ишурии.**

динамических процессах в нижних мочевых путях должна быть максимально полной, чтобы избежать ошибки и не лечить больного только от гиперплазии простаты, оставив в стороне возможные нейрогенные расстройства.

Вторым показанием к подобным исследованиям бывают случаи запущенной инфравезикальной обструкции с остаточной мочой в объеме 250–300 мл и более, характерной клинической симптоматикой и тяжелыми урофлоуметрическими изменениями.

При дифференциальной диагностике несостоятельности детрузора и инфравезикальной обструкции ведущее место по-прежнему занимает комплексное уродинамическое исследование, позволяющее сопоставить показатели объемной скорости потока мочи, внутрипузырного давления и вычислить уретральное сопротивление. Других средств регистрации внутрипузырного давления и оценки уретрального сопротивления в настоящее время не существует. Однако сочетание ультразвуковой микционной цистоуретрографии с урофлоуметрией создает реальную возможность его неинвазивного косвенного определения. Эти данные могут быть использованы в оценке уретрального сопротивления, степени и стадии инфравезикальной обструкции. Подобная комбинация ультразвуковой нисходящей цистоуретрографии и урофлоуметрии может значительно расширить функционально-диагностические возможности ультразвуковой и уродинамической диагностики.

## **Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде**

### **Эпидемиология**

Через феномен менопаузы ежегодно проходят 25 млн женщин, а к 2030 г. их количество увеличится до 1,2 млрд. Считают, что треть женщин в возрасте 55–60 лет отмечают симптомы урогенитальной атрофии, а к 75 годам уже две трети женщин испытывают урогенитальный дискомфорт. Специфичность женского организма обусловлена онтогенетической общностью мочевой и репродуктивной систем и их анатомо-функциональной взаимосвязью. Это создает предпосылки к обоюдному вовлечению органов урогенитального тракта в патологический процесс.

Одна из актуальных проблем климактерического периода — урогенитальные расстройства, возникающие преимущественно через 2–5 лет после наступления менопаузы и связанные с атрофическими процессами, развивающимися в мочеполовом тракте в связи с прогрессирующим эстрогенным дефицитом. Низкая обращаемость к врачу по поводу урогенитальных расстройств мочеиспускания, одним из проявлений которых бывают различные формы недержания мочи, — проблема, обсуждаемая многими специалистами. Меньший процент пациенток старшей возрастной группы, обращающихся к врачу, не означает снижения значимости и выраженности проблемы урогенитальных расстройств с возрастом.

Видимо, в нашей стране это свидетельствует о низком уровне знаний врачей о проблемах климактерического периода и крайне малом внимании медицины к гериатрическим пациентам, а также подтверждает данные о весьма распространенном среди стареющих женщин мнении, что урогенитальные расстройства — неотъемлемый признак старения, не нуждающийся в медикаментозной коррекции. Это отражает отсутствие информированности пациентов о возможности лечения урогенитальных расстройств, в том числе недержания мочи.

Однажды появившись, как правило, урогенитальные расстройства присутствуют до конца жизни. Наиболее характерные симптомы нарушения мочеиспускания у женщин в климактерическом периоде — сенсорные симптомы (18,1%), истинное недержание мочи при напряжении (24,75%), недержание мочи при напряжении в сочетании с сенсорными симптомами (19,05%), urgentное (22,86%) и смешанное (9,52%) недержание мочи.

Существует зависимость между тяжестью урогенитальных расстройств и длительностью постменопаузы. С увеличением длительности постменопаузы (более 10 лет) у больных с урогенитальными расстройствами частота стрессового недержания мочи снижается с 45 до 22,6%, частота urgentного недержания мочи увеличивается с 19,35 до 58–71%. В первые 10 лет климактерического периода преобладают сенсорные расстройства мочеиспускания.

Реальная распространенность недержания мочи в климактерическом периоде неизвестна. Превалирование недержания мочи увеличивается с возрастом, но не коррелирует специфически с менопаузой. Однако у большинства женщин недержание мочи начинается одновременно с последним менструальным периодом. Многие женщины, страдая от симптомов нарушения мочеиспускания, с большей неохотой обращаются за помощью к профессионалам, чем при других заболеваниях. Стеснительность и отношение женщин к проблеме как к неотъемлемому признаку старения приводят к тому, что полученные данные о распространенности заболевания не отражают истинного положения вещей.

### **Этиология и патогенез**

Развитие поллакиурии и никтурии у женщин в постменопаузе связывают с атрофическими изменениями вследствие эстрогенного дефицита, происходящими в уретели, сосудистых сплетениях уретры, а возможно, и в их иннервации. После наступления менопаузы низкое содержание эстрогенов приводит к общим клеточным, биохимическим, бактериологическим и анатомическим изменениям в мочевом тракте вследствие вагинальной атрофии, сфинктерной недостаточности и повышения чувствительности мочевого пузыря.

Положительное давление в уретре поддерживается четырьмя функциональными структурами уретры: эпителием, соединительной тканью, васкуляризацией и мышечным слоем. Все эти слои отвечают на гормональное воздействие. Треть положительного давления закрытия уретры поддерживается васкуляризацией. В сосудах проявляются возрастные изменения, которые отражаются

в виде снижения максимального давления уретры с возрастом. Сосуды мочевого пузыря и мочеиспускательного канала становятся шире и теряют свою извилистость после наступления менопаузы, их стенки истончаются. Экзогенные эстрогены повышают максимальное давление закрытия уретры, возможно, за счет воздействия на сосудистые сплетения.

Вероятно, эстрогенный дефицит способен играть свою роль до определенного момента, а затем его последствия усугубляются необратимыми изменениями, что указывает на необходимость (при появлении первых симптомов) заместительной гормонотерапии.

### **Клиническая картина**

«Урогенитальный эстрогендефицитный синдром», «урогенитальная атрофия» или «возрастные изменения в урогенитальном тракте» — все эти термины используют для описания комплекса симптомов со стороны нижних отделов урогенитального тракта, возникающего главным образом вследствие дефицита эстрогенов.

Симптомами со стороны нижних отделов мочевого тракта, или мочевыми симптомами, бывают учащенное мочеиспускание днем (поллакиурия) и ночью (никтурия), безотлагательные позывы к мочеиспусканию (ургентные позывы), рецидивирующая инфекция мочевых путей, недержание мочи при напряжении, недержание мочи при позыве (ургентное недержание мочи). Возможны любые комбинации этих проявлений. Отдельные авторы считают, что некоторые симптомы (зуд, сухость влагалища, диспареуния, поллакиурия, никтурия, недержание мочи и др.) встречаются практически у всех женщин в климактерическом периоде, с возрастом усиливаются и приводят к значительному снижению социального и физического здоровья. Все эти проявления атрофии относятся к сенсорным симптомам.

К истинному недержанию мочи при напряжении у женщин в постменопаузе могут присоединиться или развиваться самостоятельно симптомы ГМП. На основании сочетания симптомов урогенитальных расстройств у женщин в климактерическом периоде были выделены три степени тяжести урогенитальных расстройств (по В.Е. Балан), что удобно для практического здравоохранения, так как в этом случае только тщательно собранный анамнез помогает поставить правильный диагноз и решить вопрос о необходимом объеме обследования, типе и виде заместительной гормонотерапии.

- К легкой степени урогенитальных расстройств относится сочетание симптомов атрофического вагинита и сенсорных симптомов атрофического уретроцистита без нарушения контроля мочеиспускания: сухость, зуд, жжение во влагалище, неприятные выделения, диспареуния, поллакиурия, никтурия, цисталгия.
- К средней степени тяжести урогенитальных расстройств отнесено сочетание симптомов атрофического вагинита, атрофического уретроцистита и недержания мочи при напряжении.

- При тяжелой степени урогенитальных расстройств присутствуют симптомы атрофических вагинита и уретроцистита в сочетании с недержанием мочи при напряжении и эпизодами неудержания мочи, обусловленными гиперактивностью детрузора или нестабильностью уретры.

К средней степени тяжести урогенитальных расстройств относят легкую и среднюю степени тяжести недержания мочи по Д.В. Кану (1978) и типы I и IIa по международной классификации. Тяжелой степени урогенитальных расстройств соответствуют пациентки с тяжелой степенью недержания мочи по Д.В. Кану и типы IIb и III по международной классификации.

Несмотря на однотипность клинических проявлений симптомокомплекса императивных (ургентных) нарушений, результаты комплексного уродинамического исследования позволили выделить пять его вариантов:

- гиперактивность детрузора;
- нестабильность уретры;
- сочетание гиперактивности детрузора и нестабильности уретры;
- подпороговые колебания детрузорного и/или уретрального давления;
- сенсорные нарушения.

## Диагностика

В состав диагностических мероприятий входят следующие.

- Жалобы больной и тщательно собранный анамнез. Данные анамнеза указывают на временную связь возникновения явлений уретроцистита и истинного недержания мочи при напряжении или неудержания мочи с наступлением климактерического периода, а также на усугубление симптомов заболевания в зависимости от длительности постменопаузы. При сборе анамнеза необходимо учитывать высокую частоту сочетания ГМП с вагинальной атрофией. Также определяют степень тяжести урогенитальных расстройств.
- Осмотр женщины в гинекологическом кресле:
  - ▶ наличие и степень цистоцеле;
  - ▶ состояние мышц тазового дна;
  - ▶ состояние наружного отверстия уретры;
  - ▶ состояние наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища.
- Кашлевая проба и проба с натуживанием (проба Вальсальвы) для исключения элементов стрессового недержания мочи.
- Недельный дневник мочеиспусканий (в нем же можно отметить число использованных прокладок за сутки).
- Анализ мочи (двухстаканная проба — общий анализ и по Нечипоренко).
- Бактериологическое исследование мочи.
- Исключение инфекций, передающихся половым путем.
- Уродинамическое исследование:
  - ▶ урофлоуметрия;
  - ▶ комплексное уродинамическое исследование;
  - ▶ профилометрия уретры.

Комплексное уродинамическое обследование проводят больным с недержанием мочи. При отсутствии недержания мочи с преобладанием сенсорных симптомов (поллакиурии, никтурии, императивного позыва на мочеиспускание), т.е. при наличии только сенсорных симптомов ГМП, на 3 мес назначают индивидуально подобранную заместительную гормональную терапию (системную и/или локальную). В случае недостаточного эффекта от заместительной гормональной терапии и остающихся симптомов ГМП необходимо комплексное уродинамическое исследование для уточнения причины недостаточной эффективности лечения, инфравезикальной обструкции, смешанного недержания мочи.

Комплексное уродинамическое исследование служит важным дополнением к клиническому обследованию больных с урогенитальными расстройствами в сопоставлении с симптомами заболевания.

Данные комплексного уродинамического исследования и профилометрии уретры отражают степень тяжести урогенитальных расстройств и определяют индивидуальный подбор селективных модуляторов негормональных рецепторов нижних мочевых путей.

## Лечение

Гладкие мышцы уретры сокращаются в ответ на стимуляцию  $\alpha$ -адренорецепторов. Среди множества факторов, влияющих на уродинамику мочевых путей у женщин репродуктивного возраста, значительная роль принадлежит колебаниям соотношения половых и кортикостероидных гормонов и их опосредованному влиянию на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы. Оно состоит в потенцировании эффектов симпатической нервной системы путем сенсibilизации  $\alpha$ -адренорецепторов эстрогенами и  $\beta$ -адренорецепторов прогестероном. Следует отметить, что в женском организме потенцирование влияния симпатической нервной системы на функционирование сфинктера мочевого пузыря зависит от циклических изменений в яичниках, которые происходят как на протяжении всей жизни, так и в течение одного менструального цикла.

Дефицит эстрогенов — установленная многочисленными исследованиями причина развития возрастных атрофических процессов в урогенитальном тракте. Способность составляющих его структур отвечать на воздействие половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона и андрогенов) — следствие единого эмбриологического происхождения генитального и нижнего мочевого тракта. У женщин с недержанием мочи в климактерическом периоде назначение эстрогенов сопровождается достоверным увеличением внутриуретрального давления.

Механизмы действия эстрогенов на структуры мочевого тракта проявляются следующим образом.

- Под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение всех слоев уретры, восстанавливаются ее мышечный тонус и качество коллагеновых структур, происходит пролиферация уротелия, увеличивается количество слизи.

Следствием этого воздействия становится увеличение внутриуретрального давления и уменьшение симптомов истинного недержания мочи при напряжении.

- Эстрогены повышают сократительную активность детрузора путем улучшения трофики и стимуляции адренорецепторов, что повышает способность мочевого пузыря отвечать на эндогенную адренергическую стимуляцию.
- Эстрогены улучшают состояние коллагеновых структур, входящих в состав связочного аппарата малого таза, что также способствует удержанию мочи и препятствует опущению стенок влагалища и развитию цистоцеле.
- Эстрогены стимулируют секрецию Ig парауретральными железами, что становится одним из факторов локального иммунитета, препятствующих развитию восходящей урологической инфекции.

Заместительная гормонотерапия является патогенетической для больных в климактерическом периоде, наиболее эффективна для лечения сенсорных симптомов — поллакиурии, ноктурии, ощущения жжения и дискомфорта в области уретры. Комбинированная терапия (заместительная гормональная терапия вне зависимости от ее вида и режима в сочетании с селективными модуляторами негормональных рецепторов нижних мочевых путей) предпочтительна при различных видах недержания мочи: заместительная гормональная терапия +  $\alpha$ -адреномиметик (+ антихолинэстеразный препарат) — при стрессовом недержании мочи; заместительная гормональная терапия + М-холиноблокатор — при ургентном недержании мочи, обусловленном гиперактивностью детрузора; заместительная гормональная терапия +  $\alpha$ -адреноблокатор — при нестабильности уретры; заместительная гормональная терапия + М-холиноблокатор +  $\alpha$ -адреноблокатор — при гиперактивности детрузора в сочетании с нестабильностью уретры (табл. 6-7).

Проведение комбинированной терапии необходимо в течение не менее 6 мес, после чего вопрос о типе и виде терапии решают индивидуально в отношении каждой пациентки. После 6 мес лечения необходимы контрольные уретроцитологическое, доплерографическое и уродинамическое исследования для решения вопроса об объективной эффективности комбинированной терапии. Субъективно эффективность терапии оценивают на основании контрольных недельных дневников мочеиспускания и индекса Барлоу.

**Таблица 6-7. Этиопатогенетическая терапия урогенитальных расстройств**

<b>Легкая степень урогенитальных расстройств — заместительная гормональная терапия</b>	<b>Средняя и тяжелая степень урогенитальных расстройств — комбинированная терапия</b>
Локальная терапия: эстриол.  Системная терапия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• монотерапия эстрогенами;</li> <li>• эстрогены с гестагенами;</li> <li>• эстрогены с андрогенами</li> </ul>	Локальная терапия и/или препараты системного воздействия +: <ul style="list-style-type: none"> <li>• парасимпатомиметик;</li> <li>• <math>\alpha_1</math>-адреномиметик;</li> <li>• <math>\alpha_1</math>-адреноблокатор;</li> <li>• конкурентный антагонист мускариновых рецепторов</li> </ul>



Лечение императивных нарушений мочеиспускания проводят индивидуально подобранной заместительной гормонотерапией — системной и/или локальной. При выявленной гиперактивности детрузора на фоне заместительной гормональной терапии назначают антагонисты мускариновых рецепторов. В случае нестабильности уретры и/или инфравезикальной обструкции к заместительной гормонотерапии присоединяют один из  $\alpha 1$ -адреноблокаторов.

При нестабильности уретры и гиперактивности детрузора лечение проводят сочетанием антагонистов мускариновых рецепторов и  $\alpha 1$ -адреноблокаторов.

Комбинированная терапия — заместительная гормонотерапия и/или локальная в сочетании с селективными модуляторами негормональных рецепторов, подобранными по результатам комплексного уродинамического исследования. Такое лечение назначают на срок от 3 до 12 мес, после чего вопрос о типе и виде терапии решают индивидуально.

В случае остающихся на фоне терапии императивных позывов через 3 мес повторяют комплексное уродинамическое исследование и корректируют терапию.

Заместительная гормонотерапия при императивных нарушениях мочеиспускания у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерическом периоде бывает долговременной, однако вид лечения и способ введения препарата могут изменяться в зависимости от возраста больной, длительности постменопаузы и продолжительности лечения.

В качестве контроля эффективности терапии анализируют дневники мочеиспускания, прокладочный тест и анкету по оценке качества жизни [King Health Questionnaire (KHQ)] через 3; 6 и 12 мес лечения.

При выраженной положительной динамике стандартных тестов тяжести недержания мочи в повторении комплексного уродинамического исследования нет необходимости.

## **Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей**

### **З.К. Гаджиева, Г.Г. Кривобородов**

Нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря нельзя рассматривать как самостоятельное заболевание в общепринятом смысле этого слова. Это собирательный синдром, объединяющий состояния, возникающие в связи с врожденными или приобретенными поражениями на различных уровнях нервных путей и центров, иннервирующих мочевой пузырь и обеспечивающих функции произвольного мочеиспускания. Все формы нейрогенных дисфункций объединяет факт разобщения мочевого пузыря как рабочей системы с корковыми центрами, обеспечивающими произвольный характер мочеиспускания у человека. Ввиду того что денервация мочевого пузыря, на каком бы уровне она ни происходила, приводит к резко выраженным трофическим нарушениям, течение болезни часто осложняется интерстициальным циститом, приводящим к склерозирова-

нию и сморщиванию мочевого пузыря (микроцист). Это тяжелое осложнение усугубляет опасность для почек и в части случаев требует специальных хирургических вмешательств с целью увеличения емкости мочевого пузыря.

Среди нарушений функций тазовых органов ведущее место занимают расстройства функционирования нижних мочевых путей, выявляемые у 60–96% больных. Клинические проявления нарушения функций нижних мочевых путей тягостны для больных, препятствуют нормальной жизни и трудоспособности, лежат в основе воспалительных заболеваний нижних мочевых путей, почек и развития почечной недостаточности.

Гидронефроз, хроническую почечную недостаточность и уросепсис (как правило, вторичные осложнения расстройств мочеиспускания при неврологических заболеваниях) относят к числу основных причин смерти больных.

Каждый случай нейрогенной дисфункции мочевого пузыря требует особого подхода, поскольку нарушения индивидуальны даже при одной и той же патологии. Создана новая (функциональная) классификация нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Она проста и помогает при выборе метода лечения.

Нарушения функций тазовых органов при неврологических заболеваниях проявляются настолько часто, что, например, при наличии рассеянного склероза предложена «триада», достаточная для диагностики данного заболевания у 30-летних мужчин: недержание мочи, запор, импотенция.

В зависимости от уровня поражения центральной нервной системы при рассеянном склерозе развиваются различные нарушения функций нижних мочевых путей.

Очаги поражения локализуются на различных уровнях центральной нервной системы, по мере прогрессирования заболевания их количество может увеличиваться, что, в свою очередь, может изменять характер уродинамических нарушений. Величина очагов поражения центральной нервной системы способна варьировать, в связи с чем урологические симптомы могут изменяться с появлением новых или уменьшением имеющихся, иногда до полного их исчезновения.

Ситуациями, при которых возникает клиническое подозрение на неврологическую причину дисфункции мочеиспускания (тогда показано дальнейшее обследование), могут быть следующие:

- внезапное развитие нарушения мочеиспускания, особенно в молодом возрасте;
- любое расстройство мочеиспускания, сопровождающееся болями в спине или шее, особенно при наличии анамнестических данных о поражении поясничной области или шеи;
- дисфункция мочеиспускания в сочетании с симптомами кишечной или сексуальной дисфункции;
- дисфункция при наличии патологических признаков, выявленных при моторном и сенсорном тестировании или специальном электрофизиологическом исследовании, которые соответствуют моторным и сенсорным расстройствам функций нижних мочевых путей;

- дисфункция мочеиспускания, при которой с помощью соответствующего исследования не удается установить этиологический фактор; особенно это относится к пациентам, ранее не страдавшим нарушением мочеиспускания.

Основное значение в возникновении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря имеют уровень и распространенность поражения нервной системы. Так, травма, опухоли, воспалительно-дегенеративные заболевания, вызывающие поперечную диссоциацию спинного мозга в области пояснично-крестцовых сегментов (или выше), приведут к принципиально одинаковым, хотя и имеющим специфические оттенки, нарушениям мочеиспускания.

Своеобразная «многоэтажность» и сложность иннервации мочевого пузыря, наличие дополнительных и окольных нервных путей, участие в иннервации симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, соматической иннервации, множественность центров делают трактовку различных форм нейрогенных дисфункций делом крайне сложным, тем более что нарушение иннервации, как правило, бывает многофакторным, смешанным, разноуровневым. И все же подход к мочеиспусканию как к рефлекторной функции, объединяющей адаптацию и опорожнение, зависящие от нормального функционирования всех уровней иннервации мочевого пузыря (корковые центры, центры симпатической и парасимпатической иннервации на спинальном и экстрамедуллярном уровнях), позволяет выделить основные варианты нейрогенных дисфункций мочевого пузыря в зависимости от уровня поражения.

Условно выделяют три уровня локализации поражения нервной системы (рис. 6-16):

- церебральный (супраспинальный);
- надкрестцовый (супрасакральный);
- крестцовый (сакральный).

Для каждого из этих уровней характерны определенные механизмы развития расстройств мочеиспускания и симптоматика.

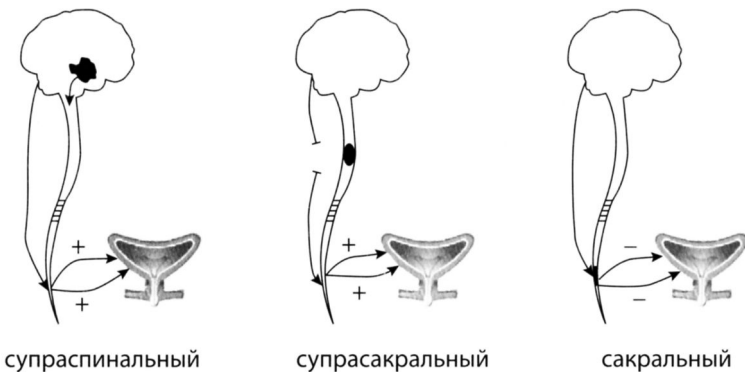
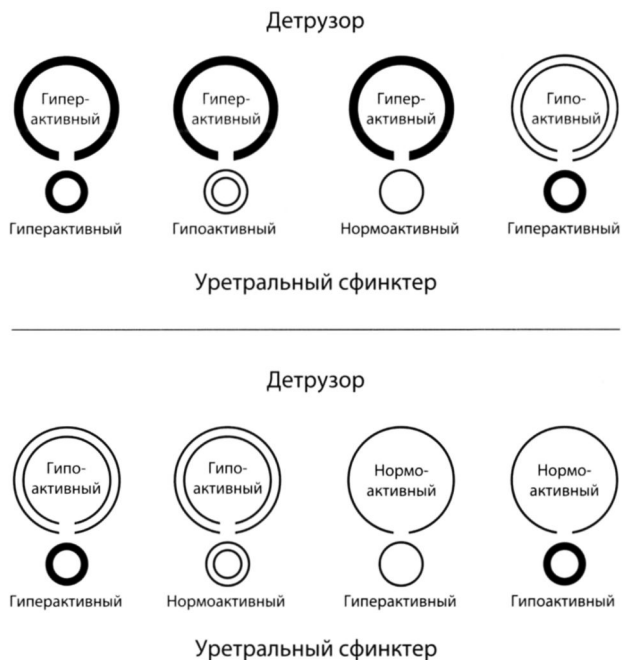


Рис. 6-16. Уровни локализации поражения нервной системы.

Н. Madersbacher разработал очень простую классификацию, которая в основном учитывает терапевтические последствия (рис. 6-17). Ее суть состоит в том, что есть существенные различия в отношении высокого и низкого давления детрузора в фазу накопления мочи, а также в отношении расслабления и отсутствия адекватного расслабления сфинктера уретры или наличия детрузорно-сфинктерной диссинергии в фазу опорожнения мочевого пузыря. Отсутствие адекватного расслабления сфинктера уретры или детрузорно-сфинктерная диссинергия приводят к возникновению высокого детрузорного давления в фазу опорожнения мочевого пузыря. Данная классификационная система наиболее удобна для использования в клинической практике при диагностике нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей. Классификация Madersbacher официально рекомендована Европейской ассоциацией урологов (EAU) для применения в клинической практике (степень рекомендации B).

Церебральные поражения с локализацией поражения выше моста мозга (центр мочеиспускания, центр Баррингтона) вызывают снижение или полную утрату произвольного контроля над мочеиспусканием, снижение адаптационной способности детрузора. Координация детрузорно-сфинктерной активности при этом сохранена. Рефлекторная дуга (парасимпатический центр мочеиспускания на уровне S1–S3 — центр Баррингтона) не нарушена.



**Рис. 6-17. Классификация дисфункций нижних мочевых путей по Н. Madersbacher (EAU, 2011).**

Типичное проявление нарушений мочеиспускания при локализации поражений выше центра мочеиспускания, расположенного в мосту головного мозга, — гиперактивность детрузора. Клиническими проявлениями при церебральных поражениях бывают учащенное мочеиспускание (более 8 раз/сут), urgentные позывы, urgentное недержание мочи, т.е. нейрогенная детрузорная гиперактивность. По классификации ICS нейрогенная детрузорная гиперактивность — термин, заменивший ранее использовавшееся выражение «гиперрефлексия мочевого пузыря».

Надкрестцовые поражения возникают при локализации патологических очагов в шейном и грудном отделах спинного мозга. При этом происходит нарушение нервной связи между центром мочеиспускания моста мозга и сакральным центром мочеиспускания. При поражении надкрестцовой области больные могут испытывать недостаток супраспинального подавления автономных сокращений мочевого пузыря, что сопровождается гиперактивностью детрузора, вплоть до urgentного недержания мочи, как и в случае церебральных нарушений. В то же время спинальные повреждения имеют и свои характерные особенности в виде поражения ретикуло-спинальных путей, идущих от моста мозга и участвующих в синергической интеграции активности уретрального сфинктера и детрузора. Это патологическое состояние долгое время обозначали общим термином «незаторможенный мочевой пузырь». Помимо непроизвольных сокращений детрузора, одновременно отмечают сокращение поперечнополосатого сфинктера уретры, что вызывает задержку мочеиспускания и сопровождается повышением внутрипузырного давления — детрузорно-сфинктерная диссинергия.

По данным М.В. Chancellor (1990), существует три типа детрузорно-сфинктерной диссинергии:

- I тип — по мере наполнения возрастают давление детрузора и активность сфинктера; на пике сокращения детрузора сфинктер внезапно расслабляется, происходит мочеиспускание;
- II тип характеризуется спорадическими сокращениями сфинктера уретры во время сокращения детрузора;
- III тип проявляется обструкцией уретры во время полного сокращения детрузора.

Для детрузорно-сфинктерной диссинергии характерно неполное опорожнение мочевого пузыря с появлением остаточной мочи, что повышает возможность развития воспалительных осложнений со стороны мочевого пузыря и верхних мочевых путей, а также уролитиаза.

Клинические проявления надкрестцового поражения спинного мозга складываются из ирритативных (учащенное, urgentное мочеиспускание, порой до urgentного недержания мочи, в сочетании со странгурией) и obstructивных (прерывание струи мочи, нередко до полной задержки мочеиспускания, что может сопровождаться болью в нижних отделах живота и промежности) симптомов. Ко всему прочему, при данном уровне пораже-

ния возможны неполное расслабление поперечнополосатого сфинктера и его паралич, что проявляется тяжелой формой недержания мочи (сфинктерное недержание).

Крестцовые поражения характерны для локализации патологического процесса в крестцовом отделе спинного мозга — месте расположения моторных ядер детрузора, моторных ядер срамного нерва, крестцовых афферентных и эфферентных волокон. Они вызывают снижение сократительной способности детрузора, потерю его рефлекторного сокращения и снижение сократительной способности сфинктера уретры, что приводит к гипорефлексии детрузора, а также снижению его сократительной способности.

Функциональные обструктивные СНМП:

- затрудненное мочеиспускание;
- отсроченное начало затрудненного мочеиспускания;
- вялая прерывистая струя мочи;
- необходимость применять прием Креда;
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря;
- отсутствие позывов к мочеиспусканию, что приводит к хронической задержке мочи.

При отсутствии нормального опорожнения мочевого пузыря в дальнейшем у больных развивается недержание мочи вследствие переполнения пузыря. Другой вариант нарушения мочеиспускания при крестцовых повреждениях — снижение сократительной способности детрузора, что вызывает нарушение опорожнения и проявляется затрудненным мочеиспусканием вялой струей с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Все вышеперечисленные симптомы со стороны нижних мочевых путей могут приводить к различным нарушениям со стороны верхних мочевых путей — пузырно-мочеточниковым рефлюксам, расширениям мочеточников и лоханок, пиелонефриту и хронической почечной недостаточности.

Иногда тяжелая дисфункция мочевого пузыря возникает из-за недостаточно развитого в детстве умения контролировать мочеиспускание, возрастных дегенеративных изменений в тканях и нервных окончаниях, воспаления, тревожных расстройств. Любая из этих причин способна нарушить согласованную работу сфинктера мочеиспускательного канала и детрузора, что со временем проявляется расстройствами мочеиспускания.

Наличие или отсутствие симптомов со стороны нижних мочевых путей — ненадежный симптом наличия дисфункции мочевого пузыря. Только 47% пациентов с повышенным количеством остаточной мочи чувствуют неполное опорожнение мочевого пузыря. У 83% больных с жалобами на неполное опорожнение мочевого пузыря объем остаточной мочи может быть больше 100 мл.

## **Диагностика**

Обследование больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания должно включать следующее.

- Оценка жалоб: учащение мочеиспускания (более 8 раз/сут), снижение количества позывов на мочеиспускание, императивные позывы, трудности при мочеиспускании (задержка перед началом мочеиспускания, слабость струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), эпизоды недержания мочи.
  - ▶ Рекомендации EAU по сбору анамнеза:
    - тщательный сбор общих анамнестических данных обязателен, причем основное внимание следует уделить ранее имевшимся или сохраняющимся симптомам с оценкой функционального состояния мочевыводящих путей, толстой кишки, а также сексуальной функции и нервной системы; кроме того, рекомендуют оценивать системные патологические состояния, способные нарушать функции любой из вышеупомянутых систем;
    - особое внимание следует уделять выявлению возможных «индикаторных» симптомов, таких как боль, инфекция, гематурия, лихорадка и др., способных указывать на необходимость дальнейшей специфической диагностики;
    - настоятельно рекомендуют получить максимально полные сведения по каждой из четырех вышеупомянутых функций.
  - ▶ Рекомендации EAU по физикальному обследованию пациента:
    - ☒ при планировании диагностического поиска и этапности исследований следует учитывать индивидуальные особенности в каждом клиническом случае;
    - рекомендуют максимально полно описывать неврологический статус; следует оценить ощущения и рефлексы в урогенитальной зоне;
    - нужно внимательно отнестись к оценке функционального состояния анального сфинктера и мышц тазового дна;
    - целесообразны общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ведение дневника мочеиспусканий, определение объема остаточной мочи и параметров урофлоуметрии, количества эпизодов недержания мочи, а также использование методов визуализации органов мочеполовой системы.
- Ведение пациентом дневника мочеиспусканий (не менее 3 дней).
- Анализы мочи (с включением бактериологического исследования) для исключения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей.
- Биохимический анализ крови для исключения хронической почечной недостаточности.
- УЗИ почек и мочевого пузыря с обязательным определением количества остаточной мочи, УЗИ предстательной железы.
- Строго обязательны осмотр и пальпация передней брюшной стенки, ПРИ предстательной железы и обследование по поводу пролапса органов малого таза.
- Оценка неврологического статуса больных (с выявлением спинальных рефлексов).

- Проведение урофлоуметрии с последующим определением остаточной мочи.
- Уродинамические исследования (видеородинамика).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, мониторинг больных с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей нужно осуществлять следующим образом:

- анализы мочи, как минимум, 1 раз в 6 мес;
- УЗИ почек и мочевого пузыря с определением остаточной мочи каждые 6 мес;
- осмотр больного, биохимический анализ крови и бактериологическое исследование мочи ежегодно;
- (видео-)уродинамическое исследование больных без детрузорной гиперактивности и с нормальным комплаенсом детрузора каждые 2 года;
- (видео-)уродинамическое исследование больных с детрузорной гиперактивностью и/или низким комплаенсом детрузора, как минимум, 1 раз в год.

Уродинамические методики становятся связующим звеном в лечебно-диагностическом процессе и могут играть ключевую роль при выборе терапии.

#### **Рекомендации EAU по исследованию уродинамики и уронеурофизиологии**

- Исследование уродинамики необходимо, чтобы документально описать (дис-)функцию нижних мочевых путей (степень рекомендаций А).
- Настоятельно рекомендовано заполнение дневника мочеиспусканий (степень рекомендаций В).
- Неинвазивные исследования следует выполнять до инвазивных уродинамических обследований (степень рекомендаций А).
- На сегодняшний день видеородинамика служит «золотым стандартом» инвазивного уродинамического обследования больных с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей. При доступности данного метода последнее должно включать цистометрию наполнения с последующим исследованием потокового давления (степень рекомендаций А).
- Следует использовать физиологическую скорость наполнения мочевого пузыря и изотонический раствор натрия хлорида, имеющий температуру тела человека (степень рекомендаций А).
- К избирательным диагностическим методикам относятся специфические уронеурофизиологические исследования (степень рекомендаций С).

#### **Сроки диагностики и лечения**

Максимально ранние диагностика и лечение целесообразны как при врожденных, так и при приобретенных нейрогенных дисфункциях нижних мочевых путей, поскольку в некоторых случаях могут развиваться необратимые патологические изменения, например у детей с миеломенингоцеле, а также у пациентов с травматическими повреждениями спинного мозга, даже при отсутствии типичной патологической неврологической симптоматики. Также следует помнить о том, что сама по себе неврогенная дисфункция мочевого пузыря может быть симптомом неврологической патологии.



## Лечение

Лечение дисфункции мочевого пузыря остается сложной и во многом еще не решенной задачей. Болезнь затрагивает механизмы взаимоотношений детрузорно-сфинктерных систем, нарушает все три функции пузыря. Назначение симптоматической терапии, основанной на результатах уродинамических исследований, на фоне патогенетической терапии неврологического заболевания имеет несомненные преимущества.

Чрезвычайно важный аспект — сохранение функций верхних мочевых путей. Стоит отметить, что именно почечная недостаточность становится основной причиной смертности больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. В связи с этим, как указано в рекомендациях EAU, было сформулировано «золотое правило» лечения нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей: «убедитесь в том, что давление детрузора находится в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря». Благодаря такому подходу клиницистам удалось уменьшить смертность от урологических причин у данной категории пациентов.

Согласно рекомендациям EAU (2011), лечение нарушений мочеиспускания у неврологических больных в первую очередь направлено на предотвращение осложнений со стороны верхних мочевых путей. Приоритетные задачи при лечении пациентов с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей следующие:

- защита верхних мочевых путей;
- устранение недержания мочи;
- восстановление (хотя бы частичное) функций нижних мочевых путей;
- улучшение качества жизни больных.

Консервативное лечение включает такие мероприятия:

- медикаментозный метод;
- катетеризацию и самокатетеризацию мочевого пузыря;
- использование внешних устройств сбора мочи;
- упражнения для мышц тазового дна с формированием биологической обратной связи;
- электростимуляцию тазового дна;
- в меньшей степени — приемы вспомогательного опорожнения мочевого пузыря (прием Креде и маневр Вальсальвы).

**Рекомендации EAU по неинвазивному консервативному лечению подчеркивают следующие факты.**

- Приоритетная цель лечения — защита верхних мочевых путей.
- Основной метод лечения больных с детрузорной гиперактивностью — антихолинергическая терапия (уровень доказательности 1, степень рекомендаций А).
- Мероприятия, направленные на реабилитацию состояния нижних мочевых путей, могут быть эффективны в отдельно взятых случаях.

- Катетер с презервативом или прокладки можно использовать у больных с недержанием мочи для их социальной адаптации.
- Любой метод ассистируемого опорожнения мочевого пузыря (надавливание на область мочевого пузыря, увеличение внутрибрюшного давления) следует использовать с особой осторожностью (степень рекомендаций А).

**Рекомендации EAU по катетеризации.**

- Периодическая катетеризация — стандартный метод лечения больных с нарушением опорожнения мочевого пузыря (уровень доказательности 2, степень рекомендаций А).
- Следует подробно проинформировать больных о технике и опасностях периодической катетеризации.
- Методом выбора служит асептическая периодическая катетеризация (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).
- Рекомендовано использование катетеров диаметром 12–14 Fr (степень рекомендаций В).
- Рекомендуемая частота периодической катетеризации составляет 4–6 раз в день (степень рекомендаций В).
- Объем мочевого пузыря должен составлять менее 400 мл (степень рекомендаций В).
- Постоянное дренирование мочевого пузыря трансуретральным катетером или надлобковым дренажем нужно осуществлять исключительно по показаниям и под тщательным контролем; также следует чаще менять катетер. Предпочтительно использование силиконовых катетеров; их нужно заменять каждые 2–4 нед, в то время как латексные катетеры — каждые 1–2 нед (степень рекомендаций А).

сновным методом лечения нейрогенных дисфункций мочеиспускания служит медикаментозный (см. раздел «Лечение нарушений мочеиспускания»).

В последнее время отмечают положительный эффект при использовании низкоинтенсивного лазерного облучения (гелий-неоновый лазер). Радиочастотная стимуляция мочевого пузыря при помощи наружного генератора, передающего высокочастотные импульсы на приемное устройство, вшиваемое под апоневроз прямых мышц живота, и на платиновые электроды, пришиваемые к пузырю, дает определенный, хотя и временный, эффект при синдроме задержки мочи, однако широкого распространения метод не получил из-за отсутствия аппаратуры. Более распространена уретральная и ректальная стимуляция шейки мочевого пузыря при синдроме недержания мочи. Нужно иметь в виду, что рассчитывать на успех от электростимуляции можно только в тех случаях, когда нет полной гибели иннервационных систем, особенно их интрамуральных элементов.

Предложены и применяются следующие операции, имеющие выраженную противосиндромную (симптоматическую) направленность.

- При синдроме задержки мочи — резекция или рассечение шейки мочевого пузыря на вскрытом пузыре либо резектоскопом трансуретрально, эндо-

уретральное рассечение наружного сфинктера и внепузырное рассечение шейки мочевого пузыря до слизистой оболочки.

- При синдроме недержания мочи и незаторможенном мочевом пузыре — хирургическое сближение седалищно-пещеристых мышц, сакральная и пудендальная невротомия, разрушающие спиртовые блокады этих нервов, периуретральные инъекции тефлона, имплантация искусственных сфинктеров; при незаторможенном мочевом пузыре — цистоллизис, длительное растяжение и охлаждение мочевого пузыря эндovesикально, блокада крестцовых и половых нервов лидокаином и т.д.
- При рефлекторном мочевом пузыре — паллиативно-отливное дренирование мочевого пузыря по Монро.

В качестве крайней меры при далеко зашедшей почечной недостаточности применяют постоянное отведение мочи через надлобковый свищ или пиелостому (при сморщенном мочевом пузыре). При неизлечимом недержании мочи используют отведение мочи в изолированный по Бриккеру сегмент тонкой кишки. Помимо этого, применяют илеовезикопексию (реиннервацию мочевого пузыря отрезком тонкой кишки), а также укрепление шейки мочевого пузыря по методу В.М. Державина и рассечение (резекцию) шейки в комплексе с реиннервацией, ремускуляризацией мочевого пузыря, илеоцистопластикой и др.

#### **Рекомендации EAU по минимально инвазивному лечению**

Инъекции ботулинического нейротоксина типа А (БТ-А) в детрузор служат наиболее эффективным минимально инвазивным методом лечения для уменьшения выраженности нейрогенной детрузорной гиперактивности (уровень доказательности 1, степень рекомендаций А).

- Сфинктеротомия — стандартный метод лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии (уровень доказательности 2, степень рекомендаций А).
- Инцизия шейки мочевого пузыря — эффективный метод лечения при фиброзе шейки мочевого пузыря (уровень доказательности 3, степень рекомендаций В).

#### **Рекомендации EAU по оперативному лечению**

- Детрузор.
  - ▶ Гиперактивность.
    - Миэктомия детрузора — приемлемый вариант лечения ГМП при неэффективности консервативного лечения. Она характеризуется умеренной инвазивностью и минимальной частотой побочных эффектов в послеоперационном периоде (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).
    - Сакральная радикотомия в сочетании со стимуляцией переднего крестцового корешка (sacral anterior root stimulation — SARS) при полных повреждениях и сакральная нейромодуляция при неполных повреждениях — эффективные методы лечения в отношении некоторых категорий больных (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).

- Аугментация мочевого пузыря — приемлемый вариант лечения для уменьшения давления детрузора при неэффективности других, менее инвазивных процедур. При большой толщине или фибротических изменениях стенки мочевого пузыря может потребоваться замещение мочевого пузыря (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).
- ▶ Гипоактивность.
  - SARS в сочетании с радикотомией и сакральная нейромодуляция эффективны в отношении некоторых категорий пациентов (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).
  - Восстановление функционального состояния мочевого пузыря путем его укрепления поперечнополосатыми мышцами на сегодняшний день все еще остается экспериментальной хирургической тактикой (уровень доказательности 4).
- Уретра.
  - ▶ Гиперактивность (детрузорно-сфинктерная диссинергия): минимально инвазивные манипуляции.
  - ▶ Гипоактивность.
    - Установка уретрального слинга — основной метод лечения (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).
    - Весьма эффективна установка искусственного сфинктера мочевого пузыря (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В).
    - Укрепление путем перемещения тонкой мышцы (*m. gracilis*) на сегодняшний день еще остается экспериментальной хирургической тактикой (уровень доказательности 4).

Однако ни медикаментозное лечение и стимуляция, ни симптоматические операции не дают удовлетворительных стойких результатов. По этой причине в течение последних 20 лет специалисты предпринимают настойчивые попытки разработки методов лечения, основанных на патогенетических принципах восстановления иннервации мочевого пузыря. Разнообразие форм нейрогенных дисфункций не позволяет успешно решать все вопросы патогенетической терапии с помощью одного метода. Весь комплекс патогенетической терапии необходимо применять как можно раньше, до того как разовьются вторичные осложнения в других органах и системах, а также дегенерация местных нервно-мышечных структур.

#### **Рекомендации EAU по динамическому наблюдению**

- Диагностика инфекций мочевыводящих путей (при помощи диагностической скрининг-системы «dipstick»).
- Общий анализ мочи не реже 1 раза в 2 мес.
- 1 раз в полгода — ультразвуковая оценка состояния верхних мочевых путей, определение формы мочевого пузыря и объема остаточной мочи.
- Ежегодно — физикальное обследование, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

- Детальный специализированный диагностический поиск каждые 1–2 года и чаще при наличии соответствующих факторов риска. Характер и объем диагностических мероприятий могут варьировать (в зависимости от особенностей конкретного клинического случая), однако обязательно следует проводить видеоуродинамическое исследование в условиях специализированного нейроурологического центра.
- Кратность всех вышеуказанных мероприятий диагностического поиска должна быть увеличена, если того требуют неврологические заболевания или состояние больного с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей.

## **Ботулинический нейротоксин типа а в лечении нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей**

Особого внимания заслуживает методика использования в лечении нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей БТ-А.

Механизм действия БТ-А заключается в блокаде высвобождения ацетилхолина при связывании легкой цепи токсина с белками-переносчиками (SNAP 25, синаптобrevин, синтаксин и др.), осуществляющими транспорт везикул ацетилхолина к пресинаптической мембране. Фармакологическим эффектом этого процесса становятся хемоденервация и расслабление мышцы. Кроме этого, есть данные о том, что БТ-А снижает афферентную импульсацию от мышечных ветретен, тем самым непосредственно подавляя нервную активность, приводящую к спастичности. Клинически такой механизм действия препарата приводит к локальному расслаблению мышечных волокон в зоне введения.

В настоящее время БТ-А открыл новые возможности лечения неврологических больных с нарушением акта мочеиспускания. Это касается больных с нарушением как функции опорожнения, так и функции накопления мочевого пузыря.

При нарушении функции опорожнения мочевого пузыря в виде детрузорно-сфинктерной диссинергии или отсутствия сократительной активности детрузора в сочетании со спастическим состоянием поперечнополосатого сфинктера уретры (или без него) БТ-А вводят в этот сфинктер. Обычно 100 ЕД БТ-А вводят трансперинеально при помощи электромиографических игл, которые позволяют определить точное положение кончика иглы в области сфинктера по характерному звуку динамика электромиографа. Также препарат вводят во время уретроскопии с применением специальных игл. После введения БТ-А в поперечнополосатый сфинктер уретры происходит снижение внутриуретрального сопротивления, что улучшает параметры уродинамики нижних мочевыводящих путей с точки зрения опорожнения мочевого пузыря. Как правило, терапевтический эффект сохраняется на протяжении нескольких месяцев, после чего необходимо повторить процедуру. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, описанная терапевтическая тактика характеризуется высокой эффективностью и низкой частотой побочных эффектов.

Опыт введения БТ-А в поперечнополосатый сфинктер уретры привел к заключению, что с точки зрения достижения оптимального положительного эффекта лечения и удобства введения мужчинам целесообразно вводить БТ-А трансуретрально, а женщинам — трансперинеально (парауретрально). Длительность положительного эффекта при введении 100 ЕД БТ-А в поперечнополосатый сфинктер уретры в среднем составляет 6 мес. К сожалению, в настоящее время урологи не располагают критериями, позволяющими прогнозировать положительный эффект при введении БТ-А в поперечнополосатый сфинктер уретры. Иногда при повторных инъекциях не удается воспроизвести полученный при предыдущих введениях положительный результат лечения, несмотря на соблюдение стандартных приемов манипуляции и использование той же дозы препарата. Возможно, это связано с техническими особенностями процедуры введения БТ-А. Также не исключено, что для достижения значимых результатов лечения, в том числе и с точки зрения длительности, необходимо использовать более высокие дозы БТ-А, и это открывает новые возможности для научных исследований.

Оценивая возможность применения внутридетрузорных инъекций БТ-А при нарушении функции накопления мочи в мочевом пузыре у неврологических больных, необходимо отметить, что данный метод прошел ряд клинических исследований, но еще официально не рекомендован для лечения больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, рефрактерной к лечению холинолитиками. Тем не менее в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований была подтверждена эффективность БТ-А в лечении пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Опыт применения инъекций БТ-А позволил прийти к заключению, что внутридетрузорные инъекции 200–300 ЕД БТ-А — высокоэффективный метод лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности, приводящий к значительному улучшению качества жизни больных. При этом инъекции БТ-А в детрузор не приводят к восстановлению утраченного контроля над накопительной способностью мочевого пузыря, они служат методом симптоматического лечения ургентного и учащенного мочеиспускания. Единственный клинически значимый побочный эффект внутридетрузорного введения БТ-А — снижение сократительной активности детрузора в виде появления остаточной мочи или острой задержки мочеиспускания. Данное осложнение носит временный характер. Также установлено, что эффективность лечения сохраняется и при повторных инъекциях. Согласно результатам гистологических исследований, инъекционное введение ботулотоксина не вызывает каких-либо ультраструктурных изменений в детрузоре.

Таким образом, введение БТ-А в поперечнополосатый сфинктер уретры обеспечивает улучшение функции опорожнения мочевого пузыря и может быть использовано в лечении неврологических больных с детрузорно-сфинктерной диссинергией и нарушением сократительной способности детрузора. Инъекции БТ-А в детрузор в настоящее время служат наиболее эффективным минимально инвазивным методом лечения, снижающим выраженность нейрогенной детрузорной гиперактивности.

## Лечение нарушений мочеиспускания

Лечение дисфункций мочевого пузыря продолжает оставаться сложной и во многом еще не решенной задачей. Болезнь затрагивает сложнейшие механизмы взаимоотношений детрузорно-сфинктерных систем, нарушает все три функции пузыря — накопление, удержание и изгнание мочи. До недавнего времени даже не ставили задачу выработать схему лечения, основанную на патогенетических принципах и подходах. Можно выделить три основных направления симптоматического лечения: медикаментозное, электростимуляция и паллиативно-симптоматические операции. Однако основным видом лечения урологических нарушений у больных с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря служит использование фармакологических средств. Это лечение зависит от нарушений уродинамики нижних мочевых путей, приводящих к затруднениям накопления мочи в мочевом пузыре или его опорожнения.

Фармакотерапия — один из самых распространенных методов лечения ГМП. Согласно рекомендациям, она служит методом выбора, затем следуют поведенческая терапия, физиотерапия и остальные виды лечения.

Медикаментозный метод вызывает интерес прежде всего благодаря своей доступности, возможности длительного применения и индивидуального подбора дозы и режима терапии.

Патогенетическая фармакотерапия должна быть ориентирована на миогенный и нейрогенный механизмы развития ГМП.

Преимущество медикаментозной терапии заключается в том, что не требует от пациента значительных усилий, поэтому она привлекательна для многих больных. Фармакотерапия дает эффект быстро, причем не требует поведенческих навыков, занимает у врача меньше времени, а у пациента требует меньшей степени участия.

Подбор правильной медикаментозной терапии зависит от показателей уродинамики и тщательного изучения развития заболевания. По мнению некоторых ученых, успеха можно ожидать только после восстановления функций мочеиспускательного канала и нормализации мочеиспускания на фоне правильной этиотропной терапии. На сегодняшний день не существует методов лечения, обеспечивающих надежное избавление от симптомов поллакиурии, недержания мочи на фоне колебаний уретрального давления, однако можно объяснить терапевтическую направленность в лечении данных больных, заключающуюся в применении препаратов, обеспечивающих коррекцию максимального уретрального давления и в то же время не повышающих давление в уретре.

Изучение распределения рецепторов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и нейроструктур соматической иннервации в функционально активных зонах нижних мочевых путей позволило установить возможность лечебного воздействия фармакологическими средствами на их функции. Медикаментозное лечение заключается в назначении ле-

карственных препаратов, действие которых должно быть направлено на повышение или снижение тонуса и сократительной способности детрузора либо на увеличение или уменьшение шеечно-уретрального сопротивления.

ICS выделило четыре основных вида функциональных расстройств нижних мочевых путей, представленных в табл. 6-8.

**Таблица 6-8. Основные виды функциональных расстройств нижних мочевых путей (Bates P., Bradley W., Melchior H. et al., 1981)**

Фаза	Дисфункция	Симптомы
Накопление мочи	1. Повышенный тонус детрузора 2. Недостаточность замыкательного аппарата	Ургентное недержание мочи. Стрессовое недержание мочи
Опорожнение мочевого пузыря	1. Снижение сократительной способности детрузора 2. Повышенный тонус замыкательного аппарата	Болезненное мочеиспускание, наличие остаточной мочи. Болезненное мочеиспускание, наличие остаточной мочи

Основные принципы фармакологического лечения расстройств мочеиспускания направлены на улучшение функционирования нижних мочевых путей (табл. 6-9). В фазе накопления необходимо снизить активность детрузора и стимулировать замыкательный аппарат, а в фазе опорожнения — стимулировать сократительную способность детрузора и уменьшить уретральное сопротивление.

**Таблица 6-9. Влияние адreno- и холинотропных средств на детрузор и замыкательный аппарат нижних мочевых путей (по Williams D., Chisholm G., 1976)**

Фармакологические средства	Действие на детрузор	Действие на замыкательный аппарат нижних мочевых путей
$\alpha$ -Адреномиметики	Сокращение	Сокращение
$\beta$ -Адреномиметики	Расслабление	Слабое расслабление
Холиномиметики	Сокращение	Сокращение
$\alpha$ -Адреноблокаторы	Снижение сокращения	Расслабление
$\beta$ -Адреноблокаторы	Снижение расслабления	Слабое сокращение
Холиноблокаторы	Расслабление	Слабое сокращение
Антихолинэстеразные средства	Сокращение	Слабое сокращение

Известно, что  $\alpha$ -адреноблокаторы устраняют гипертонус гладкой мускулатуры стромы предстательной железы, занимающей до 60% объема гиперплазированной простаты, что позволяет нивелировать динамический компонент инфравезикальной обструкции. С другой стороны, доказанное в экспериментах улучшение кровоснабжения мочевого пузыря, происходящее на фоне лечения  $\alpha$ -адреноблокаторами, приводит к улучшению биоэнергетики детрузора и восстановлению его сократительной способности. У пациентов с ДГПЖ на фоне лечения  $\alpha_1$ -адреноблокаторами в среднем на 35–50% улучшаются уродинамические показатели: максимальная объемная скорость мочеиспускания возрастает на 30–47%, а количество остаточной мочи сокращается в среднем на 50%.



## Методы лечения гиперактивного мочевого пузыря

Методы лечения ГМП таковы:

- медикаментозное лечение;
- немедикаментозная терапия:
  - ▶ тренировка мышц тазового дна;
  - ▶ упражнения для тазовых мышц с использованием метода биологической обратной связи;
  - ▶ электрическая стимуляция;
  - ▶ хирургическое лечение.

Тренировка мочевого пузыря заключается в соблюдении больным заранее установленного и согласованного с врачом плана мочеиспусканий, т.е. пациент должен мочиться через определенные промежутки времени. Программа тренировки мочевого пузыря направлена на прогрессивное повышение интервала между мочеиспусканиями. Эффективность такого вида лечения составляет 12–90%.

**Упражнения для тазовых мышц с применением метода биологической обратной связи.** Основа клинического использования упражнений для тазовых мышц у больных с ГМП — наличие анально-детрузорного и уретрально-детрузорного рефлексов (рефлекторное торможение сократительной активности детрузора при произвольных сокращениях наружных анального и уретрального сфинктеров). Рекомендуют выполнять 30–50 сокращений в день длительностью от 1 до 15–20 с. Задача метода биологической обратной связи — приобретение пациентом умения сокращать специфические мышечные группы под самостоятельным контролем.

Недостатки поведенческой терапии. Существует мало данных о продолжительности положительной динамики, а также о том, как долго пациенты способны придерживаться условий терапии. Лечение по методу поведенческих реакций ограничивается тем, что оно зависит от активного участия в нем пациента, желающего лечиться, т.е. ценность данного метода может быть ограничена у пациентов, имеющих психические дефекты, а также у тех, кто имеет небольшую мотивацию к лечению. Эффективность данного метода лечения составляет от 12,6 до 68,4% (в среднем 20–25%). Частота эпизодов ургентного недержания мочи при данном виде терапии уменьшается на 60–80%.

**Электрическая стимуляция:**

- уретрального и анального сфинктеров;
- мышц тазового дна;
- волокон n. pudendus и n. tibialis;
- корешков сакрального отдела спинного мозга.

Стимуляция афферентных нервных волокон способствует увеличению емкости мочевого пузыря, так как снижает его чувствительность. Эффективность данной терапии в среднем составляет 75–83%. Длительность лечения должна

быть не менее 3 мес. Побочные реакции (редкие) включают болевые ощущения и дискомфорт в области воздействия.

**Хирургическое лечение:**

- сближение седалищно-пещеристых мышц;
- сакральная и пудендальная невротомия;
- разрушающие спиртовые блокады;
- цистолитизис;
- длительное растяжение или охлаждение мочевого пузыря (эндовезикально);
- блокада крестцовых и половых нервов лидокаином;
- отведение мочи через надлобковый свищ или пиелостому;
- миэктомия;
- кишечная пластика.

Согласно общепринятым рекомендациям, методом выбора служит фармакотерапия, затем следуют поведенческая терапия, физиотерапия и остальные виды лечения.

**Фармакотерапия**

Фармакотерапия — один из самых распространенных методов лечения ГМП. Медикаментозную терапию применяют в качестве первичного метода для всех пациентов с ГМП. Метод вызывает интерес прежде всего благодаря доступности, возможности длительного применения и индивидуального подбора дозы и режима терапии.

Патогенетическая фармакотерапия должна быть ориентирована на миогенный и нейрогенный механизмы развития ГМП. Ее цель — устранение ведущих симптомов, что непосредственно связано с улучшением уродинамических показателей: снижением активности детрузора, увеличением функциональной емкости мочевого пузыря. Мишени фармакотерапии можно условно разделить на центральные и периферические. К центральным относятся зоны контроля мочеиспускания в спинном и головном мозге, а к периферическим — мочевой пузырь, уретра, предстательная железа, периферические нервы и ганглии.

Требования к препаратам для фармакологической коррекции: селективность действия на мочевой пузырь, хорошая переносимость, возможность длительной терапии, эффективное воздействие на основные симптомы.

Связь гиперактивности детрузора с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы доказана и объясняет лечебный эффект применения блокаторов периферических мускариновых холинорецепторов. На их фоне влияние парасимпатического звена ослабевает, а симпатического — возрастает, вследствие чего снижается внутривезикулярное давление, снижаются или подавляются некоординированные сокращения детрузора, увеличивается эффективная емкость мочевого пузыря и улучшается адаптационная функция детрузора.

В настоящий момент наиболее часто при лечении ГМП применяют препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. Дока-

зано, что опосредованная ацетилхолином стимуляция М-холинорецепторов детрузора играет ведущую роль как при нормальных, так и при «нестабильных» его сокращениях. Большинство из этих препаратов вызывает неизбежные нежелательные явления, что обуславливает необходимость поддержания баланса между их преимуществами и недостатками. Антимускариновое действие обычно вызывает сухость во рту, запоры, трудности аккомодации, сонливость. Препараты нельзя назначать больным с сильно нарушенным оттоком мочи из мочевого пузыря (обструктивной уропатией), обструкцией кишечника, язвенным колитом, глаукомой и миастенией. На фоне приема этих лекарственных средств у пациентов развивается замедленная реакция, им нужно проявлять осторожность при вождении автомобиля или работе с опасными механизмами.

В нормальном мочевом пузыре сцепление между пучками мышечных волокон гарантирует, что возникновение диффузной активности не приведет к повышению давления в мочевом пузыре. В ГМП эти связи усилены, что приводит к возникновению волны диффузного возбуждения, императивному позыву и неконтролируемым сокращениям детрузора. Эта гипотеза объясняет эффективность антимускариновых препаратов при ургентном недержании мочи. Если часть ганглиев возбуждается непосредственно сенсорными нервами, то подавление этого эффекта должно привести к устранению как императивных позывов, так и нестабильных сокращений.

Одним из самых известных антихолинергических препаратов служит атропин, оказывающий выраженное системное действие. И хотя некоторые пилотные исследования показали достоверную эффективность и безопасность его внутрипузырного применения при гиперрефлексии, самым распространенным методом введения сейчас служит электрофорез. Отсутствие селективности действия препарата, вне всякого сомнения, становится негативным фактором, так как определяет низкую эффективность его терапевтических доз в отношении симптомов гиперактивности. Препарат в настоящий момент представляет больше исторический интерес, его практически не назначают при гиперактивности детрузора.

Ранее «золотым стандартом» в лечении ГМП считали оксибутинин (дриптан\*), обладающий антимускариновым, антиспазматическим и местным анестезирующим действиями, хотя не все из вышеперечисленных свойств реализуются при терапевтических дозах. Необходим индивидуальный подбор дозы, и пациентов предупреждают, что это займет определенный период времени, в течение которого необходимо посещать врача. Оптимальной считают дозу, дающую нужный эффект при минимальных побочных эффектах. Дозы для приема внутрь составляют от 2,5 мг однократно до 5 мг 4 раза в день. Стандартная стартовая доза для взрослых составляет 5 мг 2–3 раза в день. У пожилых пациентов рациональная стартовая доза составляет 2,5 мг 2–3 раза в день. Доза должна оставаться неизменной в течение 7 дней, до корректировки (уменьшения или увеличения) в зависимости от выраженности клинического эффекта.

При использовании оксибутинина в обычной дозе 5 мг 3 раза в день побочные эффекты, обусловленные холинолитической активностью (сухость во рту, сонливость, тахикардия, торможение перистальтики), возникают более чем у половины больных и вынуждают их прекратить прием препарата. С целью уменьшения выраженности побочных эффектов дозу оксибутинина снижают до 2,5 мг 3 раза в день. Несмотря на достаточную эффективность, оксибутинин обладает рядом особенностей, заставляющих врачей отказываться от его применения. Это прежде всего отсутствие селективности в отношении мочевого пузыря, что обуславливает плохую переносимость, необходимость титрования дозы, а также наличие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и расстройства когнитивной функции.

Толтеродин (детрузитол<sup>®</sup>) — первый препарат, целенаправленно синтезированный для лечения пациентов с ГМП, проявляющимся учащенными императивными позывами на мочеиспускание, императивным недержанием мочи. Данный препарат разработан с использованием комплексного подхода к достижению селективности в отношении мочевого пузыря. Это лекарственное средство с антимускариновым действием, оказывающее на мочевой пузырь такое же влияние, как и оксибутинин, но обладающее незначительным влиянием на мускариновые рецепторы слюнных желез. Помимо этого, препарат обладает свойствами блокаторов кальциевых каналов. Результаты свидетельствуют о том, что детрузитол<sup>®</sup> переносится лучше, обеспечивает большую комплаентность (приверженность лечению) пациентов по сравнению с оксибутинином (табл. 6-10).

Детрузитол<sup>®</sup> — мощный конкурентный антагонист M2- и M3-мускариновых рецепторов, локализованных в мочевом пузыре и слюнных железах. Он блокирует кальциевые каналы и таким образом оказывает двойное действие на мочевой пузырь. За счет такого двойного действия толтеролина и избирательности к специфическому (M2) подтипу мускариновых рецепторов селективность толтеролина выше (он больше действует на мочевой пузырь, чем на слюнные железы, это показано в исследованиях *in vivo*), что, по-видимому, и обуславливает его лучшую переносимость и приемлемость в сравнении с оксибутинином. Новая форма толтеролина (детрузитола<sup>®</sup>) — капсулы пролонгированного действия по 4 мг, используемые 1 раз в день (за исключением больных с выраженными нарушениями функций печени и почек — в этом случае применяют капсулы по 2 мг 1 раз в день).

**Таблица 6-10. Сравнительная аффинность к M-холинорецепторам (*in vitro*) толтеролина и оксибутинина**

Подтип рецептора	Толтеродин	Оксибутинин
M1	3,0	2,4
M2	3,8	6,7
M3	3,4	0,67
M4	5,0	2,0
M5	3,4	11,0

Один из препаратов, часто применяемых для лечения ГМП, — М-холиноблокатор солифенацин (везикар®), специфический конкурентный ингибитор мускариновых рецепторов. Селективность солифенацина по отношению к мочевому пузырю значительно выше в сравнении с толтероидом и оксибутинином, что обуславливает возможность его длительного применения при минимальном количестве побочных эффектов (табл. 6-11). Эффективность препарата в дозах 5 и 10 мг была изучена и доказана в большом количестве клинических исследований у больных с синдромом ГМП: было отмечено статистически значимое снижение количества мочеиспусканий (включая ночные), эпизодов ургентности, увеличение среднего объема мочеиспусканий. Эффект проявляется уже в течение первой недели лечения, достигая максимальной величины через 4 нед. Эффективность препарата сохраняется при длительном применении (по меньшей мере, 12 мес). Высокая селективность в отношении мочевого пузыря в сочетании с удобством приема (1 раз/сут) и высокой безопасностью — важные свойства солифенацина, существенно повышающие приверженность к лечению со стороны пациентов. Также важным аспектом выбора м-холиноблокатора для данной категории больных служит его влияние на когнитивные функции. С учетом этого препаратами выбора можно считать солифенацин и тропсия хлорид.

Еще один М-холиноблокатор, используемый в лечении ГМП, — тропсия хлорид (спазмекс®). Это парасимпатолитик с периферическим, атропиноподобным действием, а также ганглионарным миотропным действием, подобным таковому у папаверина. Препарат является конкурентным антагонистом ацетилхолина на рецепторах постсинаптических мембран. При этом блокируется мускариновое действие ацетилхолина и ингибируется ответ, вызванный постганглионарной парасимпатической активацией блуждающего нерва. Спазмекс® снижает тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря, оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру детрузора как за счет антихолинергического эффекта, так и вследствие прямого миотропного антиспастического влияния. Дозу подбирают индивидуально: от 30 до 90 мг/сут. Концентрация тропсия хлорида при однократном приеме от 20 до 60 мг пропорциональна принятой дозе.

**Таблица 6-11. Сравнительная селективность различных м-холиноблокаторов по отношению к мочевому пузырю (Ohtake A. et al., 2004)**

Антимускариновые препараты	ID30 (95% доверительный интервал)		Селективность по отношению к мочевому пузырю
	Повышение внутрипузырного давления	Секреция слюны	
Солифенацин	0,023 (0,010–0,039)	0,15 (0,11–0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008–0,014)	0,024 (0,016–0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015–0,045)	0,030 (0,024–0,038)	1,1

В настоящее время становится интересным использование в лечении ГМП  $\beta$ -адреномиметиков, что продиктовано наличием побочных эффектов М-холиноблокаторов. Недавними исследованиями была обнаружена роль уротелия в развитии дисфункции мочевого пузыря. Стало известно, что стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов уротелия приводит к выделению оксида азота (NO), который, в свою очередь, способен регулировать активность афферентных нервов.  $\beta$ -Адреномиметики могут индуцировать выделение из уротелия ингибитора, обладающего способностью подавлять сокращения гладкой мускулатуры. Таким препаратом является мирабегрон<sup>0</sup>, появление которого на российском фармацевтическом рынке — дело уже недалекого будущего.

Другая группа лекарственных средств, применяемых в лечении нарушений мочеиспускания (в том числе ГМП), —  $\alpha$ -адреноблокаторы, влияющие на снижение или устранение функциональной инфравезикальной обструкции.  $\alpha$ -Адреноблокаторы снижают тонус внутреннего сфинктера, оказывают благотворное действие на функции детрузора непосредственно и через сосудистый компонент, расширяя кровеносные сосуды и улучшая кровообращение в стенке мочевого пузыря.

Наиболее известные  $\alpha$ -адреноблокаторы, применяемые в урологической практике, — тамсулозин, теразозин, доксазозин, альфузозин. Наибольшей уроселективностью среди остальных  $\alpha$ -адреноблокаторов обладает тамсулозин, характеризующийся суперселективным действием на  $\alpha_{1A}$ -подтип адренорецепторов. Данный факт определяет отличительную особенность данного препарата — отсутствие необходимости титрования дозы препарата. Очевидно, блокирующее действие на  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы предстательной железы и  $\alpha$ -адренорецепторы мочевого пузыря (и/или иннервирующих его структур, по предварительным результатам исследований с мРНК, которые требуют дальнейшего подтверждения) способствует уменьшению выраженности как симптомов наполнения, так и симптомов опорожнения. Существуют данные о том, что  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторы, которые находятся в кровеносных сосудах, вызывают сокращение гладкомышечной ткани в них и участвуют в регуляции артериального давления, что особенно важно учитывать при лечении пациентов пожилого возраста. Подтип-неселективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы не только уменьшают выраженность СНМП, но и блокируют  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторы сосудов, что вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления. Именно поэтому терапию подтип-неселективными  $\alpha$ -адреноблокаторами необходимо начинать с маленькой дозы, постепенно титруя ее до достижения эффективной терапевтической дозы.

Тамсулозин (омник<sup>®</sup>, омник окас<sup>®</sup>) — специфический блокатор  $\alpha_1$ -адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Гипотетически существуют и другие точки приложения тамсулозина. Возможно, улучшение наполнения мочевого пузыря происходит в результате блокады  $\alpha_{1D}$ -адренорецепторов детрузора и/или спинного мозга, что приводит к уменьшению гиперактивности детру-

зора и улучшает функционирование мочевого пузыря в фазе наполнения. Кроме того, возможно, тамсулозин блокирует пресинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы в холинергических нервных окончаниях в мочевом пузыре и/или на уровне периферических ганглиев, что приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель и подавлению непроизвольных сокращений детрузора. Антагонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов тамсулозин — высокоселективный препарат, который действует преимущественно на  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы, в меньшей степени на  $\alpha_{1D}$ -адренорецепторы и практически не влияет на  $\alpha_{1B}$ -рецепторы. Тамсулозин избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре шейки мочевого пузыря, уретры, а также  $\alpha_{1D}$ -адренорецепторы, преимущественно находящиеся в теле мочевого пузыря. Это приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, уретры и улучшению функций детрузора. За счет этого уменьшаются симптомы функциональной инфравезикальной обструкции. Способность тамсулозина воздействовать на  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы в 20 раз превосходит его способность взаимодействовать с  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторами, расположенными в гладких мышцах сосудов. Благодаря такой высокой селективности препарат не вызывает какого-либо клинически значимого снижения артериального давления как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у больных с нормальным исходным артериальным давлением. Тамсулозин не подвергается эффекту «первого прохождения» и медленно трансформируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов, сохраняющих высокую селективность к  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторам. Большая часть активного вещества присутствует в крови в неизмененном виде. Эти особенности позволяют выделять его среди остальных препаратов этой группы и рекомендовать для использования в комплексном лечении.

Таким образом, это лекарственное средство обладает улучшенным профилем безопасности в отношении побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Учитывая указанную положительную особенность тамсулозина, в случае необходимости назначения  $\alpha_1$ -адреноблокатора этот препарат можно рекомендовать даже больным со склонностью к артериальной гипотензии. Тамсулозин почти полностью всасывается в кишечнике и обладает практически 100% биодоступностью. Дозировка не требует титрования и индивидуального подбора, как у остальных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, и может быть полной терапевтической дозой с самого начала лечения, составляя 0,4 мг (1 капсула) 1 раз/сут после завтрака. Это позволяет обеспечить быстрое начало действия и уменьшение выраженности симптомов по сравнению с неселективными  $\alpha_1$ -адреноблокаторами, дозу которых нужно постепенно увеличивать.

Частота нарушения эякуляции при назначении антагонистов  $\alpha_1$ -адренорецепторов мала, но существует мнение, что при использовании тамсулозина частота нарушения эякуляции (ретроградная эякуляция) может возрастать по сравнению с другими  $\alpha_1$ -адреноблокаторами.

Среди дженериков тамсулозина используют сонизин\*, тулозин\*, тамсулон-ФС\*, таниз-К\*, фокусин\*; дженерики доксазозина — артезин\*, зоксон\*, камирен\*; теразозина — корнам\*. Однако дженерики могут уступать оригинальному препарату в отношении как биодоступности, так и терапевтической эффективности, а также не проходят весь спектр доклинических, клинических и постклинических исследований, которые проходит оригинальный препарат.

Благоприятное влияние  $\alpha$ -адреноблокаторов на детрузор может быть обусловлено их сосудорасширяющим действием, улучшающим функции мышц мочевого пузыря.

Другая группа препаратов, применяемых в лечении ГМП, — антагонисты ионов кальция, а также препараты, открывающие калиевые каналы.

Из групп лекарственных средств, действующих на каналы мембран, особое внимание привлекают антагонисты ионов кальция и активаторы калиевых каналов, механизм действия которых основан на ингибировании сокращений или расслаблении миоцитов за счет гиперполяции клеточных мембран. Антагонисты кальция (нифедипин) увеличивают объем мочевого пузыря, уменьшают сократительную активность миоцитов детрузора. Недельный курс лечения нифедипином дает положительный эффект, что предоставляет возможность его применения в лечении нейрогенной гиперактивности. Антагонисты кальция тормозят тоническую фазу сокращения детрузора, что является причиной недостаточной эффективности. Побочные эффекты (артериальная гипотензия, боли в эпигастральной области, тошнота, сухость во рту, появление желудочковых аритмий) и недостаточная эффективность ограничивают использование препаратов этой группы.

Лекарственные средства, открывающие калиевые каналы, снижают поступление кальция в клетку и приводят к мышечной релаксации. Блокаторы кальциевых каналов обладают специфической способностью тормозить проникновение ионов кальция в миофибриллы и этим понижать активность миофибриллярной (Са-активируемой) АТФазы. Торможение активности АТФазы приводит к уменьшению использования мышечными волокнами фосфатов и снижению поглощения кислорода. Это приводит к уменьшению сократительной активности детрузора. Типичные представители блокаторов Са-каналов — верапамил и нифедипин, которые могут уменьшать частоту и амплитуду непроизвольных сокращений детрузора, увеличивать емкость мочевого пузыря и снижать симптомы гиперактивности детрузора.

Следующая группа препаратов, используемых в лечении ГМП, — трициклические антидепрессанты. Амитриптилин тормозит обратный захват норадреналина, серотонина и дофамина. Помимо этого, он оказывает центральное и периферическое антихолинергическое действие и обладает тормозящим эффектом на центральную нервную систему, что выражается в седативных свойствах. До появления антихолинергических препаратов амитриптилин достаточно широко использовали при лечении гиперактивности детрузора. Трициклические антидепрессанты способствуют повышению емкости мочевого пузыря, сниже-



нию сократительной способности детрузора и повышению уретрального сопротивления. Применение трициклических антидепрессантов показало высокую эффективность при лечении энуреза как у детей, так и у взрослых. Однако побочные эффекты, такие как слабость, тремор, ортостатическая гипотензия, аритмия, замедление или исчезновение оргазма, осложняют назначение этих препаратов. Амитриптилин обладает кардиотоксическим действием, особенно при длительном применении, что необходимо учитывать при лечении функционального расстройства нижних мочевых путей, а также может вызывать ортостатическую гипотензию и желудочковую аритмию. Данный факт ограничивает применение препарата.

Еще одним антидепрессантом, используемым при лечении ГМП, служит тразодон (триттико<sup>®</sup>) — производное триазолопиридина, по химической структуре не относящееся к трициклическим, тетрациклическим или другим группам антидепрессантов. Препарат имеет широкий спектр действия: анксиолитическое, тимолептическое, миорелаксирующее и седативное. Тразодон незначительно влияет на обратный захват дофамина и норадреналина, в основном действуя на обратный захват серотонина. По степени эффективности этот препарат сопоставим с трициклическими антидепрессантами, значительно превосходя их в плане безопасности и меньшей выраженности побочного действия. Возможно, тразодон наиболее эффективен при никтурии. Его назначают по 60 мг 1 раз/сут (возможно увеличение дозы до 120 мг/сут в 2 приема).

Дулоксетин (симбалта<sup>®</sup>) — новый антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Дулоксетин обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома, что проявляется повышением порога болевой чувствительности при болевом синдроме невропатической этиологии. Препарат можно использовать при комбинированной форме недержания мочи. Лечебный эффект при стрессовом недержании мочи связан с улучшением сократительной способности уретры, поддержанием ее высокого тонуса во время фазы наполнения мочевого пузыря.

Другая группа лекарственных средств для коррекции императивных (ургентных) нарушений — аналоги вазопрессина [адиуретрин<sup>®</sup>, десмопрессин (минирин<sup>®</sup>)]. Это синтетические аналоги вазопрессина с выраженным антидиуретическим действием. По сравнению с вазопрессином обладают менее выраженным действием на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов. Применение аналогов вазопрессина способствует уменьшению мочеотделения, их можно использовать при лечении первичного ночного недержания мочи. При назначении необходим особый контроль над пациентами, нужна осторожность при нарушениях функций почек, сердечно-сосудистых заболеваниях, малой емкости мочевого пузыря.

Рядом авторов было высказано предположение о роли простагландинов в повышении активности детрузора, снижение их количества может помочь устранить гиперактивность мочевого пузыря. Предлагают использовать ингибитор синтеза простагландинов индометацин, оказавшийся эффективным при

расстройствах дневного мочеиспускания, что было подтверждено цистометрическими исследованиями.

У женщин в климактерическом периоде базой лечения нарушений мочеиспускания, включая императивные, служат эстрогены. В постменопаузе эффективность лечения увеличивается при назначении заместительной гормонотерапии. Исследованиями последних лет установлено, что заместительная гормонотерапия служит основой лечения при императивных нарушениях мочеиспускания у пациенток в различных фазах климактерического периода, а так называемые селективные модуляторы негормональных рецепторов мочеполового тракта подбирают индивидуально и рассматривают как адъювантную терапию.

Гормонозаместительное лечение урогенитальных расстройств можно осуществлять препаратами как с системным, так и с местным действием. К системной гормонозаместительной терапии относятся все препараты, содержащие 17- $\beta$ -эстрадиол, эстрадиола валерат или конъюгированные эстрогены. К местной гормонозаместительной терапии относят препараты, содержащие эстриол — слабый эстроген, обладающий тропностью в отношении структур урогенитального тракта.

Местную терапию в виде вагинального крема или суппозиториев с эстриолом (овестин®) можно использовать в следующих случаях:

- наличие изолированных урогенитальных расстройств;
- наличие абсолютных противопоказаний к системной терапии;
- неполное купирование при системной терапии симптомов атрофического вагинита и атрофических расстройств мочеиспускания (возможно сочетание системной и местной терапии);
- нежелание пациентки подвергаться системной заместительной гормонотерапии;
- при первом обращении к гинекологу-эндокринологу по поводу урогенитальных расстройств в возрасте старше 65 лет.

При выборе системной или местной заместительной гормонотерапии учитывают такие факторы:

- возраст пациентки;
- длительность постменопаузы;
- гистерэктомию с придатками (или без) в анамнезе;
- форму выпуска препарата;
- предполагаемую длительность воздействия при лечении урогенитальных расстройств в сочетании с климактерическим синдромом, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Известно, что  $\alpha$ -адренергический тормозящий эффект наиболее значим в спонтанной активности детрузора в первый день менструального цикла, т.е. при высоком содержании эстрогенов. Это выстраивается в ряд с клиническими наблюдениями, когда эстрогенотерапия приводит к облегчению симптомов ургентной инконтиненции у женщин. Среди пациенток с императивными сокращениями детрузора последние уменьшались после использования замес-

тительной эстрогенотерапии. Возможно, это связано с ингибирующей адренергической активностью.

В части случаев используют местное введение непосредственно в мочевой пузырь препаратов, обладающих нейротоксическим воздействием (таких как капсаицин<sup>o</sup>, БТ-А).

- Капсаицин<sup>o</sup> — экстракт из стручкового перца. Препарат со специфическим механизмом действия, которое заключается в обратимом блокировании ваннилоидных рецепторов афферентных С-волокон мочевого пузыря. Этот препарат в настоящее время используют главным образом у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью при отсутствии эффекта от традиционных лекарственных средств.
- Резинифератоксин $\emptyset$  (получен из растения *Euphorbia resinifera*) — агонист TRPV1, десенсибилизатор С-волокон афферентных нервов. По селективности он превосходит капсаицин<sup>o</sup> в тысячи раз, что обуславливает меньшее количество побочных эффектов данного препарата. Внутрипузырное введение резинифератоксина продемонстрировало различную эффективность. Резинифератоксин обладает способностью увеличивать объем мочевого пузыря у пациентов с ГМП, не вызывая ощущения жжения. Изучение применения этого лекарственного средства в лечении больных с ГМП и интерстициальным циститом продолжается в настоящее время.
- Особенности применения БТ-А описаны выше (см. «Рекомендации EAU по минимально инвазивному лечению»).

Наиболее редко применяемые препараты у данной категории больных — агонисты  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, бензодиазепины, простагландины E<sub>2</sub> и F<sub>2 $\alpha$</sub> , ингибиторы синтеза простагландинов.

Ввиду сложности иннервации и множественности уровней замыкания рефлекса на мочеиспускание подбор средств, соответствующих характеру поражения, крайне сложен. Эти препараты используют как по отдельности, так и в различных сочетаниях. Подбирать их лучше при уродинамическом контроле состояния нижних мочевых путей. Адекватное уродинамическое исследование служит основой выбора рациональной медикаментозной терапии при нарушениях мочеиспускания.

Традиционный метод лечения нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря — стимуляция сакрального нерва, снижающая сократительную активность детрузора, повышающая растяжимость детрузора и уменьшающая выраженность детрузорно-сфинктерной диссинергии. Однако для достижения клинического эффекта необходимо проводить электростимуляцию не менее 3 мес, что проблематично для неврологических больных, а побочные эффекты (болевые ощущения и дискомфорт в области воздействия) нередко вынуждают больных отказаться от этого метода.

Метод нейромодуляции заднего нерва бедренной кости для лечения нейрогенных нарушений мочеиспускания имеет свои преимущества при неэффективности других видов лечения.

При лечении больных с нестабильностью уретры используют следующие лекарственные средства:

- $\alpha$ -адреноблокаторы;
- М-холиноблокаторы;
- $\alpha$ -адреномиметики;
- $\beta$ -адреноблокаторы (их применение ограничено ввиду неселективности в отношении мочевых путей).

При лечении пациентов со сниженным тонусом и сниженной сократительной активностью детрузора в основном используют антихолинэстеразные препараты [неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид (калимин-60Н\*), ипидакрин (нейромидин\*)].

Неостигмина метилсульфат обратимо блокирует ацетилхолинэстеразу, что приводит к накоплению ацетилхолина у окончаний холинэргических нервов, усилению его действия на органы и ткани, восстановлению нервно-мышечной передачи. Оказывает преимущественное влияние на периферическую нервную систему, а также прямое холиномиметическое действие на холинорецепторы поперечнополосатой мускулатуры, вегетативных ганглиев и нейронов центральной нервной системы. В терапевтических дозах не оказывает центрального действия, так как плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат принимают внутрь по 15 мг 2–3 раза/сут, вводят подкожно и/или внутримышечно по 0,5–2 мг 1–2 раза/сут.

Пиридостигмина бромид (калимин-60Н\*) — антихолинэстеразное средство, менее активен, чем неостигмина метилсульфат, но действует более длительно. Калимин-60Н\* принимают внутрь по 0,06 г 1–3 раза/сут, вводят внутримышечно по 1–2 мл 0,5% раствора.

Ипидакрин [9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента(б)хинолина гидрохлорида моногидрат, нейромидин\*] — обратимый ингибитор холинэстеразы, стимулятор нервно-мышечной проводимости. Также имеет непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульсов в нервно-мышечном синапсе и центральной нервной системе вследствие блокады калиевых каналов возбудимой мембраны. Нейромидин\* усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Нейромидин\* принимают внутрь 1–3 раза в день. Разовая доза препарата 10–20 мг.

Неврологическим больным с клинической картиной нейрогенной детрузорной гиперактивности мочевого пузыря в амбулаторной практике можно назначить м-холиноблокатор (после обязательного выполнения УЗИ мочевого пузыря) при отсутствии остаточной мочи.  $\alpha_1$ -Адреноблокаторы можно использовать без предварительного специального обследования.

Пациентам с детрузорно-сфинктерной диссинергией для симптоматического лечения целесообразно назначать уроселективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, уменьшающие как обструктивную, так и ирритативную симптоматику. Больным с детрузорно-сфинктерной диссинергией и преобладанием ирритативных

симптомов следует назначать уроселективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы в сочетании с М-холиноблокаторами.

Сочетанное использование  $\alpha$ -адреноблокатора и М-холиноблокатора при лечении больных с гиперактивностью детрузора в сочетании с функциональной инфравезикальной обструкцией более эффективно, так как направлено одновременно на нивелирование самой детрузорной гиперактивности и устранение динамического компонента инфравезикальной обструкции, которая, в свою очередь, может быть и причиной, и фактором поддержания гиперактивности мочевого пузыря. Использование наиболее селективных препаратов обеих фармакологических групп имеет свои преимущества и помогает избежать нежелательных побочных реакций, которые возможны при использовании менее селективных средств.

### **Лечение стрессового недержания мочи**

Недержание мочи устраняют консервативными и оперативными методами. Неоперативные методы лечения показаны больным с легкой степенью недержания мочи при напряжении, ургентным недержанием мочи, обусловленным гиперактивностью детрузора или уретры, при сочетании стрессового и ургентного недержания мочи. Лечение недержания мочи при напряжении ведут по двум направлениям: первое — повышение тонуса замыкательного аппарата мочевого пузыря, тонуса детрузора, второе — торможение активности детрузора при ургентной и комбинированной формах недержания мочи.

Как было указано выше, возможно использование дулоксетина (симбалта\*) — антидепрессанта, ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. Лечебный эффект данного препарата при стрессовом недержании мочи связан с улучшением сократительной способности уретры, поддержанием высокого тонуса уретры во время фазы наполнения мочевого пузыря. Препарат назначают в однократной дозе 25 мг на ночь с последующим повышением ее каждый 3-й день на 25 мг до тех пор, пока пациенты не начинают удерживать мочу, либо до достижения дозы 150 мг.

Полагают, что в климактерическом периоде стрессовое и ургентное недержание мочи — последствие нарастающего эстрогенного дефицита. У женщин с недержанием мочи в климактерическом периоде назначение эстрогенов сопровождается достоверным увеличением внутриуретрального давления. Считают, что независимо от способа введения эстрогенов (приема внутрь, влагалищного, трансдермального, внутримышечного) эстрогенотерапия приводит к положительным результатам в лечении стрессового недержания мочи легкой степени у женщин в периоде менопаузы. До настоящего времени распространено мнение об урогенитальных расстройствах как о локальном заболевании, требующем местной терапии. Одним из наиболее часто встречающихся методов лечения было применение эстриола. Работами последних лет доказано, что урогенитальные расстройства встречаются вне связи с другими климактерическими рас-

стройствами лишь в 34,3% случаев. Эти данные указывают на необходимость выбора заместительной гормонотерапии с учетом иных климактерических расстройств (климактерический синдром, остеопороз, нарушение липидного спектра крови), экстрагенитальных и генитальных состояний, связанных с дефицитом эстрогенов.

Если урогенитальные расстройства развиваются у женщины в климактерическом периоде изолированно, вопрос можно решить в пользу локального применения эстрогенов. В случае сочетания симптомов урогенитальной атрофии с климактерическим синдромом, при необходимости проведения профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза вопрос должен быть решен в пользу системной заместительной гормонотерапии.

Как известно, эстрогены повышают количество  $\alpha$ -адренорецепторов в уретре в 2–3 раза. Это обуславливает положительный и более значимый эффект от сочетанного применения заместительной ГТ и  $\alpha$ -адреномиметиков. В ответ на стимуляцию  $\alpha$ -адренорецепторов гладкие мышцы уретры сокращаются, увеличивается уретральное сопротивление.

Проводя комплексную консервативную терапию недержания мочи при напряжении, необходимо в том числе увеличить физические нагрузки, нормализовать диету, поскольку масса тела у многих больных превышает норму приблизительно на 30%. Лечебная физкультура улучшает кровоснабжение органов малого таза, укрепляет мышечно-связочный аппарат, повышает компенсаторную функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, улучшает психический статус больных. Разработано несколько видов лечебной гимнастики для органов малого таза, при их выборе следует учитывать возраст, степень тренированности и сопутствующие заболевания. Физические упражнения проводят под контролем уродинамического исследования. Занятия лечебной физкультурой показаны 3 раза в неделю, начиная с 20 до 50 мин, продолжительность курса в среднем составляет 6 нед.

Ранее больные с легкой степенью недержания мочи пользовались пессариями различных конструкций. Необходимость извлечения их перед мочеиспусканием, а затем обратной установки причиняет значительные неудобства. Более того, описаны случаи образования пролежней при использовании пессария. Исключения составляют электронные пессарии, действие которых основано на механической компрессии мочеиспускательного канала.

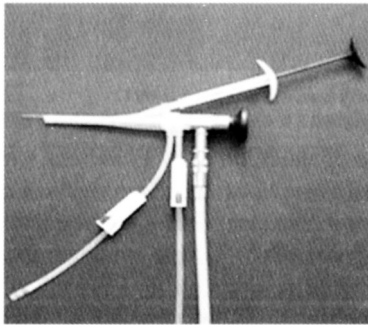
Удовлетворительные результаты получены после электростимуляции органов и тканей таза. При легкой степени недержания мочи эффективно иглокалывание.

С учетом положительного влияния препаратов для заместительной гормональной терапии на мочеполовой тракт возможно повышение эффективности лечения недержания мочи у женщин в климактерическом периоде при использовании следующих рекомендаций.

- Первоначально, не менее чем на 3–6 мес, назначение заместительной гормонотерапии.
- Рассмотрение на втором этапе необходимости и варианта оперативного лечения.
- Последующее пожизненное применение заместительной гормонотерапии.

К малоинвазивным хирургическим методам лечения недержания мочи при напряжении относится инъекционная терапия у женщин, у которых отсутствуют выраженное опущение стенок влагалища и мочевого пузыря, а также нейрогенные расстройства мочеиспускания. Для проведения инъекционной терапии используют различные субстанции: коллаген, тefлоновую пасту, гомогенизированный аутожир и др. Однако широкое применение инъекционной терапии в комплексном лечении больных с недержанием мочи при напряжении требует дальнейшего изучения.

Интересным представляется использование гидрогеля Bulkamid® (рис. 6-18).



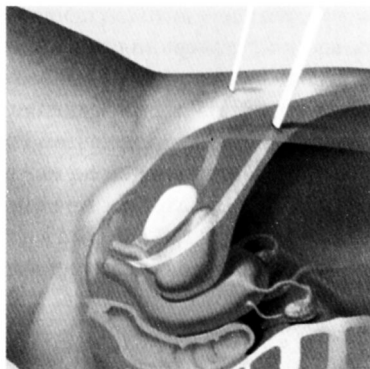
**Рис. 6-18. Система Bulkamid®.**

Гидрогель применяют в качестве наполнителя для создания уплотнений в области уретры для лечения недержания мочи у женщин, в котором основную роль играет стрессовая составляющая. Гидрогель Bulkamid® вводят в подслизистый слой проксимальной половины уретры. Применение гидрогеля Bulkamid® направлено на сужение уретры. Гидрогель Bulkamid® — не рассасывающийся инъекционный прозрачный гидрофильный. Состоит из 2,5% полиакриламида с поперечной межмолекулярной связью и 97,5% апирогенной воды. Биологически совместим с тканями организма, не разлагается, не мигрирует, неаллергенный, однородный, без мелких частиц.

Среди оперативных методов лечения недержания мочи при напряжении чаще всего используют модифицированные методики, предложенные Marchall Marchetti, Krantz, Burch. Из трансвагинальных операций при I и II типах недержания мочи при напряжении отдают предпочтение уретроцервикопексии, предложенной Raz, операции Pereuga и др. Широко применяют slingовые или петлевые операции. В качестве свободной петли в последнее время все чаще используют различные синтетические материалы, среди

которых хорошо зарекомендовали себя петли TVT (рис. 6-19), TVTO, а также TOT, IVS, SWING и др.

Техника выполнения и данные по эффективности TVT и TVTO (TOT) в настоящее время наиболее известны.



**Рис. 6-19. Схематичное изображение операции TVT.**

Одной из новых (по сравнению с TVT) методик служит slingовая система Monarc производства компании American medical system (AMS). Интересна мини-слинговая операция MiniArc. При внешнем сходстве сетки AMS in vitro с сетками других производителей in vivo выявлен ряд отличий, выделяющий сетку AMS на фоне аналогов.

По данным производителя, сравнительный анализ некоторых среднеуретральных синтетических слингов выявил следующее.

- В результате серии исследований было отмечено меньшее количество послеоперационных нарушений мочеиспускания по сравнению с TVT. Авторы предполагают, что возможная причина заключается в наличии антидеформационной «регулирующей» нити.
- По данным проведенного опроса специалистов, 76% опрошенных считают, что сетка AMS менее трудоемка в процессе регулировки степени натяжения, чем сетка TVT, а 90% признали наличие антидеформационной «регулирующей» нити полезным преимуществом при установке желаемой степени натяжения слинга.
- В результате ряда исследований было выявлено, что сетка Monarc вызвала меньше воспалительных реакций и продемонстрировала более выраженный рост коллагена по сравнению с другими типами сеток, и это потенциально снизило риск развития клинических осложнений, таких как инфекция и эрозия.
- Технические испытания подтвердили, что при приложении одинаковой нагрузки (0,25–1 кг) величина удлинения сетки TVT оказалась в 4 раза больше, чем у сетки AMS с патентованной антидеформационной нитью.



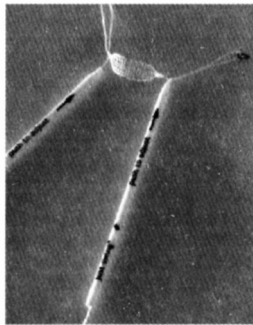
Интересными новыми методиками по коррекции стрессового недержания мочи изолированно, а также в сочетании с пролапсом гениталий, являются системы SWING: cysto-swing, recto-swing, swing-band, just-swing. Минимально инвазивной методикой служит операция Just-swing SVS (secured vaginal swing) производства THT bio-science group (рис. 6-20). По данным производителя и хирургов, пользующихся данной методикой, SVS дает следующие преимущества.

- Возможность регулировки во время установки.
- Точная регулировка натяжения.
- Снижение риска инфицирования.
- Инновационная система фиксации к obturatorной мембране без необходимости внешних разрезов.
- Идеальна для амбулаторной хирургии с использованием местной анестезии.
- Сетки от производителя системы SVS (THT bio-science group) на сегодняшний день являются самыми тонкими из всех предлагаемых на рынке.

Окончательные результаты любого хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин следует оценивать не ранее чем через 3 года после проведенной операции.

#### **Практические рекомендации к плану обследования и лечения некоторых групп пациентов с различными расстройствами мочеиспускания**

- В план обследования пациентов старше 49 лет, готовящихся к оперативному вмешательству, целесообразно включать осмотр урологом вне зависимости от выраженности жалоб на расстройства мочеиспускания.
- Всем пациентам старше 49 лет при подготовке к операции целесообразно выполнение урофлоуметрии (минимум 2 раза при разном наполнении мочевого пузыря).
- Применение  $\alpha 1$ -адреноблокаторов в пред- и послеоперационном периоде эффективно для профилактики послеоперационной ишурии.
- Применение  $\alpha 1$ -адреноблокаторов для профилактики послеоперационной острой задержки мочеиспускания позволяет уменьшить расход денежных средств на лечение больных.



**Рис. 6-20. Мини-слинг Just-swing SVS (secured vaginal sling).**

## Подход к обследованию и лечению больных с миомой матки и генитальным эндометриозом

- Больным с миомой матки и сочетанным генитальным эндометриозом с нарушением мочеиспускания следует выполнять комплексное уродинамическое исследование с профилометрией уретры до оперативного лечения в связи с высоким процентом выявленных нарушений функционального состояния нижних мочевых путей у таких пациенток.
- При нарушениях функций нижних мочевых путей у больных с миомой матки и сочетанным генитальным эндометриозом рекомендовано назначение медикаментозной корригирующей терапии с использованием селективных модуляторов негормональных рецепторов нижних отделов мочевой системы, основанной на данных комплексного уродинамического исследования с профилометрией уретры.
- Для коррекции нарушений функций нижних мочевых путей у больных с преобладанием выраженной гипотонии детрузора и отсутствием инфравезикальной обструкции рекомендованы антихолинэстеразные препараты.
- Больным с функциональной инфравезикальной обструкцией и пациенткам с нестабильностью уретры рекомендован  $\alpha 1$ -адреноблокатор. Выбор препарата следует проводить с учетом показателей артериального давления пациентки.
- Женщины, перенесшие гистерэктомию, должны находиться под наблюдением гинеколога и уролога для своевременной диагностики и лечения возможных урогенитальных расстройств.

## Рекомендации Европейской ассоциации урологов

Рекомендации EAU (2011) по поводу начального лечения недержания мочи у мужчин представлены в табл. 6-12.

**Таблица 6-12. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (2011) по поводу начальной терапии недержания мочи у мужчин**

Рекомендации	Степень рекомендаций
Изменение образа жизни	NR
Контролируемая тренировка мышц тазового дна при недержании мочи после простатэктомии	B
Тренировка мочевого пузыря при ГМП (мочеиспускание по часам)	C
При отсутствии значимого количества остаточной мочи — мускариновые препараты при наличии симптомов ГМП с ургентным недержанием мочи или без него	C
$\alpha$ -Адреноблокаторы можно добавить при инфравезикальной обструкции	C

Примечание. Степень рекомендаций А — базируются на основании клинических исследований хорошего качества и включают в том числе, по крайней мере, одно рандомизированное исследование. Степень рекомендаций В — основаны на хорошо выполненных, но нерандомизированных исследованиях. Степень рекомендаций С — приняты, несмотря на отсутствие непосредственно применимых клинических исследований хорошего качества. NR — не рекомендовано.

Рекомендации EAU (2011) по начальному и специализированному ведению и лечению пациенток с недержанием мочи представлены на рис. 6-21 и 6-22.

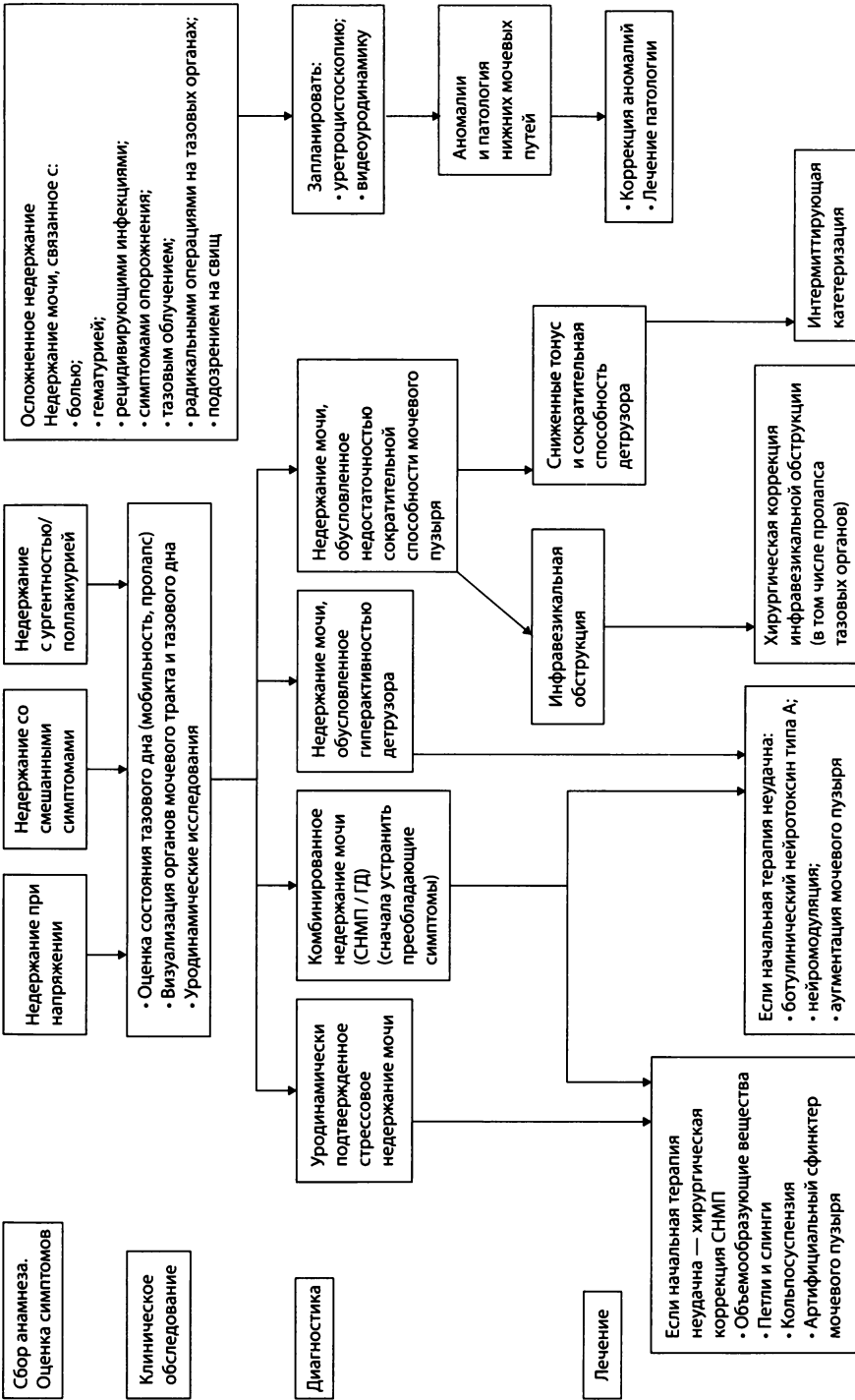


Рис. 6-21. Начальное лечение недержания мочи у женщин (рекомендацииEAU, 2011).

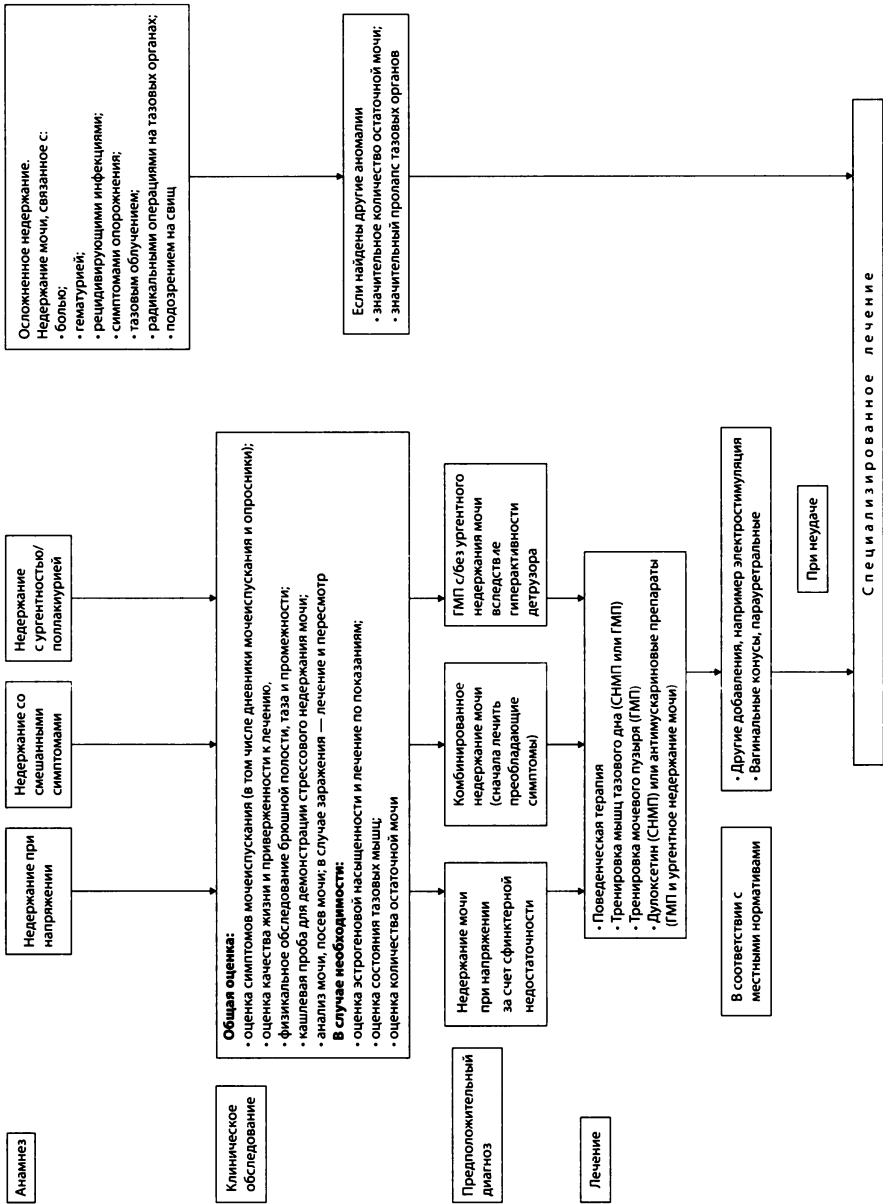


Рис. 6-22. Специализированное лечение недержания мочи у женщин (рекомендации EAU, 2011).

## Междисциплинарность проблемы нарушений мочеиспускания

Расстройства мочеиспускания, по нашему мнению, можно считать связующим звеном врачей совершенно различных специальностей. Будучи симптомами со стороны нижних мочевых путей и точкой приложения усилий, казалось бы, в первую очередь урологов, они должны объединять усилия и акушеров-гинекологов, и неврологов, и эндокринологов, и хирургов, и психиатров, и педиатров, и дерматовенерологов, и терапевтов, и травматологов, и нефрологов, и трансплантологов. Кто бы из этих специалистов ни взял бы в руки нашу книгу, он обязательно согласится с тем, что в его практике часто встречаются пациенты, страдающие различными расстройствами мочеиспускания вследствие далеко не урологических заболеваний. В свете этого, говоря о врачах «совершенно различных специальностей», хочется сказать: «А так ли мы, врачи-специалисты, совершенно различны? Так ли различны должны быть наши подходы в диагностике и лечении больных с расстройствами мочеиспускания?» По нашему мнению, в отношении таких больных врачи любой специализации должны разговаривать на одном языке, оперируя одними и теми же терминами, вкладывая один и тот же смысл в одни и те же понятия. Именно поэтому начало главы мы посвятили общепринятой терминологии в отношении симптомов нижних мочевых путей, а далее изложили проблему этиопатогенеза того или иного симптома со стороны мочевого пузыря и уретры, а также вопросы подхода к диагностике и лечению. К сожалению, зачастую мы сталкиваемся с расхожими определениями, подменой понятий и непониманием друг друга только из-за того, что пытаемся отделить свою область медицины от «не своей». В итоге больные с нарушениями мочеиспускания переходят от урологов к неврологам и гинекологам, от гинекологов — к психотерапевтам, от психотерапевтов — к неврологам и т.д.

Красноречивым подтверждением того, что мы пропагандируем и чем привлекаем своих коллег, может служить решение группы экспертов Европейской ассоциации урологов, участвовавших в создании рекомендаций по диагностике и лечению симптомов нижних мочевых путей у мужчин при ДГПЖ. Ими было принято решение об изменениях в формулировке не только названия главы в сборнике данных рекомендаций, но и самих рекомендаций, обоснованное следующим образом: «... В связи с тем что пациенты ищут помощи по поводу симптомов нижних мочевых путей, а не ДГПЖ, рекомендации по лечению, ориентированные на симптомы, являются более реалистичными и применимыми на практике в отношении разных клинических ситуаций, чем рекомендации, ориентированные на заболевание...».

Итак, давайте вместе проследим те видимые и невидимые нити, которые связывают нас друг с другом.

Начнем с взаимного сотрудничества урологов с акушерами-гинекологами. Что же общего в нашей работе? Почему в первую очередь врачи этих специальностей? Специфичность женского организма обусловлена онтогенетической

общностью мочевой и репродуктивной систем и их анато-функциональной взаимосвязью. Это создает предпосылки к обоюдному вовлечению органов урогенитального тракта в патологический процесс. По этой причине логично не только предполагать, но и утверждать, что их патология требует внимания врачей обеих специальностей.

Женщины, страдающие нарушением контроля мочеиспускания, затрагивающего не только их личную, но и социальную жизнь, тем не менее достаточно неохотно обращаются с данными жалобами к специалисту. 50% женщин в возрасте от 45 до 60 лет отмечали когда-либо непроизвольное недержание мочи — либо стрессовое недержание, или недержание мочи при напряжении, проявляющееся при кашле, чихании, смехе, быстрой ходьбе, а при более тяжелых формах — при перемене положения тела в покое, либо другие формы недержания мочи, связанные с гиперактивностью детрузора (ургентное недержание мочи), сопровождающейся резким императивным позывом и поллакиурией. У большинства женщин недержание мочи начинается одновременно с последним менструальным периодом.

В урогинекологии, особом направлении в медицине, пока еще не получившем статус отдельной специальности, большое внимание уделяют недержанию мочи при напряжении. Так как часто этот недуг возникает у многорожавших женщин и сочетается с нарушениями связочного аппарата тазовых органов и промежности, опущением стенок влагалища и дна мочевого пузыря, долгое время считали (а некоторые придерживаются этого мнения и сейчас), что причина недержания мочи при напряжении у женщин — опущение дна мочевого пузыря, ведущее к изменению нормальных соотношений в области его шейки и нарушению функций сфинктера. Как уже было изложено выше, традиционным остается мнение о влиянии родов через естественные родовые пути на развитие недержания мочи, так как травму во время родов считают одним из основных этиологических факторов, приводящих к слабости мышц тазового дна. Некоторые видные зарубежные ученые, занимающиеся проблемой недержания мочи при напряжении много лет, считают, что в основе патогенеза этого недуга лежат смещение, или дислокация, проксимальной уретры и уретровезикального сегмента. Как писал Д.Ю. Пушкарь, у женщин, страдающих недержанием мочи, определяются нарушения анатомии тазовых органов в той или иной степени, однако многие женщины с подобными нарушениями анатомии никогда не отмечали симптомов инконтиненции.

Особое значение симптомы нижних мочевых путей приобретают у возрастных пациентов. Треть женщин в возрасте 55–60 лет отмечают симптомы урогенитальной атрофии, а к 75 годам уже две трети женщин испытывают урогенитальный дискомфорт. Одна из актуальных проблем климактерического периода — урогенитальные расстройства, возникающие преимущественно через 2–5 лет после наступления менопаузы и связанные с атрофическими процессами, развивающимися в мочеполовом тракте в связи с прогрессирующим эстрогенным дефицитом.

Низкая обращаемость к врачу по поводу урогенитальных расстройств мочеиспускания, одним из проявлений которых бывают различные формы недержания мочи, — проблема, обсуждаемая многими специалистами. Видимо, в нашей стране это свидетельствует о низком уровне знаний врачей о проблемах климактерического периода и крайне сниженном внимании медицины к гериатрическим проблемам, а также подтверждает данные о весьма распространенном среди стареющих женщин мнении, что урогенитальные расстройства — неотъемлемый признак старения, а не показание к медикаментозной коррекции. Однажды появившись, как правило, урогенитальные расстройства присутствуют до конца жизни.

Существует зависимость между тяжестью урогенитальных расстройств и длительностью постменопаузы. В первые 10 лет климактерического периода преобладают сенсорные расстройства мочеиспускания. Превалирование недержания мочи увеличивается с возрастом, но не коррелирует специфически с климактерием. Однако у большинства женщин недержание мочи начинается одновременно с последним менструальным периодом. Многие женщины, страдающие от симптомов нарушения мочеиспускания, с большей неохотой обращаются за помощью к профессионалам по этому поводу, чем к другим специалистам по поводу симптомов иных заболеваний.

Развитие поллакиурии и никтурии у женщин в постменопаузе связывают с атрофическими изменениями вследствие эстрогенного дефицита, происходящими в уретелии, сосудистых сплетениях уретры, а возможно, и в их иннервации. После наступления менопаузы низкий уровень эстрогенов приводит к общим клеточным, биохимическим, бактериологическим и анатомическим изменениям в мочевом тракте вследствие вагинальной атрофии, сфинктерной недостаточности и повышения чувствительности мочевого пузыря. Возможно, эстрогенный дефицит может играть свою роль до определенного момента, а затем его последствия усугубляются необратимыми изменениями, что при появлении первых симптомов указывает на необходимость начала заместительной гормонотерапии, которую можно считать базовой в лечении этой категории больных.

Результатом урогенитальной атрофии, по данным наших исследований, может быть также развитие ГМП с появлением соответствующих симптомов нижних мочевых путей. Более того, нужно помнить, что ГМП — не заболевание, а синдром, развитие которого может быть следствием изменений в организме как женщин, так и мужчин. Это расстройство — точка приложения усилий врачей разных специальностей.

Цистит, проявляющийся теми или иными симптомами со стороны нижних мочевых путей, — одно из самых частых заболеваний, его распространенность у женщин составляет до 30% всех урологических заболеваний (Ильинская Е.В., 2007). От 40 до 50% женщин хотя бы 1 раз в жизни имели эпизод острого цистита, а в постменопаузе — 8–10% (Perrotta Carla et al., 2008).

Кто в нашей стране занимается лечением цистита у женщин? Далеко не все больные с данным заболеванием обращаются к урологу. По данным социологи-

ческого исследования, проведенного в 2006 г., было установлено, что лишь 15% женщин с симптомами цистита приходят к урологу, 17% лечатся у гинеколога, 11,4% — у терапевта, около 15% советуются по поводу терапии с провизором в аптеке или с врачами других специальностей, а 40% вообще не считают нужным обращаться за медицинской помощью по поводу цистита (НИИАХ, 2002).

Каков же вывод? Мы просто не имеем права расходиться во взглядах на это далеко не простое, как кажется на первый взгляд, заболевание. Необходимы единая терминология, единое понимание того, что привело ту или иную пациентку к врачу, единое мнение о методиках обследования и лечения. Однако самое главное — желание взаимодействовать и подкреплять данные обследования в рамках своей специальности результатами обследования смежных специалистов. Только тогда мы сможем помочь этим несчастным пациенткам, соматическое заболевание которых зачастую приводит к появлению психической составляющей.

Более того, необходимо помнить, что под маской цистита могут протекать другие заболевания и синдромы. Зачастую ошибочный диагноз «хронический цистит» устанавливают больным, страдающим гиперактивностью мочевого пузыря. Несчастных женщин «залечивают» антибиотиками и уросептиками без какого-либо положительного эффекта, так как этиопатогенез этих двух патологических состояний совершенно различный, соответственно подход в лечении тоже разный. Более того, вследствие неоправданного и зачастую длительного лечения антибиотиками пациентки начинают страдать от других заболеваний, с которыми приходится потом бороться и гинекологам (бактериальный вагиноз, молочница), и гастроэнтерологам (кишечный дисбактериоз).

Следующая сложная и деликатная группа наших пациенток — беременные. С одной стороны, мы прекрасно понимаем, что беременность — не заболевание, а состояние организма женщины. Однако определенные изменения в организме беременной могут привести к не самым хорошим последствиям. Недаром у урологов и гинекологов возникает масса вопросов друг к другу, как только дело касается беременных. Какие методы обследования не повредят беременной? Какую терапию назначить? Какие группы препаратов можно использовать, а какие нельзя? А что, если беременная не предъявляет никаких жалоб, а проблема уже появилась? Какая? К примеру, бессимптомная бактериурия, которую выявляют у 6% (2–11%) беременных. При отсутствии лечения у 40% беременных развивается острый пиелонефрит, в данном случае необходимость взаимодействия гинекологов и урологов очевидна. Лечение бактериурии на ранних сроках беременности в 70–80% случаев предотвращает развитие пиелонефрита, а также 5–10% всех случаев недонашивания (Sweet R.L., 1977). Бессимптомная бактериурия; несмотря на отсутствие клинических проявлений, может приводить к преждевременным родам, анемизации беременной, преэклампсии, гипотрофии новорожденного, внутриутробной смерти плода (Davison J. M., 1998). Считают, что риск рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов у беременных с нелеченой бессимптомной бактериурией соответственно



в 1,5 и 2 раза выше, чем у женщин без нее (Romero R., 1989). В данном случае становится очевидной необходимость взаимодействия урологов, акушеров-гинекологов и неонатологов.

Следующая точка приложения общей работы врачей наших смежных специальностей — такие наиболее распространенные гинекологические заболевания, как миома матки и генитальный эндометриоз. Несмотря на то что мнения исследователей относительно причин возникновения нарушения функций нижних мочевых путей при миоме матки и эндометриозе разделились, многие указывают на необходимость урологического обследования таких больных для выбора рациональной лечебной тактики (Перельман В.М. и соавт., 1977; Адамян Л.В. и соавт., 1984; Баскаков В.П. и соавт., 1990, 2001). Некоторые авторы (Богза В.А., 1981; Васильченко Н.П., 1989) считают, что наличие изменений в мочевыделительной системе — показание к хирургическому лечению больных с миомой матки и эндометриозом. Определить тактику пред- и послеоперационного ведения больных с миомой матки и эндометриозом в зависимости от функционального состояния нижних мочевых путей можно лишь при глубоком понимании нейрофизиологии мочевого тракта. Таким больным необходимо комплексное исследование уродинамики нижнего отдела мочевых путей.

На ранних этапах, до появления анатомических изменений, существуют скрытые нарушения уродинамики нижних мочевых путей, протекающие бессимптомно, которые в дальнейшем усугубляют функциональные расстройства мочевого пузыря и уретры. По этой причине возникает необходимость определения функционального состояния нижних мочевых путей у больных с миомой матки и сочетанным генитальным эндометриозом для адекватного выбора диагностических мероприятий и лечебной тактики. Полученные нами данные в ходе работы, выполненной совместно с гинекологами (Лямина Е.С., 2005), свидетельствуют о высокой частоте нарушений мочеиспускания у больных с миомой матки и сочетанным генитальным эндометриозом. В результате проведенного опроса пациенток различные нарушения мочеиспускания выявлены в 77,5% случаев. Несмотря на это, только 82% этих женщин активно предъявляли жалобы на различные расстройства мочеиспускания. При этом у всех обследованных нами больных выявлены различные нарушения уродинамики нижних мочевых путей.

Независимо от объема оперативного вмешательства у многих больных развиваются нарушения функций нижних мочевых путей. В некоторых случаях они проходят самостоятельно, в других пациентки нуждаются в специальной терапии, а иногда и в оперативном лечении (Климов М.М., 1990; Краснопольский В.И., Буянова С.Н., 1993; Пушкарь Д.Ю., 1996; Tamussino K. et al., 1991). По данным работы, выполненной нами совместно с гинекологами, индивидуально подобранная медикаментозная коррекция изменений функционального состояния нижних мочевых путей у больных с миомой матки и сочетанным генитальным эндометриозом целесообразна и необходима при подготовке пациенток к хирургическому лечению и в послеоперационном периоде.

Говоря об оперативных методиках лечения в акушерстве и гинекологии, нельзя забывать о возможности травмы органов мочевой системы во время операции. С целью предотвращения данной ятрогенной ситуации, несомненно, оправданным будет консультирование урологом. При необходимости осуществляют катетеризацию мочеточников до операции, что намного снижает риск травматизации. Если ранения мочевой системы интраоперационно остались незамеченными, тогда наступают различные урологические осложнения: мочевые флегмоны, перитонит, острая почечная недостаточность, мочеполовые свищи и др., требующие сложной коррекции. Повреждения мочеточника при хирургических вмешательствах «...есть несчастье, к которому всегда должен быть готов хирург. Никакие меры предосторожности, ни опыт, ни искусство не застраховывают от этого несчастья» (Баженев С.П., 1932). Как подчеркивал О.Б. Лоран, в настоящее время чаще всего ятрогенные повреждения мочеточника встречаются при гинекологических операциях (до 54%) и в колоректальной хирургии (14%). Только 30–45% повреждений распознаются интраоперационно.

Травма мочевой системы при родах была известна еще в глубокой древности и, к сожалению, сохраняет свою актуальность в наши дни. В последние годы уменьшилась доля подобных осложнений благодаря бережному отношению к мочевой системе во время операций на внутренних половых органах. Как писал Д.В. Кан, хирургические повреждения органов мочевой системы происходят у гинекологических больных с неопухолевыми заболеваниями. Наибольший риск, пожалуй, представляют пластические операции по поводу выпадения матки и стенок влагалища, поскольку операционное поле тесно граничит с дистальными отделами мочеточников, мочевым пузырем и мочеиспускательным каналом. При этом резко истончена пузырно-влагалищная перегородка.

Значительные топографоанатомические изменения в мочевой системе встречаются и при воспалительных процессах в половой сфере, причем органы обеих систем бывают настолько тесно соединены друг с другом, что их разделение сопряжено с определенным риском. При обширном спаечном процессе в полости малого таза, атипичном расположении опухолей гениталий катетеризация мочеточников и мочевого пузыря намного снижает опасность повреждения этих органов. Между тем знания взаимоотношений половых и мочевых органов в норме еще недостаточно. Хирург должен иметь представление о состоянии этих органов при различных заболеваниях. Д.В. Кан подчеркивал, что избежать тяжелых последствий, связанных с острой травмой мочевой системы, можно лишь в том случае, когда акушеры-гинекологи знакомы с основными вопросами неотложной урологии.

Теперь давайте посмотрим на нашу совместную работу с коллегами-неврологами.

Среди нарушений функций тазовых органов, которые сопровождают различные неврологические заболевания, ведущее место занимают расстройства функции нижних мочевых путей, присутствующие у 60% (по некоторым дан-

ным, 80–96%) больных. Развитие тех или иных нарушений мочеиспускания зависит от уровня поражения нервной системы. Клинические проявления нарушения функций нижних мочевых путей тягостны для больных, препятствуют их нормальной жизни и трудоспособности, лежат в основе воспалительных заболеваний нижних мочевых путей, почек и развития почечной недостаточности. Наиболее часто расстройства мочеиспускания возникают у больных с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, после инсультов, травм спинного и головного мозга и др.

Гидронефроз, хроническая почечная недостаточность и уросепсис, являющиеся, как правило, вторичными осложнениями расстройств мочеиспускания при неврологических заболеваниях, относят к числу основных причин смерти больных.

Нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря нельзя рассматривать как самостоятельное заболевание в общепринятом смысле этого слова. Это собирательный синдром, объединяющий состояния, возникающие в связи с врожденными или приобретенными поражениями на различных уровнях нервных путей и центров, иннервирующих мочевой пузырь и обеспечивающих функцию произвольного мочеиспускания. Все формы нейрогенных дисфункций объединяет факт разобщения мочевого пузыря как рабочей системы с корковыми центрами, обеспечивающими произвольный характер мочеиспускания у человека. Ввиду того что денервация мочевого пузыря, на каком бы уровне она ни происходила, приводит к резко выраженным трофическим нарушениям, течение болезни часто осложняется интерстициальным циститом, приводящим к склерозированию и сморщиванию мочевого пузыря (микроцист). Это тяжелое осложнение усугубляет опасность для почек и в ряде случаев требует специальных хирургических вмешательств с целью увеличения емкости мочевого пузыря.

Каждый случай нейрогенной дисфункции мочевого пузыря требует особого подхода, поскольку нарушения индивидуальны даже при одной и той же патологии.

С кем же еще из специалистов урологам хочется обменяться крепким рукопожатием? С трансплантологами. Более того, те данные, которые сейчас будут представлены, развернут нас лицом еще и к нефрологам. Надеемся, что наше отношение друг к другу как к смежным специалистам взаимно. Почему?

Проблема нарушений уродинамики занимает одно из центральных мест в урологии. Это обусловлено большой распространенностью и многообразием причин, вызывающих эвакуаторную несостоятельность мочевых путей, а также наличием прямо пропорциональной зависимости между степенью нарушений уродинамики, активностью пиелонефрита и сроками возникновения функциональной недостаточности почек (Лопаткин Н.А. и др., 1978). В патогенезе пиелонефрита, в том числе пиелонефрита трансплантата при пересадке почки, кроме нарушений гемодинамики, большая роль принадлежит нарушениям уродинамики (Даренков А.Ф., 1973; Мартынова Н.В., 1974; Лопаткин Н.А. и др., 1978; Colfry A.J. et al., 1974; Dreicorn K et al., 1982; Barry J.M. et al., 1985). В связи с этим

Н.А. Лопаткин и соавт. (1981) отмечали, что своевременная ликвидация нарушений уродинамики служит основным профилактическим мероприятием для предупреждения воспаления в пересаженной почке.

Одними из самых частых и грозных осложнений после пересадки почки являются урологические. По данным ряда авторов (Мартынова Н.В., 1974; Salvatierra O. et al., 1977), к ним относятся мочевые затеки и свищи, некроз мочеоточника, его изъязвление и стеноз, поражение половых органов у мужчин и восходящая инфекция мочевых путей и трансплантата. Обращает на себя внимание высокий уровень этих осложнений (от 8,5 до 30%) с летальным исходом в 50% случаев (Marx W.L. et al., 1974; Lerut A.J. et al., 1982). Пиелонефрит бывает наиболее частым заболеванием трансплантата, которое, по данным разных авторов, развивается у 50–100% оперированных больных (Лопаткин Н.А. и соавт., 1978, 1980, 1981; Kreiger J.N. et al., 1980; Lerut A.J. et al., 1980). Инфекция проникает в пересаженную почку как гематогенным путем при гнойном воспалении в собственных почках и других органах, так и уриногенным (восходящим) — при наличии дренажных трубок для отведения мочи, пузырно-мочеточниковом рефлюксе и инфицированном мочевом пузыре (Лопаткин Н.А. и соавт., 1981; Шумаков В.И. и соавт., 1993; Leary F.G. et al., 1975).

Частота обнаружения пузырно-мочеточникового рефлюкса у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности до трансплантации почки, по данным разных авторов, колеблется в весьма широких пределах. В 1975 г. R.G. McMorrow и соавт. обратили внимание на высокую частоту (10,5%) обнаружения пузырно-мочеточникового рефлюкса у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Таким образом, большинство авторов оценивают пузырно-мочеточниковый рефлюкс у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности как одну из основных причин ее возникновения (рефлюкс-нефропатия). Вместе с тем нельзя полностью исключить, что пузырно-мочеточниковый рефлюкс у части пациентов развился на фоне уже существовавшей терминальной стадии хронической почечной недостаточности (т.е. являлся не причиной, а следствием заболевания), приведшей к морфофункциональным изменениям стенки мочевого пузыря на фоне олиго- или анурии, уремии и ее последствий в результате функциональной недостаточности нижних мочевых путей вследствие их длительного «бездействия». Снижение иннервации детрузора у «нефункционального» мочевого пузыря может быть связано с его длительным функциональным покоем. Отсутствие расслабляющих нитроэргических волокон может играть определенную роль в снижении емкости мочевого пузыря, а также сократительной активности детрузора.

Как отмечали Ф. Реньи-Вамош и Ф. Балог (1981), после трансплантации почки при вовлечении в воспалительный процесс стенки мочевого пузыря возможно нарушение сократительной способности детрузора в месте уретеро-везикального анастомоза с возникновением пузырно-мочеточникового рефлюкса и остро пиелонефрита. По их мнению, своевременная коррекция нарушений

уродинамики служит основным профилактическим мероприятием по предупреждению воспаления в пересаженной почке.

Если особенности чашечно-лоханочной системы и мочеоточника, принадлежащих почке донора, оценивают перед трансплантацией, то состоянию нижних мочевых путей, принадлежащих реципиенту, уделяют недостаточно внимания (Борисов В.В., Арапояннис Н.К., 1983). По мнению авторов, изучение функционального состояния уретры и мочевого пузыря больного перед трансплантацией почки позволит снизить количество посттрансплантационных осложнений и улучшит результаты операции (Еникеев М.Э., 2001). Таким образом, учитывая характер часто возникающих осложнений при пересадке почки, необходимость, насколько возможно, исключить все факторы, приводящие к угрозе функционирования трансплантата, становится понятной — это жизненная необходимость углубленного изучения функционального состояния нижних мочевых путей у этой тяжелой группы пациентов.

По данным работы, выполненной в нашей клинике (Еникеев М.Э., 2001), на основании проведенных уродинамических исследований у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности было выявлено выраженное снижение физиологического объема мочевого пузыря, часто сочетающееся с гипертонусом детрузора. Эти нейрогенные нарушения, безусловно, неблагоприятно сказываются на пластическом тонусе мышечного слоя мочевого пузыря. Кроме того, практически полное отсутствие мочи (длительность олигурии/анурии у некоторых больных исчисляется многими годами) лишает детрузор необходимого для нормального функционирования субстрата. В таких условиях столь необходимая для адекватного транспорта мочи из мочеоточников активная дилатация мочевого пузыря становится невозможной.

Помимо этого, мы считаем, что диагностированная у обследованных больных гипертония или гиперактивность детрузора (не считая остальных неблагоприятных факторов) способна приводить к истощению энергетических ресурсов гладкой мускулатуры и нарушению нормального ритма работы мочевых путей. Все это, несомненно, не может не отразиться на последующей работе пересаженной почки. Понятно, что в этих условиях почечный трансплантат будет подвержен неблагоприятным воздействиям. И как бы «идеально» ни была выполнена уретероцистостомия (с соблюдением правил создания антирефлюксного механизма), вероятность того, что в ближайшем послеоперационном периоде возникнут пузырно-мочеоточниковый рефлюкс, уретерогидронефроз и пиелонефрит трансплантата, достаточно велика. Тем более что пересаженная почка не имеет «напарника» в лице контралатерального органа, а объем послеоперационной полиурии может достигать нескольких литров и более. Таким образом, данные, полученные при проведении функционального обследования нижних мочевых путей, позволяют нам выбрать оптимальную тактику оперативной поэтапной коррекции врожденных и приобретенных заболеваний. Это, несомненно, позволит избежать посттрансплантационных, и в первую очередь урологических, осложнений и гибели переса-

женной почки. Получаемая информация позволяет определять готовность мочевых путей к операции, прогнозировать возможные осложнения, наметить пути их коррекции, иначе говоря, эффективно влиять на улучшение результатов трансплантации почки.

Что касается психиатров или психотерапевтов в отношении той группы больных, о которой мы так долго и так подробно повествуем в данной главе, совершенно очевидно, что наличие соматического заболевания, особенно длительно существующего, приводит к развитию психической составляющей с соответствующими ее проявлениями. По этой причине обследование и лечение пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, проявляющимися различными расстройствами мочеиспускания, желательно проводить с подключением специалистов этой врачебной специальности. Более того, существующие изолированно у пациента различного генеза неврозы, психопатии, астенические состояния сами по себе также могут провоцировать развитие симптомов нижних мочевых путей, являющихся следствием различных дисфункций мочевого пузыря и/или уретры. В пределах соматизированных расстройств выделяются относительно изолированные функциональные нарушения отдельных органов — органические неврозы.

В настоящее время термин «органный невроз» используют с известной условностью, так как, естественно, предполагают, что нарушается психика в целом, а не «невротизируется» тот или иной орган. Один из вариантов такого состояния — «раздраженный мочевой пузырь». У многих больных с этим расстройством есть указания на наличие психологического стресса или затруднения и проблемы, которые представляются связанными с расстройством. Чисто психогенный характер может иметь также учащенное мочеиспускание по ночам (никтурия) — вследствие специфических забот и тревог, не оставляющих больного ни в бодрствовании, ни во сне. Истинная задержка мочи в клинической картине невротических состояний вызывает, как правило, законные сомнения у клиницистов. Так называемая истерическая анурия рассматривается даже как «фикция, симуляция мифоманов, которая исчезает, как только субъект оказывается под наблюдением». Тем не менее спастическая задержка мочи (до 24–36 ч) может возникнуть после истерического припадка или «нервного потрясения» на фоне выраженной астенизации больного и очень часто сочетается при этом со страхами, ипохондрическими идеями и сомнениями. Психогенная полиурия может быть характерна для вегетативных кризов.

Поднимая проблему расстройств мочеиспускания у детей, думаем, что наличие необходимости взаимодействия педиатров не только с урологами, но и с неврологами, психиатрами, нефрологами и другими специалистами. Опираясь на представленные данные, касающиеся расстройств мочеиспускания у детей, их этиопатогенез, несомненно, можно проследить необходимость совместной работы указанных врачей-специалистов и в отношении взрослых с теми же симптомами нижних мочевых путей. Осветить эту проблему нам бы хотелось, опираясь на данные, представленные В.М. Трошиным и соавт. в соответствую-

ющем руководстве (1998). У детей до 1,5–2 лет расстройства мочеиспускания (недержание мочи) — физиологическое явление, связанное с незрелостью соматовегетативной нервной регуляции. Навыки задержки мочи при наполнении мочевого пузыря у ребенка устанавливаются к 3–4 годам. Однако если они к этому периоду не сформировались и у ребенка наблюдается недержание мочи (как днем, так и ночью), то следует искать заболевание, которое обуславливает развитие этой патологии.

Кроме того, в рамках расстройств мочеиспускания у детей следует выделить еще одну форму, которая практически не встречается у взрослых. Частота энуреза в дошкольном возрасте составляет 10% (среди мальчиков — 12%, среди девочек — 7%). К началу школьного возраста энурез встречается у 4,5% детей, а после 15 лет его диагностируют редко — 0,5%. Любые варианты недержания мочи могут быть первичными и вторичными.

Обычно психопатические формы нарушения мочеиспускания обусловлены тяжелыми врожденными или приобретенными психическими заболеваниями с глубокими умственными дефектами у ребенка. М.И. Буянов (1985) указывает, что трудно, особенно в детском возрасте, встретить душевное заболевание, которое не характеризовалось бы нарушением мочеиспускания. Своеобразие таких форм патологии заключается в том, что они не связаны с анатомическими или неврологическими дефектами, не являются и следствием психотравмирующей ситуации. Их причина — либо грубая задержка созревания высших корковых функций (при олигофрении разнообразного генеза), либо их распад (при различных формах деменции).

Неврогическое недержание мочи может быть составной частью того или иного невроза (главным образом невроза страха и истерического невроза). Встречается у 18,5% детей и подростков (Крупнова М.С., 1985). Страдают чаще мальчики (68,8%) в возрасте от 4 до 11 лет. В этиологии неврогического энуреза, помимо психотравмирующих факторов, играют роль неврогические состояния, наличие у детей тревожно-мнительных черт характера, а также конфликты в семье или детских учреждениях. Ночное недержание мочи учащается при обострении психотравмирующей ситуации, после физического наказания и т.п. Порой чрезвычайно трудно провести дифференциальную диагностику неврогических и неврозоподобных форм энуреза. Связь энуреза и эпилепсии издавна является предметом дискуссии. При неврологическом обследовании у этой категории больных регистрировалась рассеянная очаговая микросимптоматика в виде диффузной мышечной гипотонии, легкой гиперрефлексии или анизорефлексии, асимметрии лица, легкой девиации языка, а также признаков подкорковой и мозжечковой недостаточности (тремор век, языка, общая моторная неловкость, неуверенность при выполнении различных координационных проб).

Существуют и другие синдромы, сопровождающиеся расстройствами мочеиспускания, описанные педиатрами.

- Синдром ленивого мочевого пузыря (*lazy bladder syndrome*) — одна из форм дисфункционального мочеиспускания. Характеризуется редким мочеиспус-

канием и мочевым пузырем с большой емкостью. Чаще встречается у девочек и характеризуется редкими мочеиспусканиями (через 8–12 ч), которые могут перемежаться с недержанием мочи. При этом нередко отмечают запоры, а длительная задержка мочи в мочевом пузыре приводит к развитию инфекции нижних отделов мочевой системы. В редких случаях указанная дисфункция сочетается с расширением верхних отделов мочевой системы. Встречается только у 4% детей с недержанием мочи.

- Синдром Хинмана — симптомокомплекс, который впервые описали F. Hinman и F. Bauman в 1973 г., является наиболее тяжелым вариантом дисфункционального мочеиспускания (детрузорно-сфинктерная диссинергия). Данный синдром представляет собой угрозу развития артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности.
- Синдром Очоа описан колумбийским урологом Ochoa. Синоним данной патологии — урофациальный синдром, обусловлен изменением выражения лица при смехе, создающим впечатление крика или плача. Существует гипотеза, которая объясняет взаимосвязь выражения лица и расстройств функций мочевого пузыря. Она заключается в предположении о близости центров мочеиспускания и лицевого нерва в стволе головного мозга, и нарушения в этой области могут затрагивать некоторые органые функции. Данный симптомокомплекс имеет много общих особенностей с синдромом Хинмана. Возраст больных составляет от 3 мес до 16 лет. Предполагают наследственную причину данной патологии. Клиническая картина характеризуется дневным и/или ночным энурезом, хроническими запорами, рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, высокой частотой пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза. Синдром Очоа представляет угрозу развития гипертензии и хронической почечной недостаточности.

Несомненно, важно взаимодействие урологов с хирургами, учитывая возможность травмы мочевых путей во время операций на органах брюшной полости и малого таза. Более того, не следует забывать о риске развития острой задержки мочеиспускания после различных хирургических операций, что было представлено в нашем руководстве. При острых хирургических заболеваниях учащенное мочеиспускание — не всегда характерный симптом, но в ряде случаев оно бывает единственным признаком развивающегося заболевания. При остром аппендиците (его аномальном положении: забрюшинном или низком) на фоне невыраженных болей внизу живота, повышения температуры тела, общего плохого самочувствия и отсутствия заболеваний мочевыводящих путей частые позывы к мочеиспусканию могут помочь установить диагноз (воспаленный червеобразный отросток в таких случаях раздражает мочеточник и мочевой пузырь, что и вызывает этот симптом).

Для онкологов не секрет, что расстройства мочеиспускания могут быть первым «звоночком» при наличии метастазов в мочевой пузырь при раке шейки матки, предстательной железы или уротелиальной опухоли почек.



Не обойдем вниманием связь проблем расстройств мочеиспускания с кругом интересов терапевтов. При хронических терапевтических заболеваниях частое мочеиспускание может быть признаком декомпенсации состояния (при хронической сердечной недостаточности и др.). При выраженной анемии (снижении концентрации гемоглобина менее 100 г/л) развивается слабость сфинктеров, что может приводить к недержанию мочи как в покое, так и при кашле или резких движениях, физических нагрузках.

Взаимосвязь урологов и эндокринологов также очевидна, потому что расстройства мочеиспускания зачастую могут быть следствием нарушения работы эндокринной системы при сахарном и несахарном диабете, дисфункции надпочечников и яичников, эстрогеновом дефиците в климактерическом периоде. При сахарном диабете частое обильное мочеиспускание иногда бывает единственным тревожащим больного симптомом, который заставляет его обратиться к врачу (при этом выясняется, что у пациента резко возросла потребность в жидкости, появились сухость во рту и общая слабость, в моче присутствует глюкоза). При таком заболевании, как альдостеронизм, появляется «несахарное мочеиспускание», которое также может быть единственным признаком заболевания (частое мочеиспускание без боли, изменение пигментации кожи и др.).

Подводя итог всему вышеизложенному, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что мы, урологи, будем рады объединить усилия с коллегами других специальностей с одной-единственной целью — помочь нашим больным. Давайте не забывать те мудрые слова, которые говорил знаменитый русский врач, профессор Михаил Яковлевич Мудров: «Лечить надо не болезнь, а больного». Определяя связующие звенья в работе специалистов разных медицинских специальностей, мы постарались напомнить вам те основные моменты, которые изложены в главе, посвященной расстройствами мочеиспускания, как бы подводя итог всему вышеизложенному и привлекая ваше внимание к сотрудничеству.

## Список литературы

Адамян Л.В., Зурабиани З.Р., Торганова И.Т., Алексеева М.Л. Состояние мочевыделительной и эндокринной систем у больных доброкачественными опухолями матки и придатков // Акушерство и гинекология. — 1984. — № 4. — С. 19–22.

Акопян И.Г. Урофлоуметрия как метод уродинамического тестирования // Лечащий врач. — 2005. — № 10.

Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи. Пособие для врачей. — СПб., 2001.

Аляев Ю.Г., Балан В.Е., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Особенности расстройств мочеиспускания у женщин в климактерическом периоде. — Смоленск: Маджента, 2007.

Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Дис. ... д-ра мед. Наук. — М., 1998.

Баскаков В.П., Семенюк А.А. Расстройства мочеиспускания у больных генитальным эндометриозом // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 4. — С. 44–45.

Бердников А.Н. Мониторинг уродинамики в диагностике редких форм нарушений мочеиспускания у женщин: Дис. ... канд. мед. наук, 2001.

Борисов В.В. Лучевые и уродинамические методы функциональной диагностики в урологической практике: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.

Борисов В.В., Амосов А.В., Газимиев М.А. О целесообразности комбинации ультразвуковой микционной цистоуретроскопии с урофлоуметрией / В кн.: Пленум Правления Российского общества урологов, Саратов. — М., 1998. — С. 164–165.

Великая С.В. Совершенствование диагностики и терапии императивных нарушений мочеиспускания у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерическом периоде: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.

Винаров А.З. Медикаментозная терапия больных гиперплазией предстательной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.

Вишневский А.Е. Новые аспекты патогенеза расстройств мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии простаты // Лечащий врач. — 2000. — № 11.

Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М.: ТЕРРА, 2001.

Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная никтурия. — М.: АНМИ, 2007.

Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерическом периоде: Дис. ... канд. мед. наук, 2001.

Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009.

Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания / Под ред. Ю.Г. Аляева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 176 с.

Газимиев М.А. Эхо-уродинамическая диагностика расстройств мочеиспускания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.

Григорян В.А. Уродинамические изменения мочевых путей у беременных: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.

Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. — М., 1997.

Кривобородов Г.Г. Диагностика и лечение гиперактивного мочевого пузыря: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 48 с.

Кривобородов Г.Г., Шумило Д.В., Васильев А.В. Первый опыт применения препарата Лантокс (Ботулинический токсин типа А) при синдроме хронической тазовой боли в сочетании с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря // Урология. — 2010. — № 2. — С. 60–62.

Кулаков В.И., Адамян Л.В. Уродинамика нижних мочевых путей до и после гистерэктомии // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. — М., 1997. — С. 393–401.

Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. — М.: Медицина, 1998.

Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Клинический опыт лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы  $\alpha$ 1-адреноблокатором альфузозин // Урология и нефрология. — 1997. — № 5. — С. 14–17.

Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты  $\alpha$ -адреноблокаторами. — М., 1998. — 124 с.

- Лямина Е.С. Клинико-уродинамические показатели функционального состояния нижних мочевых путей у больных миомой матки и генитальным эндометриозом до и после гистерэктомии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевого пузыря. — М.: Вече, 2003.
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Шварц П.Г. Нарушения мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. Клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. — М., 2001.
- Мельников А.В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
- Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
- Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевого пузыря. — М.: МЕДПРЕСС-информ, 2003.
- Пушкарь Д.Ю. Функциональное состояние нижних мочевых путей после радикальных операций на матке: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
- Пушкарь Д.Ю., Шавелева О.Б. Медикаментозное лечение императивных расстройств мочеиспускания // Фарматека. — 2002. — № 10. — С. 3–8.
- Пытель Ю.А., Борисов В.В., Симонов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. 2-е изд. — М.: Высшая школа, 1992.
- Станкович Е.Ю. Нарушение уродинамики нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом. Диагностика и лечение: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
- Хайриев Г.З. Изменения мочевого пузыря при дизурии у женщин: Дис. ... канд. мед. наук — М., 1990.
- Херт Г. Оперативная урогинекология. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. — С. 54.
- Шварц П.Г. Нарушение акта мочеиспускания у больных рассеянным склерозом ремиттирующего течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004 — 24 с.
- Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction // *Neurourol. Urodyn.* — 1985. — Vol. 4. — P. 317
- Abrams P. Sphincterometry in the diagnosis of male bladder outflow obstruction // *J. Urol.* — 1976. — Vol. 116. — P. 489–492.
- Abrams P., Blaivas J.G., Stanton S.L., Andersen J.T. The standardisation of terminology of lower urinary tract function recommended by International Continence Society // *Int. Urogynec. J.* — 1990. — Vol. 1. — P. 45.
- Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of ICS // *Neur. Urodyn.* — 2002. — Vol. 21. — P. 167–178.
- Abrams P., Feneley R. The significance of the symptoms associated with bladder outflow obstruction // *Urol. Int.* — 1978. — Vol. 33. — P. 8.
- Abrams P., Koury S., Wein A.S. et al. First international consultation on incontinence. — Plymouth, UK: Health Publications Ltd, 1999.
- Abrams P., Wein A.J. Introduction: overactive bladder and its treatments // *Urology.* — 2000. — Vol. 55. — Suppl. 5A. — P. 1–2.
- Abrams P., Wein A.S. Overactive bladder (letter reply) // *Urology.* — 1998. — Vol. 51. — P. 1062.
- Altman D., Lopez A., Falconer C., Zetterstrom J. The impact of hysterectomy on lower urinary tract symptoms // *Int. Urogynecol. J.* — 2003. — Vol. 14. — P. 418–423.
- Bemelmans B.L.H. Neuromodulation of the posterior tibial nerve (percSANS) for the treatment of lower urinary tract dysfunction // *Eur. Urology.* — 2000. — Vol. 37. — Suppl. 2. — P. 32.
- Benoit G., Yossef I.A., Richard F. et al. Neuroanatomical study of micturition // *Ann. Urol.* — 1986. — Vol. 20. — №3. — P. 158–165.
- Benson G., Weir A., Roezer D. et al. Adrenergic and cholinergic stimulation and blockade of human bladder base // *J. Urol.* — 1976. — Vol. 116. — №1. — P. 174–178.
- Brading A.F., McCoy R., Dass N. Alpha1-adrenoceptors in urethral function // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. 74–79.
- Bradley W.E. Urinary bladder dysfunction in multiple sclerosis // *Neurology.* — 1978. — Vol. 9. — P. 52.
- Bradley W.E., Sundin T. The Physiology and pharmacology of urinary tract dysfunction // *Clin. Neuropharmacol.* — 1982. — Vol. 5. — P. 131–158.
- Brown J.S., Seeley D.G., Fong J. et al. Urinary incontinence in older women: Who is at risk? Study of osteoporotic fractures research group // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 715–721.
- Cardozo L.D., Kelleher C.J. Sex hormones, the menopausal and urinary problems // *Gynecol. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 75–84.

Del Popolo G., Filocamo M.T., Li Marzi V. et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre // *Eur. Urol.* — 2008. — Vol. 53. — Suppl. 5. — P. 1013-1019.

Elbadawi A. Neuromorphological basis of vesicourethral function. I. Histochemistry, urethra structure and function of intrinsic nerves of the bladder and urethra // *Neurourology and urodynamics.* — 1982. — Vol. 1. — P. 3-50.

Female urology. A practical clinical guide / Edited by Goldman H.B., Vasavada S.P. — Totowa, New Jersey, Humana Press. — 2007.

Flamant G., Gillet J.Y. Drug therapy of female urinary incontinence // *Presse Med.* — 1995. — Vol. 7. — Suppl. 24. — №1. — P. 31-34.

Hegde S.S., Eglon R.M. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 64. — P. 419-428.

Hextall A. Estrogens and lower urinary tract function // *Maturitas.* — 2000. — Vol. 36. — P. 83-92.

Krivoborodov G.G., Shumilo D.V., Vasilev A.V., Tur. E.I. Botulinum toxin type A in men with chronic pelvic pain syndrome (CPPS) in combination with obstructive voiding // *European Urology Supplements.* — 2010. — Vol. 9. — Suppl. 2. — P. 213.

McGuire E.J. Evaluation of urinary incontinence. In: Yalla S.V., McGuire E.J., Elbadawi A. eds. *Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice.* — New York: Macmillan, 1988. — P. 211-220.

Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A populationbased prevalence study // *BJU Int.* — 2001. — Vol. 87. — P. 760.

Milsom I., Ekelund P., Molander U. et al. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 149. — Suppl. 6. — P. 1459-1462.

Ostegard D.R., Bent A.E. *Urogynecology and urodynamics. Theory and practice.* 3th ed. — Baltimore, USA, 1991.

Wein A.J. Diagnosis and treatment of the overactive bladder // *Urology.* — 2003. — Vol. 62. — P. 20-27.

Wein A.J. Pharmacology of incontinence // *Urol. Clin. North Am.* — 1995. — Vol. 22. — №3. — P. 557-577.

# Глава 7

## Инфекции мочевых путей

К.Л. Локшин

### Введение

Инфекции мочевых путей — одни из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Эпидемиологические данные свидетельствуют о большой социальной значимости острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей. Так, по поводу этой патологии в США ежегодно регистрируют более 7 млн обращений и выписывают около 15% всех антибактериальных препаратов. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев острого цистита, а заболеваемость острым циститом в среднем составляет 0,5–0,7 эпизодов эпизода заболевания на 1 женщину в год. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет 15,7 случая на 100 тыс. населения в год.

Учитывая большую распространенность инфекций мочевых путей, знание современных характеристик возбудителей, подходов к диагностике и лечению имеет большое значение не только для урологов, но и для врачей других специальностей.

### Классификация

В 2010 г. была впервые опубликована (K. Naber K.G. et al., Urogenital infections, International consultation on urogenital infections, 2010) и в ближайшее время вступит в силу новая классификация урогенитальных инфекций. Основные отличия от ныне используемой в первую очередь связаны с более подробной категоризацией осложненных инфекций и уросепсиса.

В настоящее же время наиболее широко используют клиническую классификацию инфекций мочевых путей, предложенную Европейской ассоциацией урологов (EAU Guidelines, 2010):

- острая неосложненная инфекция нижних мочевых путей (цистит);
- неосложненный пиелонефрит;
- осложненная инфекция мочевых путей (с пиелонефритом или без него);
- уросепсис;
- уретрит;
- мужские генитальные инфекции — простатит, эпидидимит, орхит.

Неосложненные инфекции взрослых в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов подразделяются на следующие категории:

- острый неосложненный цистит небеременных детородного возраста;

- острый неосложненный пиелонефрит небеременных детородного возраста;
- рецидивирующая неосложненная инфекция мочевых путей у женщин;
- инфекции мочевых путей беременных;
- инфекции мочевых путей у женщин в постменопаузе.

Острые неосложненные инфекции мочевых путей обычно диагностируют у больных, не имеющих структурных или функциональных нарушений мочевыводящего тракта и почек, а также без сопутствующих интеркуррентных заболеваний, способных оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса.

Необходимо отметить, что есть категории больных, у которых инфекцию мочевых путей априори следует расценивать как осложненную, соответственно к этим пациентам не применимы те диагностические и лечебные рекомендации, которые будут изложены по отношению к неосложненным инфекциям мочевых путей. Так, в соответствии с руководством Европейской ассоциации урологов, инфекцию мочевыводящих путей считают осложненной в следующих случаях:

- обструкция мочевых путей;
- камни в мочевых путях;
- аномалии мочевых путей;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
- простатит;
- госпитальная инфекция;
- вмешательства на мочевых путях в анамнезе;
- наличие катетера или дренажа в мочевых путях;
- трансплантированная почка;
- азотемия;
- диабет;
- иммуносупрессивное состояние.

Продолжительность симптомов на момент консультации более 7 дней и неэффективность адекватной антибиотикотерапии в течение 72 ч также не позволяют относить инфекцию мочевых путей к разряду неосложненных.

## **Факторы риска**

Известен ряд ключевых предрасполагающих факторов развития неосложненной восходящей инфекции мочевых путей у женщин:

- анатомо-физиологические особенности женского организма (короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость к естественным резервуарам инфекции — анусу и влагалищу);
- активная половая жизнь;
- сопутствующие гинекологические заболевания/состояния, изменяющие нормальную экосистему влагалища (воспалительные процессы, гормональные нарушения);
- использование контрацептивов, содержащих спермициды.

## Этиология и характеристики современных возбудителей

В 95% случаев неосложненная инфекция мочевых путей бывает моноинфекцией, то есть вызванной единственным возбудителем. В подавляющем большинстве случаев возбудителями неосложненной инфекции как нижних, так и верхних мочевых путей становятся грамотрицательные энтеробактерии (у 70–80% больных — *Escherichia coli*, реже *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* spp.) и *Staphylococcus saprophyticus* (у 5–10% больных).

Для подбора оптимальной эмпирической терапии неосложненных (внебольничных) инфекций мочевых путей чрезвычайно важно знать современные характеристики их возбудителей в конкретной местности.

С этой целью в настоящее время в мире регулярно проводят многоцентровые клинические исследования. Так, крупнейшее международное исследование ECO-SENS (n=4734, 252 клиники в 16 странах Европы и Канаде), закончившееся в 2003 г. (Kahlmeter G., 2003), позволило выявить следующие закономерности.

- У 77,7% пациенток инфекция мочевых путей была вызвана *Escherichia coli*, у 5,2% — *Proteus mirabilis*, у 2,8% — *Klebsiella* spp., у 3,9% — другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% — *Staphylococcus saprophyticus*, у 5,8% пациенток — прочими микроорганизмами.
- Отсутствие чувствительности к ампициллину зарегистрировано в 29,8% случаев, к сульфаметоксазолу — в 29,1% наблюдений, к триметоприму — у 14,8% выделенных штаммов микроорганизмов.
- Устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 3% пациентов была отмечена к ципрофлоксацину, амоксициллину + клавулановой кислоте, нитрофурантоинам, гентамицину и фосфомицину.

В России под руководством проф. Л. Страчунского и проф. В. Рафальского были проведены и продолжают проходить аналогичные исследования: UTIAP I (1998–1999), UTIAP II (2000–2001), UTIAP III (2004–2005). В результате данных исследований для территории РФ установлено следующее.

- Острый цистит в 85,9% наблюдений вызывала *Escherichia coli*, до 6,0% — *Klebsiella* spp., до 1,8% — *Proteus* spp., до 1,6% — *Staphylococcus saprophyticus*, в 1,2% — *Pseudomonas aeruginosa* и др.
- Штаммы *Escherichia coli*, устойчивые к ампициллину, встречаются в 22,7–44,0% случаев, к ко-тримоксазолу [сульфаметаксазол + триметоприм] — в 16,2–26,9%, к нитроксолину — 6,8–7,9% случаев.
- Устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 3% больных с острым циститом была отмечена к норфлоксацину, ципрофлоксацину и нитрофурантоину.

Одно из последних крупных международных исследований, в котором впервые приняла участие Россия, — исследование ARESC (n=4264), результаты которого были опубликованы в 2008 г. В исследовании были получены следующие результаты.

- Неосложненная инфекция мочевых путей была моноинфекцией у 96% пациенток.

- В 77% наблюдений выявлена *Escherichia coli*, в 3,5% — *Klebsiella* spp., в 3% — *Proteus* spp., в 4% — *Staphylococcus saprophyticus*.
- В российской группе больных (n=301) штаммы *Escherichia coli*, устойчивые к ампициллину, встречаются в 58% случаев, к ко-тримоксазолу [сульфаметаксозол + триметоприм] — в 30,6%.
- Устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 10% больных с острым циститом была отмечена к фосфомицину и нитрофурантоину.

В этом исследовании впервые в России было установлено повышение до 12,6% резистентности кишечной палочки к ципрофлоксацину.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что основной возбудитель неосложненных инфекций мочевых путей — кишечная палочка. Также установлено, что в последние годы возросла распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к наиболее широко использовавшимся антибактериальным препаратам, таким как ампициллин, ко-тримоксазол [сульфаметаксозол + триметоприм] и нитроксолин. При выборе антибиотика для эмпирической терапии необходимо помнить, что в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, назначение препарата нецелесообразно при резистентности к нему в популяции более чем у 10–20% штаммов микроорганизмов.

В конечном итоге выбор антибиотика для эмпирической терапии определяется следующими факторами:

- спектром чувствительности возбудителей;
- эффективностью препарата по данным клинических исследований;
- удобством приема;
- переносимостью антимикробного препарата;
- стоимостью;
- доступностью в отдельно взятой стране.

## **Диагностика и лечение острого неосложненного цистита небеременных детородного возраста**

Диагноз острого неосложненного цистита устанавливают на основании клинических симптомов, данных общего анализа мочи и отсутствия осложняющих факторов, которые были перечислены ранее.

Клинические проявления острого цистита хорошо известны и не являются специфичными: боль в низу живота, резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание малыми порциями, помутнение мочи, появление в ней крови и/или субфебрильная температура тела. Подчеркнем, что температура тела выше 38 °С для острого цистита нехарактерна, сильное повышение температуры обычно связано уже с развитием восходящего острого пиелонефрита.

Для лабораторного подтверждения диагноза острого цистита выполняют общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или методом микроскопии осадка).



Культуральное исследование (посев) мочи с определением чувствительности возбудителя при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Однако при подозрении на острый пиелонефрит, сохранении или рецидиве симптомов заболевания на протяжении 2–4 нед после проведенного лечения и/или при наличии нетипичной симптоматики данное исследование обязательно. Микробиологическим критерием диагностики у женщины с симптомами острого неосложненного цистита считают наличие  $\geq 10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ) уропатогенов в 1 мл.

При лечении острого неосложненного цистита назначают короткий курс антибиотикотерапии. Установлено, что лечения фторхинолонами (левофлоксацином, норфлоксацином, цiproфлоксацином, офлоксацином) в течение 3 дней или фосфомицином (однократный прием) вполне достаточно, а более длительная терапия не имеет никаких преимуществ (Naber K.G., 1999).

Учитывая представленные выше исследования особенностей возбудителей инфекций мочевых путей, эмпирическая терапия острых циститов ко-тримоксазолом [сульфаметаксозол + триметоприм], нитроксолином и ампициллином в нашей стране неприемлема. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, при остром неосложненном цистите (острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей) у женщин наиболее предпочтительна антибиотикотерапия фосфомицином, одним из фторхинолонов (левофлоксацином, норфлоксацином, цiproфлоксацином, офлоксацином или пefлоксацином) или одним из цефалоспоринов III поколения (например, цефиксимом, Супраксом Солжутаб<sup>®</sup>), принимаемыми внутрь. В качестве альтернативы можно использовать нитрофурантоин (фурадонин<sup>®</sup>), однако длительность терапии при его применении составляет 7 дней.

Выбор одного из перечисленных препаратов для эмпирической терапии, по нашему мнению, должен осуществляться не только на основании современной чувствительности возбудителей цистита, но и с учетом способности тех или иных препаратов проникать в ткани. Так, в частности, фосфомицин выделяется с мочой в неизмененном виде и создает в ней высокую концентрацию, однако не проникает в слизистые оболочки мочевых путей, в то время как фторхинолоны способны хорошо накапливаться и в уротелии. Учитывая способность основных возбудителей цистита проникать в слизистую оболочку мочевых путей, применение фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения (Супракс Солжутаб<sup>®</sup>), принимаемых внутрь, представляется нам предпочтительным при циститах с признаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также, когда пациентка начинает лечение не в первые дни развития воспалительного процесса и соответственно существует более высокая вероятность внедрения возбудителей в уротелий.

Подводя итог вышесказанному, антибиотикотерапию при остром неосложненном цистите следует проводить по одной из следующих схем:

- фосфомицин 3 г, однократный прием;
- нитрофурантоин 50 мг 4 раза в день 7 дней;
- норфлоксацин 400 мг 2 раза в день;

- левофлоксацин 250 мг 1 раз в день;
- ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день;
- офлоксацин 200 мг 2 раза в день;
- пефлоксацин 400 мг 1–2 раза в день;
- цефподоксима проксетил<sup>o</sup> 100 мг 2 раза в день 3 дня;
- цефиксим (Супракс Солютаб<sup>®</sup>) 400 мг 1 раз в день 3–7 дней.

Дополнительно к антибиотикотерапии с целью быстрого уменьшения степени выраженности симптомов заболевания при остром цистите целесообразно обильное (2–2,5 л/сут) питье и (при наличии боли) назначение анальгетиков (ибупрофен, диклофенак, парацетамол).

## **Диагностика и лечение острого неосложненного пиелонефрита небеременных детородного возраста**

Клинически острый пиелонефрит проявляется болью в поясничной области, тошнотой и рвотой, лихорадкой (выше 38 °С), болезненностью при пальпации костовертебрального угла на стороне поражения (положительный симптом Пастернацкого). При этом также возможны дизурические явления, характерные для цистита, потрясающий озноб, сменяющийся проливным потом, головные боли в лобной области, боли в мышцах и суставах.

Обязательные лабораторные методы исследования для подтверждения диагноза «острый пиелонефрит» — общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или методом микроскопии осадка) и посев мочи: диагностический критерий — наличие  $\geq 10^4$  КОЕ уропатогенов в 1 мл.

Из лучевых методов исследования при подозрении на острый пиелонефрит обязательно УЗИ почек, основная цель которого — исключение осложняющих факторов, в частности дилатации чашечно-лоханочной системы, конкрементов в мочевых путях или абсцесса почки. Спиральную КТ (с контрастированием), экскреторную урографию и/или изотопное исследование почек (с димеркаптосуциновой кислотой) назначают при сохранении симптоматики более 72 ч с момента начала терапии.

Оптимальная терапия острого неосложненного пиелонефрита подразумевает следующее:

- рациональное назначение антибиотика (внутрь или парентерально);
- использование нестероидных противовоспалительных средств;
- обильное введение в организм жидкостей (per os или внутривенно) с поддержанием суточного диуреза  $>2$  л;
- госпитализация в случае тяжелого течения пиелонефрита.

Важно отметить, что при выявлении осложненной инфекции мочевыводящих путей обязательно устранение поддающихся коррекции осложняющих факторов. Так, при остром обструктивном пиелонефрите прежде всего необходимо восстановление оттока мочи из пораженной почки путем катеризации лоханки, установления мочеточникового стента или функциональной нефростомы.

При неосложненном пиелонефрите (неосложненной инфекции верхних мочевых путей) продолжительность антибиотикотерапии обычно составляет 7–14 дней. При остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести рекомендована терапия *per os* фторхинолонами, имеющими хорошую способность накапливаться в почечной ткани, такими как ципрофлоксацин или левофлоксацин.

В качестве альтернативы (при распространенности в популяции *E. coli* с  $\beta$ -лактамазой расширенного спектра менее 10%) можно назначить внутрь цефалоспорины III поколения — цефтибутен или цефиксим.

Амоксициллин + клавулановая кислота (аугментин<sup>®</sup>, амоксиклав<sup>®</sup>) не рекомендованы для эмпирической терапии пиелонефрита. Данный препарат целесообразно применять только при выявлении чувствительных грамположительных микроорганизмов.

В популяциях с высокой резистентностью (более 10%) к фторхинолонам и высокой распространенностью (более 10%) кишечной палочки с  $\beta$ -лактамазой расширенного спектра исходную эмпирическую терапию до получения результатов бактериологического посева проводят парентеральным аминогликозидом или карбопенемом.

Антибиотикотерапию препаратами для приема внутрь при пиелонефрите легкой и средней степени тяжести проводят по одной из следующих схем:

- ципрофлоксацин 500–750 мг 2 раза/сут 7–10 дней;
- левофлоксацин 500 мг 1 раз/сут в течение 7–10 дней или 750 мг 1 раз/сут 5 дней;
- цефтибутен 400 мг/сут 10 дней;
- цефиксим (Супракс Солютаб<sup>®</sup>) 400 мг в день 10 дней;
- амоксициллин + клавулановая кислота (Флемоклав Солютаб<sup>®</sup>) 500/125 мг 3 раза/сут 14 дней (при грамположительном уропатогене).

В случае улучшения состояния больной в течение 72 ч с момента начала терапии продолжают прием антибактериального препарата внутрь, общая продолжительность курса составляет 1–2 нед. Контрольный посев мочи целесообразно проводить через 5–10 дней с момента начала лечения.

При отсутствии положительной динамики в течение 3 сут обязательны госпитализация и назначение парентеральной терапии с учетом чувствительности возбудителя (по данным антибиотикограммы). Этой категории больных также показано дополнительное обследование: бактериологический посев мочи и крови, УЗИ или КТ с контрастированием с целью исключения осложняющих факторов. При выявлении обструкции или абсцесса почки в срочном порядке необходимо дренирование. Общая продолжительность антибиотикотерапии у этих пациенток обычно составляет 2–3 нед.

При неосложненном пиелонефрите тяжелого течения (с тошнотой и рвотой), когда больная не может принимать препараты *per os*, изначально (около 3 дней) лечение проводят парентеральным антибиотиком одной из перечисленных выше групп. Пациентки с подобным течением пиелонефрита обязательно должны быть госпитализированы и получать инфузионную терапию.

Схемы назначения препаратов парентерально при неосложненном пиелонефрите с тяжелым течением следующие:

- ципрофлоксацин 400 мг 2 раза/сут;
- левофлоксацин 500–750 мг 1 раз/сут;
- цефтриаксон 1–2 г 1 раз/сут;
- цефтазидим 1–2 г 3 раза/сут;
- цефепим 1–2 г 2 раза/сут;
- гентамицин 5 мг/кг в сутки;
- амикацин 15 мг/кг в сутки;
- эртапенем 1 г 1 раз/сут;
- имипенем + циластатин 0,5/0,5 г 3 раза/сут;
- меропенем 1 г 3 раза/сут.

При улучшении состояния пациентки и нормализации температуры тела в течение 72 ч с момента начала лечения, целесообразно продолжение антибиотикотерапии препаратом, принимаемым внутрь, с общей продолжительностью курса 1–2 нед. Контрольный посев мочи проводят через 5–10 дней с начала лечения.

Как и при остром пиелонефрите легкой и средней степени тяжести, при отсутствии улучшения состояния больной в течение 3 сут показано назначение парентеральной терапии с учетом профиля чувствительности возбудителя. Также необходимы бактериологический посев мочи и крови, УЗИ или КТ с контрастированием с целью исключения осложняющих факторов. В случае обструкции верхних мочевых путей или при выявлении абсцесса почки обязательно их дренирование в срочном порядке. Минимальная продолжительность антибиотикотерапии составляет 2–3 нед.

УРО-ГИАЛ — эффективный препарат на основе гиалуроната натрия для внутривезикулярной терапии любой этиологии.

**Описание**

УРО-ГИАЛ — водосодержащий, бесцветный, прозрачный, упруго-вязкий биodeградирующий гель гиалуроната натрия. Является стерильным вязкоэластичным протектором уротелия, полученным путем постадийного взаимодействия гиалуроновой кислоты неживотного происхождения с трегалозой, с последующим образованием надмолекулярной структуры.

**Назначение**

Медицинское изделие УРО-ГИАЛ является вязкоэластичным протектором уротелия. Предназначено для временного восстановления гликозамингликанового слоя уротелия после манипуляций на уретре, мочевом пузыре, лучевой терапии, для защиты слизистой оболочки мочеиспускательного канала и мочевого пузыря во время катетеризации мочевого пузыря или цитоскопии либо других причин, могущих повлечь повреждение этого слоя. Может использоваться в комплексной терапии при хроническом бактериальном, лучевом, интерстициальном циститах, некоторых формах детрузорной гиперактивности для временного восстановления ГАГ слоя уротелия. Предназначен для инстилляций уретры и мочевого пузыря через уретральный катетер.

**Меры предосторожности**

Запрещается разбавлять и смешивать с другими лекарственными средствами. Не применять при индивидуальной непереносимости или гиперчувствительности к любому компоненту изделия. При развитии аллергической реакции необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.

**Рекомендованный курс**

Однократно, после выполнения манипуляции на мочевом пузыре, либо 1 раз в неделю, при необходимости возможно использование через меньший промежуток времени.

Продолжительность курса: 4–6 нед.

*НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ*

После проведенного курса лечения острого пиелонефрита при полном отсутствии симптомов контрольный общий и бактериологический анализ мочи можно не проводить. Однако в случае сохранения у пациентки какой-либо симптоматики выполнение контрольного посева мочи обязательно.

## Диагностика и лечение рецидивирующей неосложненной инфекции мочевых путей у женщин

Критерии диагностики рецидивирующей неосложненной инфекции мочевых путей таковы:

- наличие не менее трех эпизодов неосложненной инфекции мочевых путей, подтвержденной культуральным исследованием, в течение 12 мес;
- отсутствие структурных/функциональных аномалий;
- количество КОЕ при посеве средней порции мочи  $\geq 10^3$ .

Рецидивирует неосложненная инфекция мочевых путей достаточно часто: приблизительно у 50% пациенток, перенесших острый неосложненный цистит. Рецидивы возникают 3 раза в год и более (Hooton T.M., Stamm W.E., 1997; Naber K.G., 1998).

С целью предотвращения рецидивов пациенткам могут быть рекомендованы antimicrobные препараты, иммунопрофилактика лизатом бактерий [*Escherichia coli*] (Уро-Ваксомом®), пробиотики или препараты клюквы.

Антибиотикопрофилактику следует рассматривать только в том случае, если попытки избежать рецидивов посредством модификации образа жизни не увенчались успехом. К модификации образа жизни относятся следующие мероприятия:

- прекращение использования контрацептивов со спермицидами;
- использование лубрикантов при половом акте;
- исключение при половом акте положений, при которых происходит усиленное воздействие на уретру/переднюю стенку влагалища;
- опорожнение мочевого пузыря после каждого полового акта.

Прежде чем начинать антибиотикопрофилактику, следует подтвердить посредством отрицательного посева мочи эрадикацию уропатогена, вызвавшего последний эпизод инфекции мочевых путей. С этой целью посев мочи проводят через 1–2 нед после окончания курса терапии острой инфекции мочевых путей.

Антибиотикопрофилактику можно проводить как в постоянном, так и в посткоитальном режиме. Выбор схемы профилактики осуществляют с учетом профилей чувствительности выявленных ранее уропатогенов и индивидуальной переносимости пациентки. Рекомендованы следующие схемы.

- Постоянная антибиотикопрофилактика:
  - ▶ нитрофурантоин 50 мг/сут;
  - ▶ нитрофурантоин макрокристаллический  $\emptyset$  100 мг/сут;
  - ▶ ко-тримоксазол [сульфаметаксозол + триметоприм] 40/200 мг/сут или 3 раза в неделю;
  - ▶ триметоприм 100 мг/сут;

- ▶ фосфомицин по 3 г 10 дней;
- ▶ ципрофлоксацин 125 мг/сут;
- ▶ норфлоксацин 200 мг/сут;
- ▶ цефалексин 125–250 мг/сут;
- ▶ цефаклор 250 мг/сут.
- Посткоитальная антибиотикопрофилактика:
  - ▶ ко-тримоксазол [сульфаметаксозол + триметоприм] 40/200 или 80/400 мг;
  - ▶ нитрофурантоин 50–100 мг;
  - ▶ ципрофлоксацин 125 мг;
  - ▶ норфлоксацин 200 мг;
  - ▶ цефалексин 250 мг.

Иммунопрофилактика Уро-Ваксомом® демонстрирует эффективность и безопасность, не уступающие таковым у антибиотикопрофилактики. В ходе проведенного мета-анализа (n=1259) (Naber K.G., Cho Y., Matsumoto T. et al., 2009) было установлено, что применение Уро-Ваксома® позволяет избежать рецидивов инфекций мочевых путей у 20% пациенток. Препарат снижает риск возникновения дизурии на 52%, лейкоцитурии — на 45%, бактериурии — на 33%.

Рекомендуемая схема приема препарата с целью профилактики рецидивов: по 1 капсуле (6 мг) ежедневно утром натощак в течение 3 мес.

Следует отметить, что при даже при столь продолжительном приеме Уро-Ваксом® хорошо переносится, и профиль его нежелательных явлений, по данным мета-анализа, статистически не отличается от профиля плацебо.

Эффект от приема препарата сохраняется в течение 6–12 мес после проведения курса терапии.

Профилактика пробиотиками целесообразна только при условии использования специфических штаммов лактобацилл, прошедших соответствующее тестирование на предмет эффективности и безопасности. В частности, для профилактики рецидивов инфекций мочевых путей назначают пробиотики, содержащие *Lactobacillus rhamnosus GR1* и *Lactobacillus reuteri RC-14*. Препараты вводят интравагинально 1–2 раза в неделю или принимают внутрь ежедневно 1 раз в день.

Препараты клюквы также показали свою эффективность в профилактике рецидивов инфекций мочевых путей благодаря интиаггезивным свойствам содержащегося в них проантоцианидина А. Эффективность этого вида профилактики была продемонстрирована в недавно опубликованном мета-анализе (n=1049) (Jepson R.G., Craig J.C., 2009). Препараты клюквы позволяют избежать возникновения инфекции мочевых путей приблизительно у 20% пациенток и уменьшить общее количество рецидивов в среднем на 50%.

Рекомендуемая схема приема доступного в России таблетированного препарата клюквы монурель превизиц<sup>о</sup> при рецидивирующих инфекциях мочевых путей: 1 таблетка (36 мг проантоцианидина А + аскорбиновая кислота) 1 раз в день в течение 15 дней каждого месяца в течение 3 мес.

При неосложненных инфекциях мочевых путей в качестве вспомогательной (на этапе долечивания) и противорецидивной терапии целесообразно применение растительных лекарственных препаратов, в частности канефрона® Н, обладающего диуретическим, противовоспалительным и антисептическим действием. Комплексное действие канефрона® Н способствует снижению персистенции микроорганизмов в мочевых путях, и, как следствие, увеличению безрецидивного периода. Применяется препарат длительно по 2 драже или 50 капель 3 раза в день в течение не менее 2–4 нед.

Перспективным и патогенетически обоснованным направлением в терапии пациентов с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей является применение гиалуроновой кислоты. В настоящее время имеется несколько клинических исследований (Constantinides С., Manousakas Т., Nikoioropoulos Р. et al., 2004; Lipovac М, Kurz С, Reithmayr F, Verhoeven Н.С. et al., 2007), свидетельствующих об эффективности препаратов гиалуроновой кислоты у данной категории больных. На российском фармацевтическом рынке зарегистрирован препарат гиалуроновой кислоты «УРО-ГИАЛ». Препарат вводится в мочевой пузырь 1 раз в неделю, далее при необходимости 1 раз в месяц. Курс составляет от 4-х до 12 инстилляций. До проведения инстилляций обязательно эрадикация возбудителя.

## **Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у беременных**

Беременные нередко страдают от инфекций мочевых путей. У 20–40% беременных, имеющих бактериурию, возникает пиелонефрит.

Диагностическим критерием бессимптомной бактериурии у беременных считают выявление в двух посевах средней порции мочи одного и того же возбудителя в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ или выявление уропатогена в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ при единственном микробиологическом исследовании (посеве) мочи, полученной при катетеризации.

При наличии симптомов инфекции мочевых путей бактериурию считают значимой при выявлении уропатогена в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ средней порции мочи или мочи, полученной при катетеризации.

Скрининг на предмет бессимптомной бактериурии следует проводить в I триместре.

## **Лечение бессимптомной бактериурии и цистита беременных**

Учитывая высокую вероятность развития пиелонефрита у беременных с бессимптомной бактериурией, это состояние считают показанием к антибиотикотерапии. При бессимптомной бактериурии, а также при остром цистите беременных рекомендовано проведение коротких курсов терапии по одной из перечисленных ниже терапевтических схем:

- нитрофурантоин макрокристаллический<sup>o</sup> 100 мг 2 раза в день 3–5 дней (NB! не назначать при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы!);
- амоксициллин + клавулановая кислота 500/125 мг 2 раза в день 3–5 дней;
- фосфомицин 3 г, разовый прием;
- цефалексин 500 мг 3 раза в день 3–5 дней (NB! отмечен рост резистентности уропатогенов к цефалоспорином II поколения!);

Учитывая благоприятный профиль чувствительности уропатогенов, для лечения острого цистита у беременных также могут быть использованы пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, Супракс Солютаб<sup>®</sup>) 400 мг 1 раз в день 3–7 дней.

Через несколько дней после окончания курса антибиотикотерапии по поводу бессимптомной бактериурии или острого цистита у беременных показано проведение контрольного посева мочи.

## Лечение пиелонефрита беременных

Антибиотикотерапию при пиелонефрите беременных проводят по одной из терапевтических схем, приведенных ниже:

- цефтриаксон 1–2 г внутривенно или внутримышечно 1 раз в день 7–10 дней;
- азтреонам 1 г внутривенно 2–3 раза в день 7–10 дней\$;
- пиперациллин + тазобактам 3,375–4,5 г внутривенно 4 раза в день 7–10 дней;
- цефепим 1 г внутривенно 2 раза в день 7–10 дней;
- ампициллин 2 г внутривенно 4 раза в день + гентамицин в суточной дозе 3–5 мг/кг 3 раза в день 7–10 дней.

Пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, Супракс Солютаб<sup>®</sup>) целесообразно использовать на амбулаторном этапе лечения пиелонефрита беременных в случае, если исходно в стационаре терапия проводилась парентеральными цефалоспорином.

Для исключения осложняющих инфекцию мочевых путей факторов беременным с пиелонефритом целесообразно выполнение УЗИ почек, а при подозрении на абсцесс почки — МРТ. Выявление признаков обструкции или абсцесса — показание к дренированию верхних мочевых путей или гнойного очага. Предпочтительным методом дренирования верхних мочевых путей при пиелонефрите беременных служит в настоящее время установка мочеточникового стента, реже — установление мочеточникового катетера или пункционная нефростомия. Дренирование абсцесса почки у беременных лучше проводить посредством установки пункционного дренажа под ультразвуковым наведением.

## Диагностика и лечение инфекции мочевых путей у женщин в постменопаузе

У женщин в постменопаузе существует ряд дополнительных факторов риска развития инфекций мочевых путей:



- атрофический вагинит;
- наличие остаточной мочи, недержания или цистоцеле;
- инфекции мочевых путей до наступления менопаузы;
- у женщин старческого возраста, содержащихся в домах престарелых, — катетеризация мочевого пузыря и ухудшение общего состояния;

Диагноз инфекции мочевых путей у женщин в постменопаузе устанавливают на основании жалоб, физикального обследования, общего и бактериологического анализа мочи. При этом нужно принимать во внимание, что у этой категории пациенток урогенитальная симптоматика далеко не всегда обусловлена инфекцией мочевых путей и, соответственно, необязательно назначение антибиотикотерапии.

Следует также помнить, что при бессимптомной бактериурии (с пиурией или без нее) у женщин в постменопаузе проведение антибиотикотерапии нецелесообразно, поскольку она не снижает риск возникновения цистита или пиелонефрита и не увеличивает продолжительность жизни у этой категории больных.

Лечение острого цистита в постменопаузе аналогично таковому у женщин детородного возраста, однако эффективность кратковременных курсов антибиотикотерапии не так хорошо доказана.

Принципы и схемы лечения острого пиелонефрита у женщин в постменопаузе идентичны таковым у женщин пременопаузального периода: выбор антимикробного препарата, дозы и продолжительность.

Для профилактики рецидивов инфекций мочевых путей у рассматриваемой категории пациенток может быть целесообразным применение эстрогенозамещающих препаратов, антибиотиков, пробиотиков-лактобацилл, иммуномодуляторов (Уро-Ваксом®) или препаратов клюквы по стандартным схемам.

## **Вопросы интеграции по проблеме инфекций мочевых путей**

Диагностика инфекций мочевых путей редко вызывает затруднения и основывается на наличии характерных клинических симптомов (см. выше) в сочетании с лабораторным подтверждением лейкоцитурии/бактериурии. Сложным моментом в отношении мочевых инфекций, на наш взгляд, является не столько их диагностика, сколько категоризация на неосложненные и осложненные. Ранее в этой главе были перечислены факторы, требующие отнесения выявленной инфекции к осложненной и соответственно определяющие дальнейшее направление диагностических и лечебных действий. Дополнительно отметим, что при инфекциях мочевых путей основная задача лучевых методов исследования состоит не столько в диагностике собственно инфекции, сколько в выявлении осложняющих факторов. Так, УЗИ почек при подозрении на пиелонефрит мы проводим не для того, чтобы увидеть такой признак пиелонефрита, как увеличение почки в размерах, а для того, чтобы исключить обструкцию верхних мочевых путей, камни или абсцесс почки.

Помимо урологов, наиболее часто с больными, страдающими инфекциями мочевых путей, встречаются гинекологи, венерологи, нефрологи, педиатры, геронтологи и неврологи/нейрохирурги. В оценке состояния рассматриваемой категории больных мы могли бы рекомендовать коллегам уделить внимание следующим клиническим признакам и закономерностям:

#### **Дети.**

- Повышение температуры тела выше 38 °С, особенно при отсутствии признаков простудного заболевания, требует исключения мочевой инфекции. Установлено, что у 4–7,5% детей, приводимых на прием к педиатру по поводу гипертермии, причиной лихорадки бывает мочевая инфекция. При этом в первый год жизни инфекция мочевых путей чаще встречается у мальчиков, позже — у девочек.
- Приблизительно до 2-летнего возраста симптомы мочевых инфекций у детей неспецифичны. Позже характерными симптомами бывают рвота, учащенное болезненное мочеиспускание, боль над лонем, в пояснице и боковой области живота.
- Способ получения пробы для общего анализа и посева мочи у детей определяет риск ее загрязнения и соответственно влияет на интерпретацию результатов анализов. Использование клейких пластиковых мочесборников — самый простой и часто используемый способ — сопряжен, однако, с самым высоким риском контаминации пробы. Если в собранной таким образом моче при общем анализе нет лейкоцитов и получен отрицательный нитритный тест, посев можно не выполнять, а инфекцию мочевых путей можно исключить. При наличии лейкоцитурии и бактериурии (по результатам посева) следует помнить, что при таком способе сбора пробы мочи вероятность ложноположительных результатов может достигать 85–99%. Именно с ложноположительными результатами тестов можно связать гипердиагностику мочевых инфекций у детей. С наименьшим риском загрязнения пробы сопряжены взятие чистой (без прерывания мочеиспускания) средней порции мочи, забор пробы посредством катетеризации или надлобковой тонкоигольной пункции мочевого пузыря.
- Детям с острым пиелонефритом показано УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции верхних и/или нижних мочевых путей. Высокой информативностью в выявлении рефлюкс-нефропатии и риска нефросклероза детей обладает <sup>99m</sup>Tc-диметилен-сукцинатацетил-нефросцинтиграфия. У детей всех возрастных групп (кроме новорожденных) наличие изменений при <sup>99m</sup>Tc-диметилен-сукцинатацетил-нефросцинтиграфии сопряжено с высокой вероятностью выявления клинически-значимого пузырно-мочеточникового рефлюкса при последующей микционной цистоуретрографии.
- Выбор пути введения антимикробных препаратов (внутрь или парентерально) определяется возрастом ребенка, наличием подозрения на уросепсис, тяжестью течения заболевания, риском/наличием обезвоживания, сопутствующей диареей или рвотой, наличием осложненной инфекции (например, при обструктивных формах пиелонефрита).

**Беременные.**

- Женщины, страдавшие до беременности рецидивирующими инфекциями мочевых путей, имеют повышенный риск их возникновения во время беременности. В связи с этим данной категории беременных показано регулярное обследование на протяжении всей беременности: общий анализ и посев средней порции мочи (приблизительно 1 раз в 4–8 нед) и УЗИ почек (как минимум, в I и III триместрах).
- Следует помнить, что с увеличением срока беременности повышается вероятность загрязнения пробы мочи, собираемой для анализа, вследствие трудностей проведения адекватного туалета наружных половых органов и увеличения объема естественных выделений из половых органов. Повышенный риск контаминации приводит к увеличению вероятности ложноположительных результатов в отношении лейкоцитурии при общем анализе и бактериурии при посеве мочи. В связи с этим, диагноз бессимптомной бактериурии у беременных при исследовании средней порции мочи устанавливают только при выявлении в двух последовательных посевах идентичных возбудителей в количестве  $10^5$  КОЕ и более. Если проба мочи взята у беременной катетером, то достаточно одного посева с выявлением уропатогена в количестве не менее  $10^5$  КОЕ.
- Бессимптомная бактериурия у беременных — фактически единственная бессимптомная бактериурия, требующая лечения. Это связано с повышенным риском у данной категории больных развития клинически значимых мочевых инфекций (в частности, пиелонефрита).
- При выявлении у беременной острого пиелонефрита и дилатации верхних мочевых путей целесообразно консультирование у уролога для решения вопроса о дренировании пораженной почки.

**Небеременные женщины детородного возраста.**

- При возникновении инфекции мочевых путей целесообразна оценка риска наличия инфекций, передающихся половым путем. Их риск повышен у пациенток с беспорядочными интимными контактами и у не использующих барьерных методов контрацепции при различных видах сексуальной активности (генитальных, оральных, анальных). Этим пациенткам в рамках обследования обязателен скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, включающий анализы крови на сифилис, вирусные гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и мазок из уретры на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.
- У пациенток с ИМП при наличии патологических выделений из влагалища также необходимо исключить такие заболевания генитальной сферы, как бактериальный вагиноз, грибковый или бактериальный вагинит.

**Пожилые.**

- Риск осложненных инфекций выше — необходимо тщательное исключение всех осложняющих факторов (перечислены выше).

- Бессимптомная лейкоцитурия и бактериурия не требуют лечения, так как оно не снижает риск возникновения острого цистита или пиелонефрита, не уменьшает частоту рецидивов урологических инфекций и летальность.
- При наличии контактов с лечебными учреждениями, проживании в домах престарелых, использовании ранее (в последние 3–6 мес) антибактериальных препаратов, тяжелом интеркуррентном фоне риск урологической инфекции, вызванной резистентной флорой, повышен. Учитывая высокий риск летальности у пожилых пациентов, эмпирическое лечение фебрильных урологических инфекций, сочетающихся с данными факторами риска, целесообразно начинать с антибиотиков широкого спектра действия, эффективных в отношении устойчивых уропатогенов, например с карбопенемов. После получения результатов посева показан переход к деэскалационной терапии.

**Неврологические больные с нарушением функций тазовых органов.**

- При дренировании мочевого пузыря катетером или цистостомой высока вероятность катетер-ассоциированных госпитальных инфекций. Уропатогены при этом, как правило, полирезистентны к антибактериальным средствам, что следует учитывать при назначении эмпирической терапии.
- При возникновении симптомов мочевой инфекции на фоне постоянного дренажа, помимо назначения антибактериальной терапии, показаны смена или (при возможности) удаление дренажа.
- Бессимптомная лейкоцитурия и бактериурия у данной категории больных также не требуют лечения, по тем же причинам, что и у пожилых пациентов (см. выше).

Отдельно хотелось бы подчеркнуть огромную роль совместной работы врачей различных специальностей в лечении больных с тяжелым урологическим сепсисом. Только формирование мультидисциплинарной команды врачей, состоящей из реаниматолога, уролога, клинического фармаколога и реабилитолога, позволяет в настоящее время существенно снизить летальность при данной форме мочевой инфекции.

Также, урологам не следует забывать, что некоторые симптомы, сходные с таковыми при мочевой инфекции, могут быть обусловлены заболеваниями других органов и систем. Именно в подобных дифференциально-диагностических ситуациях трудно переоценить пользу привлечения врачей других специальностей. Так, при пиурии может потребоваться дифференциальная диагностика со следующими состояниями и заболеваниями:

- контаминация отделяемым из влагалища, заболевания, передающиеся половым путем (гонококковая, хламидийная, мико/уреаплазменная, трихомонадная, герпетическая инфекции), вульвовагинит (консультация гинеколога?);
- туберкулез мочеполовых органов (консультация фтизиатра?);
- интерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз, нефропатия от приема нестероидных противовоспалительных средств (консультация нефролога?);

- болезнь Кавасаки — системный васкулит (консультация ревматолога?);
- уротелиальный или почечно-клеточный рак (онкоурологическое обследование?);
- отторжение трансплантата (консультация трансплантолога?);
- аппендицит при ретроперитонеальном расположении червеобразного отростка, панкреатит, прорастание опухоли сигмовидной или прямой кишки в мочевой пузырь, формирование прямокишечно-мочепузырного свища при рецидивирующем дивертикулите кишечника (консультация хирурга?).

Очевидно, что именно в сложных, неоднозначных диагностических ситуациях междисциплинарный подход позволяет добиться наилучших результатов лечения, и здесь больные с мочевыми инфекциями не являются исключением.

## Список литературы

- В.В. Рафальский В.В., Л.С. Страчунский Л.С., О.И. Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // Урология. — 2004. — №2. — С. 13-17.
- EAU Guidelines 2011, [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
- Constantinides C., Manousakas T., Nikoioopoulos P. et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study // *Brit.J.Urol. Intern.* — 2004. — Vol. 93. — P.1262-1266.
- Hooton T.M., Stamm W.E. et al. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1997. — Vol. 11. — P. 551-581.
- Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1997. — Vol. 11. — Suppl. 3. — P. 551-81. Review.
- Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. — *The Cochrane Library.* — 2009. — Issue 4.
- Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2003. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 49-52.
- Kahlmeter G., ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51. — Suppl. 1. — P. 69-76.
- Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F., et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2007. Vol. 96. — P.192-195
- Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // *Eur Urol.* — 2008. — Vol. 54. — P. 1164-1178.
- Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis // *Curr. Curr. Opin. Urol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 57-64.
- Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections // *Eur. Urol.* — 2001. — Vol. 40. — Suppl. 5. — P. 576-588. Updated 2004.
- Perletti G., Wagenlehner F.M., Naber K.G. et al. Enhanced distribution of fourth-generation fluoroquinolones in prostatic tissue // *Intern. J. of Antimicrob. Agent.* — 2009. — Vol. 33. — P. 111-119.
- Stamm W.E., Bergan T. Urinary tract infections in young men. *Urinary tract infections. Infectiology.* — Basel, 1997. — P. 46-47.

## Простатит

К.Л. Локшин

### Определение

Простатит — заболевание, которое характеризуется наличием клинических и/или лабораторных симптомов воспаления/инфекционного процесса в предстательной железе. Понятие «простатит» в настоящее время включает острый или хронический бактериальный простатит и так называемый «синдром хронической тазовой боли», при котором современные методы диагностики не способны выявить инфекционный агент. Установить причину синдрома хронической тазовой боли у пациента, как правило, не представляется возможным.

### Эпидемиология

Простатит — одно из наиболее частых урологических заболеваний мужчин репродуктивного возраста. По данным различных авторов, хроническим простатитом страдают от 8 до 35% пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. Установлено также, что у мужчин хронический бактериальный простатит лежит в основе большинства рецидивирующих инфекций мочевых путей.

### Классификация

На сегодняшний день в мире общепризнана клиническая классификация простатита по категориям, разработанная в 1995 г. Национальным институтом здоровья (NIH) США.

- Категория I. Острый бактериальный простатит.
- Категория II. Хронический бактериальный простатит.
- Категория III. Хронический небактериальный простатит — синдром хронической тазовой боли.
  - ▶ А. Воспалительный синдром хронической тазовой боли.
  - ▶ В. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли.
- Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический).

### Этиология

Бактериальный простатит (острый и хронический) в большинстве случаев вызван бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в частности кишечной палочкой (*E. coli*). Наиболее часто выявляемые возбудители простатита таковы.

- Основные возбудители простатита.
  - ▶ Кишечная палочка (*Escherichia coli*).
  - ▶ Клебсиелла (*Klebsiella* spp.).
  - ▶ Протей (*Proteus mirabilis*).
  - ▶ Энтерококк (*Enterococcus faecalis*).
  - ▶ Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Возбудители, значение которых не доказано.
  - ▶ Стафилококки (*Staphylococci* spp.).
  - ▶ Стрептококки (*Streptococci* spp.).
  - ▶ Коринебактерии (*Corynebacterium* spp.).
  - ▶ Хламидия (*Chlamydia trachomatis*).
  - ▶ Уреаплазма (*Ureaplasma urealyticum*).
  - ▶ Микоплазма (*Mycoplasma hominis*).

По обобщенным данным литературы, доля острого и хронического бактериального простатита, вызываемого основными возбудителями, составляет 5–10% всех диагностируемых простатитов.

Значение в возникновении бактериального простатита таких микроорганизмов, как хламидии, уреаплазмы и другие микоплазмы на сегодняшний день нельзя считать однозначно установленной. Границу между нахождением данных микроорганизмов в уретре и инфицированием ими простаты при современном состоянии диагностики провести сложно, хотя современные исследования подтверждают их потенциальную этиологическую роль.

У больных, инфицированных ВИЧ, этиологическими возбудителями могут также быть дрожжевые грибы (*Candida* spp.), микобактерии туберкулеза и такие редкие микроорганизмы, как *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum*. До появления антибиотиков большую роль в возникновении бактериального простатита, особенно абсцедирующей его формы, играли гонококки (*Neisseria gonorrhoeae*).

По статистическим данным, на долю пациентов с синдромом хронической тазовой боли приходится около 90% всех случаев простатита. В то же время этиология абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли до конца не изучена, по всей видимости, это понятие объединяет гетерогенную группу состояний, имеющих сходные клинические проявления. Известен ряд патогенетических факторов, способных играть роль в развитии синдрома хронической тазовой боли: интрапростатический рефлюкс мочи, аутоиммунное асептическое воспаление, нарушение кровообращения и/или иннервации предстательной железы и органов малого таза. В то же время в ряде исследований показано, что, в отличие от здоровых мужчин, у пациентов с синдромом хронической тазовой боли полимеразная цепная реакция демонстрирует наличие в биоптатах простаты бактериальной флоры. Этот факт свидетельствует в пользу того, что у ряда больных с так называемым абактериальным простатитом заболевание в действительности имеет бактериальную природу, однако современные культуральные методы просто не позволяют выявить возбудитель.

## Клиническая картина

В зависимости от продолжительности и степени выраженности симптоматики простатит подразделяют на острый и хронический. При хроническом простатите продолжительность наличия симптомов составляет 3 мес и более.

Основные проявления простатита — боль и расстройства мочеиспускания/СНМП. Боль возникает в промежности (46% случаев), мошонке (39%), мочевом пузыре (6%), половом члене (6%) и пояснице (2%). Расстройства мочеиспускания обычно характеризуются поллакиурией, затрудненным и/или болезненным мочеиспусканием. Больные также могут предъявлять жалобы на ухудшение эрекции и/или укорочение полового акта, снижение остроты оргазма. Эти симптомы могут возникать как все вместе, так и в различных сочетаниях.

Для острого течения простатита (простатита I категории) характерно стойкое повышение температуры тела до высоких цифр значений (39–40 °С) с ознобом, потливостью, слабостью и артралгиями. Болевые проявления и СНМП имеют выраженный характер. Иногда может возникать ишурия — острая задержка мочи.

При бессимптомном воспалительном простатите (IV категории) больной жалоб не предъявляет. Данное заболевание обычно бывает случайной находкой при гистологическом исследовании биоптатов предстательной железы, микроскопии секрета простаты или третьей порции мочи.

## Методы и объем обследования больного с простатитом

Основу диагностики простатитов составляют жалобы/симптомы заболевания и лабораторные признаки воспаления/инфекции в предстательной железе.

С целью количественной оценки симптомов в ходе первичного обследования и определения эффективности проводимого лечения при повторных визитах к врачу целесообразно использование анкеты «Индекс симптомов хронического простатита», разработанной NIH США (табл. 8-1, стр. 317). Эту анкету больной заполняет самостоятельно. Она позволяет установить степень выраженности проявлений заболевания по трем основным категориям: боль, расстройства мочеиспускания и качество жизни.

При физикальном обследовании особое внимание уделяют ПРИ. Так, при остром простатите пальпация предстательной железы крайне болезненна, простата увеличена в размерах, отечна («напряжена»). В случае осложнения острого простатита абсцессом предстательной железы возможно наличие очагов флюктуации. При хроническом простатите ПРИ не столь информативно, хоть и позволяет иногда обнаружить изменения формы и консистенции простаты, выявить повышение болезненности при пальпации предстательной железы.

Лабораторным подтверждением наличия инфекционного процесса при остром простатите служат повышение количества лейкоцитов и выявление



Таблица 8-1. Анкета «Индекс симптомов хронического простатита» NIH

<b>Боль или дискомфорт</b> 1. Приходилось ли Вам в течение последней недели испытывать боль в следующих областях: А. Промежность. Б. Мошонка. В. Половой член (вне акта мочеиспускания). Г. Нижние отделы живота	Да — 1. Нет — 0. Да — 1. Нет — 0. Да — 1. Нет — 0. Да — 1. Нет — 0
2. Ощущали ли Вы в течение последней недели: А. Боль или жжение при мочеиспускании. Б. Боль или дискомфорт во время эякуляции	Да — 1. Нет — 0. Да — 1. Нет — 0
3. Как часто Вы испытывали в течение последней недели боль или дискомфорт в любой из перечисленных выше ситуаций?	Никогда — 0. Изредка — 1. Иногда — 2. Часто — 3. Обычно — 4. Всегда — 5
4. Укажите степень боли/дискомфорта на шкале: Нет боли 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Непереносимая боль	
<b>Мочеиспускание</b> 5. Как часто в течение последней недели Вы испытывали чувство неполного опорожнения мочевого пузыря?	Никогда — 0. Изредка — 1. Менее половины случаев — 2. Около половины случаев — 3. Более половины случаев — 4. Почти всегда — 5
6. Как часто Вам приходилось мочиться чаще чем через 2 ч после последнего мочеиспускания?	Никогда — 0. Изредка — 1. Менее половины случаев — 2. Около половины случаев — 3. Более половины случаев — 4. Почти всегда — 5
<b>Качество жизни</b> 7. Приходилось ли Вам воздерживаться от дел, которыми Вы обычно занимаетесь, из-за проявлений заболевания?	Нет — 0. Изредка — 1. Иногда — 2. Часто — 3
8. Как часто Вам приходилось думать о симптомах в течение последней недели?	Нет — 0. Изредка — 1. Иногда — 2. Часто — 3
9. Если бы Вам пришлось жить с присутствующими урологическими проблемами до конца жизни, как бы Вы к этому отнеслись?	Отлично — 0. Хорошо — 1. Удовлетворительно — 2. Смешанное чувство — 3. Неудовлетворительно — 4. Плохо — 5. Очень плохо — 6

патогенных микроорганизмов (обычно *E. coli*) в ходе (соответственно) микроскопического и бактериологического анализа мочи средней порции. Из всех пациентов с простатитом только больным с острым простатитом не выполняют исследование секрета простаты, поскольку проведение массажа предстательной железы, в ходе которого получают секрет для исследования, им противопоказано.

Основным лабораторным методом исследования у больных с хроническим простатитом служит так называемая трехстаканная проба мочи с исследованием секрета простаты, или проба по Meares–Stamey (рис. 8-1).

Хотелось бы подчеркнуть, что все полученные таким образом пробы мочи и секрет простаты следует подвергать не только микроскопическому,



**Рис. 8-1. Трехстаканная проба с исследованием секрета предстательной железы (по Meares–Stamey).**

но и бактериологическому исследованию. Отметим, что при диагностике и определении категории простатитов в качестве альтернативы секрету простаты и третьей порции мочи для микроскопии и посева может быть использован эякулят.

Лабораторные критерии простатита при микроскопии — увеличение количества лейкоцитов более 10–15 в поле зрения в секрете предстательной железы или в третьей порции мочи, а также >1 млн лейкоцитов в 1 мл эякулята. Выявление в ходе бактериологического культурального исследования в секрете простаты, третьей порции мочи или эякуляте патогенных для простаты возбудителей свидетельствует о бактериальной природе заболевания. Критерии для определения категории простатита приведены в табл. 8-2.

**Таблица 8-2. Критерии классификации простатита по категориям на основе пробы по Meares–Stamey**

Классификация простатита по категориям NIH	Острая инфекция	Возбудитель при посеве секрета простаты, третьей порции мочи или эякулята	Повышение количества лейкоцитов при микроскопии секрета простаты, третьей порции мочи или эякулята
I категория. Острый бактериальный	Да	Есть (NB! Посев средней порции мочи)	Есть (NB! Анализ средней порции мочи)
II категория. Хронический бактериальный	Нет	Есть	Есть или нет
IIIа категория. Небактериальный. Воспалительный синдром хронической тазовой боли	Нет	Нет	Есть
IIIб категория. Небактериальный. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли	Нет	Нет	Нет
IV категория. Бессимптомный воспалительный (гистологический)	Нет	Есть или нет	Есть или нет

В результате проведения пробы по Meares–Stamey можно не только установить локализацию воспалительного процесса, определить категорию простатита, но и в части случаев дифференцировать возбудителя из уретры от возбудителя из предстательной железы. Так, при выявлении микроорганизма число КОЕ как в секрете простаты, так и в третьей порции мочи в 10 раз и более превышает таковое из уретры. Интересно, что при загрязнении секрета простаты (или эякулята) грамположительной уретральной флорой число КОЕ в нем тоже может на порядок превышать таковое в первой порции мочи, однако при этом число КОЕ в третьей порции мочи никогда не превышает на порядок число КОЕ в первой порции.

Диагноз бессимптомного воспалительного простатита (категория IV) устанавливают при отсутствии жалоб у пациента и обнаружении воспалительной инфильтрации в ходе гистологического исследования ткани простаты (обычно биоптатов) или повышенного количества лейкоцитов при микроскопии секрета простаты либо третьей порции мочи.

Вопреки бытующим представлениям, лучевые методы исследования имеют ограниченные возможности в диагностике и определении категории простатита. Так, в ходе ряда проспективных исследований последних лет установлено, что ТРУЗИ предстательной железы имеет достаточную диагностическую точность лишь в выявлении абсцессов и камней простаты. В остальном не установлено ни одного специфичного ультразвукового признака, коррелирующего с гистологическим, лабораторным и/или клиническим диагнозом простатита.

Промежностная биопсия простаты может быть полезна для выявления трудно культивируемых микроорганизмов, но она не рекомендована Европейской ассоциацией урологов к рутинному использованию, так как при своей инвазивности имеет недостаточно высокую диагностическую ценность.

## Лечение

Антибактериальным препаратам в лечении простатитов простатита отведена большая роль. Для достижения максимальной эффективности антибиотикотерапии при простатите необходимо выбирать препараты, отвечающие следующим условиям.

- Высокая эффективность против основных возбудителей простатита. Как уже было отмечено выше, наиболее частыми (80–90%) возбудителями простатита бывают грамотрицательные бактерии — кишечная палочка (*E. coli*), клебсиелла (*Klebsiella* spp.), протей (*Proteus* spp.) и синегнойная палочка (*Pseudomonas* spp.). Предпочтительно также, чтобы эмпирически назначаемый антибактериальный препарат имел достаточно высокую активность по отношению к энтерококку и к таким микроорганизмам, как хламидия и генитальные микоплазмы.
- Хорошая биодоступность.
- Способность хорошо проникать в предстательную железу и накапливаться в ней. Предстательная железа — крайне сложный орган для проникновения и накопления в ней антибактериальных препаратов, что существенно сужает

выбор средств для терапии простатита, в особенности хронического. В связи с этим антибиотикотерапию при простатите обычно проводят длительно (в большинстве случаев 4 нед, иногда до 8 нед) и высокими дозами препаратов. По данным фармакокинетических исследований, из существующих на сегодняшний день антибиотиков лучше всего проникают в ткань предстательной железы некоторые фторхинолоны и сульфаниламиды, а также тетрациклины и макролиды. Следует подчеркнуть, что при остром простатите фармакокинетика препаратов в предстательной железе отличается от таковой при хроническом бактериальном простатите: помимо фторхинолонов, отмечены хорошее накопление и высокая эффективность цефалоспоринов, аминогликозидов и карбопенемов.

- Наличие парентеральных и пероральных форм препарата. У больных с острым простатитом терапию всегда начинают парентеральными формами препаратов, которые после нормализации температуры тела и улучшения общего состояния больного замещают формами для приема внутрь, предпочтительно тех же препаратов.
- Хорошая переносимость при длительном применении. Учитывая, что при простатите минимальная продолжительность курса антибиотика составляет 4 нед, а препарат назначают в высокой дозе, крайне важно, чтобы переносимость препарата была очень хорошей.

На сегодняшний день оптимальными характеристиками для лечения больных как с острым, так и с хроническим простатитом обладают некоторые фторхинолоны, в частности левофлоксацин и цiproфлоксацин, а для пациентов с хроническим простатитом, вызванным чувствительными (в том числе атипичными – хламидией и генитальными микоплазмами) возбудителями, также доксицилин и макролиды (например, джозамицин). При этом левофлоксацин в качестве препарата для эмпирической терапии имеет ряд преимуществ перед цiproфлоксацином, обладая несколько более широким спектром активности (табл. 8-3, стр. 321) и лучшей переносимостью.

В соответствии с современными рекомендациями Европейской ассоциации урологов, проведение антибиотикотерапии показано больным с острым бактериальным простатитом (I категории), хроническим бактериальным простатитом (II категории) и с воспалительным синдромом хронической тазовой боли (IIIa категории).

При остром бактериальном простатите (категория I) показана парентеральная эмпирическая антибиотикотерапия в высоких дозах до стихания общих проявлений инфекции (в первую очередь исчезновения высокой лихорадки). Препаратами выбора для парентерального лечения служат фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин) и цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефтазидим) в сочетании с аминогликозидом (гентамицином) или без него: цефалоспорины и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий. После получения результатов посева при необходимости корректируют антибиотикотерапию в зависимости

Таблица 8-3. Природная чувствительность бактерий к ципрофлоксацину и левофлоксацину

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
Streptococcus spp.		
E. fecalis		
E. faecium		
S. aureus (метициллин-чувствительный)		
S. epidermidis		
E. coli		
P. mirabilis		
P. vulgaris		
Shigella spp.		
Salmonella spp.		
Klebsiella/Enterobacter/Serratia		
Citrobacter spp.		
Providencia spp.		
Chlamydia spp.		
Mycoplasma spp.		



Большинство штаммов чувствительно.

Чувствительно 50–80% штаммов.

Большинство штаммов устойчиво

от чувствительности микроорганизма. Прием антибиотиков внутрь (обычно высоких доз фторхинолонов) назначают в качестве продолжения лечения после стихания общих проявлений, курс составляет 4 нед (иногда 6 нед) с момента начала лечения.

Стандартные схемы антибиотикотерапии при остром бактериальном простатите:

- ▶ левофлоксацин 500 мг 1 раз в день внутривенно (до исчезновения лихорадки), затем левофлоксацин 500 мг 1 раз в день внутрь до завершения 4–6-недельного курса;
- ▶ ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в день внутривенно (до исчезновения лихорадки), затем ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь до завершения 4–6-недельного курса;
- ▶ цефтриаксон 500 мг 2 раза в день внутривенно + гентамицин в суточной дозе 3 мг/кг массы тела, разделенной на 2 введения внутривенно

или внутримышечно (до исчезновения лихорадки), затем фторхинолон внутрь (схему см. выше).

Одновременно с антибиотикотерапией необходима гидратация внутривенно растворами и рег ос для достижения диуреза более 2 л/сут.

Учитывая, что при остром простатите часто возникает инфравезикальная обструкция, целесообразно мониторирование количества остаточной мочи. При обструктивных симптомах и объеме остаточной мочи менее 100 мл показано назначение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов (теразозина, доксаозина, алфуозина или тамсулозина). При большом объеме остаточной мочи или развившейся острой задержке мочи оптимальным методом дренирования мочевого пузыря считают пункционную цистостомию. В международных клинических рекомендациях также отмечено, что допустимыми методами дренирования при острой задержке мочеиспускания служит разовая катетеризация или кратковременная (продолжительностью до 12 ч) установка уретрального катетера Фолея малого диаметра.

Абсцесс предстательной железы осложняет течение острого простатита в 2–18% случаев и сопряжен со смертностью от 3 до 30%. Подозрение на абсцесс должно возникнуть, если выявлен очаг флюктуации в ходе ПРИ простаты, или при неэффективности подходящей антибиотикотерапии в течение 48 ч. Для подтверждения диагноза абсцесса показано ТРУЗИ простаты.

Основные методы оперативного лечения абсцесса простаты в настоящее время следующие:

- ▶ чреспромежностное вскрытие абсцесса с установкой дренажа в полость открытым методом;
- ▶ чреспромежностная пункция абсцесса с установкой дренажа в полость под ультразвуковым наведением;
- ▶ трансректальная пункция абсцесса с установкой дренажа в полость под ультразвуковым наведением;
- ▶ трансректальная пункция абсцесса под ультразвуковым наведением с аспирацией содержимого;
- ▶ трансуретральная резекция или инцизия простаты.

При хроническом бактериальном простатите (категория II) показаны антибиотики внутрь в высоких дозах. Препаратами выбора служат фторхинолоны: левофлоксацин или ципрофлоксацин. Продолжительность стандартного курса пероральной терапии фторхинолоном составляет 4 нед.

Рекомендуемые схемы (одна из двух):

- левофлоксацин 500 мг 1 раз в день внутрь 4 нед;
- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь 4 нед.

При выявлении микроорганизма, устойчивого к фторхинолонам, но чувствительного к ко-тримоксазолу [сульфаметаксозол + триметоприм] (бисептол\*), показана терапия этим препаратом в течение 3 мес в дозе 960 мг 2 раза/сут.

При выявлении хламидии и генитальных микоплазм препаратами выбора являются соответственно, доксициклин и макролиды (например, джозамицин), как наиболее активные в отношении этих урогенитальных возбудителей.

Рекомендуемые схемы (одна из двух):

- доксицилин моногидрат 100 мг 2 раза в день внутрь 2 нед.
- джозамицин 500 мг 3 раза в день внутрь 2 нед.

При выявлении микроорганизма, устойчивого как к фторхинолонам, так и к ко-тримоксазолу [сульфаметаксозол + триметоприм], в настоящее время нет препарата, рекомендуемого к применению.

Антибиотикотерапию у больных с хроническим простатитом II категории целесообразно комбинировать с назначением  $\alpha_1$ -адреноблокаторов (теразозина, доксазозина, алфузозина или тамсулозина), уменьшающих степень выраженности расстройств мочеиспускания и способствующих более быстрому улучшению состояния больных.

Лечение больных с воспалительным синдромом хронической тазовой боли (абактериальный хронический простатит категории IIIа), так же как при хроническом бактериальном простатите, включает назначение антибиотикотерапии фторхинолонами для приема внутрь (левофлоксацином или ципрофлоксацином) в тех же дозах (см. выше). Помимо антибиотикотерапии, для уменьшения дизурических явлений показано назначение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов.

Также проведены исследования, свидетельствующие об эффективности длительного курса лечения финастеридом у больных с простатитом категории IIIа.

Трансуретральная микроволновая термотерапия у данной категории больных, хоть и продемонстрировала хорошую эффективность, ввиду недостаточной изученности по-прежнему считается экспериментальной методикой.

Лечение больных с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли (абактериальным хроническим простатитом категории IIIб) представляет собой наиболее сложную задачу, поскольку, как уже было отмечено выше, эта нозология объединяет гетерогенную группу состояний, имеющих сходные клинические проявления. Лечение простатита категории IIIб главным образом симптоматическое. Для уменьшения выраженности расстройства мочеиспускания целесообразно назначение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. С целью уменьшения болевых проявлений используют нестероидные противовоспалительные средства (например, диклофенак в суппозиториях). У пациентов с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли при выявлении урикозурии (повышенного содержания мочевой кислоты в моче) эффективной бывает терапия аллопуринолом.

В повседневной практике для лечения больных с хроническим простатитом (категории II, IIIа или IIIб) нередко используется фитотерапия. Среди данной группы препаратов наиболее часто назначаются препараты на основе экстрактов плодов *Serenoa repens*\* (в суточной дозе 320 мг). Отличительная особенность этих лекарственных средств — патогенетическое действие на воспалительный процесс в простате и высокий профиль безопасности при длительном применении.

Также у данной группы пациентов применяются физиотерапевтические методы лечения: массаж предстательной железы, микроволновая гипертермия

\* Торговое наименование: простамол\* Уно, 320 мг (Берлин-Хеми/Менарини).

и термотерапия, электростимуляция модулированными токами с помощью наружных или ректальных электродов и др. Следует, однако, принимать во внимание, что эффективность и безопасность данных методов лечения еще недостаточно изучены и находятся в стадии исследования.

Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический, IV категории) не требует лечения, даже если при посеве выявлен уропатоген. Исключение составляют те ситуации, когда больному планируют вмешательство на предстательной железе. В этом случае целесообразно проведение профилактического курса антибиотикотерапии одним из препаратов фторхинолонового ряда (левофлоксацином или ципрофлоксацином).

## Вопросы интеграции по проблеме простатитов

Пациенты, страдающие простатитами, представляют собой чрезвычайно неоднородную группу. Так, если при остром простатите приоритет в обследовании и лечении больного в подавляющем большинстве случаев принадлежит урологу, то при хронических простатитах пациент определенно оказывается в зоне интересов врачей различных специальностей. Особенно это относится к так называемым абактериальным простатитам. Интересно, что даже в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов бактериальные простатиты (острый и хронический — I и II категории) и абактериальные простатиты (синдром хронической тазовой боли — III категория) рассматривают в различных разделах. И именно в разделе, посвященном синдрому хронической тазовой боли, особенно подчеркнута необходимость междисциплинарного подхода с вовлечением в процесс невролога, специалиста по лечению болевых синдромов, гастроэнтеролога и психолога/сексолога.

Мы хотели бы предложить коллегам других специальностей некий универсальный подход к пациенту с «типичными симптомами простатита» — болью в промежности, внизу живота и расстройствами мочеиспускания. Ведь такой пациент исходно может обратиться за помощью к проктологу, неврологу, венерологу и врачу практически любой другой специальности.

По нашему мнению, есть несколько важных моментов в оценке состояния, опросе и обследовании такого больного.

- **Возраст.** Клинически значимый простатит чаще возникает у мужчин репродуктивного возраста, реже — у пациентов старше 60 лет. У последних при вышеупомянутых симптомах необходимо проводить дифференциальную диагностику с аденомой и раком предстательной железы, что, помимо пальцевого ректального исследования, подразумевает выполнение анализа крови на ПСА, проведение УЗИ почек и мочевого пузыря, трансректального УЗИ предстательной железы и (желательно) урофлоуметрии.
- **Риск наличия инфекций, передающихся половым путем,** повышен у пациентов с беспорядочными интимными контактами, у мужчин, не использующих барьерные методы контрацепции при различных видах сексуальной актив-



ности (генитальные, оральные, анальные). Этим больным в рамках обследования обязателен скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, включающий анализы крови на сифилис, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ и мазок из уретры на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

- Исключение бактериальных форм простатита. По современным данным, доля действительно бактериальных простатитов (т.е. простатитов категорий I и II) в структуре всех простатитов относительно невелика и составляет около 10%. Однако именно эти простатиты лучше всего поддаются лечению при назначении адекватной антибиотикотерапии и, с другой стороны, хуже всего купируются при отсутствии таковой. Основным методом исследования для исключения/подтверждения бактериальной природы простатита служит трехстаканная проба (проба Maeres–Stamey) мочи с посевом и антибиотикограммой (см. выше). Именно на этом исследовании основаны современная классификация простатитов по категориям и выделение группы больных с абактериальным простатитом — синдромом хронической тазовой боли (категория III).

Именно больные с синдромом хронической тазовой боли, по нашему мнению, находятся в сфере интересов врачей различных специальностей, поскольку в основе этой нозологии лежит чрезвычайно гетерогенная группа состояний со сходными клиническими проявлениями.

Определить предпочтительное направление обследования больного с синдромом хронической тазовой боли и необходимого специалиста позволяют следующие дифференциальные признаки.

- Неврологические: жалобы на нарушения чувствительности, парестезии; анамнез оперативных вмешательств с потенциальным риском повреждения сосудисто-нервных пучков или отдельных нервов, выявление при неврологическом физикальном обследовании сенсорных и мышечных нарушений, изменения сакральных рефлексов; целесообразна консультация невролога;
- миофасциальные: болезненность при пальпации мышц живота, тазового дна и ягодиц (наличие болезненных триггерных точек); целесообразна консультация мануального терапевта и/или специалиста по лечению болевых синдромов;
- органоспецифические: гастроинтестинальные/аноректальные состояния, такие как ректальный пролапс, синдром солитарной ректальной язвы, геморроидальные узлы, анальная трещина, каломазанье, запор, диарея, проктит и др.; целесообразна консультация проктолога/гастроэнтеролога;
- психологические: анамнез психологических стрессов и значимых потерь, признаки нарушений механизмов психологической адаптации, симптомы депрессии; целесообразна консультация психолога/сексолога.

Следует отметить, что предлагаемый полидисциплинарный подход на сегодняшний день служит самым действенным и успешным способом оказания помощи больным с синдромом хронической тазовой боли (особенно при абак-

териальном невоспалительном простатите категории IIIВ). С другой стороны, ввиду низкой эффективности и существенного «параллельного ущерба» следует считать необоснованным и даже ошибочным назначение этим больным повторных курсов антибиотикотерапии. Также важно помнить, что, несмотря на широкое использование урологами, при синдроме хронической тазовой боли эффективность и безопасность таких методов лечения, как фитотерапия, массаж предстательной железы, микроволновая гипертермия и термотерапия, электростимуляция модулированными токами и др., считают недоказанными и/или недостаточными.

## Список литературы

- Яковлев С.В., Яковлев В.П. Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания // *Consilium Medicum: современная антимикробная терапия.* — 2005. — Т. 7. — № 1.
- Alexander R.B., Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey // *Urology.* — 1996 Oct. — Vol. 48. — Suppl. 4. — P. 568–574.
- Campbell-Walsh Urology, ed.9. Philadelphia, W.B. Saunders, 2006.
- European Association of Urology. Guidelines on urinary and male genital tract infections. — [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org); updated 2011.
- Meares E.M., Stamey T.A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis // *Invest. Urol.* — 1968 Mar. — Vol. 5. — Suppl. 5. — P. 492–518.
- Naber KG., Schaeffer A.J., Heyns C.F. et al. *Urogenital Infections.* — EAU-ICUD, 2010.
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // Выпускающему редактору! Нет ещё двух авторов и названия статьи. ИК 21.02.2012 16:21 Ы et al. // *NEJM.* — 2003. — Vol. 349. — Suppl. 4. — P. 366–381
- Nickel J.C., Downey J., Pontari M.A. et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis) // *BJU Int.* — 2004 May. — Vol. 93. — Suppl. 7. — P. 991–995.
- Nickel J.C., Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires // *J. Urol.* — 1996 Jun. — Vol. 155. — Suppl. 6. — P. 1950–1955; discussion 1954–1955.
- Stamm W.E., Bergan T. Urinary tract infections in young men. *Urinary tract infections. Infectiology.* — Basel, Karger, 1997. — Vol. 1. — P. 46–47
- Zermann D.H., Ishigooka M., Doggweiler R., Schmidt R.A. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men // *J. Urol.* — 1999 Mar. — Vol. 161. — Suppl. 3. — P. 903–908.

## Глава 9

# Распространенные сексуальные дисфункции у мужчин

## Эректильная дисфункция

Е.А. Ефремов, Я.И. Мельник, С.С. Красняк, А.О. Куликов, Н.Д. Ахвледиани

### Определение

Европейская ассоциация урологов определяет ЭД как постоянную неспособность достичь эрекции и поддерживать ее на уровне, достаточном для проведения успешного полового акта.

На наш взгляд, учитывая сложность и многокомпонентность патологического процесса, необходимо дать более полное определение. Итак, ЭД — полиэтиологический психосоматический синдром, возникающий у мужчин в любом возрасте, характеризующийся типичными клиническими симптомами снижения качества эрекции, достаточной для удовлетворительной сексуальной активности, что существенно снижает качество жизни и может быть индикатором дисфункции многих органов и систем организма.

### Эпидемиология

Частота ЭД в отдельных исследованиях сильно варьирует. Это связано с различиями в определении, методах и критериях ее диагностики, возрастном составе групп. По данным первых исследований, основанных на опросе около 12 000 респондентов, частота этого состояния была менее 1% у мужчин в возрасте моложе 19 лет, 3% — до 45 лет, 7% — до 55 лет, 25% — до 75 лет. В 1972 г. после повторно проанализированных данных 5000 карт наблюдений в соответствии с современными критериями определения ЭД была отмечена уже в 42% случаев. Среди пациентов, посещающих клиники, изучающие сексуальные проблемы, расстройства эрекции представляют наиболее распространенную жалобу. В 3-годичном статистическом обзоре больных одной из клиник Эдинбурга ЭД была основной жалобой у 50% из 533 мужчин. Была отмечена явная связь между жалобами на эрекцию и возрастом с пиком, приходящимся на шестое десятилетие жизни.

По современным оценкам, около 110 млн мужчин на Земле имеют те или иные формы расстройства эрекции, причем предполагают, что в течение ближайших 25 лет этот показатель может удвоиться. В 1993 г. согласительная комиссия NIH США по импотенции оценила количество мужчин в США, страдающих ЭД той или иной степени выраженности, в 30 млн человек. Распространенность ЭД в Европе с увеличением возраста пациентов растет, в 1995 г. их количест-

во составило 31 млн человек, к 2025 г. ожидают увеличения до 43 млн, а всего в мире ожидается увеличение числа подобных больных со 152 до 322 млн за тот же период.

Работы последних лет свидетельствуют о том, что распространенность ЭД в мире растет с каждым годом. Так, в Массачусетском исследовании мужчин было подсчитано, что частота ЭД среди пациентов в возрасте от 40 до 70 лет составляет 52%, а после 70 лет этот показатель еще выше. При этом 17% респондентов сообщили о незначительной ЭД, 25% — об умеренной, 10% — о тяжелой форме ЭД. Хотя частота легкой ЭД оставалась неизменной (17%), с увеличением возраста испытуемых число мужчин, страдающих умеренной ЭД, удвоилось с 17 до 34%, в также утроилось число мужчин, страдающих тяжелой ЭД (с 5 до 15%).

Одной из работ, посвященных распространению ЭД на территории Российской Федерации, стал анонимный опрос 1126 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет. Как сообщает автор, исследованием были охвачены все регионы России. По данным этого исследования, ЭД составила 18,7% среди обследованных мужчин.

В 2002–2003 гг. на территории России проходило еще одно изучение распространенности ЭД. Исследованием была охвачена группа мужчин в количестве 660 человек в возрасте от 18 до 78 лет, отобранная методом механической выборки. На основании проведенного исследования авторы установили, что распространенность ЭД у мужчин в России составляет 31,1%, при этом неполная ЭД — у 17%, полная — у 14,1% мужчин. В табл. 9-1 представлены сводные данные по эпидемиологическим исследованиям в России.

**Таблица 9-1. Распространенность эректильной дисфункции (%) в возрастных группах (российские исследования)**

Авторы	Возраст, годы				
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69
Коган М.И., 2002–2003	13,8	20,9	31,5	39,8	61,7
Есенов С.М., 2003	12,9	10,2	20,6	24,2	26,3

По данным, полученным в результате тестирования 1465 больных урологического профиля за период с 2006–2009 гг. в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст  $48,7 \pm 11,4$  года) с помощью оценки международного индекса эректильной функции (МИЭФ), ЭД была выявлена в 53,6% наблюдений.

### Этиология и патогенез

Согласно данным EAU (2011), выделяют следующие причины ЭД.

- Сосудистые: артериальные, венозные и смешанные (проксимальный, средний или дистальный артериальные стенозы, диффузное поражение кавернозных артерий, анатомические аномалии сосудов полового члена, генетически детерминированная венозная недостаточность полового члена и др.).

Отдельной причиной эректильной дисфункции следует указать нарушение системной эндотелиальной функции, которое приводит к нарушению механизмов вазодилатации и развитию эректильной дисфункции. Также значимыми причинами эректильной дисфункции становятся сердечно-сосудистые заболевания, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия.

- Ятрогенные, связанные с повреждением сосудов и нервов после оперативных вмешательств на прямой кишке, предстательной железе, мочевом пузыре и др.
- Травматические: перелом костей таза; проникающие тазовые раны, связанные с разрывом половых артерий, повреждением уретры; травма спинного мозга, и др.
- Нейрогенные.
  - ▶ Центральные причины: инфаркт головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия и др.
  - ▶ Периферические причины: сахарный диабет, алкогольная зависимость, уремия, полиневропатия, хирургические вмешательства в области малого таза и др.
- Эндокринные: сахарный диабет 1-го и 2-го типа, недостаточность гормонов яичек, гипопиизма, щитовидной и паращитовидной желез, гипертиреоз, болезнь Кушинга и др.
- Лекарственные: гипотензивные препараты, в частности диуретики, антидепрессанты, транквилизаторы, антигистаминные, наркотические средства, антиандроены, агонисты и антагонисты ГнРГ, эстрогены и др.
- Анатомические или структурные: болезнь Пейрони, перелом полового члена, врожденное искривление пениса, микропенис, гипоспадия, эписпадия и др.
- Психогенные: генерализованный тип, обусловленный отсутствием полового возбуждения и нарушениями интимности в паре; ситуационный тип, обусловленный стрессом, проблемами со стороны партнера, и т.п.

Данное разделение патогенетических факторов весьма условно, так как при одном заболевании может возникать несколько патологических процессов, приводящих к ЭД. Так, при сахарном диабете нарушения эрекции бывают вызваны сосудистыми, нейрогенными, гормональными и психологическими расстройствами, а также потерей синусоидальной эластичности.

Нервный импульс, возникший в результате сексуального возбуждения, достигает по нервам гладкомышечных клеток сосудов полового члена, из нервных окончаний, а затем и из эндотелия сосудов выделяется биологически активное вещество — оксид азота (NO), который активирует фермент гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, превращает гуанозинтрифосфат в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). цГМФ способствует выходу кальция из гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению и, следовательно, возникновению эрекции. Если в результате воздействия любого из перечисленных выше факторов на эндотелий возникает недостаток оксида азота, а значит и сни-

жение синтеза цГМФ, то эрекция нарушается. Затем цГМФ под воздействием фермента фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) превращается в свою неактивную форму — 5-гуанозинмонофосфат. Это приводит к сокращению гладкомышечных клеток и снижению эрекции.

### Диагностика

Оптимальной концепцией диагностики ЭД считают этапность проведения диагностических процедур (рис. 9-1).

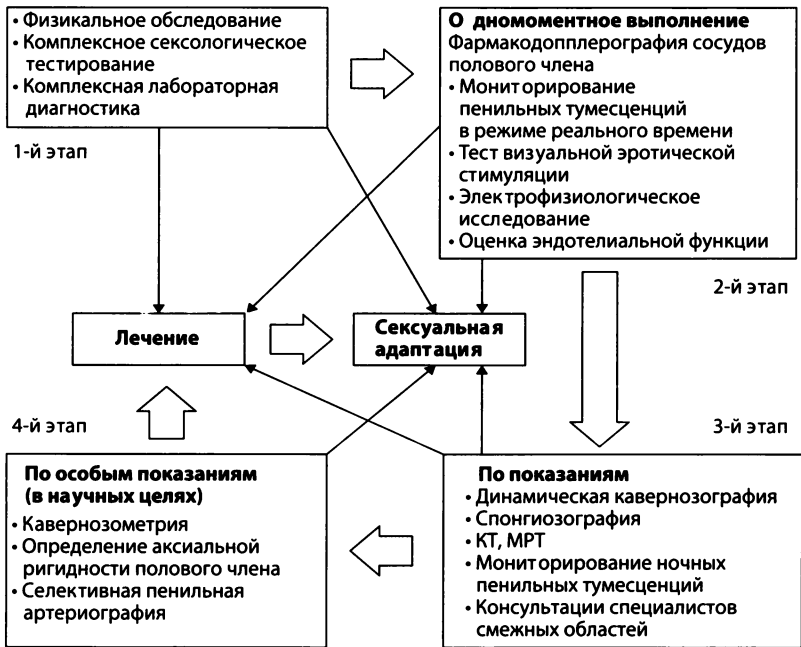


Рис. 9-1. Алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией.

На первом этапе проводят сбор жалоб и анамнеза, при общем осмотре уделяют внимание состоянию центральной нервной, сердечно-сосудистой, легочной систем, состоянию урогенитального тракта, выявляют признаки эндокринной дисфункции и метаболических нарушений. При обследовании гениталий отмечают развитие вторичных половых признаков, оценивают размеры и консистенцию яичек, особенности развития полового члена, заболевания, становящиеся факторами развития эректильных расстройств (микропенис, скрытый половой член, фимоз, мегапенис, болезнь Пейрони, врожденная деформация и т.п.). Всем пациентам при первичном осмотре следует проводить ректальное обследование.

При первичном осмотре обязательны антропометрические исследования, такие как измерение артериального давления, определение длины окружности талии, роста и массы тела пациента.

Сексологическое тестирование должно быть построено на основе доверительной подробной беседы, проводимой в атмосфере психологического комфорта, с учетом сексологической грамотности пациента, общего культурного развития, этнической принадлежности и религии.

Инструментом регистрации наблюдаемых признаков, соответствующих современным требованиям (максимальной информативности, надежности, воспроизводимости, а также доступности и краткости при достаточно дифференцированных количественных градациях), служат диагностические и психометрические оценочные (рейтинговые) шкалы.

### Анкетирование

Из множества существующих опросников и оценочных шкал в диагностике чаще используют МИЭФ, шкалу количественной оценки мужской копулятивной функции (МКФ), госпитальную шкалу тревоги и депрессии и шкалу симптомов дефицита андрогенов (AMS — от англ. Aging Male Symptoms).

МИЭФ включает 15 вопросов. Ответ пациента на каждый вопрос оценивают в баллах (от 1 до 5); чем выше сумма баллов, тем лучше сексуальная функция мужчины. Подраздел эректильной функции включает 6 вопросов, максимально возможная сумма баллов — 30, ЭД диагностируют при сумме баллов менее 26. В соответствии с полученными результатами ЭД подразделяют по степени тяжести: легкая (16–20 баллов), умеренная (11–15 баллов) и значительная (5–10 баллов). Данная оценочная шкала имеет отличительную особенность: она позволяет оценить все составляющие мужской сексуальной дисфункции, а не только нарушения эрекции.

Оценку результатов анкетирования по шкале МИЭФ проводят согласно работе Т.А. Miller (2000) (табл. 9-2).

**Таблица 9-2. Оценка компонентов копулятивного цикла (шкала МИЭФ)**

Вопросы МИЭФ					
Домены	Эректильная функция	Удовлетворенность половым актом	Оргазм	Половое влечение	Общая удовлетворенность
Вопросы	1, 2, 3, 4, 5, 15	6, 7, 8	9, 10	11, 12	13, 14
Σ Диапазон суммы баллов	(1–30)	(0–15)	(0–10)	(2–10)	(2–10)

Анкета МКФ создана О.Б. Лораном и А.С. Сегалом в 1998 г. с целью выявления и мониторинга нарушений мужской копулятивной функции. Возрастные нормативы шкалы МКФ представлены в табл. 9-3.

Таблица 9-3. Возрастные нормативы шкалы МКФ

Возраст, годы	Максимальная сумма баллов	Составляющие копулятивного цикла				Состояние копулятивной функции в целом
		психическая	нейрогуморальная	эректильная	эякуляторная	
		Вопросы				
		4, 5	1, 2, 3	2, 3, 6	2, 3, 6	10, 11, 12
Юноши, сильная половая конституция	60	10	15	15	15	15
20–35	48	8	12	12	12	12
36–50	36	6	9	9	9	9
51–65	24	4	6	6	6	6
Старше 65	12	2	3	3	3	3

Несмотря на высокую валидность, широкое применение данной шкалы в клинических исследованиях ограничено тем фактом, что МКФ практически не используют за пределами Российской Федерации.

Госпитальная шкала тревожности и депрессии. Шкала, разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г., относится к субъективным опросникам и предназначена для скринингового выявления тревожности и депрессии у пациентов стационара общего профиля. Отличается простотой применения и обработки, так как заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента, что позволяет рекомендовать ее к использованию в общемедицинской практике для первичного выявления тревожности и депрессии у пациентов (скрининга).

Опросник симптомов старения мужчины AMS. В конце 1990-х годов в Германии Лотаром А.Д. Хейнеманом и соавт. была разработана новая анкета. Это достаточно простой и удобный опросник, позволяющий заподозрить симптомы андрогенного дефицита; результаты оценивают по балльной шкале. Шкала AMS получила мировое распространение. Критерии оценки, используемые в анкете, и их достоверность уже прошли проверку в нескольких отечественных исследованиях.

При анализе анкеты было выявлено, что наибольший вклад в величину суммарного балла опросника AMS вносят нарушения со стороны половой сферы. Именно эти нарушения в подавляющем большинстве случаев становятся основным поводом для обращения пациента к врачу. Наличие симптомов дефицита андрогенов выявляют по оценке суммарного балла шкалы (табл. 9-4).

Таблица 9-4. Оценка наличия симптомов андрогендефицита по шкале AMS

Баллы	Наличие дефицита андрогенов
<26	Нет
27–36	Слабый
37–49	Средний
>50	Тяжелый



### Лабораторные методы

Всем пациентам общей группы необходимо лабораторное исследование крови, взятой натощак в утренние часы. Определяемые параметры представлены в табл. 9-5.

**Таблица 9-5. Оцениваемые биохимические параметры плазмы крови натощак у пациентов с эректильной дисфункцией**

Параметр	Референсные значения
Аланинаминотрансфераза	<41 ЕД/л
Аспаратаминотрансфераза	<37 ЕД/л
Мочевина	2,5–8,3 ммоль/л
Креатинин	44–106 мкмоль/л
Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л
Общий тестостерон	12,0–35,0 нмоль/л
Глобулин, связывающий половые стероиды	20–70 нмоль/л
ЛГ	0–250,0 пмоль/л
Пролактин	60,0–380,0 мМЕ/л
Тиреотропный гормон	0,4–4,0 мЕД/л
Холестерин	3,91–7,1 ммоль/л
Триглицериды	0,62–3,29 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	0,78–1,94 ммоль/л
Липопротеины низкой плотности	2,25–5,54 ммоль/л
ПСА	<4 нг/мл
ФСГ (при планировании зачатия)	0,7–11,1 мЕД/мл

Второй этап диагностических мероприятий проводят после получения результатов лабораторного исследования и анкетирования. После исключения противопоказаний выполняют фармакодоплерографическое исследование сосудов полового члена с динамическим мониторингом пенильных тумесценций в реальном режиме времени после предварительно выполненной электромиографии, исследование системной эндотелиальной функции.

### Фармакодоплерография

Из всех предложенных методик обследования пациентов с подозрением на ЭД васкулогенного происхождения приоритет отдают ультразвуковой доплерографии артерий полового члена, которую сначала выполняют на половом члене, находящемся в расслабленном состоянии, затем на фоне фармакологически индуцированной эрекции.

В качестве лекарственных средств выбора, оптимально подходящих для интракавернозного введения с целью диагностики, применяют препараты группы простагландинов E1: [алпростадил (каверджект\*)]. Минимальная доза препарата для диагностических целей составляет 10 мкг. В дальнейшем при необходимости дозу можно увеличить до 20–30 мкг. При ультразвуковой доплерографии

прежде всего оценивают скорость и характер кровотока по пенильным артериям, а также характер изменений кровотока после введения фармакоциркуляторов. Уникальность методики ультразвуковой доплерографии состоит еще и в том, что часто в процессе одного исследования удается провести не только топическую, но и дифференциальную диагностику состояния сосудистой системы полового члена.

Регистрацию доплерографических параметров проводят билатерально на протяжении всего сосуда посегментарно. Исследование артериальной фазы начинается с фазы тумесценции (ER1–ER2–3), т.е. фазы усиления артериального притока к половому члену, и продолжается на протяжении всего цикла развития эрекции до ригидной фазы (ER4, ER5).

Качество фармакологического ответа оценивают по 6-балльной шкале Junemann с использованием графического анализа. Применение данной шкалы патогенетически обосновано, так как более подробно отражает фазы развития эрекции.

#### **Шкала Junemann:**

- ER<sub>0</sub> — отсутствие ответа;
- ER<sub>1</sub> — незначительная тумесценция (увеличение длины полового члена);
- ER<sub>2</sub> — неполная тумесценция (увеличение диаметра полового члена);
- ER<sub>3</sub> — полная тумесценция (увеличение диаметра при максимально возможной длине, недостаточное для осуществления полноценного коитуса);
- ER<sub>4</sub> — полуригидное состояние полового члена;
- ER<sub>5</sub> — полноценная эрекция.

Начиная со степени ER4 возможно осуществление интросиссии и проведение коитуса.

Ультразвуковая доплерография при этом способна показать следующее:

- гемодинамику в половом члене в состоянии покоя;
- наличие дефицита притока артериальной крови к кавернозным телам в процессе возникновения эрекции;
- наличие патологического венозного дренажа.

Определение доплерографических показателей кровотока в половом члене проводят также после внутрикавернозного введения вазоактивного препарата. Основным признаком артериогенной ЭД бывает снижение пиковой систолической скорости менее 25 см/с. Оценивают максимальное значение пиковой систолической скорости, которое не всегда регистрируется в первые 5–10 мин исследования.

Для веногенных нарушений характерна конечная диастолическая скорость больше 5 см/с при адекватном артериальном притоке; индекс резистентности <0,85; пульсационный индекс <3.

#### **Rigiscan-мониторирование пенильных тумесценций**

Прибор RigiScan® Plus Rigidity Assessment System позволяет оценить кровенаполнение кавернозных тел полового члена, определить частоту возникновения

и степень тумесценции и ригидности. Данный прибор позволяет отразить графически, а также на мониторе компьютера степень тумесценции и ригидности раздельно в области основания полового члена и головки.

### Исследование ночных пенильных тумесценций

В норме при ночном мониторинговании за время 8-часового сна выявляют от 3 до 6 эректильных эпизодов, которые продолжаются 10–15 мин. По крайней мере, один раз должно быть отмечено увеличение окружности у основания полового члена более 3 см и на его конце более 2 см, продолжающееся не менее 10 мин при ригидности не менее 70%. Ригидность от 40 до 70% считают пограничной, менее 40% — абсолютно недостаточной для вагинальной пенетрации. Кроме того, не должно быть диссоциации (полноценная ригидность и тумесценция на основании и недостаточная на конце) и несоответствия (полноценная тумесценция при недостаточной ригидности). Суммарную активность за весь период исследования отдельно для тумесценции и ригидности вычисляют в специальных единицах ригидности и единицах тумесценции. Благодаря применению номограмм для различных возрастных групп появилась возможность на цифровом уровне объективно оценивать результаты.

Анализ полученных результатов проводят на основании стандартизованных показателей нормы (Dacomed Corporation, 1986), представленных в табл. 9-6.

**Таблица 9-6. Нормативные показатели RigiScan (Ellis, 1988)**

Показатель	Норматив
Количество эрекций	3–6 за 8-часовой период сна
Продолжительность эрекций	10–15 мин (одно событие)
Тумесценция у основания полового члена	Увеличение окружности >3 см
Тумесценция у головки полового члена	Увеличение окружности >2 см
Недостаточная ригидность	<40%
Частично удовлетворительная ригидность	40–70%
Удовлетворительная ригидность	>70%

При веноокклюзивной дисфункции в 64% случаев отмечают укорочение по времени от 3 до 5 мин и снижение количества эпизодов спонтанных эрекций при сохранной ригидности 60–70%. При артериальной и артериовенозной недостаточности выявляют отклонения в значениях всех параметров — снижение количества и укорочение эпизодов спонтанных эрекций, ослабление ригидности, вплоть до полного отсутствия.

В настоящее время RigiScan®-мониторирование служит стандартизованным методом оценки эректильной функции у мужчин. Данный неинвазивный метод позволяет в короткие сроки не только оценить эректильную функцию пациента, дифференцировать преимущественную органическую и психогенную природу эректильных нарушений, но также определить степень выраженности

и преобладания того или иного возможного (артериального, венозного, артериовенозного) васкулогенного компонента эректильных расстройств.

### Фармакокавернозография

При подозрении на веноокклюзивную недостаточность полового члена проводят фармакокавернозографию.

Используют комплексное исследование, включающее совмещенное выполнение фармакодуплерографии по стандартной методике с интракавернозным введением 10–20 мкг каверджекта\* и фармакокавернозографии с дополнительным контрастированием на компьютерном спиральном томографе. Это исследование показано при подозрении на патологический венозный дренаж, выявленный при предварительном обследовании.

У здоровых мужчин при рентгеновском исследовании определяют равномерное интенсивное контрастирование кавернозных тел, которое держится в течение 30 мин. При венозной недостаточности уже через 10 мин видны усиленная утечка контраста из кавернозных тел, резкое контрастирование вен, по которым происходит отток, а также появление контрастного вещества в мочевом пузыре. Метод позволяет увидеть рубцовые изменения в кавернозных телах.

### Электромиография

С помощью этого исследования можно определить неврологические нарушения на уровне взаимодействия автономных нейронов и гладких мышц кавернозного тела. Определяют потенциалы кавернозной электрической активности, их частоту, амплитуду и протяженность. Обработку результатов проводят с помощью компьютерной программы, позволяющей записывать данные электромиографии в реальном режиме времени со скоростью 1 мм/с и амплитудой от 0 до 600 мкВ. Выполняют комплексный анализ параметров электрической активности (частота, амплитуда, форма пика, регулярность). Для этого используют игольчатые или поверхностные электроды, которые устанавливают следующим образом: один электрод (заземленный) — на область лобка, другой электрод (активный) — на основание полового члена, третий электрод — на 2–3 см дистальнее по пенильному стволу.

### Исследование системной эндотелиальной функции

Многочисленные исследования патогенеза ЭД показали, что в большинстве случаев она имеет сосудистое происхождение и связана с нарушением притока крови к кавернозным телам. В свою очередь, ведущим патофизиологическим механизмом развития артериогенной ЭД является нарушение локальной эндотелиальной функции кавернозных артерий.

Под ЭД подразумевают функциональное поражение эндотелия — слоя клеток, выстилающих просвет всех кровеносных сосудов. Клетки эндотелия реагируют на механические воздействия и химические вещества, содержащиеся в крови. Также эндотелий носит барьерную функцию между кровью и тканями,

контролируя транспорт различных веществ между ними. Именно эндотелий определяет анатомо-функциональное состояние сосудов.

В настоящее время существует несколько способов изучения функций эндотелия.

- Количественная коронарная ангиография с пробой с ацетилхолином. К сожалению, этот способ оценки состояния эндотелия дорогостоящий и не всегда доступный. Его целесообразно применять для мониторинга изменения функций эндотелия под влиянием проводимого лечения.
- Изучение поток-зависимой дилатации плечевой артерии в пробе с окклюзией. Ультразвуковое посткомпрессионное измерение диаметра плечевой артерии — наиболее распространенный метод оценки эндотелиальной дисфункции. Есть определенные ограничения: необходимы дорогостоящая ультразвуковая аппаратура экспертного класса и высококвалифицированные специалисты, и сам процесс довольно трудоемкий, что делает возможным использование такого метода лишь в научных центрах в исследовательских целях. Кроме того, чувствительность и специфичность ультразвукового метода измерения диаметра артерии в значительной степени зависят от специалиста, выполняющего исследование, и в известной мере субъективны.
- Лазерная доплеровская флоуметрия. Метод основан на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения. Отраженное от статичных (неподвижных) компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Переменная составляющая отраженного сигнала определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью. Глубина оптического зондирования ткани зависит от длины волны лазерного источника и типа ткани. Для лазерного излучения на длине волны 632 нм она составляет около 1 мм. Применение данного метода позволяет оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови, тем самым повышая качество диагностики различных заболеваний, обнаруживать их на более ранних стадиях, наконец, создать базу для более глубокого понимания патогенеза возникающих расстройств микроциркуляции, а также осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств.
- Изучение периферического артериального тонуса. Современным методом, обладающим высокой точностью определения состояния функций эндотелия, в настоящее время служит определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии (EndoPAT™, Ангиоскан™). При исследовании на аппаратных компьютеризированных комплексах EndoPAT™ и Ангиоскан™ определяют индекс реактивной гиперемии. Последний служит финальным

заклЮчением, результатом теста EndoPAT™/Ангиоскан™. Индекс реактивной гиперемии представляет собой соотношение пре- и постокклюзионной амплитуды периферического артериального тонуса на тестируемой руке, разделенное на соотношение пост- и преамплитуды периферического артериального тонуса на контрольной руке. При реактивном индексе гиперемии 1,67 чувствительность составляет 82%, специфичность — 77%. Для проведения исследования не нужно специальной подготовки оператора, в отличие от УЗИ брахиальной артерии. Учитывая влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-5 на синтез NO, целесообразно исследовать функции эндотелия не только перед назначением лекарственной терапии, но и в качестве оценки эффективности лечения.

## Лечение

### Медикаментозное лечение

Основной консервативного лечения после выявления соответствующих противопоказаний служит назначение пациентам препаратов первой линии терапии, которыми в настоящее время считают селективные ингибиторы ФДЭ-5: силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил.

Препараты этой группы после их изобретения произвели революцию в лечении ЭД. У всех этих лекарственных средств единый принцип действия. Силденафил, тадалафил, варденафил и уденафил — мощные обратимые конкурентные ингибиторы ФДЭ-5. В настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку превосходства одного препарата над другими. Хотя сравнение эффективности и побочных эффектов различных ингибиторов ФДЭ-5 было бы очень полезным для врачей и пациентов, его невозможно выполнить на основании существующих в настоящее время данных.

#### Силденафил

Первым из ингибиторов ФДЭ-5 был синтезирован и апробирован препарат силденафил (виагра®). Силденафил подвергся масштабным исследованиям, включавшим более 10 000 человек в возрасте 19–87 лет, его применяли по всему миру миллионы мужчин с ЭД органической, психогенной и смешанной этиологии. Улучшение, связанное с лечением, было зафиксировано в 70–90% случаев у пациентов, принимавших силденафил, против 10–30% у пациентов, получавших плацебо. Дозы 50 и 100 мг были хорошо переносимыми и эффективными в восстановлении эректильной функции. Результаты исследования более чем 550 пациентов, получавших лечение в течение 4 лет, показали, что силденафил сохраняет свою эффективность у большинства мужчин в течение длительного курса лечения, хотя в конце исследования и увеличилась доля пациентов, принимавших более высокие дозы препарата.

Данные клинических исследований также демонстрируют, что силденафил, принятый за 1 ч до полового акта, эффективен при ЭД у самых разных пациентов, включая больных сахарным диабетом (57%), с травмами спинного мозга

(80%), а также различной сопутствующей патологией, такой как артериальная гипертензия (70%) и ишемическая болезнь сердца (70%). Силденафил также эффективен у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые потенциально могут ухудшить качество эрекции, например антигипертензивные средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Согласно оценке по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ), на фоне применения силденафила отмечено улучшение по всем доменам сексуальной функции, таких как оргазм, либидо, удовлетворение от полового акта и общее удовлетворение. Также отмечено улучшение качества жизни и повышение удовлетворенность не только у мужчин, принимающих силденафил, но и у их партнерш.

Рекомендуемая стартовая доза силденафила — 50 мг, принимаемая за 30–60 мин до полового акта, желательно натощак, причем не чаще 1 раза в день. Основываясь на эффективности и переносимости, доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. При использовании наиболее эффективной дозы для получения оптимального ответа на терапию может потребоваться от 6 до 8 попыток полового акта. Медиана времени до достижения эрекции, достаточной для пенистрации, составляет 30 мин, а длительность действия составляет, по крайней мере, 4 ч.

С момента появления на рынке в 1998 г. силденафил стал препаратом выбора первой линии для большинства мужчин с ЭД. Высокая доказанная эффективность и хороший профиль безопасности делают его приемлемым как для пациента, так и для лечащего врача. В настоящее время на рынке фармпрепаратов силденафил представлен как оригинальным препаратом компании Pfizer, так и многочисленными дженериками.

Однако не для всех пациентов возможно лечение силденафилом, пациенты следующих групп нуждаются в назначении альтернативного лечения:

- принимающие нитраты или другие донаторы азота;
- страдающие пигментным ретинитом;
- с очень низким либидо;
- с серьезными кардиологическими заболеваниями.

### Тадалафил

Тадалафил — высокоселективный ингибитор ФДЭ-5, по химической структуре отличающийся от силденафила и варденафила. Возможно, поэтому он имеет немного отличающийся от других ингибиторов ФДЭ-5 фармакокинетический профиль, в частности более длительное время полувыведения и, следовательно, большую продолжительность действия. Препарат изучен в обширных клинических исследованиях более чем на 6000 пациентов. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования второй фазы продемонстрировали дозозависимый эффект тадалафила у мужчин с ЭД различной степени тяжести и этиологии. Исследования третьей фазы включали 1112 пациентов (средний возраст 59 лет) с органической, психогенной и смешанной этиологией, мягкой,

умеренной и тяжелой ЭД. Результаты исследования показали, что тадалафил в 2,5–4 раза эффективнее, чем плацебо.

Фармакокинетические характеристики тадалафила предоставляют определенные клинические возможности для применения. Всасываемость и активность препарата не зависят от употребления алкоголя и пищи, делая прием тадалафила более удобным для пациентов, чем силденафил. Несмотря на то что действие препарата начинается через 16 мин, оптимальный фармакологический ответ (у типичного пациента с ЭД) возникает при приеме стартовой дозы тадалафила (20 мг) через 1–2 ч. Основное различие между тадалафилом и другими ингибиторами ФДЭ-5 — длительность действия препарата. Из-за удлиненного времени полураспада в сыворотке крови (17,5 ч) длительность действия составляет до 36 ч. Этот эффект позволяет пациентам и их партнерам чувствовать себя свободнее в отношении времени сексуальной активности и обеспечивает большую спонтанность, снижая необходимость планирования времени полового акта. В течение 24 ч после приема 20 мг тадалафила 67% пациентов смогли завершить половой акт — по сравнению с 42% в группе плацебо; за 36 ч доля завершенных половых актов составила 62 и 33% соответственно.

Тадалафил был эффективен у мужчин, получавших сопутствующую терапию, но так же как и другие ингибиторы ФДЭ-5, он противопоказан пациентам, принимающим нитраты. Из-за длительного периода полувыведения тадалафила современные руководства не рекомендуют принимать нитраты в течение 48 ч после приема последней дозы тадалафила. Похоже, что тадалафил не оказывает вредного воздействия на сердечно-сосудистую систему, и анализ данных более чем 4000 пациентов не показал увеличения количества осложнений и смертности среди мужчин с ЭД в общей популяции. При этом одновременное назначение тадалафила с неселективными  $\alpha$ -адреноблокаторами может привести к артериальной гипотензии.

Увеличивающаяся доказательная база подтверждает эффективность и безопасность ежедневного приема тадалафила или приема через день. Ежедневный прием тадалафила в дозе 2,5 и 5 мг одобрен для применения и в настоящее время активно используется практикующими врачами. Существующие исследования демонстрируют, что ежедневный прием тадалафила так же (а по некоторым данным более) эффективен, как прием препарата «по требованию»; данный режим дозирования может играть важную роль в качестве варианта терапии у пациентов, не отвечающих на прием «по требованию», или как часть программы по восстановлению эректильной функции после нервосберегающей РПЭ по поводу РПЖ.

Обобщенный анализ результатов применения ингибиторов ФДЭ-5 в течение последнего десятилетия наряду с очевидными достоинствами продемонстрировал и некоторые недостатки. К ним в первую очередь относится неэффективность терапии у довольно большой (до 30–40%) группы больных, прежде всего с органической ЭД, низкая комплаентность терапии «по требованию» (не более 55% в течение 1 года), а также привязанность к использованию таб-



летки перед сексуальным контактом. Последнее обстоятельство представляет собой не просто неудобство, но, как отмечают некоторые авторы, может превратиться в серьезную психотравмирующую ситуацию и для пациента, и для его партнерши, усугубив тем самым течение ЭД. В настоящее время отмечена всевозрастающая потребность врачей и пациентов получить в свое распоряжение не симптоматическую, а патогенетическую терапию ЭД, которая давала бы излечивающий эффект или, как минимум, характеризовалась способностью стабилизировать и приостанавливать прогрессирование уже существующего заболевания.

Патогенетическая терапия ЭД с помощью приема тадалафила основана на том факте, что ЭД — патология сосудистого эндотелия, возникающая в результате атрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки, в первую очередь под влиянием артериальной гипертензии, а также в результате атеросклеротического процесса. Эндотелиальная дисфункция проявляется в недостаточном образовании синтазы оксида азота (NO) и самого NO. Исходом процесса становится нарушение соотношения гладкомышечных клеток и коллагена в пользу последнего.

Экспериментальное и клиническое изучение длительного воздействия на эндотелий сосудов регулярных доз тадалафила позволило сделать вывод, что такое воздействие сможет остановить эти процессы. Другой важной основой для применения тадалафила в регулярной ежедневной дозе стал психологический фактор. В ряде исследований было показано, что пациенты (с точки зрения психологического комфорта) в процессе лечения явное предпочтение отдают приему ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия, т.е. тадалафилу. Такое свойство тадалафила, как длительный период полувыведения 17,5 ч, делает возможным его ежедневный прием, и на сегодняшний день это единственный препарат, использование которого одобрено для ежедневного применения. Ежедневный прием ингибиторов ФДЭ-5 рекомендован мужчинам с частой сексуальной активностью (более 2 раз в неделю) и более редкой сексуальной активностью (менее 2 раз в неделю), показан прием ингибиторов ФДЭ-5 непосредственно перед половым актом.

Доказательством патогенетической эффективности регулярного приема тадалафила служит ряд исследований, на которые ссылаются авторы.

В одной из этих работ с помощью доплерографических исследований у больных, регулярно принимавших тадалафил (20 мг 4 раза в неделю), показано сохранение вазодилатирующего эффекта препарата на протяжении 2 нед после его отмены. В другом исследовании авторы подтвердили, что количество маркеров эндотелиальной дисфункции (молекула, адгезирующаяся на клетках сосудов, молекула, адгезирующаяся внутри клеток сосудов, эндотелин-1 и С-реактивный белок) значительно снизилось после постоянного применения тадалафила по сравнению с таковым при однократном использовании.

Положительное влияние регулярного приема на показатели эндотелиальной функции, а также на возможность регенерации сосудистого эндотелия подтвер-

дили и другие исследователи. Эти важные данные о положительном патогенетическом влиянии терапии ингибиторами ФДЭ-5 в регулярных дозах были зарегистрированы многочисленными клиническими исследованиями. В результате уже сегодня мы можем смело утверждать, что благодаря регулярному применению ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия консервативное лечение ЭД вступает в новую эру патогенетической терапии, направленной не на разовую помощь, а на излечение ЭД или на существенное улучшение собственной эректильной функции пациента. Для того чтобы окончательно в этом убедиться, необходимы более обширные исследования.

В конце 2012 г. фирма-производитель заявила о расширении показаний к назначению тадалафила у пациентов с СНМП, в связи с чем были внесены изменения в инструкцию по применению. В настоящее время тадалафил можно применять не только для лечения расстройств эрекции, но и при СНМП у пациентов с ДГПЖ и ЭД. Расширение показаний к применению обусловлено накоплением научных данных о том, что СНМП и ЭД имеют общие звенья патогенеза. Механизм действия тадалафила у пациентов с ДГПЖ — ингибирование ФДЭ-5, приводящее к повышению концентрации цГМФ в гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудах, которые их кровоснабжают. Расслабление гладких мышц сосудов приводит к увеличению кровоснабжения этих органов и, как следствие, к снижению выраженности симптомов ДГПЖ. Релаксация гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря может дополнительно усиливать сосудистые эффекты.

### **Варденафил**

Варденафил является наиболее «избирательным» ингибитором ФДЭ-5, т.е. его действие на другие формы данного фермента менее выражено по сравнению с иными представителями данного класса препаратов. Учитывая, что основной эффект ингибиторов типа ФДЭ-5 проявляется в обратимом ингибировании или блокировании ФДЭ-5 путем связывания с ферментом, соответственно, чем сильнее связь препарата и фермента, тем значительнее ингибитор блокирует ФДЭ-5. В исследованиях было подтверждено, что варденафил характеризуется наибольшей силой связывания с молекулой ФДЭ-5 (IC<sub>50</sub>) среди всех препаратов группы таких ингибиторов.

Клиническая эффективность варденафила в лечении ЭД тщательно изучена в большом количестве рандомизированных исследований. При дозах 10 и 20 мг 77% мужчин сообщили об улучшении качества их эрекции через 12 нед лечения по сравнению с 28% пациентов, принимавших плацебо. Существенное улучшение сексуальной функции наблюдалось по всем доменам шкалы МИЭФ: оргазм, удовлетворение от полового акта и общая удовлетворенность. 70% мужчин успешно завершали половой акт в группе варденафила по сравнению с 25% в группе плацебо. Варденафил был высокоэффективен у пациентов с ЭД различной этиологии и степени тяжести. Следует отметить, что варденафил эффективен и у традиционно резистентных к лечению пациентов (страдающих сахарным

диабетом или перенесших радикальную простатэктомию). Также варденафил был эффективен даже у пациентов, не отвечавших на лечение силденафилом.

Накоплены доказательные данные, что варденафил так же эффективен у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей, ассоциированных с ДГПЖ, как в монотерапии, так и в комбинации с  $\alpha$ -блокаторами. Применение варденафила как ежедневно, так и «по требованию» после радикальной простатэктомии способствует восстановлению эректильной функции уже через 8 нед после операции.

Однако у большинства пациентов существует настороженность по поводу постоянного приема таблетированных препаратов. Они боятся «зависимости от таблетки», и это становится серьезной проблемой. Как показал международный репрезентативный опрос более 6000 респондентов SatisFACTS, проведенный в 2011 г., посвященный оценке сексуальных потребностей мужчин, для 65% мужчин важное требование — удобство приема препарата для лечения ЭД.

Большинство мужчин предъявляют определенные требования к препаратам для лечения ЭД, к которым относятся высокая эффективность — 70% респондентов, быстрое начало действия — 69% респондентов, удобство приема — 65% мужчин, неброская упаковка — 45% пациентов (данные SatisFACTS). Всем этим критериям отвечает инновационный препарат варденафил в форме пероральной диспергируемой таблетки (ПДТ), растворимой в полости рта, содержащей 10 мг варденафила, который является первым и единственным ингибитором ФДЭ-5, разрешенным к применению в Российской Федерации.

Новая лекарственная форма варденафила (ПДТ) растворяется в течение 9 с (по данным Европейской фармакопеи, тесты *in vitro* по растворению таблеток) и начинает всасываться уже в полости рта, имеет сопоставимый фармакокинетический профиль с таблетками, покрытыми оболочкой, но ее биодоступность выше в 1,21–1,44 раза. Как ежедневный прием варденафила (ПДТ), так и прием совместно с высококалорийной, жирной пищей и алкоголем не оказывают влияния на фармакокинетику препарата.

Изучая фармакокинетические характеристики варденафила в форме ПДТ, следует отметить, что максимальная концентрация его в крови после приема препарата достигается в течение 0,88–1,5 ч после приема. В то же время препарат начинает эффективно действовать еще до того, как будет достигнута максимальная концентрация в крови. Клинически доказано наступление эрекции уже в течение первых 15 мин после приема, в то время как другое исследование показывает активность препарата менее чем через 10 мин. Одна из причин, объясняющая данный эффект, заключается в форме ПДТ, обеспечивающей частичное всасывание варденафила (приблизительно 0,8 мг — 10%) через слизистую оболочку полости рта, и эта часть не подвергается инактивации в печени или пищеварительном тракте. Концентрация варденафила в крови, превышающая минимально эффективную, сохраняется на протяжении 10–12 ч, что особенно важно для пациентов, не желающих зависеть от приема таблетки.

Эффективность и безопасность применения ПДТ варденафила (10 мг) в режиме «по требованию» были подтверждены в международных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях. Следует отметить, что в исследованиях были включены более половины пациентов в возрасте 65 лет и старше. Согласно результатам исследований, варденафил в форме ПДТ приводил к достоверному улучшению эректильной функции по сравнению с плацебо: увеличение числа баллов по шкале МИЭФ, числа положительных ответов на вопросы SEP2 и SEP3, которые свидетельствуют об успешности пентрации и повышении количества успешно завершенных половых актов. Было доказано, что рост этих показателей достоверно не различался в подгруппах мужчин моложе и старше 65 лет, и это позволяет рекомендовать применение варденафила в форме ПДТ вне зависимости от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний.

Удобство приема, высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость делают варденафил (ПДТ) привлекательной лекарственной формой для лечения мужчин независимо от возраста и наличия сопутствующей патологии, а также с различной степенью тяжести ЭД. Чем менее заметна и обременительна терапия для пациента, тем она более эффективна, тем меньше шансов на то, что пациент самостоятельно прекратит ее, добившись первых положительных результатов.

#### Уденафил

Уденафил является одним из последних из зарегистрированных в Российской Федерации на сегодняшний день ингибиторов ФДЭ-5. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах с фиксированной дозой показало, что уденафил в дозе 100 мг был эффективен у 54,7% пациентов с ЭД через 12 ч после приема по сравнению с 28,3% в группе плацебо. Уденафил значительно улучшал эректильную функцию у больных с ЭД в сочетании с гипертонической болезнью, получавших сопутствующую антигипертензивную терапию. Лечение не увеличивало частоту и тяжесть побочных эффектов.

Кроме того, одновременное назначение уденафила и  $\alpha$ -блокаторов у пациентов с сопутствующей ДГПЖ и ЭД было безопасным и обеспечивало значительные улучшения как со стороны эректильной функции, так и со стороны симптомов нижних мочевых путей. Время достижения максимальной концентрации уденафила в плазме крови составляет 30–90 мин (в среднем 60 мин). Время полувыведения — 12 ч. Высокое связывание уденафила с белками плазмы крови (93,9%) продлевает период его эффективности до 24 ч после приема однократной дозы, что открывает возможность его ежедневного назначения в низких дозах.

Препараты на основе силденафила, тадалафила, варденафила, уденафила выпускают в разных странах под различными коммерческими (торговыми) названиями. Все они хороши по-своему и имеют индивидуальные особенности

фармакокинетики, продолжительность действия, профиль безопасности. Все четыре препарата метаболизируются в печени, поэтому доза должна быть скорректирована у пациентов с измененными функциями печени из-за болезни или приема лекарств, особенно тех, которые влияют на цитохром P450. Профили побочных эффектов всех препаратов очень похожи. Все четыре препарата имеют побочные эффекты, обусловленные периферической вазодилатацией, такие как покраснение лица, заложенность носа, головная боль и диспепсия.

У силденафила есть перекрестное взаимодействие с ФДЭ-6, что может привести к побочным эффектам со стороны органов зрения в виде нарушения цветовосприятия.

Тадалафил обладает некоторой перекрестной активностью в отношении к ФДЭ-11, однако на данный момент нет никаких известных побочных эффектов, возникающих из-за ингибирования ФДЭ-11. На фоне применения тадалафила часто отмечают побочные эффекты со стороны скелетно-мышечной системы в виде боли в спине и мышцах, но патофизиология этого неблагоприятного эффекта до сих пор неизвестна.

Пациентам с врожденным удлинением интервала QT следует с осторожностью назначать варденафил и уденафил.

Учитывая, что ЭД часто развивается не только на фоне артериальной гипертензии, но и при симптомах нижних мочевыводящих путей при ДГПЖ, то при назначении ингибиторов ФДЭ-5 необходимо принимать во внимание взаимодействие с лекарственными препаратами, направленными на лечение этих заболеваний. Все четыре ингибитора ФДЭ-5 в некоторой степени взаимодействуют с  $\alpha$ -блокаторами, классом препаратов, применяемых в основном для лечения симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин и (реже) для лечения артериальной гипертензии. По этой причине при совместном использовании ингибиторов ФДЭ-5 с  $\alpha$ -блокаторами их назначение следует начинать с минимальных доз. Для некоторых ингибиторов ФДЭ-5, таких как тадалафил, применение с неселективными  $\alpha$ -блокаторами противопоказано. Принимая во внимание негативное влияние ЭД на качество сексуальной жизни не только мужчины, но и его партнерши, современная терапия ЭД должна обеспечивать положительный эффект в кратчайшие сроки. Желательно, чтобы после первого визита к врачу пациент уже получил положительный результат от назначенной терапии для сохранения приверженности к лечению.

В настоящее время применение ингибиторов ФДЭ-5 служит первой линией терапии ЭД и используется как «по требованию», так и в постоянном режиме, в зависимости от потребностей пациента (EAU, 2012). При подборе терапии важно учитывать сексуальные привычки и потребности мужчины, например возможность запланированного или спонтанного полового акта, скорость наступления эффекта, прием препарата одновременно с пищей и алкоголем, длительность действия. Согласно данным опроса SatisFACTS, в котором принимали участие более 6 тыс. мужчин, включая мужчин РФ, только 15% респондентов имели частоту сексуальных контактов более 1 раза в неделю. Остальные

85% мужчин хотят достичь подобной частоты, а в реальности большая часть респондентов имеют менее 1 сексуального контакта в неделю.

Если пациенту не важна возможность сочетания половой активности с приемом пищи или алкоголя, то ему можно назначать силденафил, эффект которого ослабляется жирной пищей или алкоголем. Если эти факторы важны, у мужчины сексуальная активность более 2 раз в неделю, есть стабильные отношения и начало действия препарата не играет для него особой роли, то в таком случае препаратом выбора может стать тадалафил. Если же, напротив, важны непредсказуемость и спонтанность отношений, быстрое начало действия препарата, отсутствие эффекта от приема пищи или алкоголя, незаметная и неброская упаковка, то таким мужчинам следует назначать варденафил в форме ПДТ. В зависимости от ощущений и потребностей мужчина сам сделает выбор в пользу того или иного препарата, с учетом их особенностей, предварительно опробовав каждый из них. Такая схема является общеупотребительной и наиболее демократичной.

При назначении ингибиторов ФДЭ-5 следует также учитывать особенности лечения ЭД у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями.

#### **Терапия вазоактивными препаратами**

Интракавернозная и интрауретральная терапия вазоактивными препаратами часто оказывается успешной у пациентов с ЭД, особенно при различных формах нейрогенных расстройств. Эти мужчины имеют нормальные гемодинамические характеристики, однако у них отсутствует контрольная система, которая инициирует эректильный ответ; однако этот ответ можно простимулировать любым из вазоактивных агентов. Данное наблюдение истинно для всех нейрогенных причин ЭД, включая диабетическую вегетативную neuropathic.

Несмотря на то что любой вазоактивный препарат вызывает некоторую степень эректильного ответа, в клинической практике применяют только некоторые из них: папаверин, фентоламин, простагландин E<sub>1</sub>. Другие средства не используют либо из-за недостаточной эффективности, либо из-за побочных (в том числе системных) эффектов.

Папаверин — мощный прямой миорелаксант, воздействующий на гладкую мускулатуру в трабекулах кавернозных тел и сосудистый тонус, вызывающий эрекцию, которая длится несколько часов. Когда вазоактивные препараты внедряли в клиническую практику, папаверин был самым широко используемым средством для интракавернозного введения. Однако на данный момент интракавернозная терапия папаверином представляет лишь историческую ценность в связи с высокой частотой побочных эффектов (в том числе приапизма).

Препараты группы простагландина E<sub>1</sub>. В 1985 г. простагландин E<sub>1</sub> был выделен из ткани предстательной железы и показал свою эффективность в расслаблении гладкомышечных клеток кавернозных тел через систему циклического

аденозинмонофосфата (цАМФ). В организме человека простагландин E<sub>1</sub> найден в высоких концентрациях в семенных пузырьках и кавернозной ткани, он активно метаболизируется в легких, печени и почках, действует путем угнетения α-адренергических импульсов пенильных сосудов и расслабления трабекулярной гладкой мускулатуры.

В настоящее время препарат из группы простагландинов алпростадил стал препаратом выбора для интракавернозной фармакотерапии. Простагландин E<sub>1</sub> играет роль нейротрансмиттера в естественном механизме эрекции, он, по меньшей мере, так же эффективен, как комбинация папаверина с фентоламином, но при этом имеет лучший профиль безопасности и значительно меньшую частоту возникновения побочных эффектов. По этой причине только препараты алпростадилы прошли лицензирование для лечения ЭД в Европе, США и России. На данный момент доступны данные по использованию алпростадилы более чем у 10 000 мужчин с ЭД, которые применяют это лекарственное средство. В одном исследовании 550 мужчин было показано, что 70% достигли эрекции, достаточной для проведения полового акта, которая длилась, по меньшей мере, 30 мин. В другом исследовании 77% половых партнеров сообщили, что эрекция была «хорошей» или «очень хорошей» с 74% улучшением межличностных взаимоотношений. Исследования продемонстрировали отличную эффективность алпростадилы у пациентов, не отвечающих на терапию ФДЭ-5.

Окончательная терапевтическая доза препарата должна быть оттитрована для предотвращения риска приапизма. Эффективная доза варьирует от 5 до 20 мкг в зависимости от этиологии ЭД.

Несмотря на высокую эффективность, лечебное применение вазоактивных препаратов существенно ограничено относительно высокой частотой осложнений и большими успехами в области пероральной терапии ЭД. По этой причине вазоактивные препараты с лечебной целью назначают лишь весьма ограниченной группе пациентов с ЭД и только по специальным показаниям.

### **Топическая интрауретральная терапия**

В 80–90-х годах XX века была разработана форма алпростадилы в виде суппозитория для введения в уретру при помощи специального полипропиленового аппликатора. При помещении в уретру капсула растворяется на уретральной слизистой оболочке, действующее вещество через нее проникает в кавернозные тела. Перед введением капсулы пациента просят помочиться, затем в уретру вводят аппликатор, который доставляет капсулу на слизистую оболочку уретры. Эрекция возникает через 10–15 мин после аппликации и длится приблизительно 30 мин. Результаты применения данного метода свидетельствуют о дозозависимом эффекте у 66% мужчин с ЭД (достижение полной эрекции). Однако высокий уровень локальных побочных эффектов (боль в половом члене у 7% пациентов) снижает клиническую эффективность данного метода лечения, поэтому применение интрауретральной терапии ограничено узким кругом специально отобранных пациентов.

### **Терапия локальным отрицательным давлением**

Вакуумные устройства — один из проверенных временем методов лечения ЭД. Их принцип впервые был запатентован в 1917 г., и хотя конструкция и дизайн устройств с тех пор кардинально изменились, принцип остался прежним: вокруг полового члена на несколько минут создают вакуум, обеспечивающий его увеличение и ригидность, которые поддерживаются эластичным сдавливающим кольцом в основании полового члена.

Физиологические изменения, которые происходят в половом члене под воздействием отрицательного давления, отличаются от таковых при нормальной или фармакологически индуцированной эрекции. В подобной ситуации не происходит расслабления гладкой мускулатуры; кровь просто оказывается захваченной как в интра-, так и в экстракавернозных компартментах полового члена. Дистальнее констрикционного кольца венозный стаз и снижение артериального притока приводят к растяжению тканей полового члена и формированию пенильной ригидности, нередко сопровождаемой цианозом, отеком и прогрессирующим снижением кожной температуры. Кроме того, вакуум-индуцированная эрекция для пациентов не является комфортной, и ее нельзя поддерживать более 30 мин.

Учитывая механизм физического воздействия, эффективность вакуумных устройств в малой степени зависит от этиологических факторов ЭД, поэтому они подходят для большинства мужчин, страдающих расстройствами эрекции. В действительности 98% мужчин могут достичь эрекции, достаточной для проведения полового акта, при помощи терапии локальным отрицательным давлением. В клинической практике доля мужчин, использующих вакуумную терапию, приблизительно соответствует доле, приходящейся на интракавернозную.

Осложнения терапии локальным отрицательным давлением — основное ограничение для широкого распространения метода. Самыми частыми из них бывают онемение полового члена — 75%, нарушения оргазма и эякуляции — 50%, петехиальные кровоизлияния — 10%, гематома — 5%. Высокий уровень осложнений и техническая сложность процедуры существенно ограничивают применение терапии локальным отрицательным давлением у пациентов с ЭД.

### **Ударно-волновая терапия эректильной дисфункции**

Патогенетически оправданным методом коррекции сосудистых нарушений в тканях полового члена может служить ударная волна низкой интенсивности.

Теоретические данные, экспериментальные работы и клинические наблюдения позволили предположить, что низкоинтенсивное воздействие будет увеличивать синтез оксида азота (II), VEGF и его рецепторов Flt-1, тем самым активировать неоангиогенез в кавернозной ткани и улучшать половую функцию пациентов, страдающих сосудистой формой ЭД. Первые клинические исследования дали обнадеживающие результаты (Vardietal Y., 2010).



### Оперативное лечение эректильной дисфункции

Оперативное лечение ЭД обычно планируют тем пациентам, у которых консервативные методы оказались неэффективными или противопоказанными. Большинство из них имеют выраженные артериальные или венозные нарушения кровоснабжения полового члена, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони.

Хирургически имплантируемые протезы разделяют на полуригидные и гидравлические. Существует множество различных типов и модификаций протезов. Импланты обеспечивают ригидность и размер полового члена, при этом адекватно симулируют нормальное физиологическое состояние эрегированного полового члена, необходимое для полового акта.

Полуригидные стержневые протезы были первыми протезами, разработанными для сохранения эрекции и эректильной функции, их до сих пор широко используют. Они состоят из двух гибких стержней или цилиндров, длину которых можно изменять путем интраоперационного обрезания проксимальной части или добавлением дополнительной насадки к проксимальной части, чтобы размер соответствовал измеренной длине кавернозных тел у пациента. Кривизна протеза настраивается с помощью гибкого приспособления, предусмотренного в конструкции, которое обычно включает центральную более плотную пластическую часть или плетеную металлическую нить, позволяющую опускать и поднимать отклоняемую часть протеза. Механические модификации подобных протезов включают наличие петель для повышения гибкости протеза и улучшения его позиционирования.

Для доступа к кавернозным телам используют дорсальный, субкорональный и пенокротальный разрезы, вентральное рассечение полового члена или промежностный доступ. После осуществления доступа проводят бужирование и дилатацию кавернозных каналов, измерение их длины и имплантацию протеза.

Гидравлические протезы полового члена доступны в качестве автономных двух- или трехкомпонентных устройств.

- Двухкомпонентные гидравлические протезы содержат два полностью надуваемых цилиндра и насос/резервуар, обеспечивающий ограниченный, но обычно достаточный объем жидкости для надувания и сдувания протеза. Двухкомпонентный дизайн позволяет избежать необходимости размещения абдоминального резервуара с жидкостью, который используют в трехкомпонентных протезах. Двухкомпонентная схема также имеет преимущество по сравнению с автономными протезами за счет увеличения объема жидкости, размещенного в пенильных цилиндрах, что улучшает ригидность протеза (в рабочем состоянии) и его мягкость (в сдутом состоянии). По причине малого размера насоса/резервуара мягкость протеза может быть не настолько полной, как при использовании трехкомпонентного устройства.
- Трехкомпонентный гидравлический протез полового члена — наиболее сложное устройство для протезирования полового члена, но оно же и обес-

печивает наилучший косметический результат. Два гидравлических цилиндра помещают в полость кавернозных каналов и соединяют с насосом (помпой), который имплантируют в мошонку латеральнее яичка. Помпу используют для надувания и сдувания цилиндров, тем самым симулируя нормальную эрекцию. Изотонический раствор натрия хлорида для заполнения цилиндров подается из резервуара, размещаемого ниже прямой мышцы живота. Благодаря наличию значительного объема жидкости в резервуаре для надувания и сдувания, как эрекция, так и состояние детумесценции обычно превосходно имитируют естественные процессы. Трехкомпонентные гидравлические протезы обеспечивают большой охват и длину полового члена по сравнению с другими устройствами и более естественное состояние детумесценции, что облегчает позиционирование и ношение протеза под одеждой.

В большом количестве исследований оценивали исходы и степень послеоперационной удовлетворенности пациентов, подвергшихся имплантации протезов полового члена. В целом уровень удовлетворенности достаточно высок для всех типов протезов. Успех хирургической операции связан с ожиданиями пациента, взаимоотношениями с партнершей и предоперационным психологическим состоянием.

### **Профилактика и скрининг**

Цель лечения при ЭД — достижение в кратчайшие сроки удовлетворяющих пациента эрекций при минимальных побочных эффектах. На основании проведенного комплексного обследования выявляют утраченные звенья физиологического механизма эрекции с устранением или снижением влияния факторов, к этому приводящих.

Основные мероприятия таковы:

- отказ от курения, использования наркотиков и злоупотребления алкоголем;
- регулярные физические нагрузки (при отсутствии противопоказаний) в умеренном режиме;
- снижение жировой массы тела;
- коррекция повышенного или нестабильного артериального давления препаратами, не оказывающими отрицательного воздействия на эректильную функцию.

Лишь одно изменение образа жизни (устранение вредных привычек и воздействий, снижение массы тела и физическая активность) может быть действенным средством в лечении и профилактике ЭД.

### **Междисциплинарный подход к ведению пациентов с эректильной дисфункцией**

По данным исследования GfK Custom Research, проведенного в 2011 г. в нескольких регионах России по заказу компании Eli Lilly, за медицинской помощью обращаются лишь около 14% больных с ЭД. При этом из всех обратившихся к урологам приходят на консультацию 86%, а к другим специалистам — около

14% пациентов. С учетом этого, а также принимая во внимание тот факт, что ЭД возникает при ряде неврологических заболеваний, трудно переоценить роль врачей смежных специальностей при диагностике и лечении больных с обсуждаемым сексуальным нарушением.

Общеизвестно, что в 11% наблюдений депрессия сочетается с ЭД. В связи с этим психиатрам целесообразно активно выявлять нарушения эрекции среди пациентов с депрессивными состояниями. Для этого лучше использовать простой метод анкетирования по сокращенному опроснику МИЭФ-5. Кроме того, аналогичная тактика должна быть реализована и у мужчин, получающих какие-либо психотропные препараты, которые негативно влияют на состояние эрекционной составляющей копулятивной функции.

В работе врачей общей практики и кардиологов для активного выявления пациентов с расстройствами эрекции прежде всего следует обращать внимание на больных с артериальной гипертензией, дислипидемией и ишемической болезнью сердца, которые встречаются почти у 70, 60 и 55% больных ЭД соответственно. С этой целью можно рекомендовать применение МИЭФ-5. Следует учитывать, что мужчины с указанными кардиологическими заболеваниями нередко получают терапию, которая может вызывать медикаментозную ЭД. В связи с этим необходимо помнить, что использование антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента,  $\alpha$ -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензиновых рецепторов предпочтительнее, чем применение тиазидных диуретиков и неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

При наличии дислипидемии еще до направления пациента с выявленной ЭД к урологу необходимо провести мероприятия по нормализации уровня липидов крови.

Кроме того, врачам терапевтических специальностей следует обращать внимание на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, так как они получают аминофиллин (эуфиллин<sup>\*</sup>), адреномиметики и противовоспалительные препараты, которые также ухудшают эрекцию. В связи с этим среди указанной группы пациентов целесообразно проводить массовое анкетирование с применением опросника МИЭФ-5.

Врачам-гастроэнтерологам следует помнить, что при язвенной болезни блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов лучше заменять ингибиторами  $K^+, Na^+$ -АТФазы в связи с тем, что последние не ухудшают эректильную функцию пациентов.

В нефрологической практике у больных с ХБП (ранее именуемой хронической почечной недостаточностью) также следует активно выявлять расстройства эрекции с помощью анкеты МИЭФ-5. Адекватная коррекция функций почек обычно нормализует эректильную функцию у пациентов данной категории. Однако в ряде ситуаций для назначения медикаментозного лечения ЭД целесообразно вмешательство врача-уролога.

Эндокринологи весьма часто сталкиваются с такими профильными заболеваниями, как сахарный диабет, гиперпролактинемия при пролактиноме, гипер-

тиреоз, гипогонадизм, которые могут негативно влиять на эрекцию. У больных данной категории целесообразно оценивать состояние эрекционной составляющей копулятивной функции с помощью МИЭФ-5. При наличии ЭД показана первоочередная коррекция или стабилизация эндокринологического заболевания с последующим назначением базовой терапии ингибиторами ФДЭ-5. При отсутствии эффекта пациент должен быть направлен к урологу.

Нарушения эрекции нередко возникают у неврологических больных. Наиболее часто они возникают при травмах спинного мозга, рассеянном склерозе, остеохондрозе, остром или хроническом нарушении мозгового кровообращения, а также при диабетической полиневропатии. У пациентов данной категории необходима проактивная оценка состояния эрекции с применением опросника МИЭФ-5. При наличии ЭД целесообразно совместное ведение больного урологом и неврологом.

Врачам-урологам следует помнить, что патогенетическую терапию сопутствующих заболеваний нужно проводить совместно со специалистами смежных дисциплин на основе общепринятых современных стратегий. Пациентов направляют на консультацию/лечение к следующим специалистам.

- Эндокринолог — при выявлении избыточной массы тела (длина окружности талии более 94 см), гипогонадизма, сахарного диабета (вне зависимости от типа), повышенной концентрации глюкозы натощак, полиневропатии, любых патологических отклонений содержания гормонов крови.
- Кардиолог — при обнаружении дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма, ишемической болезни сердца, клинических проявлений атеросклероза, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.
- Невролог — при диагностике заболеваний центральной и/или периферической нервной системы, полиневропатии, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.
- Психотерапевт/сексолог — при выявлении тревожного и/или депрессивного синдрома, невроза, стойких травмирующих переживаний, акцентуации личности.

### **Школа для пациентов**

По данным ВОЗ, в наши дни в мире от ЭД страдают более 150 млн мужчин. Каждый год, по оценкам специалистов, заболевают еще 900 000 мужчин. Заметим, что данные эти приблизительны, поскольку очень многие откладывают визит к врачу, предпочитая преодолевать интимную проблему самостоятельно, зачастую занимаясь весьма опасным самолечением.

Более 50% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет подвержены риску возникновения ЭД. После 60 лет каждый третий мужчина не способен выполнить половой акт. У ЭД есть «возраст», как и у многих болезней, но она стремительно молодеет: после 21 года расстройства эрекции выявляют у каждого десятого мужчины.

ЭД весьма распространена, однако только своевременное и квалифицированное лечение приблизительно в 95% случаев способно помочь справиться с этой проблемой.

Прежде всего нужно понять, что такое эрекция и какими механизмами она обеспечивается. В половом члене есть две полости, называемые кавернозными телами. Внутри этих полостей находится ткань, похожая на губку, которая имеет способность увеличиваться в размерах при наполнении кровью. Во время полового возбуждения артерии полового члена (пенильные артерии) максимально расширяются и доставляют в кавернозные тела крови больше, чем ее оттуда оттекает по венам. Кавернозные тела увеличиваются в размерах и становятся твердыми.

Однако, к сожалению, так бывает не всегда...

ЭД («импотенция» — устаревший термин) — постоянная неспособность поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта. Каждый второй мужчина старше 40 лет страдает от нарушения эрекции. 39% мужчин с ЭД говорят: «Я отдам все, чтобы вылечить ЭД».

Причинами эректильной дисфункции могут быть следующие:

- нарушения обмена веществ (ожирение, сахарный диабет);
- заболевания сердца и сосудов;
- гормональные нарушения (сниженное содержание тестостерона, заболевания щитовидной железы, гипофиза);
- неврологические нарушения, включая травмы и повреждения спинного мозга и позвоночника;
- лекарственные средства (некоторые препараты, снижающие артериальное давление, мочегонные, психотропные и др.);
- курение и злоупотребление алкоголем, недостаточная физическая активность.

Было доказано, что четыре из пяти случаев ЭД вызвано поражением артерий полового члена. Сосуды, несущие кровь к половому члену и питающие сердце, устроены одинаково. Именно поэтому более 50% мужчин с ишемической болезнью сердца имеют проблемы с эрекцией. Дело в том, что более 50% мужчин с ЭД могут иметь поражение венечных сосудов сердца и не знать об этом.

Если говорить другими словами, то ЭД имеет те же самые факторы риска, что и заболевания сердца. Однако диаметр сосудов полового члена в 2 раза меньше, чем сосудов сердца, поэтому ЭД возникает на 3–7 лет раньше, чем проявления ишемической болезни сердца. Это означает, что ЭД позволяет выявить людей с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, давая шанс вовремя предотвратить трагедию. Факторы риска развития ЭД — высокое артериальное давление, повышенный уровень холестерина, курение, ожирение, низкая физическая активность, стрессы и депрессия.

Если мужчина замечает изменения в своей половой функции, он не должен сразу «впадать в панику». Для начала следует вспомнить: не начал ли он недавно принимать какие-либо лекарственные препараты. Если да, то после консультации с доктором лекарство следует заменить. Если самому найти причину не удастся, то следует обратиться к специалисту — урологу-андрологу. Не стоит

бояться, нервничать или паниковать — это лишь приведет к усугублению состояния. При этом чем раньше пациент обратится к специалисту, тем быстрее и проще можно будет решить проблему. Врач оценит состояние здоровья, спросит о возникшей проблеме и проведет необходимое обследование. Следует помнить, что ЭД поддается лечению в любом возрасте.

Более того, можно снизить риск возникновения ЭД еще до ее возникновения. Для этого необходимо:

- избавиться от лишней массы тела;
- бросить курить;
- отказаться от чрезмерного употребления алкоголя;
- регулярно заниматься физкультурой;
- правильно питаться.

Ключевой момент: ЭД может быть предвестником надвигающейся сердечной катастрофы — пациент должен прислушаться к этому предупреждению, потому что от этого может зависеть его жизнь, и как можно скорее обратиться к врачу.

Мужчине, страдающему нарушениями эрекции, необходимо обсудить возможные методы лечения со своим доктором, постараться узнать как можно больше о каждом методе лечения. Вот несколько вопросов, задав которые, пациент сможет принять верное решение.

- Насколько эффективен и безопасен метод?
- Как моя жена (подруга) воспримет этот метод?
- Насколько этот метод удобен?
- Как этот метод согласуется с моим образом жизни?
- Сколько стоит курс лечения?

### **Консультации сексолога-психотерапевта**

Консультации опытного специалиста-психотерапевта или сексолога показаны прежде всего в тех случаях, когда психологические причины возникновения ЭД достаточно очевидны или сопровождаются физиологические факторы заболевания. Врач-психотерапевт при помощи специальных методов постарается помочь преодолеть проблемы сексуального характера, справиться с чрезмерными переживаниями, увеличить сексуальное влечение и сконцентрироваться на удовольствии от секса и близости.

### **Препараты для приема внутрь**

Относительно новый класс препаратов для лечения эректильной дисфункции — ингибиторы ФДЭ-5. Это эффективные препараты первой линии терапии. Лекарственные средства данной группы служат модуляторами эрекции: они не вызывают ее непосредственно, но способствуют увеличению кровотока в кавернозных телах полового члена, благодаря чему при сексуальной стимуляции возникает и поддерживается физиологическая эрекция. Важно отметить, что в отсутствие сексуальной стимуляции эти препараты не оказывают никакого эффекта.

Каждый из препаратов этого класса отличает ряд важных особенностей и противопоказаний, потому их выбор осуществляют только индивидуально.

### **Инъекции и внутриуретральная терапия**

Один из старейших методов, изобретенный еще в 1975 г. Действие этих препаратов основано на увеличении притока крови в пенис. После того как пациент детально ознакомится с техникой инъекций, он сможет их проводить самостоятельно в кавернозное тело полового члена незадолго до полового акта.

Другая форма таких препаратов — капсулы, вводимые в уретру (мочевыводящий канал) с помощью специального аппликатора. Введенный препарат начинает действовать приблизительно через 5–15 мин, способствуя появлению уверенной эрекции.

### **Вакуумная терапия (при помощи локального отрицательного давления)**

Благодаря использованию специального вакуумного цилиндра, в который помещают половой член, и насоса (вакуумной помпы) создают отрицательное давление в пещеристых телах пениса, что вызывает приток крови и эрекцию. Ее удержания достигают при помощи специального сжимающего кольца (жгута), которое закрепляют на основании полового члена. Кольцо препятствует обратному оттоку крови, его надевают непосредственно перед предполагаемой сексуальной активностью, оставляя на пенисе не более 30 мин. В настоящее время существуют различные типы подобных приборов.

### **Гормональная терапия**

В определенных случаях врач может назначить гормональную терапию для лечения эректильной дисфункции.

### **Операции на сосудах полового члена**

При патологических изменениях сосудов полового члена применяют достаточно новые методики оперативных вмешательств, которые позволяют достичь усиления притока артериальной крови к половому члену и создают затруднение венозного оттока.

### **Операция по установке имплантата**

К данному методу врач прибегает только в том случае, если все иные методы оказались неэффективными. Пациенту проводят операцию по установке хирургическим путем в половой член специального имплантата. В настоящее время существуют как полужесткие устройства, так и гидравлические, у которых при помощи помпового механизма имплантат достигает необходимого размера непосредственно перед началом полового акта.

Только лечащий врач, внимательно изучив историю болезни, зная особенности организма пациента и специфику развития ЭД, может назначить то или иное лекарственное средство и определить стратегию лечения.

## Преждевременное семяизвержение

Н.Д. Ахвледиани, Ю.Г. Алеев, Е.А. Ефремов

### Определение

Преждевременным считают семяизвержение, возникающее постоянно или периодически без должного контроля над ним до введения полового члена во влагалище (*ejaculatio ante portas*) или менее чем через 2 мин после интроекции (*ejaculatio praesox*), что сопровождается обеспокоенностью мужчины состоянием эякуляторной функции, сексуальной неудовлетворенностью партнерши и межличностными конфликтами в паре. Синонимы термина: ускоренная эякуляция, раннее семяизвержение. Первичную (изначальную) форму указанной копулятивной дисфункции констатируют при ее возникновении с момента сексуального дебюта. Вторичную (приобретенную) преждевременную эякуляцию диагностируют в случае анамнестического указания на наличие периода половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса.

### Эпидемиология

Согласно результатам Национального изучения здоровья и социальной жизни (NHSL), проведенного в 1999 г. в США среди 1410 мужчин, преждевременное семяизвержение отмечено у 30% респондентов. Последующий анализ показал, что с возрастом частота ускоренной эякуляции не становится больше.

В Глобальном исследовании сексуальных отношений и поведения (GSSAB), включившем 13 618 мужчин из 29 стран, преждевременное семяизвержение отмечено в среднем у каждого третьего респондента. При этом данное расстройство было самым частым сексуальным нарушением. Наибольшая распространенность ускоренной эякуляции (30,5%) зарегистрирована в странах Юго-Восточной Азии, а наименьшая (12,4%) в государствах Среднего Востока.

Согласно Российскому интерактивному опросу по преждевременному семяизвержению (РИОПС), частота преждевременной эякуляции в мужской популяции пользователей Рунета составляет 27,7%. При этом первичная и вторичная формы отмечены в 20,1 и 7,6% наблюдений соответственно. *Ejaculatio ante portas* и *ejaculatio praesox* выявлены у 4,2 и 23,5% респондентов соответственно.

### Этиология

Исследования последних лет позволяют предполагать роль короткой уздечки полового члена (*frenulum breve*), избыточной иннервации glandулярной части пениса и генетически обусловленных нарушений функционирования серотонинергических нейронов головного мозга в генезе первичной формы ускоренной эякуляции. Вторичное преждевременное семяизвержение считают симптомом таких заболеваний, как хронический простатит, ЭД и гипертиреоз.



## Патогенез

При *frenulum breve* половой акт доставляет мужчине неприятные и порой даже болезненные ощущения ввиду натяжения уздечки полового члена. В результате рефлекторно формируется психологическая установка к быстрому завершению фрикционной фазы коитуса, что проявляется преждевременным семяизвержением.

Избыточная иннервация glandулярной части пениса обуславливает повышенную тактильную импульсацию от поверхностных кожных рецепторов во время полового акта, что в итоге ведет к ускоренной эякуляции.

Нарушение синтеза (дисрегуляция) серотонина проявляется его дефицитом в синаптических щелях серотонинергических нейронов головного мозга. Во многом это связано с дефектом гена транспортера серотонина (*5-HTTLPR*), который чаще всего отмечают при его генотипах S/S и S/LA. В связи с тем что серотонин обладает тормозящим влиянием на эякуляторные центры головного мозга, недостаточность данного нейромедиатора приводит к повышенной готовности к эякуляции и обуславливает преждевременное семяизвержение.

При хроническом простатите воспалительный процесс в предстательной железе приводит к патологической нервной импульсации, что увеличивает вероятность неконтролируемого эякуляторного акта. Вместе с тем роль воспаления семенного бугорка (колликулита), расположенного в простатической части уретры, в возникновении вторичного преждевременного семяизвержения в настоящее время достоверно опровергнута.

У пациентов с ЭД неуверенность в способности поддержать эрекцию обуславливает рефлекторно быстрое завершение фрикционной фазы коитуса, что приводит к приобретенной ускоренной эякуляции.

При гиперфункции щитовидной железы чрезмерные концентрации тиреоидных гормонов предположительно вызывают дисрегуляцию церебрального серотонина. В результате развивается вторичное преждевременное семяизвержение.

## Клиническая картина

Клиническая картина преждевременного семяизвержения складывается из сочетания пяти диагностических признаков обсуждаемого сексуального нарушения, к которым относят следующие:

- постоянную или периодическую эякуляцию до введения полового члена во влагалище или менее чем через 2 мин от начала полового акта;
- постоянную или периодическую недостаточность контроля над семяизвержением;
- беспокойство мужчины по поводу состояния эякуляторной функции;
- постоянную или периодическую невозможность доставить сексуальное удовлетворение половой партнерше;
- наличие конфликтных ситуаций между сексуальными партнерами вследствие имеющегося копулятивного нарушения.

## Диагностика

Для распознавания первичной ускоренной эякуляции достаточно данных анамнеза, указывающих на наличие обсуждаемого сексуального нарушения с момента сексуального дебюта, результатов анкетирования по российскому опроснику «Критерии преждевременного семяизвержения» (КриПС), определяющему соответствие пяти критериям заболевания (рис. 9-2), и измерения времени интравагинальной задержки семяизвержения от момента интроекции до экспульсии спермы <2 мин.

### КРИТЕРИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СЕМЯИЗВЕРЖЕНИЯ (КриПС)

*Приведенные ниже вопросы характеризуют Вашу сексуальную функцию за последние 4 недели. Под терминами «эякуляция» и «семяизвержение» подразумевается выброс семенной жидкости (спермы) из наружного отверстия мочеиспускательного канала, сопровождающийся сладострастными ощущениями (оргазмом).*

1. Ваша эякуляция возникает периодически или постоянно до введения полового члена во влагалище или менее чем через 2 минуты от начала полового акта?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
2. Отмечаете ли Вы постоянную или периодическую недостаточность контроля над семяизвержением?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
3. Испытываете ли Вы беспокойство по поводу состояния эякуляторной функции?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
4. Отмечаете ли Вы постоянную или периодическую невозможность доставить сексуальное удовлетворение половой партнерше?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
5. Являлось ли состояние Вашей сексуальной функции причиной конфликтных ситуаций с половой партнершей?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Рис. 9-2. Анкета КриПС.

Для определения оптимальной тактики лечения при изначальной форме обсуждаемого эякуляторного нарушения необходимы проведение осмотра гениталий пациента на предмет исключения frenulum breve, анкетирование по шкале CES-D, разработанной Американской психиатрической ассоциацией для выявления больных с сочетанной депрессией, и биотезиометрия полового члена с целью подтверждения пониженного порога вибрационной чувствительности головки полового члена. Нормативные показатели в отношении последней, измеренные на российском биотезиометре «Вибротестер–МБН» ВТ-02-1, приведены в табл. 9-7.

Таблица 9-7. Нормы вибрационной чувствительности головки полового члена

Частота вибрационного воздействия, Гц	Нормальный диапазон вибрационной чувствительности головки полового члена, дБ
32	5,75–18,53
64	8,57–23,61
125	9,8–24,83

Для распознавания приобретенной преждевременной эякуляции достаточно данных анамнеза, указывающих на наличие предшествующего заболеванию периода половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса, результатов анкетирования по опроснику КриПС и времени интравагинальной задержки семяизвержения <2 мин. С целью дифференциальной диагностики ее форм и определения тактики лечения необходимы анкетирование по шкалам NIH-CPSI и IIEF-5 для выявления и оценки степени тяжести хронического простатита и ЭД соответственно. Пациентам с вторичной формой преждевременного семяизвержения также выполняют двухпорционный тест мочи с определением количества лейкоцитов и культуральным исследованием мочевых порций до и после массажа простаты. Указанное исследование позволяет спланировать эитропную терапию хронического простатита, приведшего к приобретенному эякуляторному нарушению. Кроме того, при вторичной преждевременной эякуляции пациентам показано определение в крови концентраций свободного тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона с целью подтверждения гиперфункции щитовидной железы.

## Лечение

### Лечение первичного преждевременного семяизвержения

#### Немедикаментозная терапия

К немедикаментозным лечебным воздействиям, применяемым при первичной форме ускоренной эякуляции, относят два способа психологического подавления эякуляторного рефлекса. Наиболее простой из них — метод под названием «старт-стоп». При осуществлении данного вида поведенческой терапии половая партнерша производит мастурбацию пениса, обильно обработанного лубрикантом, внимательно наблюдая за мужчиной. При приближении оргазма, но до семяизвержения, последний подает условный сигнал (жестом, мимикой или голосом), после чего мануальная стимуляция немедленно прекращается. Подобные действия требуют повторения от 5 до 20 раз, после чего мужчина может осуществить коитус, лучше контролируя эякуляцию. Для достижения значимого и стойкого терапевтического эффекта способа «старт-стоп» необходимо его длительное и регулярное применение.

Альтернативным методом поведенческой терапии служит «техника сжатия». При применении данного способа партнерша осуществляет мастурбацию хорошо лубрицированного полового члена, внимательно наблюдая за мужчиной. При приближении оргастических ощущений последний подает какой-нибудь знак. Сразу же после этого мастурбация прекращается, и партнерша сильно сжимает ладонью ствол пениса, одновременно надавливая на область уздечки большим пальцем той же руки. После угасания возбуждения (обычно через 20–30 с) подобные действия повторяют не менее 3 раз и в конечном итоге завершают мастурбацию семяизвержением. Через несколько дней при постепенном обретении контроля над эякуляцией «технику сжатия» начинают применять

при коитусе в положении на боку. При достижении полного контролирования семяизвержения партнеры осуществляют половой акт в любой желаемой позиции.

Эффективность поведенческой терапии, по разным данным, составляет от 25 до 98%.

### Медикаментозное лечение

К наиболее простым способам симптоматической медикаментозной терапии первичной формы преждевременной эякуляции относят локальное применение местных анестетиков. Анестезирующие субстанции, наносимые на glandularную часть пениса заблаговременно до полового акта, позволяют снизить чувствительность органа и обеспечивают пролонгацию фрикционной фазы. На российском рынке доступно два официальных препарата местных анестетиков, форма выпуска которых позволяет применять их при первичной форме преждевременного семяизвержения: 10% спрей лидокаина и крем эмла<sup>®</sup>, содержащий по 2,5% лидокаина и прилокаина. Экспозиция указанных средств после нанесения до начала коитуса должна составлять 5–10 и >15 мин соответственно. Пациентам следует разъяснять необходимость применения презерватива для профилактики анестезии влагалища партнерши, сопровождающейся трудностями в достижении оргазма.

Эффективность локальной терапии анестетиками при изначальном ускоренном семяизвержении в варианте *ejaculatio praecox* достигает 90%. При *ejaculatio ante portas* применение указанного способа лечения противопоказано.

В зарубежных странах больным с первичной преждевременной эякуляцией назначают антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые повышают концентрацию последнего в синаптических щелях серотонинергических церебральных нейронов, что влечет за собой пролонгацию коитуса.

Кломипрамин при изначальной форме ускоренного семяизвержения рекомендуют в постоянном режиме в дозе от 25 до 50 мг/сут или же по потребности за 4–24 ч до коитуса в дозе 25 мг. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин (прозак<sup>®</sup>, профлузак<sup>®</sup>, флувал<sup>®</sup>) рекомендован только при непрерывном применении в дозе от 5 до 20 мг/сут. Пароксетин (паксил<sup>®</sup>, плизил<sup>®</sup>, рексетин<sup>®</sup>) назначают при первичной преждевременной эякуляции в постоянном режиме в дозе 10, 20 или 40 мг/сут, а при приеме по потребности в дозе 20 мг за 3–4 ч до полового акта. Другой селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин (серлифт<sup>®</sup>, стимулотон<sup>®</sup>, серената<sup>®</sup>, алевал<sup>®</sup>, торин<sup>®</sup>, асентра<sup>®</sup>) рекомендовано применять при непрерывном использовании в дозах от 20 до 200 мг в день. Вместе с тем при разовом назначении и его целесообразно дозировать по 50 мг за 4–8 ч до предполагаемого коитуса.

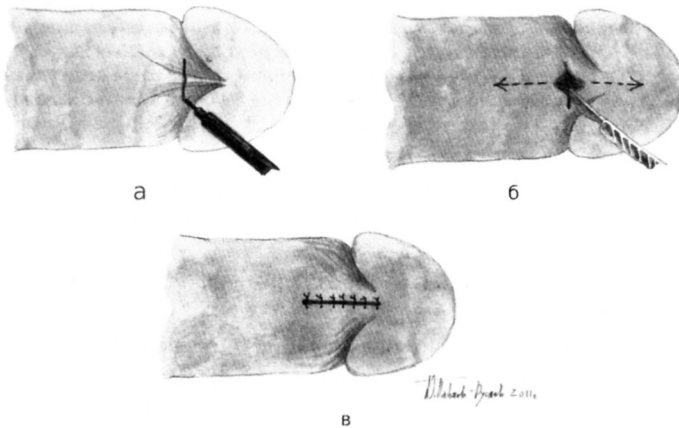
Режим лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина также значимо влияет на их эффективность при первичной форме преждевременного семяизвержения. К примеру, кломипрамин способен увеличивать

время интравагинальной задержки семяизвержения при постоянном применении до 6 раз, тогда как при приеме по потребности продолжительность полового акта может возрастать лишь в 4 раза. Сертралин при непрерывном назначении способствует возрастанию длительности коитуса в 5 раз, однако в результате разового применения время интравагинальной задержки семяизвержения увеличивается только в 4 раза. Флуоксетин при единственном возможном варианте постоянного приема способен удлинять указанный показатель до 5 раз. Пароксетин в результате применения по потребности способствует возрастанию длительности полового акта до 1,4 раза, но при непрерывном режиме лечения время интравагинальной задержки семяизвержения может возрастать в 11,6 раза.

Эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при первичном преждевременном семяизвержении достигает 80%. Вместе с тем следует помнить, что применение указанных препаратов с учетом их принадлежности к психотропным средствам в условиях российского законодательства должно осуществляться по назначению и под наблюдением психиатра исключительно пациентам с сопутствующим эякуляторному нарушению депрессивным синдромом.

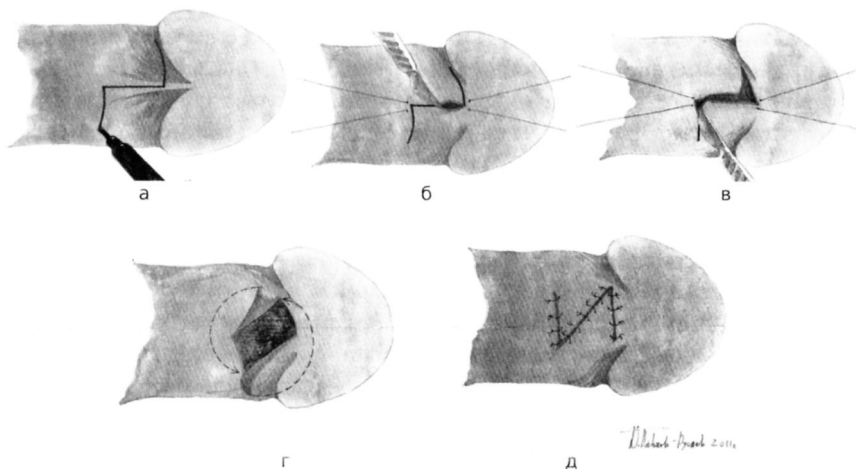
### Хирургическое лечение

При первичном преждевременном семяизвержении, ассоциированном с frenulum breve, применяют разные модификации пластики уздечки. Стандартную френулопластику осуществляют под инфильтрационной местной анестезией 1% раствором лидокаина. Уздечку полового члена рассекают поперечно с последующим ушиванием раны в продольном направлении с помощью одиночных узловых швов нитью викрил 4/0 (рис. 9-3).



**Рис. 9-3.** Этапы стандартной френулопластики: а — разметка линии разреза; б — поперечное рассечение уздечки полового члена с растягиванием раны в продольном направлении; в — ушитая в продольном направлении одиночными узловыми швами послеоперационная рана.

Z-образную френулопластику осуществляют под местной инфильтрационной анестезией 1% раствором лидокаина. Разрез кожи в форме буквы Z выполняют по вентральной поверхности полового члена, начиная с продольного рассечения уздечки между двумя держалками. В дальнейшем продолжают разрез проксимально на правую половину внутреннего листка крайней плоти ближе к основанию головки, а также дистально на левые его отделы (что соответствует горизонтальным линиям латинской буквы). Полученные в результате деликатной отсепаровки кожи два треугольных лоскута перемещают по отношению друг к другу с наложением одиночных узловых швов нитью викрил 4/0 (рис. 9-4).



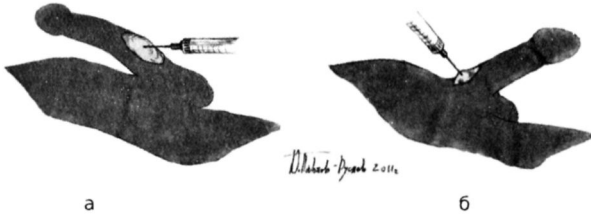
**Рис. 9-4. Этапы z-образной френулопластики:** а — разметка линии разреза; б — продольное рассечение пенильной уздечки между двумя держалками, наложенными путем ее прошивания; в — завершение разреза в дистальных левых отделах внутреннего листка крайней плоти; г — формирование путем отсепаровки двух треугольных кожных лоскутов по вентральной поверхности внутреннего листка крайней плоти (стрелками указана схема их перемещения для фиксации швами); д — ушитая рана в форме обратной буквы Z.

Обязательное условие послеоперационного ведения пациентов после обоих типов френулопластики — наложение компрессионной асептической повязки бинтом «пеха-хафт» шириной 4 или 6 см до момента снятия швов (до 10–12 сут после операции).

Эффективность стандартной и Z-образной модификаций френулопластики достигает 90 и 93% соответственно.

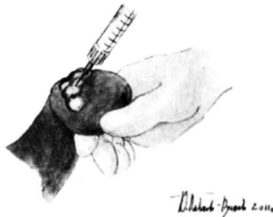
При первичной преждевременной эякуляции, не связанной с *frenulum breve*, применяют имплантацию геля гиалуроновой кислоты под кожу головки полового члена или селективную пенильную денервацию. Обе методики обеспечивают эффективное и стойкое снижение чувствительности glandулярной части пениса, позволяющей пролонгировать коитус у пациентов с *ejaculatio praesox*. При *ejaculatio ante portas* применение указанных способов лечения противопоказано ввиду отсутствия эффективности.

Имплантацию геля гиалуроновой кислоты (филлера) под кожу головки полового члена осуществляют под проводниковой анестезией. Лучше всего для этого подходит 0,75% раствор ропивакаина (наропин®) в объеме до 20 мл. Для проводниковой пенильной блокады анестезирующее вещество вводят по дорсальной поверхности полового члена ближе к его основанию в толщу фасции Бака, отступив по 0,5 см от средней линии. Вентрально анестетик инъецируют парауретрально, также в глубокую пенильную фасцию (рис. 9-5).



**Рис. 9-5. Схема проводниковой анестезии полового члена: а — введение анестетика в фасцию Бака по тыльной поверхности, отступая с обеих сторон от средней линии по 0,5 см; б — вентрально инъекцию осуществляют билатерально с аналогичным отступом от уретры.**

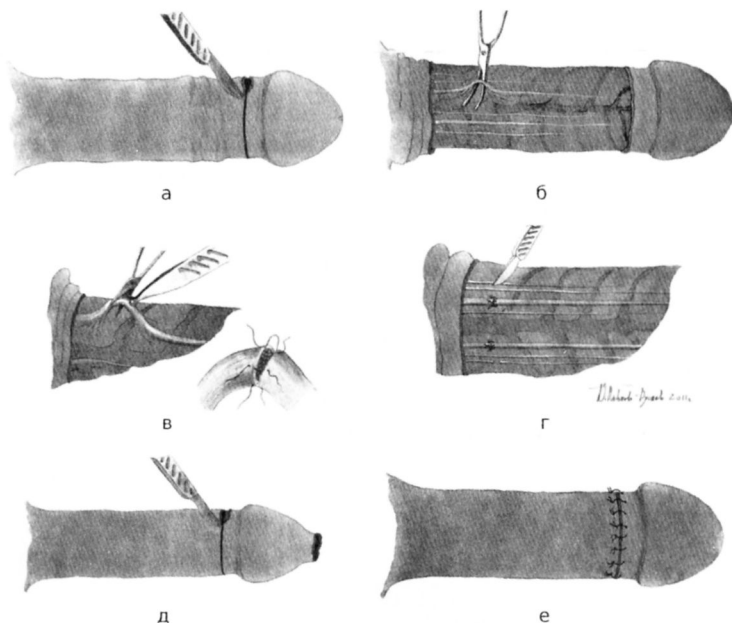
Антисептическую обработку головки полового члена для профилактики окрашивания кожи осуществляют 70% этанолом. После достижения полного обезболивания glandularной части пениса осуществляют подкожное введение геля гиалуроновой кислоты. Наиболее качественная линия гелевых субстанций представлена серией препаратов Стилейдж® (Vivacy Laboratoires, Франция). Гель гиалуроновой кислоты следует вводить иглой 30G, прилагаемой в наборе со шприцем филлера. Количество вводимой гелевой субстанции варьирует в зависимости от размеров органа и составляет обычно от 1,6 до 4 мл. Введение геля необходимо осуществлять под кожу дистальных двух третей головки полового члена по всей окружности. Проксимальные ее отделы вместе с наружным отверстием уретры оставляют интактными (рис. 9-6).



**Рис. 9-6. Этап подкожной имплантации геля гиалуроновой кислоты под кожу головки полового члена.**

Половую жизнь рекомендуют возобновлять через 3 дня после имплантации. Конечная эффективность методики в отношении лечения первичной преждевременной эякуляции достигается через 14 мес после введения филлера при полной его биодеградации и составляет около 50%.

Селективную пенильную денервацию также осуществляют под проводниковой анестезией 0,75% раствором ропивакаина (наропин<sup>®</sup>), но при этом используют до 30 мл анестетика. Доступ выполняют через субкоронарный циркулярный разрез кожи, мясистой оболочки и поверхностной фасции полового члена, отступая 1,5 см от венечной борозды. Кожу с поверхностной фасцией тупо смещают к основанию органа. В условиях хорошей освещенности под 4,5-кратным оптическим увеличением определяют количество и диаметры нервных стволов тыльного пучка, проходящего в толще фасции Бака. Осуществляют пересечение половины из них. Крупные стволы (более 2 мм) тыльных нервов полового члена подвергают нейрорафии одиночными эпиневральными швами нитью пролен 10/0. Целостность мелких нервных ветвей (менее 2 мм) не восстанавливают. Осуществляют циркумцизию с послойным ушиванием раны нитью викрил 4/0. В завершение накладывают компрессионную асептическую повязку (рис. 9-7).



**Рис. 9-7. Этап селективной пенильной денервации: а — субкоронарный циркулярный разрез кожи полового члена; б — выделение крупной ветви тыльного нерва полового члена из толщи фасции Бака; в — нейротомия с последующей нейрорафией одиночными эпиневральными швами; г — нейротомия 50% ветвей тыльного нерва полового члена; д — циркумцизия; е — вид послеоперационной раны с одиночными узловыми швами, наложенными на кожу.**



Давящие повязки бинтом «пеха-хафт» шириной 10 или 12 см меняют через день до момента снятия швов (до 12–14 сут после операции). Половую жизнь рекомендуют возобновлять через 3 нед после селективной пенильной денервации.

Конечная эффективность методики достигается через 9 мес с момента операции с завершением процессов реиннервации и составляет около 90%.

### Лечение вторичного преждевременного семяизвержения

#### Медикаментозное лечение

Терапия вторичных форм ускоренной эякуляции заключается в эффективном лечении причинных заболеваний (хронического простатита, ЭД, гипертиреоза).

При наличии хронического воспаления предстательной железы категорий II и IV по классификации NIH, которые ассоциированы с выявляемыми микробными возбудителями заболевания, показана этиотропная противомикробная терапия, назначаемая с учетом антибиотикограммы. Наиболее часто применяют фторхинолоновые антибиотики левофлоксацин (таваник\*, флорацид\*, флексид\*) по 500 мг 1 раз/сут или моксифлоксацин (авелокс\*) по 400 мг 1 раз/сут в течение 4–6 нед. Также можно использовать макролиды [джозамицин (вильпрафен солютаб\*) по 500 мг 2 раза/сут] или тетрациклины [доксицилин (юнидокс солютаб\*) по 100 мг 2 раза в день] на протяжении 1–1,5 мес.

При хроническом простатите категории IIIA наиболее целесообразно назначение ex juvantibus упомянутых выше фторхинолоновых препаратов в течение 4–6 нед. При наличии атипичных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species* и *Mycoplasma species*) показано проведение курса терапии макролидами или тетрациклинами продолжительностью 1–1,5 мес. При выявлении *Trichomonas vaginalis* назначают терапию современными антипротозойными препаратами: орнидазол (тиберал\*) по 500 мг 2 раза/сут в течение 5–7 дней.

При воспалении предстательной железы категории IIIB наиболее обоснована терапия растительными препаратами (пермиксон\*, простамол Уно\*, простаплант\*, цернилтон\*) на срок от 1 до 3 мес.

Эффективность лечения вторичного преждевременного семяизвержения, ассоциированного с хроническим простатитом, достигает 70%.

При приобретенной форме ускоренного семяизвержения, ассоциированного с ЭД, проводят лечение нарушений эрекции согласно общепринятому ступенчатому принципу. Последний предполагает первоочередное устранение факторов риска ЭД путем коррекции повышенного содержания глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови, а также нормализации артериального давления, массы тела и гормонального статуса (содержания тестостерона, пролактина, тироксина и трийодтиронина). Практически всегда указанные меры дополняют назначением наиболее удобных и действенных таблетированных лекарственных форм ингибиторов ФДЭ-5 в качестве терапии первой линии. Препараты данной группы применяют при ЭД разной этиологии: психогенной, органической и смешанной.

Согласно современным данным, эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при лечении нарушений эрекции колеблется от 65 до 95%. В целом, по мнению экспертов, препараты данной группы приблизительно одинаково улучшают эрекцию, не отличаясь существенно по частоте нежелательных явлений. Наряду с этим ингибиторы ФДЭ-5 имеют ряд фармакокинетических особенностей, позволяющих подразделять их на короткодействующие и пролонгированные лекарства. К первым следует отнести силденафил (виагра<sup>®</sup>) и варденафил (левитра<sup>®</sup>), эректогенный эффект которых распространяется на период времени длительностью до 8–12 ч. Пролонгированные препараты обсуждаемой группы — тадалафил (сиалис<sup>®</sup>) и уденафил (зидена<sup>®</sup>), продолжительность действия которых достигает 36 и 24 ч соответственно.

При неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 показана внутривагинальная инъекционная терапия простагландином E1 (каверджект<sup>®</sup>, вазапостан<sup>®</sup>). Эффективность применения интракавернозных введений указанных вазоактивных агентов при нарушениях эрекции колеблется в пределах от 52 до 100%. При правильном режиме дозирования и периодичности применения (не более 3 раз в неделю) данного вида лечения опасные осложнения (приапизм и кавернозный фиброз) встречаются крайне редко (не более чем в 0,8% наблюдений).

Неэффективность внутривагинальных введений простагландина E1 вынуждает прибегать к хирургическим методам (сосудистым операциям или имплантациям протезов в кавернозные тела полового члена).

При наличии клинически и лабораторно подтвержденного гипертиреоза у больных с вторичной преждевременной эякуляцией консервативное или хирургическое лечение по поводу повышенной гормональной активности щитовидной железы проводит эндокринолог. При достижении эутиреоидного состояния эякуляторная функция нормализуется у 50–80% пациентов.

## **Прогноз**

При преждевременной эякуляции с учетом высокой эффективности существующих методов лечения прогноз благоприятный при условии правильной дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами заболевания.

## **Профилактика и скрининг**

Методов профилактики первичного ускоренного семяизвержения, с учетом его генетической детерминированности, не существует. Для предотвращения вторичных форм преждевременной эякуляции целесообразны своевременное выявление и адекватное лечение причинных заболеваний (хронического простатита, ЭД, гипертиреоза).

С целью скрининга различных вариантов ускоренной эякуляции целесообразно массовое анкетирование пациентов, обращающихся за плановой урологической помощью, с использованием опросника КриПС.

## Междисциплинарный подход к ведению пациентов с преждевременной эякуляцией

По представленным выше данным первичное преждевременное семяизвержение в значительной степени связано с такими особенностями нервной системы, как дисрегуляция церебрального серотонина и избыточная иннервация головки полового члена. В клинической практике нарушение функционирования серотониновых нейронов головного мозга нередко сопровождается депрессивными состояниями. В связи с этим в группу риска первичной преждевременной эякуляции могут попадать пациенты с депрессией, что подтверждено уже в нескольких исследованиях. Данная закономерность позволяет рекомендовать в психиатрической практике активно выявлять изначальное ускоренное семяизвержение с помощью опросника КриПС среди пациентов с депрессивными состояниями. Вместе с тем урологам также следует учесть возможность наличия депрессии у пациентов с первичной ускоренной эякуляцией. При наличии указанного эякуляторного нарушения целесообразно проводить анкетирование по одной из валидных и официально русифицированных шкал депрессии. Наиболее прост в применении опросник Центра эпидемиологических исследований депрессивных состояний CES-D, состоящий из 20 вопросов (рис. 9-8). Указанная анкета количественно (в баллах) оценивает не только наличие, но и степень тяжести депрессии, наблюдаемой в течение 1 мес и более. При обнаружении у тестируемого пациента признаков депрессивного состояния его следует немедленно направить на консультацию психиатра с учетом угрожающего жизни психического состояния.

### Шкала-опросник CES-D

Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии и, проранжирован от 0 (симптом обнаруживается очень редко или вообще никогда) до 3 (симптом присутствует постоянно)

Ниже приведены вопросы, касающиеся Вашего самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. Выберите ответ, который наилучшим образом соответствует Вашему сегодняшнему состоянию

1. Я нервничал по поводу того, что раны заживают не беспроблемно 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	6. Я чувствую подавленность 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	11. У меня плохой ночной сон 0 - Редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	16. Жизнь доставляет мне удовольствие 0 - Практически все время 1 - Значительную часть времени 2 - Иногда 3 - Очень редко или никогда
2. Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит 0 - Очень редко 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	7. Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	12. Я чувствую себя счастливым человеком 0 - Практически все время 1 - Значительную часть времени 2 - Иногда 3 - Очень редко или никогда	17. Я легко могу заплакать 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время
3. Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удается избавиться от чувства тоски 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	8. Я надеюсь на хорошее будущее 0 - Практически все время 1 - Значительную часть времени 2 - Иногда 3 - Очень редко или никогда	13. Мне кажется, что я стал меньше говорить 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	18. Я испытываю грусть, кандуру 0 - Практически все время 1 - Значительную часть времени 2 - Иногда 3 - Очень редко или никогда
4. Мне кажется, что я не умею дружить 0 - Практически все время 1 - Значительную часть времени 2 - Иногда 3 - Очень редко	9. Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	14. Меня беспокоит чувство одиночества 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	19. Мне кажется, что люди меня не любят 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время
5. Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	10. Я испытываю беспокойство, страхи 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	15. Опорочуждые настроены недружелюбно ко мне 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время	20. У меня нет сил и желания начинать что-либо делать 0 - Очень редко или никогда 1 - Иногда 2 - Значительную часть времени 3 - Практически все время

Полученное суммарное количество баллов \_\_\_\_\_

0-17 баллов - норма; 18-26 баллов - легкая депрессия; 27-30 баллов - депрессия средней тяжести; 31 балл и выше - тяжелая депрессия

Рис. 9-8. Шкала CES-D.

В единичных исследованиях заподозрена роль психотропных препаратов (кокаина, героина, амфетамина и некоторых галлюциногенов) в развитии приобретенного ускоренного семяизвержения. В связи с этим психиатрам с учетом их компетенции следует активно выявлять описанное медикаментозно-индуцированное эякуляторное расстройство с помощью анкетирования с применением опросника КриПС у пациентов, страдающих различными типами наркоманий.

Избыточную иннервацию головки полового члена при осмотре заподозрить практически нереально. Для верификации данного состояния необходима биотезиометрия полового члена, которую редко применяют в неврологической практике с учетом малой распространенности специального оборудования для проведения данного исследования и отсутствия достаточного количества подготовленных специалистов. В связи с этим неврологам следует рекомендовать активно выявлять первичное преждевременное семяизвержение с помощью простого метода анкетирования с применением опросника КриПС. При наличии признаков ускоренной эякуляции пациента целесообразно направить в специализированное урологическое учреждение, где есть оборудование и специалисты для проведения вибротестирования полового члена, а также наработан опыт применения хирургических методов лечения изначальной формы эякуляторного нарушения, направленных на снижение чувствительности glandularной части пениса.

Следует отметить, что приобретенная форма преждевременного семяизвержения, по данным единичных публикаций, может возникать у мужчин, перенесших травму спинного мозга. С учетом того что подобные больные находятся под пристальным наблюдением неврологов, вертебрологов и нейрохирургов, именно врачам указанных специальностей следует рекомендовать активно выяснять наличие ускоренной эякуляции с помощью анкетирования по опроснику КриПС.

По разрозненным литературным сведениям, представленным в зарубежных публикациях, болезнь Паркинсона может являться сильным фактором риска в отношении развития приобретенной ускоренной эякуляции. В среднем до 40% больных паркинсонизмом страдают указанным эякуляторным расстройством. В отношении причин описанной взаимосвязи существует два мнения.

- Согласно распространенной точке зрения, вторичное преждевременное семяизвержение при болезни Паркинсона обусловлено неврологическим патологическим состоянием и теми изменениями, которые происходят в головном мозге на уровне нейротрансмиссии.
- Согласно другим авторам, большое значение в развитии эякуляторного нарушения принадлежит лекарственным препаратам, применяемым при лечении паркинсонизма.

Однако в любом случае врачам-неврологам целесообразно проводить проактивную диагностику вторичного преждевременного семяизвержения с применением анкеты КриПС.

Примечательно, что в последние годы активно изучают взаимосвязь разных форм ускоренной эякуляции с бесплодием. В случае с *ejaculation antepertas* причина инфертильности обусловлена невозможностью доставки семенной жидкости в половые пути женщины, так как семяизвержение происходит до интроекции. При *ejaculation praesox* в ряде исследований заподозрена корреляция между эякуляторным нарушением и патоспермией. Кроме того, бесплодие в паре при преждевременном семяизвержении может быть связано с ее ранним распадом по причине имеющегося сексуального нарушения. Решение тактических вопросов при бесплодии, ассоциированном с ускоренной эякуляцией, входит в непосредственную компетенцию репродуктологов, которые фактически являются врачами-гинекологами в составе персонала центров и отделений вспомогательных репродуктивных технологий.

При преждевременном семяизвержении без патоспермии сексуальной паре показано проведение инсеминации спермой партнера. Присутствие патологических изменений в спермограмме, но при наличии пригодных сперматозоидов, диктует целесообразность осуществления экстракорпорального оплодотворения, в ряде ситуаций дополненного технологией ИКСИ.

При азооспермии, сочетанной с преждевременным семяизвержением, в случае обструктивного бесплодия показано проведение чрескожной или микрохирургической аспирации спермы из придатка. В том случае, если выявлена секреторная инфертильность, целесообразно проведение чрескожной пункционной открытой или микрохирургической биопсии яичка с целью получения материала, пригодного для осуществления ИКСИ.

С учетом возможной, согласно литературным сведениям, статистической взаимосвязи преждевременной эякуляции с бесплодием в специализированных отделениях и центрах вспомогательных репродуктивных технологий следует проводить скрининг описанного эякуляторного нарушения с помощью анкетирования по КриПС.

Как уже было отмечено, вторичное преждевременное семяизвержение может быть ассоциировано с ЭД. Вместе с тем нарушения эрекции наиболее часто имеют васкулогенную природу. Среди сосудистых факторов риска ЭД лидирующие позиции занимают дислипидемия, артериальная гипертензия и курение. В связи с этим врачам общей практики и кардиологам следует рекомендовать осуществление проактивной диагностики преждевременного семяизвержения и эректильной дисфункции среди пациентов с указанными причинными факторами с помощью специализированных анкет (КриПС и МИЭФ-5 соответственно). Вместе с тем урологам, в свою очередь, целесообразно принять в качестве модуса уточнение состояния эякуляторной функции у пациентов с нарушениями эрекции.

В эндокринологической практике ускоренная эякуляция также встречается весьма часто. В первую очередь это связано с влиянием гипертиреоза на продолжительность полового акта, о чем было сказано ранее. Кроме того, у пациентов с гиперпролактинемией, гипогонадизмом, гиперэстрогенией

и сахарным диабетом возможно возникновение эректильной дисфункции, которая может обусловить развитие вторичного преждевременного семяизвержения. В этой связи врачам-эндокринологам необходимо проводить скрининг ускоренной эякуляции с помощью массового анкетирования с применением опросника КриПС среди пациентов с указанными эндокринными нарушениями.

В целом следует отметить, что ведение пациентов с преждевременным семяизвержением, ассоциированным с описанными выше психическими, неврологическими, кардиологическими и другими заболеваниями, необходимо осуществлять в тесном контакте с врачом-урологом. Подобный междисциплинарный подход позволяет достичь максимальной эффективности лечения и восстановления качества жизни больных.

### **Школа для пациентов**

Преждевременным семяизвержением называют врожденное или приобретенное сексуальное расстройство, проявляющееся сочетанием отсутствия контроля над эякуляцией с психологической дисгармонией в паре ввиду недостижения удовлетворения партнершей и ускоренным развитием семяизвержения (менее чем через 2 мин после начала полового акта или даже до проникновения во влагалище).

Преждевременное семяизвержение — самое частое сексуальное нарушение. В среднем им страдают около 30% мужчин во всем мире.

Преждевременное семяизвержение подразделяют на первичное, наблюдаемое с самого начала половой жизни, а также вторичное, имеющее приобретенный характер и обусловленное каким-либо другим заболеванием.

Первичную раннюю эякуляцию связывают с дефицитом серотонина в клетках головного мозга. Кроме того, указанная форма заболевания бывает также обусловлена врожденной повышенной чувствительностью головки полового члена. Частный случай подобного состояния наблюдается при короткой уздечке полового члена. Это обусловлено тем, что ее надрывы, периодически возникающие при половом акте, вызывают болевые ощущения. Они, в свою очередь, обуславливают рефлекторное желание как можно быстрее завершить болезненную сексуальную активность

Вторичная преждевременная эякуляция достаточно часто (почти у 30% больных) обусловлена хроническим простатитом. Еще одной причиной вторичной ранней эякуляции бывает ЭД. Расстройства эрекции становятся серьезным психотравмирующим фактором, что приводит к активации стрессового (симпатического) отдела нервной системы, который, в частности, отвечает за семяизвергательный рефлекс. Это и обуславливает повышенную готовность к эякуляции у больных с расстройствами эрекции.

Нередко приобретенное преждевременное семяизвержение связано с повышением гормональной активности щитовидной железы. Известно, что почти у половины больных гипертиреозом присутствует ускорение эякуляции.

Методы диагностики преждевременного семяизвержения проистекают из определения заболевания.

- Наиболее важным для постановки данного диагноза считают время полового акта. Установлено, что его нормальная длительность должна превышать 2 мин. Если семяизвержение происходит менее чем через 120 с после введения полового члена во влагалище или до проникновения в него, можно констатировать наличие одного из главных признаков преждевременной эякуляции.
- Второе условие постановки диагноза — неконтролируемость семяизвержения. В норме контроль над ним должен быть абсолютен, т.е. мужчина сам должен определять, когда он хочет произвести эякуляцию.
- Третьим и четвертым критериями преждевременного семяизвержения считают неудовлетворенность мужчины и женщины длительностью полового акта.
- Пятое условие подразумевает наличие межличностных проблем у половых партнеров, обусловленных кратковременностью коитуса, что нередко может приводить к распаду сексуальной пары.

Если присутствуют все пять вышеприведенных признаков, то у мужчины есть повод обращения к врачу-урологу. В медицинском учреждении обязательно проведут оценку всех указанных жалоб с помощью специализированной анкеты.

Обязательно должно быть проведено тестирование чувствительности полового члена с помощью прибора — биотезиометра. Этот метод позволяет констатировать повышенную чувствительность головки пениса и проконтролировать ее снижение после лечения. Непосредственно перед биотезиометрией целесообразен детальный осмотр полового члена на предмет выявления короткой уздечки.

Важным является также исключение диагноза «хронический простатит». Это можно сделать с помощью специализированной анкеты и исследования мочи на количество лейкоцитов и микроорганизмов до и после массажа предстательной железы.

Все больным с преждевременной эякуляцией необходима оценка эректильной функции. На сегодняшний день это достаточно просто можно сделать с помощью анкетирования по шкале МИЭФ-5. При выявлении нарушений эрекции целесообразно углубленное обследование, детализирующее причины ЭД, вызвавшей расстройство семяизвержения.

Важно определить гормональную активность щитовидной железы. При этом целесообразно измерить концентрацию соответствующих гормонов (трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона) в утренней крови пациента натощак.

Лечебные мероприятия при первичной форме преждевременного семяизвержения можно разделить на медикаментозные и хирургические.

Наиболее распространенным способом консервативного лечения служит методика местного применения анестетиков. Современные кремы и спреи

на основе лидокаина позволяют понизить чувствительность головки полового члена и таким образом способствовать продлению полового акта. Метод достаточно эффективен, малозатратен и прост в исполнении. В то же время он требует обязательного применения презервативов во избежание анестезии половых путей партнерши, так как это мешает достижению оргазма. Кроме того, для снижения чувствительности головки анестетик необходимо нанести заблаговременно (приблизительно за 5–10 мин) до половой активности, что создает некоторые неудобства. Следует также учитывать, что анестезирующие вещества неэффективны и в связи с этим не применяются у пациентов с эякуляцией, возникающей до введения полового члена во влагалище.

В недавнем прошлом весьма широкое распространение в лечении первичного преждевременного семяизвержения получили препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Повышая уровень последнего в ткани головного мозга, они подавляют семяизвергательный рефлекс и способствуют тем самым продлению полового акта. Однако так как эти препараты первично были созданы для применения в психиатрии при лечении депрессий, они так и не были официально разрешены для использования у пациентов с ранней эякуляцией. Это связано с тем, что у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при регулярном приеме довольно сильно выражены психотропные эффекты.

Среди хирургических методов лечения первичного преждевременного семяизвержения выделяют пластику уздечки, имплантацию геля гиалуроновой кислоты под кожу головки полового члена и селективное пересечение тыльных нервов (нейротомия) пениса.

Пластическую операцию по удлинению уздечки осуществляют только при преждевременном семяизвержении, обусловленном ее врожденным укорочением.

Имплантация геля гиалуроновой кислоты заключается в инъекционном введении гелевой субстанции под кожу головки пениса. Это позволяет отделить рецепторы от поверхностного кожного слоя, что ведет к снижению чувствительности органа и удлинит половой акт. После рассасывания геля гиалуроновой кислоты у половины пациентов формируется стойкая (порой пожизненная) установка на длительный половой акт. Однако у ряда мужчин вновь возникает преждевременное семяизвержение, и для его лечения возможно повторное введение геля.

По сути методика гелевой имплантации сходна с применением анестезирующих веществ, но обладает несравненно большим удобством при более высокой стоимости, в основном определяемой затратами на приобретение геля гиалуроновой кислоты. Эти преимущества очевидны, так как пациенту необязательно применять презерватив и нет дискомфорта необходимости в заблаговременном нанесении анестетика на головку полового члена. Следует учитывать, что у пациентов с семяизвержением, возникающим до введения полового члена во влагалище, применение гелевой имплантации неэффективно.



Если пациент желает получить пожизненный эффект по увеличению длительности полового акта, рекомендуют операцию — селективную пенильную нейротомию. Метод заключается в выделении, пересечении и последующим сшивании 50% тыльных нервов данного органа, определяющих чувствительность. В 1-й месяц после операции пациенты отмечают выраженное снижение чувствительности головки полового члена, но в последующем она частично восстанавливается, что позволяет осуществлять длительные половые акты. Метод требует специального микрохирургического оборудования и соответствующей квалификации хирурга-уролога, что определяет стоимость операции. Так же как и в случае с гелевой имплантацией, следует учитывать, что у пациентов с эякуляцией, возникающей до введения полового члена во влагалище, применение селективной пенильной нейротомии неэффективно.

У больных с вторичной формой преждевременного семяизвержения, связанной с расстройствами эрекции, должным лечебным эффектом обладают ингибиторы ФДЭ-5. В настоящее время на российском рынке представлено четыре подобных препарата: силденафил (виагра<sup>®</sup>), тадалафил (сиалис<sup>®</sup>), варденафил (левитра<sup>®</sup>) и уденафил (зидена<sup>®</sup>). Все перечисленные средства показали высокую клиническую эффективность у пациентов с расстройствами эрекции (приблизительно 70–90%). У больных с преждевременным семяизвержением, не связанным с эректильной дисфункцией, применение ингибиторов ФДЭ-5 малоэффективно.

У пациентов с вторичной формой ранней эякуляции, связанной с повышением функции щитовидной железы (гипертиреозом), лечение проводит эндокринолог. Чаще всего рекомендуют тиреостатическую терапию тиамазолом. Однако в ряде ситуаций выполняют хирургическое лечение. Обычно после устранения гипертиреоза семяизвержение нормализуется почти у 80% пациентов.

Лечение ранней эякуляции, обусловленной хроническим простатитом, сводится к ликвидации воспаления в предстательной железе. Для этого назначают антибиотики или растительные препараты.

## Список литературы

- Андрология. Клинические рекомендации /Под ред. П.А. Щеплева, О.И. Аполихина. — М.: Мед-практика-М, 2007.
- Андрология / Под ред. Э. Нишлаг, Г.М. Бере. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005.
- Ахведиани Н.Д. Преждевременное семяизвержение: эпидемиология, факторы риска, диагностика и лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2012.
- Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина, 2006.
- Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
- Мужские болезни / Под ред. А.А. Камалова, Н.А. Лопаткина. Руководство. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
- Althof S.E., Abdo C.H., Dean J. et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation // *J. Sex Med.* — 2010. — Vol. 7. — Suppl. 9. — P. 2947–2969.
- Gregoire A., Pryor J.P. Impotence: an integrated approach to clinical practice. — Churchill Livingstone, 1993.
- Kirby R.S., Lue T.F. An atlas of erectile dysfunction. 2nd ed. — The Parthenon Publishing Group, 2005.
- Lue T., Rosen R., Giuliano F. et al. Sexual dysfunctions in men and women. — Health Publications Ltd., 2004. — P. 173–220, 287–382, 409–468, 503–566.
- Porst H. Manual der Impotenz. — UNI-MED Verlag AG, 2000.
- Porst H., Buvat J. Standard practice in sexual medicine. — Blackwell Publishing, USA, 2006. — P. 1–108, 188–209.
- Schill W.B., Bretzel R.G., Weidner W. et al. Männer Medizin. — Urban & Fischer, München, 2005.
- Vardi Y., Appel B., Jacob G. et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction // *European Urology.* — 2010. — Vol. 58. — Suppl. 3. — P. 243–248.
- Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C. et al. Campbell-walsh urology. 10th ed. — 2011.
- Wespes E., Amar E., Eardley I. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation / EAU guidelines, 2011. — P. 4–47.

# Глава 10

## Расстройства репродуктивной функции

А.А. Камалов, М.Е. Чалый, Д.А. Охоботов

### Этиология и эпидемиология мужского бесплодия

Под бесплодием понимают отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства. Бесплодие может проявляться при снижении фертильности у обоих партнеров. Под фертильностью понимают способность к зачатию. Мужское бесплодие обусловлено заболеваниями репродуктивной системы, приводит к нарушению генеративной и копулятивной функций и классифицируется как инфертильное состояние. Этиология мужского бесплодия весьма разнообразна. Возможны следующие причины развития бесплодия у мужчин.

- Врожденные и приобретенные аномалии органов мочевыделительной и половой системы.
- Инфекции и воспалительные процессы мочеполовой сферы.
- Эндокринные нарушения.
- Генетические и иммунологические нарушения.
- Повышение температуры в мошонке (варикоцеле).

Сведения о распространенности бесплодия довольно противоречивы и сильно варьируют в различных регионах. Согласно ВОЗ, бесплодие реже всего встречается на Среднем Востоке и чаще всего в Центральной Африке. В России 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются по этому поводу за медицинской помощью, из них 5% пар остаются бездетными, несмотря на лечение.

В 30% случаев бесплодие вызвано тем, что болен мужчина (мужское бесплодие), в 35% — патологией у женщины (женское бесплодие), заболеваниями обоих партнеров объясняют 15% бесплодия. В остальных случаях (30–75%) причину бесплодия установить не удается (идиопатическое бесплодие).

У таких пациентов при отсутствии указаний на перенесенное заболевание, которое могло бы стать причиной бесплодия, при нормальных результатах общего осмотра и эндокринологического обследования в процессе анализа спермы выявляют снижение количества сперматозоидов (олигоспермия), их подвижности (астенозооспермия) или наличие различных аномалий строения сперматозоидов (тератозооспермия). Часто названные отклонения в спермограмме сочетаются; такие комбинированные нарушения называют синдромом ОАТ (олигоспермия, астенозооспермия и тератозооспермия). Отсутствие живых спермиев (или полное отсутствие сперматозоидов) в пробе семенной жидкости называют азооспермией.

Идиопатическое мужское бесплодие может быть связано с действием нескольких факторов, включая хронический стресс, последствия загрязнения окружающей среды и генетические нарушения.

Влиянию различных факторов на активность сперматогенеза у взрослого мужчины посвящено множество литературных источников. Основные неблагоприятные факторы можно условно разделить на три группы: химические, физические и бытовые.

### **Химические факторы**

Как и в случае антенатального воздействия, из химических факторов особое внимание уделяют разнообразным соединениям, которые имитируют эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов. Такие вещества способны вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза в мужском организме.

К веществам с указанным действием относят естественные эстрогены растительного происхождения (фитоэстрогены), попадающие в организм с продуктами питания. Однако несравненно большую опасность представляют разнообразные группы искусственно созданных химических соединений, обладающих эстрогенной или антиандрогенной активностью, которые практически повсеместно все в большей степени загрязняют окружающую среду. Эта группа соединений включает широко применяемые в промышленности химические вещества, компоненты топлива и соединения, образующиеся при сгорании нефтепродуктов, — полициклические ароматические углеводороды, полихлорированные бифенилы, диоксины, эфиры фталата, алкилфенольные соединения, а также используемые в сельском хозяйстве и животноводстве хлорорганические пестициды, инсектициды и фунгициды [наиболее известный пример — инсектицид дихлордифенилтрихлорметилэтан (ДДТ)].

Указанные вещества проникают в организм на производстве и в быту — с водой, вдыхаемым воздухом и всеми видами пищи (как растительной, так и животной). Некоторые из них оказывают токсическое влияние непосредственно на дифференцирующиеся половые клетки, другие действуют на гормональные механизмы на уровне гипоталамуса и гипофиза. Часть их оказывает дополнительное неблагоприятное действие на репродуктивную функцию мужчин путем изменения характера секреции предстательной железы и семенных пузырьков.

Помимо веществ с эстрогенным и антиандрогенным эффектом, угнетению сперматогенной функции могут способствовать соединения, оказывающие токсическое воздействие на сперматогенные клетки, клетки Лейдига, гипоталамус, гипофиз и нарушающие механизмы обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе. К таким веществам относят тяжелые металлы, нейротропные яды (фенол, толуол, бензин, хлорид аммиака), которые встречаются в различных отраслях промышленности и постоянно попадают в окружающую среду.

В данный список необходимо включить и широкий спектр фармакологических препаратов — седативные средства и антидепрессанты, некоторые антибиотики и все сульфаниламиды, кетоконазол, диуретики, гиполипидемические средства, гормоны (эстрогены, андрогены), блокаторы гистаминовых рецепторов (противоязвенные препараты), гипотензивные, средства для химиотерапии опухолей.

### **Физические факторы**

Из физических факторов, влияющих на сперматогенез, наибольшее действие оказывают температура, облучение и вибрация. Температура, при которой протекает сперматогенез, оказывает влияние на его количественные и качественные показатели: повышение температуры тела (в связи с действием производственных факторов, при лихорадочных состояниях, частом приеме горячих ванн, посещении сауны) вызывает подавление сперматогенеза. Известно, что сперматогенез страдает также при таких заболеваниях, как крипторхизм и варикоцеле, при которых одним из повреждающих факторов становится повышенная интратестикулярная температура. Как показали недавние исследования, даже умеренное локальное перегревание яичек вследствие ношения плотно прилегающего белья способно оказывать повреждающее влияние на сперматогенез.

Хорошо известный фактор, нарушающий сперматогенную функцию, — облучение, эффект которого зависит от общей дозы, кратности и длительности воздействия, возраста, в котором оно происходит, и пубертатного статуса. В последние годы особое внимание уделяют долгосрочному влиянию низких доз облучения, с чем некоторые авторы связывают снижение активности сперматогенеза.

Еще один физический фактор, оказывающий повреждающее влияние на сперматогенез, — вибрация, входящая в число факторов профессиональной вредности у рабочих определенных специальностей (водители, механизаторы, горняки и др.). У таких людей повышена частота олигозооспермии и азооспермии, снижены объем эякулята и доля подвижных спермиев, повышена частота морфологически аномальных спермиев. Вибрационную болезнь рассматривают как дисгормональное состояние с чрезмерным синтезом кортикостероидов.

### **Бытовые факторы**

Влияние бытовых факторов связано с индивидуальными особенностями образа жизни, которые систематически (охватывая все более широкие массы в последние годы) оказывают угнетающее влияние на сперматогенез.

Хорошо известно, что алкоголь способен вызвать тяжелые нарушения сперматогенеза, повреждая сперматогенные клетки и клетки Лейдига, нарушая метаболизм половых стероидов, поражая гипоталамус и гипофиз. В яичке больного алкоголизмом выявляют атрофию клеток Лейдига

и извитых семенных канальцев с потерей сперматогенных клеток (вплоть до полной — синдрома «только клетки Сертоли»), снижаются содержание зрелых спермиев и доля подвижных и морфологически нормальных форм, развивается фиброз яичка. Более 80% хронических больных алкоголизмом стерильны.

Степень нарушения сперматогенеза отчетливо связана с количеством потребляемого алкоголя. При ежедневной дозе (в пересчете на этиловый спирт) 80–160 г и выше нормальный сперматогенез сохраняется только у 21–37% мужчин, у 54–74% возникает частичное или полное нарушение сперматогенеза, у 4–9% — синдром «только клетки Сертоли». Тот факт, что у пятой части алкоголиков сперматогенез сохраняется на достаточно высоком уровне, указывает на существенные индивидуальные различия в чувствительности к алкоголю.

**Важный фактор, оказывающий негативное влияние на активность сперматогенеза, — курение.**

У курящих снижены секреция тестостерона яичком, концентрация спермиев в эякуляте, их подвижность, оплодотворяющая способность, доля морфологически, генетически и функционально нормальных клеток. Этот эффект связывают с нарушением деятельности клеток Лейдига и Сертоли, а также с прямым цитотоксическим влиянием на сперматогенные клетки.

Тяжелые расстройства сперматогенеза при систематическом употреблении наркотиков (особенно марихуаны и героина) часто проявляются олигоастенозооспермией и некроспермией. На ультраструктурном уровне выраженные дегенеративные изменения отмечают практически во всех морфологических структурах зрелых спермиев.

К факторам, угнетающим сперматогенез, относят действие выраженного стресса (в том числе психологического), которое опосредуется рядом гормональных сдвигов — снижением количества тестостерона и дегидроандростерона при повышении концентраций кортикостероидов.

Для лучшего понимания рассматриваемой проблемы, на наш взгляд, целесообразно рассмотреть классификацию причин мужского бесплодия в зависимости от локализации патологического процесса.

- Поражение органов, регулирующих функции яичек.
  - ▶ Заболевания гипоталамуса:
    - изолированная недостаточность синтеза гонадотропинов (синдром Кальманна);
    - изолированная недостаточность синтеза ЛГ;
    - изолированная недостаточность синтеза ФСГ;
    - первичный гипогонадизм при некоторых врожденных синдромах (Прадера–Вилли, Лоренса–Муна–Бидля).
  - ▶ Заболевания гипофиза:
    - гипофизарная недостаточность (при опухолях, воспалении, после операций и ЛТ);

- гиперпролактинемия (например, при микро- и макроаденомах гипофиза);
- гемохроматоз (например, при талассемии);
- взаимодействие с другими (не гипофизарными) гормонами по принципу обратной связи (экзо- и эндогенными эстрогенами, глюкокортикоидами; при гипо- или гипертиреозе).

Поражение на уровне яичек:

- ▶ хромосомные аномалии (синдром Клайнфелтера, кариотип XX или XYY у мужчины);
- ▶ синдром Нунан;
- ▶ атрофическая миотония;
- ▶ анорхия;
- ▶ дисплазия семенных канальцев;
- ▶ токсические воздействия (некоторые пестициды, свинец, органические растворители, препараты для химиотерапии, алкоголь, героин, метадон, курение табака и марихуаны);
- ▶ ионизирующее излучение (необратимое поражение при дозах свыше 600 рад);
- ▶ орхит;
- ▶ травма;
- ▶ системные заболевания (почечная недостаточность, болезни печени, серповидно-клеточная анемия, лепра, саркоидоз);
- ▶ недостаточный синтез или активность андрогенов;
- ▶ крипторхизм;
- ▶ варикоцеле.

Поражение сперматозоидов и семявыносящих путей.

- ▶ Нарушения прохождения спермы по семявыносящим путям:
  - врожденные (например, при муковисцидозе);
  - приобретенные (после хламидиоза, гонореи, туберкулеза, ветряной оспы);
  - функциональные (ретроградная эякуляция после повреждения спинного мозга, трансуретральной резекции предстательной железы, операций на шейке мочевого пузыря, органах забрюшинного пространства, толстой кишке; при сахарном диабете, рассеянном склерозе, лечении  $\alpha$ -адреноблокаторами).
- ▶ Нарушение подвижности сперматозоидов или их способности к оплодотворению:
  - врожденная малоподвижность хвостика сперматозоидов (идиопатическая или при синдроме Картагенера);
  - аномалии созревания сперматозоидов;
  - иммунные реакции [при синтезе в организме женщины антиспермальных антител (АСАТ), синдроме Шмидта];
  - инфекции (например, хламидиоз, микоплазмоз);
  - нарушения половой функции.

## Патогенез и клиническая картина различных форм мужского бесплодия

### Гипоталамические нарушения

Существуют спорадическая и семейная формы изолированной недостаточности синтеза гонадотропинов (синдром Кальманна). Встречается редко (у 1 из 10 000 мужчин), вместе с тем занимает второе место среди причин гипогонадизма (недоразвитие половых желез с диаметром яичек менее 2 см). Часто сосуществует с нарушением восприятия запахов (аносмией), врожденной глухотой; такими аномалиями, как заячья губа и волчья пасть; другими пороками развития лицевого черепа или почек, дальтонизмом. При этом заболевании гипоталамус не синтезирует ГнРГ; при его введении извне гипофиз начинает выделять в кровь ЛГ и ФСГ. Другие функции передней доли гипофиза не страдают. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрацией (т.е. не со 100% проявлением). При изолированной недостаточности синтеза ЛГ больной имеет внешность евнуха с различной выраженностью мужских половых признаков и гинекомастией (развитием молочных желез по женскому типу). Яички нормального размера, семенная жидкость содержит уменьшенную концентрацию сперматозоидов. Количество ФСГ в плазме крови нормальное, содержание ЛГ и тестостерона несколько снижено. Состояние связывают с относительным недостатком ЛГ, которого бывает достаточно для стимуляции синтеза тестостерона в количестве, адекватном для поддержания сперматогенеза, но не для развития вторичных половых признаков мужчины (вирилизации). При изолированной недостаточности синтеза ФСГ, которая встречается очень редко, вирилизация, размер яичек, количество ЛГ и тестостерона в крови соответствуют норме при резко сниженном числе сперматозоидов. Содержание ФСГ в сыворотке крови низкое и не повышается при введении ГнРГ. Другие врожденные синдромы, при которых снижен синтез ГнРГ, сопровождаются замедлением умственного развития и соматическими аномалиями, такими как пигментный ретинит (проявляющийся поражением сетчатки глаза) и полидактилия (увеличение количества пальцев на руке).

### Заболевания гипофиза

Недостаточность функции гипофиза может быть связана с опухолевым поражением, инфарктом головного мозга, удалением части этой железы внутренней секреции во время нейрохирургической операции или ее разрушением в результате облучения либо инфекционного процесса. При поражении гипофиза до наступления полового созревания на первое место в клинической картине выходит умственная отсталость в связи с недоразвитием надпочечников и щитовидной железы. Гипогонадизм, обусловленный поражением гипофиза, у взрослого мужчины обычно связан с опухолевым процессом, причем его проявления, включая снижение либидо (полового влечения), ЭД и бесплодие, могут



развиться задолго до неврологических симптомов (таких как головные боли, нарушения зрения, дефицит гормонов надпочечников и щитовидной железы). В развернутой стадии заболевания яички уменьшены в размерах и мягкие на ощупь. При сниженной концентрации тестостерона в сыворотке содержание гонадотропинов в плазме крови нормальное или незначительно ниже нормы. В зависимости от тяжести заболевания могут быть в различной степени снижены концентрации в плазме кортикостероидов, тиреоидина и гормона роста.

Гиперпролактинемия может быть причиной нарушения репродуктивной и сексуальной функций мужчины. При опухолях гипофиза, секретирующих пролактин, может снижаться либидо, развиваться ЭД, галакторея (выделения из молочных желез), гинекомастия и нарушения сперматогенеза. При больших опухолях гипофиза (более 1 см) больные обычно обращаются за медицинской помощью в связи с нарастающими нарушениями зрения и головными болями. Выявить опухоль можно с помощью КТ или МРТ; также отмечают снижение количества тестостерона при нормальной или незначительно сниженной концентрации ЛГ и ФСГ, что отражает недостаточный ответ гипофиза на стимуляцию.

Приблизительно у 80% мужчин с гемохроматозом выявляют нарушения функций яичек, которые могут носить вторичный характер (при отложении железа в гипофизе) или быть первичными (отложение железа непосредственно в яичках).

### **Другие эндокринные причины мужского бесплодия**

Опухоли надпочечников, опухоли из клеток Сертоли, некоторые другие опухоли из тканей яичка могут синтезировать эстрогены. При циррозе печени также замедляется разрушение в ней женских половых гормонов. При повышенном содержании эндогенных (т.е. образующихся в организме) эстрогенов подавляется секреция гонадотропинов в гипофизе. При экзогенном введении андрогенов (например, спортсменами) также может снижаться секреция гонадотропинов с развитием временного бесплодия. Избыток эндогенных андрогенов может быть связан с наличием опухоли надпочечника или яичка, синтезирующей андрогены, а также врожденной гиперплазией надпочечников. При раннем начале этого заболевания преждевременно развиваются вторичные половые признаки; половой член достигает чрезмерных размеров, однако яички не успевают созреть в связи с подавлением секреции гонадотропинов. При развитии этого заболевания у взрослого мужчины диагностика бывает затруднена и даже невозможна без применения лабораторных методов. Состояние поддается лечению с помощью глюкокортикоидов.

Снижение активности сперматогенеза возможно при экзогенном введении глюкокортикоидов с целью лечения язвенного колита, бронхиальной астмы или ревматоидного артрита. При этом подавляется секреция ЛГ с развитием вторичного нарушения функций яичек; снижение дозы препарата может привести к нормализации работы яичек. Подавление сперматогенеза описано при гипотиреозе. При гипертиреозе нарушается функционирование гипофиза

и яичек (снижается секреция гонадотропинов), а также увеличивается скорость превращения андрогенов в эстрогены.

Аномалии соматических (неполовых) хромосом могут приводить к мужскому бесплодию. При общей распространенности таких аномалий 6,2% у мужчин с количеством сперматозоидов менее 10 млн/мл она достигает 11%, при азооспермии — 21%.

### **Поражение ткани яичек**

Синдром Клайнфелтера связан с наличием дополнительной X хромосомы у мужчин, встречается с частотой 1:500. Характерны наличие маленьких (менее 2 см в длину) твердых яичек, замедленное половое развитие, азооспермия и гинекомастия. Признаки гипогонадизма не проявляются до полового созревания, поэтому диагностика бывает запоздалой. Уменьшение яичек в объеме связано со склерозом и гиалинозом семенных канальцев. Содержание ЛГ и ФСГ обычно повышено. Количество тестостерона может быть нормальным или пониженным и уменьшается с возрастом. Концентрация эстрадиола в сыворотке часто повышена. Относительный избыток эстрогенов по сравнению с тестостероном становится причиной появления женских черт во внешности, в частности гинекомастии. У 10% таких больных с хромосомной мозаичностью клинические проявления синдрома менее выражены, они даже могут иметь детей в связи с наличием нормальных спермиев. При синдроме Клайнфелтера чаще развиваются деменция легкой степени и заболевания легких.

Синдром XX можно рассматривать как вариант синдрома Клайнфелтера. Клинические проявления этих состояний одинаковы, за исключением того, что больные с синдромом XX обычно ниже среднего роста, у них чаще диагностируют гипоспадию (наружное отверстие мочеиспускательного канала расположено не на головке, а в другом месте) и реже — умственную отсталость.

Частота развития синдрома ХУУ и синдрома Клайнфелтера одинакова, но проявления первого более вариабельны. Семенная жидкость больных с синдромом ХУУ может быть нормальной или лишена перемещающихся самостоятельно сперматозоидов. Обращают на себя внимание высокий рост и угревая сыпь на лице. В части случаев такие больные склонны к антисоциальному поведению. У большинства количество ЛГ и тестостерона нормальное, концентрация ФСГ зависит от степени поражения семяобразующего ростка. Эффективного метода лечения бесплодия при этом состоянии не существует.

Синдром Нунан — аналог синдрома Тернера (X0) у мужчин; также характеризуется низким ростом, коренастым телосложением, толстой короткой шей, низко посаженными ушами, нарушениями зрения, сердечно-сосудистыми заболеваниями и умственной отсталостью. У большинства пациентов обнаруживают крипторхизм (неопущение одного или обоих яичек в мошонку), сниженный сперматогенез и бесплодие. При подавлении функций яичек выявляют повышенное количество ФСГ и ЛГ в плазме крови. Эффективного метода лечения бесплодия при этом состоянии не существует.

При миотонической дистрофии, помимо характерных нарушений процессов расслабления мышц, выявляют катаракту, облысение головы со лба и атрофию яичек. Состояние наследуется по аутосомно-доминантному типу с экспрессией около 80%. Половое развитие проходит нормально, поражение яичек развивается позже. Функции клеток Лейдига не страдают, гинекомастия не развивается.

Полное отсутствие обоих яичек встречается у 1 на 20 000 мужчин. При нормальном кариотипе яички не пальпируются, содержание ЛГ и ФСГ повышено, концентрация тестостерона очень низкая. Состояние объясняют разрушением яичек на этапе внутриутробного развития в связи с перекрутом, тромбозом сосуда, травмой или инфекцией, поскольку в отсутствие функционирующей ткани яичек в течение I триместра беременности было бы невозможным развитие мочеполовых органов по мужскому типу. Количество тестостерона не повышается при введении хорионического гонадотропина человека. Для этого состояния характерна евнухоподобная внешность в отсутствие гинекомастии. Эффективного метода лечения бесплодия при этом состоянии не существует, терапия направлена на коррекцию недостатка тестостерона.

Аплазия половых клеток (синдром «только клетки Сертоли») может быть обусловлена отсутствием половых клеток, генетическими дефектами или повышенной резистентностью периферических тканей к андрогенам. Диагноз ставят на основании результатов биопсии яичка. Клинические проявления включают азоосперию в сочетании с нормальной вирилизацией. Яички нормальной плотности, но несколько меньшего размера; гинекомастия отсутствует. Количество тестостерона и ЛГ обычно нормальное, концентрация ФСГ повышена. Иногда после поражения яичек в связи с эпидемическим паротитом, крипторхизмом, радиацией или интоксикацией при биопсии яичек в семенных канальцах обнаруживают только клетки Сертоли, но в этих случаях уменьшение яичек в размерах более выражено, результаты гистологического исследования разных участков органа менее однородны (характерно наличие тяжелого склероза и гиалиноза). Эффективного метода лечения бесплодия при этом состоянии не существует.

Эпителий яичек страдает в связи с радиацией или интоксикацией, поскольку они в первую очередь влияют на быстро делящиеся ткани. При химиотерапии по поводу рака специальные препараты оказывают дозозависимый эффект на семяобразующие элементы. Последние более устойчивы к воздействию токсинов в детском и подростковом возрасте, чем у взрослых мужчин. В ряде случаев целесообразно выполнить криоконсервацию спермы перед началом химиотерапии. Синтез тестостерона страдает у пациентов, принимающих ципротерон, кетоконазол, спиронолактон и алкоголь. У пациентов, принимающих периферические антагонисты тестостерона, возможно развитие гинекомастии и снижение количества сперматозоидов. Наркотические вещества (марихуана, героин и метадон) снижают концентрацию тестостерона в сыворотке крови без сопутствующего повышения количества ЛГ. Это свидетельствует о многоуровневом (центральном и периферическом) поражении структур репродуктивной сферы мужчины. Некоторые пестициды, например дибромхлорпропан, снижают функционирование яичек.

Клетки Лейдига относительно устойчивы к облучению, тогда как в половых клетках обнаруживают признаки необратимого поражения при дозах радиации свыше 600 рад. Восстановление сперматогенеза может занять несколько лет даже у тех, кто получил субмаксимальные дозы радиации. До восстановления функций яичек в крови регистрируют повышенную концентрацию ФСГ.

Приблизительно у 15–25% мужчин репродуктивного возраста, перенесших эпидемический паротит, развивается орхит; в детском возрасте это заболевание редко дает осложнения. У 10% орхит носит двусторонний характер. Спустя 1–6 мес (а иногда и через несколько лет) после этого может развиваться атрофия яичек. Не более чем у 30% мужчин с двусторонним поражением параметры спермограммы возвращаются к норме.

Анатомическое расположение яичек предопределяет их уязвимость при травме. Кроме того, атрофия яичек может развиваться после хирургических вмешательств в этой области за счет повреждения сосудов или семявыносящего протока.

При системных заболеваниях, таких как почечная недостаточность, у мужчин может снижаться либидо, развиваться ЭД, нарушения сперматогенеза и гинекомастия. При этом отмечают повышение количества ЛГ и ФСГ со снижением концентрации тестостерона. Существует несколько факторов, способствующих возникновению гипогонадизма при почечной недостаточности, в частности у 25% больных повышается концентрация пролактина в крови. Могут оказать влияние увеличение содержания эстрогенов, прием гипотензивных препаратов и уремическая невропатия (поражение нервов). Описано разрешение гипогонадизма после трансплантации почки. У многих больных с циррозом печени присутствуют атрофия яичек, ЭД и гинекомастия со снижением концентрации тестостерона. Повышение количества эстрадиола связывают с усиленными процессами превращения андрогенов в эстрогены в периферических тканях. Концентрация ЛГ и ФСГ бывает увеличена незначительно по отношению к выраженному уменьшению уровня тестостерона. У многих мужчин с серповидно-клеточной анемией развивается гипогонадизм, что объясняют первичными (отрицательное влияние на яички) и вторичными (поражение гипоталамо-гипофизарной системы) причинами.

В редких случаях недостаточный синтез тестостерона может быть обусловлен неполноценностью соответствующих ферментов. Описана повышенная резистентность к андрогенам в периферических тканях в связи с наличием патологических АР. Она проявляется недостаточной вирилизацией и бесплодием при нормальном развитии наружных половых органов. Типично повышение количества тестостерона и ЛГ. Диагноз устанавливают после биопсии кожи гениталий с исследованием тканей, используя дорогостоящие методы. Эффективного лечения бесплодия при этом состоянии не существует.

Крипторхизм — неопущение яичка из брюшной полости, он присутствует у 0,8% взрослых мужчин. Необратимые изменения наступают, если состояние не устранено до достижения больным 3-летнего возраста. Даже при условии выполнения профилактической орхидопексии у больного с односторонним крип-

торхизмом сохраняются проявления субфертильности (сниженной способности к оплодотворению), возможно, в связи с морфологическими и функциональными изменениями в опустившемся и неопустившемся яичке. В наибольшей степени изменена спермограмма у пациентов с двусторонним крипторхизмом. Несмотря на нормальное содержание ФСГ, ЛГ и тестостерона, усиленный ответ гонадотропинов на стимуляцию ГнРГ свидетельствует о нарушении функций яичек.

У мужчин с бесплодием чаще других заболеваний и патологических состояний выявляют варикоцеле — варикозное расширение и удлинение вен лозовидного сплетения, расположенного в семенном канатике. В 90–98% случаев присутствует слева и обусловлено нарушением оттока крови из внутренней семенной в почечную вену в связи с недостаточностью клапанов. Меньшая распространенность изолированного, правостороннего варикоцеле связана с меньшим углом между правой внутренней семенной и поллой венами. В большинстве случаев изолированное варикоцеле справа заставляет подозревать венозный тромбоз или опухолевый процесс (либо зеркальное расположение внутренних органов). Обычно варикоцеле протекает бессимптомно, его обнаруживают случайно. Распространенность двустороннего варикоцеле, выявляемого с помощью современных методов диагностики, превышает 40%. Варикоцеле определяют у 20% мужчин в общей популяции и у 40% бесплодных мужчин. У 50% мужчин с варикоцеле отмечают отклонения в спермограмме, при этом большинство пациентов с варикоцеле способны иметь потомство. Снижение фертильности при варикоцеле может быть обусловлено следующими причинами:

- повышением температуры в яичке;
- попаданием токсичных метаболитов из надпочечника с обратным током крови;
- застоем крови и гипоксией семяобразующего ростка;
- изменениями в системе регуляторных взаимоотношений гипоталамуса, гипофиза с половыми железами.

Параллельно снижению репродуктивной функции мужчин в западных странах в последнее время наметилась тенденция к увеличению заболеваемости злокачественными опухолями яичка. Взаимосвязь их с мужским бесплодием очевидна, поскольку у 25% больных с новообразованиями яичка отмечают нарушения сперматогенеза; риск развития этих заболеваний резко повышен при крипторхизме и гипоспадии.

### **Нарушения транспорта спермы**

В редких случаях врожденные нарушения транспорта спермы связаны с полным отсутствием (атрезией) отдельных участков семявыносящих путей. У мужчин с муковисцидозом часто встречается гипоплазия или отсутствие целых отделов придатка яичка, семявыносящего протока или семенных пузырьков. Последняя аномалия всегда ассоциирована с азооспермией, утратой способности спермы к коагуляции и отсутствием фруктозы в семенной жидкости. У больных с синдромом Янга, при котором, как и при муковисцидозе, часто страдает дыхательная система, часто нередко выявляют обструкцию придатка яичка.

Приобретенные нарушения транспорта спермы обычно связаны с острыми или хроническими инфекциями, вызывающими рубцевание и обструкцию придатка яичка. Помимо целенаправленной перевязки семявыносящего протока (вазорезекция) с целью контрацепции, это анатомическое образование может быть случайно повреждено или пересечено во время грыжесечения, орхипексии или операции по поводу варикоцеле.

### **Нарушения способности сперматозоидов к передвижению и оплодотворению**

Нарушения способности сперматозоидов к передвижению и оплодотворению вторичны по отношению к врожденным дефектам, приводящим к изменениям строения спермиев, процесса их созревания и иммунологического кодирования. Синдром неподвижности ресничек представляет группу патологических состояний, при которых на фоне нормальных биоптатов яичка и спермограммы отмечают выраженное снижение подвижности ресничек эпителия семявыносящих путей и ультраструктурные (различимые только в электронном микроскопе) изменения в строении спермиев. Нормальные показатели спермограммы при сниженной подвижности спермиев после хирургического восстановления проходимости семявыносящего протока могут быть обусловлены нарушением функционирования придатка яичка в связи с длительно сохраняющимся повышением давления в начальных отделах семявыносящих путей.

Нарушение гематотестикулярного барьера после перенесенной травмы, инфекции или операции создает условия для сенсibilизации и синтеза антител против антигенов сперматозоидов. Наличие таких антител может быть единственной или важной причиной бесплодия у 3–40% мужчин с соответствующими проблемами.

В последние годы установлено, что существует специальный механизм перехода лимфоцитов в активное состояние, который, по-видимому, играет существенную роль в формировании периферической толерантности к антигенам развивающихся гамет и плода.

Поскольку сперматозоиды появляются у мальчиков в 11–13 лет и содержат антигены, ранее не контактировавшие с иммунными клетками, на них может развиться иммунный ответ. По этой причине сперматозоиды развиваются в сперматогенных канальцах, стенки которых пропускают кислород, гормоны, питательные вещества, но не позволяют контактировать с циркулирующими в крови иммунными клетками. На развивающихся сперматогенных клетках и зрелых сперматозоидах отсутствуют антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA). Кроме того, клетки Сертоли синтезируют особый белок CD95, который вызывает апоптоз лимфоцитов, проникших в паренхиму яичка. Семенная жидкость дает иммуносупрессивный эффект, который обусловлен ее различными компонентами, в частности простагландинами и трансформирующим фактором роста Р. В обеспечении иммуносупрессии участвуют и клетки Лейдига, синтезирующие мужской половой гормон тестостерон, который, как и другие стероидные гормоны, способен ослаблять иммунный ответ.

Несмотря на надежную защиту развивающихся половых клеток, иногда возникают ситуации, когда они подвергаются иммунной атаке. У мужчин частой причиной этого бывают острые и тупые травмы яичек, сопровождающиеся разрывом семенных канальцев и капилляров. При этом антигены попадают в кровь и вызывают иммунный ответ. Если травма была тяжелой, аутоиммунный воспалительный процесс в яичке (орхит) обычно захватывает весь орган и заканчивается его соединительнотканным перерождением. Если повреждение было субклиническим, то за счет естественных регенераторных процессов целостность гематотестикулярного барьера восстанавливается, и сперматогенез продолжается. Однако специфические АСАТ, которые начали образовываться после травмы, продолжают циркулировать в сперме и крови и нарушают функции мужских половых клеток. При этом объектом иммунной атаки оказываются все сперматозоиды, образовавшиеся как в травмированном, так и в здоровом яичке. В присутствии АСАТ снижается подвижность сперматозоидов, происходит их агглютинация, оказывается практически невозможным их прохождение через цервикальный канал в матку, нарушается акросомальная реакция, без чего затруднено оплодотворение яйцеклетки даже «в пробирке». Такая ситуация получила название «аутоиммунное мужское бесплодие». При этом было показано, что некоторые врожденные особенности строения половых органов, например варикоцеле, в несколько раз повышают риск развития иммунного бесплодия и орхита после тупой субклинической травмы мошонки.

Другая причина развития антиспермального иммунитета — урогенитальные инфекции. Принято считать, что одним из механизмов образования АСАТ на фоне инфекций бывает способность многих бактериальных, вирусных и грибковых организмов прикрепляться к мембране сперматозоидов и вызывать перекрестные реакции. Среди наиболее значимых следует назвать хламидии, микоплазмы, вирусы герпеса и папилломы человека. При диагностике вирусных инфекций, становящихся причиной мужского бесплодия, наиболее важно обнаружение возбудителя непосредственно в сперматозоидах, в меньшей степени — в мазке из уретры и определение титра специфических антител в крови.

Следует подчеркнуть, что не все антитела к антигенам сперматозоидов представляют угрозу для их функций. Из почти 100 антигенов сперматозоидов и семенной плазмы лишь для нескольких установлена связь с нарушением оплодотворяющей способности. Играет роль, какие классы АСАТ присутствуют в сперме. Показано, что сперматозоиды утрачивают подвижность, когда АСАТ локализованы на их хвостах, проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь нарушено в присутствии АСАТ класса IgA, а степень нарушения оплодотворения яйцеклетки «в пробирке» пропорциональна проценту сперматозоидов, головки которых покрыты IgG. По этой причине так остро стоит вопрос об адекватности результатов различных методов определения АСАТ в прогнозе фертильности.

АСАТ в цервикальной слизи у женщин встречаются в несколько раз чаще (30–40%), чем у мужчин. Существует некоторое количество АСАТ и у фертильных

женщин. В половине случаев образование у женщины собственных АСАТ бывает реакцией на попадание в половые пути спермы партнера, содержащей антитела, что делает сперму более иммуногенной. Кроме присутствия мужских АСАТ, антитела к сперматозоидам могут синтезироваться у женщин под действием различных факторов, например при наличии урогенитальных инфекций, таких как кандидоз, хламидиоз, при наличии медиаторов воспаления в сперме у мужчин с неспецифическим бактериальным простатитом, при повышенном количестве сперматозоидов в сперме и т.д. Однако при наличии в сперме у постоянного партнера АСАТ, особенно класса IgA, у женщин АСАТ в цервикальной слизи присутствуют практически всегда, и это резко ухудшает вероятность наступления беременности.

Клинически действие женских АСАТ проявляется неспособностью сперматозоидов проникать в цервикальную слизь как «в пробирке», так и в естественных условиях. Это обусловлено действием нескольких механизмов.

АСАТ класса IgA стимулируют образование в гликопротеиновом матриксе цервикальной слизи своеобразной сети микрофиламентов, в которых сперматозоиды «запутываются» и в результате утрачивают прогрессивную подвижность. Проявлением данного феномена бывают «дрожательные» движения сперматозоидов, хорошо заметные при наблюдении их проникновения в цервикальную слизь под микроскопом.

В цервикальной слизи и других секретах женского репродуктивного тракта содержится комплемент в количестве, достаточном, чтобы реагировать с комплексом антиген-антитело образованием мембраноатакующего белка комплемента, который повреждает мембрану сперматозоида и приводит к его лизису. Эта реакция зависит от наличия на сперматозоидах IgG и модулируется женскими факторами: количеством половых гормонов и цитокинов.

Эти иммунные реакции могут также инициировать повышенный лейкоцитоз и фагоцитоз покрытых антителами сперматозоидов макрофагами посредством связывания соответствующих рецепторов с Fc-фрагментом IgA и IgG. Активность интерлейкина-8 и лейкоцитоз — вероятный естественный механизм для эффективного удаления избытка сперматозоидов и предотвращения гиперактивности иммунной системы, который, однако, приводит к нарушению проникновения сперматозоидов в полость матки при наличии на них собственных АСАТ.

Есть данные о том, что АСАТ могут также оказывать вредное влияние на оплодотворение яйцеклетки, развитие эмбриона, имплантацию и течение беременности. Предполагают, что нарушение взаимодействия гамет в присутствии АСАТ зависит не столько от количества АСАТ (что важно в процессе проникновения через цервикальную слизь), сколько от поликлонального характера антител, взаимодействующих со специфическим антигеном (или антигенами). Статистически значимую корреляцию между присутствием АСАТ IgG и хронологией привычного невынашивания беременности показали многие исследователи. Была высказана точка зрения, что сенсбилизация к антигенам сперматозоидов может активировать материнскую иммунную систему против отцовских антигенов, представленных на эмбрионе. В то же время существуют работы,



авторы которых не обнаружили связи между АСАТ и неудачами программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

У мужчин с инфекциями мочеполовой сферы при высокой концентрации грамотрицательных бактерий (например, кишечной палочки) в сперме снижена подвижность спермиев. С такими микроорганизмами, как хламидии, микоплазмы и уреоплазмы, редко связывали случаи мужского бесплодия, поэтому рутинное или эмпирическое проведение антибактериальной терапии только с целью восстановления фертильности неоправданно.

Нарушения половой функции описаны у 20% бесплодных мужчин. Снижение либидо, ЭД, преждевременное семяизвержение и неспособность введения полового члена во влагалище относятся к потенциально исправимым причинам мужского бесплодия. Снижение полового влечения и ЭД в ряде случаев отражает недостаток тестостерона в связи с органическим заболеванием. Невроз ожидания, связанный с негативным опытом половых отношений, устраним с помощью специальных и общемедицинских методов психотерапии.

## Диагностика

Перед началом лечения желательно обследовать обоих партнеров, получить информацию о предыдущих беременностях и родах у женщины. Перед применением тех или иных вмешательств по отношению к мужчине следует оценить количественно вероятность зачатия у женщины. Мужчину с бесплодием, в том числе с отклонениями в спермограмме, нужно тщательно обследовать для исключения заболеваний мочеполовой сферы.

Методы диагностики мужского бесплодия.

- Клинические:
  - ▶ общий осмотр (включая сбор анамнеза);
  - ▶ урогенитальное обследование;
  - ▶ по показаниям консультации генетика, терапевта, сексопатолога;
- Лабораторные и инструментальные:
  - ▶ спермограмма;
  - ▶ цитология секрета предстательной железы и семенных пузырьков;
  - ▶ исследование на хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса;
  - ▶ бактериологический анализ спермы;
  - ▶ определение АСАТ;
  - ▶ гормональный скрининг;
  - ▶ медико-генетическое обследование;
  - ▶ УЗИ органов малого таза;
  - ▶ УЗИ щитовидной железы;
  - ▶ ТРУЗИ, трансректальное УЗИ, эходоплерография;
  - ▶ мультиспиральная КТ;
  - ▶ рентгеновские методы:

- рентгенография (при необходимости МРТ) черепа;
- почечная флебография;
- вазография;
- ▶ биопсия яичка.

## **Клинико-anamnestические данные**

### **Жалобы**

Отсутствие потомства, ухудшение самочувствия (слабость, раздражительность, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна), изменение массы тела, нарушение роста бороды и усов, снижение половой потенции, боли с локализацией внизу живота, в области поясницы и промежности, неприятные ощущения или тянущая боль в мошонке, особенно после длительной физической нагрузки, затрудненное и болезненное мочеиспускание.

### **Семейный анамнез и наследственность**

Обращают внимание на нарушение репродуктивной функции, онкологические заболевания у ближайших родственников, что позволяет предположить генетическую обусловленность этих состояний. Значение имеют возраст родителей при рождении пациента, наличие у них соматических заболеваний, вредных привычек, особенности течения беременностей и родов у матери.

### **Перенесенные заболевания**

Острые и хронические заболевания, системные заболевания (туберкулез, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания дыхательных путей, сахарный диабет, инфекционный паротит с последующим развитием орхита), хирургические вмешательства на мочевом пузыре и по поводу крипторхизма, паховой грыжи, гидроцеле, стриктуры уретры, гипоспадии, симпатэктомия. Неврологическая патология, особенно травмы и заболевания спинного мозга.

### **Половая жизнь**

В каком возрасте началась, какой брак по счету, методы контрацепции. Половую и эякуляторную функции оценивают следующим образом: если средняя частота вагинальных сношений для бесплодной пары составляет 2–3 раза в неделю, ее регистрируют как нормальную. Эрекцию считают достаточной, если возможно вагинальное сношение, эякуляцию — если она происходит интравагинально. Отсутствие эякуляции, преждевременную (до введения полового члена во влагалище), экстравагинальную (при гипоспадии) и ретроградную эякуляцию фиксируют как ненормальную.

### **Длительность заболевания**

Выясняют, когда впервые пациент обратился к андрологу (урологу) по поводу бесплодия, что при этом было обнаружено. В хронологическом порядке следует перечислить все использованные методы обследования и лечения по поводу

бесплодия. Особое внимание необходимо обратить на факторы, которые приводят к нарушению сперматогенной функции, включая острые и хронические воспалительные заболевания гениталий, некоторые методы терапевтического лечения (ЛТ, ГТ и химиотерапия, применение транквилизаторов и гипотензивных препаратов, производных нитрофурана, сульфаниламидов, наркотических средств), профессиональные вредности (контакт с химическими веществами, работа в условиях высоких и низких температур), привычные интоксикации (алкоголь, никотин).

## Клинико-лабораторное обследование

### Осмотр

При общем физикальном обследовании оценивают рост, массу тела, артериальное давление, особенности телосложения, тип распределения волосяного покрова и подкожной жировой клетчатки. Проводят осмотр и пальпацию молочных желез для выявления ложной или истинной гинекомастии.

### Урогенитальный статус

Осмотр и пальпаторное исследование органов мошонки с определением положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков. Поскольку более чем на 90% яички состоят из семяобразующих клеток, при подавлении их роста будет присутствовать их атрофия. В норме у взрослого мужчины длина яичка превышает 4 см. Наличие уплотнений или кистозных образований в придатке яичка, отсутствие или недоразвитие отдельных участков семявыносящего протока могут свидетельствовать о невозможности для спермиев попасть в мочеполовой канал мужчины и, следовательно, в половые пути женщины (так называемые обструктивные причины мужского бесплодия).

Диагностируют варикоцеле, которое классифицируют следующим образом:

- субклиническая степень варикоцеле — определяется с помощью эходопплеграфии;
- варикоцеле I степени — определяется пальпаторно при натуживании (прием Вальсальвы);
- варикоцеле II степени — определяется пальпаторно стоя без приема Вальсальвы;
- варикоцеле III степени — определяется визуально (на глаз) и пальпаторно стоя.

Асимметрия семенных канатиков, усиливающаяся при выполнении пациентом пробы Вальсальвы; пальпируемый сзади и сверху от яичка червеобразный конгломерат свидетельствуют о наличии варикоцеле. Утолщение семенного канатика, сохраняющееся в положении лежа на спине, свидетельствует о доброкачественной липоме канатика или венозном тромбозе в связи с опухолью почки. Двустороннее утолщение семенных канатиков, уменьшающееся в положении на спине, — признак двустороннего варикоцеле.

При использовании инструментальных методов у 91% мужчин с идиопатическим бесплодием выявляют субклиническое варикоцеле. Вместе с тем от-

существуют надежные исследования, результаты которых свидетельствовали бы о повышении частоты зачатия после лечения субклинического варикоцеле, поэтому в настоящее время интенсивный диагностический поиск этой формы заболевания считают неоправданным.

Для выявления состояния придаточных половых желез выполняют ПРИ предстательной железы и семенных пузырьков. Значительная болезненность в этой области может свидетельствовать об инфекции.

При исследовании полового члена нужно обратить внимание на наличие или отсутствие гипоспадии. При этой патологии в части случаев сперма не попадает вглубь влагалища, чем обусловлена невозможность зачатия. Рубцовые изменения оболочек полового члена (болезнь Пейрони) могут сделать невозможным половой акт.

### Исследование спермы

Важнейший метод оценки функционального состояния половых желез и фертильности у мужчин — исследование спермы (спермограмма). Нормальные показатели представлены в табл. 10-1.

**Таблица 10-1. Спермограмма**

Показатели	Норма (ВОЗ, 2010)
Количество	Не менее 1,5 мл
Внешний вид	Гомогенная
Вязкость	0,1–0,5 см
pH	Не менее 7,2
Разжижение	Не более 60 мин
Концентрация	Не менее 15 млн/мл
Подвижность	Не менее 40%
а) быстрое прогрессивное	Не менее 32%
б) медленное прогрессивное	
в) движение на месте	
г) неподвижные	
Жизнеспособность	Не менее 58%
Морфология (патологические формы)	Не более 86%
а) головка	
б) шейка	
в) хвост	
г) смешанная патология	
Клетки сперматогенеза	Меньше 10%
Лейкоциты	Меньше 1 млн/мл
Эритроциты	Отсутствуют
Эпителиальные клетки	Единичные
Лецитиновые зерна	Много
Агглютинация	Отсутствует
MAR IgG-тест	Не более 10%*
MAR IgA –тест	Не более 10%*

\* Оценивают по набуханию хвостика при помещении в гипоосмолярный (150 ммоль/л) раствор фруктозы и натрия цитрата.

Относительно высокая стабильность показателей сперматогенеза для каждого человека позволяет ограничиться одним анализом спермы при условии нормозооспермии. При патозооспермии анализ спермы выполняют дважды через 7–21 день и с половым воздержанием не менее 2 и не более 7 дней. Если результаты двух анализов резко отличаются, выполняется третий. Сбор спермы осуществляют с помощью мастурбации в пробирку или специальный презерватив. При отсутствии спермы и наличии оргазма выполняют исследование осадка посторгазменной мочи после центрифугирования для выявления в ней сперматозоидов. Их наличие свидетельствует о ретроградной эякуляции.

Сперму хранят и транспортируют в лабораторию при температуре 20–36 °С в течение 1 ч. Из спермограмм выбирают лучший результат. При наличии двух нормальных результатов трех тестов дальнейшее андрологическое обследование не показано. Основным показателем фертильности спермы считают подвижность сперматозоидов.

Для оценки морфологического строения сперматозоидов необходимо использовать окрашенный препарат эякулята (мазок эякулята на стекле). Применяют световую микроскопию, увеличение  $\times 1000$  с масляной иммерсией и окуляром-микрометром. Должно быть подсчитано, по крайней мере, 200 сперматозоидов. Подсчет выполняют дважды, таким образом, всего оценивают 400 сперматозоидов. Двойная оценка служит простейшим и эффективным элементом системы внутреннего контроля качества исследования. Подвергаются подсчету только целые сперматозоиды, т.е. с головкой и хвостом. Если выявлено много свободных головок или хвостов (более 20% общего количества сперматозоидов), это отмечают отдельно. Сперматозоид, не имеющий морфологических дефектов, определяют как нормальный. Все отклонения от нормальной морфологии определяют как дефекты. Все пограничные случаи также должны быть отнесены к дефектам. Сперматозоид считают нормальным, когда головка имеет ровный овальный контур с хорошо определяемой акросомой, занимающей 40–70% головки. Не должно быть дефектов шейки, средней части, хвоста. Выделяются следующие категории дефектов (рис. 10-1):

- дефекты головки — большая, вытянутая, грушевидная, аморфная, круглая, маленькая (с акросомой или без нее), вакуолизированная (более 20% головки содержит вакуоли), малая акросома, любые комбинации;
- дефекты шейки и средней части — «согнутая» шейка (шейка и хвост расположены под углом более 90° к продольной оси головки), асимметричное прикрепление средней части к головке, утолщенная или с неровным контуром средняя часть, тонкая средняя часть, любые комбинации;
- дефекты хвоста — короткий, согнутый (более 90°), свернутый, двойной (хвост-шпилька), любые комбинации;
- цитоплазматические капли (остатки цитоплазмы у основания головки) — допустимо не более 30% размера нормальной головки.

**Алгоритм исследования морфологии сперматозоидов**

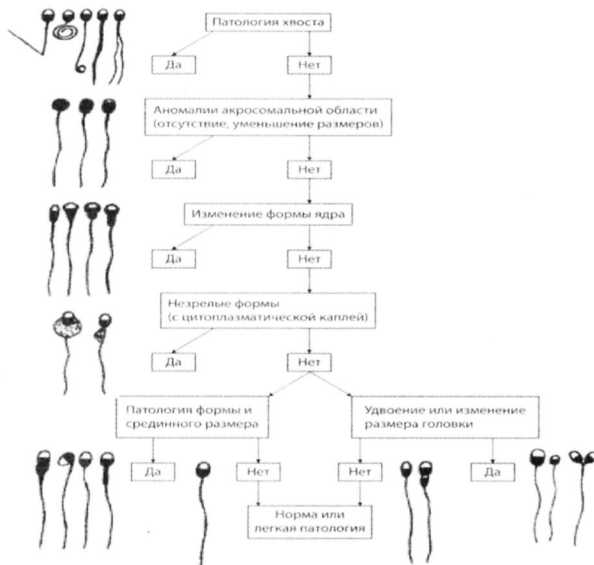


Рис. 10-1. Дефекты сперматозоидов.

Нормальный сперматозоид имеет следующие морфометрические критерии:

- головка — длина 4–5 мкм, ширина 2,5–3,5 мкм, отношение длины к ширине 1,50–1,75;
- акросома занимает 40–70% головки;
- средняя часть — длина 6–10 мкм, ширина менее 1 мкм;
- хвост — длина 45 мкм.

Для определения различных параметров взаимодействия сперматозоидов с овоцитом разработан ряд функциональных тестов. Среди таких тестов можно назвать акросомную реакцию, тест связывания сперматозоидов с блестящей оболочкой овоцита (*HZA — hemizona assay*); тест проникновения сперматозоидов сквозь блестящую оболочку овоцита; тест проникновения сперматозоидов в овоцит, лишенный оболочки; определение деконденсации хроматина ядра сперматозоида методом окраски анилиновым синим. Наряду с этими тестами для установления этиологии и патогенеза патозооспермии и оценки функционального состояния сперматозоидов можно использовать метод ультраструктурного анализа, поскольку в части случаев нарушение функциональных свойств сперматозоидов при обычном светомикроскопическом исследовании обнаружить невозможно.

### Инфекционный скрининг

Воспалительный процесс в мужской репродуктивной системе — одна из частых причин мужского бесплодия. Высокая частота инфекции гениталий в браке обусловлена распространенностью воспалительного процесса, возможностью

длительного бессимптомного течения поражения половых желез, часто имеющего хроническое и рецидивирующее течение.

Выделяют следующие механизмы влияния инфекции на физиологию репродуктивного процесса:

- микроорганизмы оказывают прямое и непосредственное действие на сперматозоиды, вызывая их агглютинацию и иммобилизацию;
- нарушение секреторной функции половых желез приводит к изменению реологических и химических компонентов эякулята, изменяя систему поддерживающих и защищающих факторов, косвенно влияя на функциональное состояние сперматозоидов;
- вызывая воспаление и склероз в тканях, инфекция создает условия для нарушения проходимости семявыносящих путей;
- возникновение иммунологических реакций с появлением АСАТ делает невозможным продвижение сперматозоидов к яйцеклетке.

Проведение инфекционного скрининга основано на выполнении следующих исследований:

- цитологическое исследование отделяемого уретры, секрета простаты и семенных пузырьков;
- бактериологическое исследование спермы и секрета предстательной железы;
- выявление хламидий, микоплазм, уреоплазм, цитомегаловируса, вируса герпеса.

Косвенные признаки, указывающие на инфекцию гениталий, таковы:

- изменение нормального объема спермы;
- нарушение подвижности и агглютинация сперматозоидов;
- отклонение в биохимических показателях спермы и половых желез.

### **Эндокринологическое обследование**

Для выявления эндокринных нарушений и уточнения генеза бесплодия необходимо определение содержания следующих половых гормонов в крови: пролактина, ФСГ, ЛГ и тестостерона.

Достоверным показателем андрогенной функции половых желез служит определение концентрации тестостерона в крови. Наиболее часто определяют содержание общего тестостерона. Измерение концентрации тестостерона в крови следует проводить у мужчин с клиническими признаками гипогонадизма, нарушениями половой функции и при патоспермии.

Определение количества ФСГ в крови, выполняемое для дифференциальной диагностики гипогонадизма, имеет большое прогностическое значение в тех случаях, когда варикоцеле сочетается с патозооспермией, поскольку высокая концентрация ФСГ не позволяет надеяться на восстановление фертильности.

По данным ряда авторов, определение содержания ЛГ в крови позволяет выявить соотношение между концентрацией ЛГ и тестостерона, указывающее на чувствительность клеток Лейдига к тестостерону. Показаниями для опре-

деления количества пролактина в крови считают ЭД, клинические признаки гипоандрогении и низкую концентрацию тестостерона.

### **Иммунологическое исследование**

Для определения АСАТ применяют радиоиммунный анализ, твердофазный иммуоферментный анализ и Ig-тест на полиакриловых микросферах (IBT).

Наиболее подробно изучено несколько спермальных антигенов (САГ), ассоциированных с бесплодием, а также кодирующие их гены. Эти САГ включают *YWK-II*, *BE-20*, *rSMP-B*, *BS-63*, *BS-II*, *HED-2*, каждый из которых отличается от остальных по структуре и синтезируется разными клетками репродуктивного тракта (половыми клетками, клетками эпителия придатка яичка и клетками Сертоли).

Все изучаемые АСАТ обладают агглютинирующими или иммобилизующими сперматозоиды свойствами.

Выделение САГ *YWK-II* проведено моноклональными антителами к спермальному белкам человека, среди которых были отобраны моноклональные антитела с агглютинирующей сперму активностью. Одно из выделенных моноклональных антител связывалось с двумя спермальными компонентами: белками сперматозоидов с молекулярной массой 60 и 72 кДа, определенными как *YWK-II*. САГ *YWK-II* локализован в экваториальном секторе головки сперматозоида.

Выяснено, что *YWK-II* влияет на внутриклеточный цАМФ-зависимый путь передачи сигнала и фосфорилирования белков в сперматозоидах, таким образом, регулируя их подвижность и обеспечивая капацитацию.

Хотя анти-*YWK-II* антитела обладают сильной сперматозоид-агглютинирующей активностью, их антифертильный эффект может быть обусловлен и другими механизмами. Они способны препятствовать взаимодействию сперматозоидов с яйцеклеткой и задерживать рост и развитие зигот или эмбрионов.

В исследованиях по идентификации фактора, активирующего созревание спермиев, из жидкости хвоста придатка яичка был выделен протеин с молекулярной массой 20 кДа, обозначенный *BE-20*. Были созданы поликлональные антитела к очищенному САГ *BE-20*. Показано, что эти антитела способны агглютинировать и иммобилизовать человеческие сперматозоиды, а также блокировать их способность проникать в свободные от бледной зоны яйцеклетки хомяка. Показано, что *BE-20* локализован на эпителиальных клетках хвоста придатка и проксимального сегмента семенного канатика человека. Антиген *BE-20* принадлежит к семейству внеклеточных ингибиторов протеаз.

Белок *BE-20* синтезируется клетками придатка яичка и обволакивает оболочку сперматозоидов при их прохождении через просвет придатка, при этом сперматозоиды приобретают подвижность и оплодотворяющий потенциал. Этот факт свидетельствует о том, что *BE-20* может быть фактором, активирующим созревание сперматозоидов. Более того, как уже было упомянуто ранее, он структурно связан с членами семейства внеклеточных ингибиторов протеаз, т.е. может выступать в качестве фактора, поддерживающего целостность акросом и пре-



дупреждающего их спонтанный или преждевременный лизис. Таким образом, антитела к BE-20 могут препятствовать созреванию сперматозоидов, инактивируя ингибиторы протеаз. При этом возможны преждевременная индукция лизиса акросомы протеазами и потеря сперматозоидами оплодотворяющих свойств.

Хвост — уникальная клеточная структура сперматозоида. Он формируется в половых клетках на стадии сперматиды. При этом необходимо воздействие ряда специфических факторов, индуцирующих синтез специализированных структурных и функциональных компонентов для формирования хвостовой области. В ряде работ, посвященных идентификации специфических факторов, индуцирующих образование хвоста у спермиев, был выделен спермальный хвостовой САГ — белок с молекулярной массой около 20,1 кДа, обозначенный rSMP-B.

Антифертильная активность анти-rSMP-B моноклональных антител была продемонстрирована *in vitro*. Показано, что они способны блокировать проникновение сперматозоидов в яйцеклетку. При иммунизации протеином, выделенным из хвоста сперматозоидов кролика, в семенных протоках яичка иммунизированных животных было заметно истончение слоя половых клеток, сопровождаемое полным отсутствием сперматозоидов. Более того, просвет протока придатка яичка был лишен спермы. Экспериментальные результаты показали, что иммунизация rSMP-B вызывает блокаду сперматогенеза, приводящую к азооспермии.

Для дальнейшего анализа влияния анти-rSMP-B моноклональных антител на фертильную активность было синтезировано два пептида, обозначенных как rSMP-229 и rSMP-230, соответствующих двум различным частям внеклеточного домена выделенного полипептида rSMP-B. В ходе клинических испытаний показано, что значительное количество проб сывороток крови, полученных от бесплодных женщин, имеющих антитела с иммобилизующей сперматозоиды активностью, взаимодействовали с rSMP-230. Поликлональные антитела к rSMP-230 также иммобилизовали человеческие сперматозоиды *in vitro* и блокировали их связывание с бледной зоной яйцеклетки. Эти данные доказывают, что анти-rSMP-B антитела могут быть причиной бесплодия у женщин.

Одним из важнейших метаболических процессов в клетках служит транспорт питательных веществ, биологически активных соединений и ионов из цитоплазмы в органеллы. Двусторонний транспорт белков и нуклеопротеидов между ядром и цитоплазмой — процесс, селективно контролируемый комплексами ядерных пор. Это большие биоструктуры, состоящие приблизительно из тысячи компонентов с многочисленными (порядка 8–16) копиями 50–100 различных белков. Внешний диаметр ядерных пор составляет около 120 нм, молекулярная масса — около 125 кДа. Примечательно, что один из компонентов хвоста человеческих сперматозоидов был определен как нуклеопорин-связанный белок, для мРНК которого показана транскрипция в половых клетках яичка крысы.

Из библиотеки комплементарной ДНК (кДНК) человека XZAPII была выделена специфическая кДНК с открытой рамкой считывания из 1824 пар основа-

ний, кодирующая полипептид из 608 аминокислотных остатков. Выделенный полипептид и кДНК были обозначены как BS-63. При анализе человеческого генома методом локализации генов в геноме человека (*fluorescence in situ hybridization* — FISH) показана локализация гена BS-63 на длинном плече хромосомы 2.

Полипептид BS-63 состоит из четырех доменов. Домены I и II содержат два и три повтора XFXFX/FG, характерных для белков ядерных пор. Домен IV содержит уникальный сегмент, не имеющий известных в настоящее время гомологов. Домены I и IV образуют трипептидный мотив LRE, для которого известно взаимодействие с различными клеточными молекулами адгезии, включая семейство ламининов и промежуточных филаментов.

Показано, что половые клетки экспрессируют ген BS-63 на всех стадиях сперматогенеза, возможно, он участвует в дифференцировке сперматогоний в сперматозоиды.

Образец плазмы бесплодной женщины, содержащей АСАТ с сильной агглютинирующей сперму активностью, был использован при обнаружении гликопротеина с массой 17,5 кДа, содержащего 17,6% нейтральной гексозы и обозначенного как кальпастанин (САГ BS-17). Были созданы поликлональные антитела к BS-17, которые использованы для определения локализации антигенов на сперматозоидах человека, крысы, кролика и хомяка. Сигнал наибольшей интенсивности обнаружили в акросомальной области всех тестируемых сперматозоидов млекопитающих, а также, в зависимости от видовой принадлежности сперматозоидов, сигнал меньшей интенсивности был виден в хвостовой области.

Анти-BS-17-антитела использовали для идентификации антигенов-мишеней человеческой спермы. Были определены два спермальных компонента: с массой 17,1 и 84 кД. Приблизительная молекулярная масса последнего компонента оказалась такой же, как и у кальпастанина, ; что это показывает, что BS-17 соответствует С-концу кальпастанина.

Показано, что BS-17 играет важную роль в поздней стадии дифференцировки половых клеток.

Поликлональные анти-BS-17-антитела блокируют способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку хомячка, свободную от бледной зоны, и оплодотворять ее. Однако эти антитела не влияют на прикрепление сперматозоидов человека к поверхности яйцеклетки или их подвижность.

Предполагают, что кальпастанин при связывании с кальпаином (Ca<sup>2+</sup>-чувствительной цистеиновой эндопептидазой) формирует неактивный комплекс. Во время оплодотворения кальпаин-кальпастиновый комплекс диссоциирует, освобождая протеазу, что запускает акросомальную реакцию. Присутствие анти-BS-17-антител вызывает дестабилизацию комплекса и преждевременный запуск реакции. При этом сперматозоид теряет свою способность к оплодотворению.

Предполагают, что клетки Сертоли и клетки придатка яичка образуют факторы, которые регулируют превращение половых клеток в зрелый сперматозоид.

В целях обнаружения таких факторов из жидкости придатка яичка кролика был выделен гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 20 кД и обозначен как EP-20. Он синтезируется клетками Сертоли и клетками придатка яичка, влияет на сперматогенез и созревание сперматозоидов.

В ряде исследований *in vitro* показана антифертильная активность анти-EP-20 антител. Они агглютинируют и иммобилизуют человеческую сперму, а также ингибируют проникновение сперматозоида в яйцеклетку, свободную от бледной зоны.

С использованием поликлональных анти-EP-20 антител был выделен клон с кДНК, обозначенной HED-2. Он содержит открытую рамку считывания из 1479 пар оснований, кодирующих полипептид, состоящий из 493 аминокислотных остатков. При анализе тканевой специфичности кДНК HED-2 была показана экспрессия мРНК практически во всех типах тканей человека, но только в клетках Сертоли выявлена экспрессия антисмысловой мРНК, кодирующей белок EP-20.

HED-2 имеет 99% гомологию в аминокислотной последовательности и очень схожую третичную структуру с таким белком, как зиксин. Последний, постоянный компонент межклеточного матрикса, вовлечен в обмен и транспорт необходимых питательных веществ и метаболитов, а также в присоединение лигандов к плазматическим мембранам клеток.

Находясь в микроокружении клеток Сертоли, половые клетки подвергаются мейозу и дифференцируются в сперматозоиды. Белок HED-2 может играть схожую с зиксином роль в питании половых клеток с помощью клеток Сертоли, повышая экспрессию специфических генов, активируя регуляторы транскрипции и обеспечивая внутриклеточную сигнальную трансдукцию, тем самым способствуя дифференцировке сперматогоний в сперматозоиды.

Описано несколько САГ, антитела к которым обладают агглютинирующей и иммобилизующей активностью. Все они являются сильными иммуногенами, способными вызывать образование антител, ассоциированных с клиническим бесплодием, снижающих фертильность у экспериментальных животных или влияющих на процесс оплодотворения в пробирке. Таким образом, иммунологическое бесплодие, возможно, связано с комбинированным воздействием различных антител к множеству САГ.

В последние годы было идентифицировано еще несколько САГ, чаще всего не обладающих агглютинирующей активностью, но имеющих значение при иммунологическом бесплодии, в частности простасомы. Эти органеллы, секретлируемые ацинарными клетками, могут выступать в качестве САГ. В одном исследовании все 20 исследованных образцов сывороток от пациентов с бесплодием содержали АСАТ класса IgG к простасомам.

В других исследованиях были идентифицированы следующие САГ: белки теплового шока HSP1Q и HSP70-2, дисульфидная изомераза ER60, неактивная форма каспазы (вторая и третья субъединицы протеосомы: второй компонент и z-цепь), а также САГ SPRASA, локализованный в акросоме.

К методам диагностики иммунологического бесплодия, связанного с синдромом АСАТ, относятся следующие.

- Посткоитальный тест, или тест взаимодействия сперматозоидов со слизью шейки матки. Его проводят в двух вариантах.
  - ▶ Тест *in vivo* (проба Шуварского–Симса–Хунера). Пациентка приезжает на исследование после полового акта в дни, предшествующие овуляции. Исследуют содержимое влагалища и шейки матки. Хотя допустимым сроком между половым актом и исследованием считают 24 ч, мы рекомендуем проведение этой пробы через 3–12 ч после полового акта. Отрицательным («плохим») тест признают, когда подвижность сперматозоидов в половых путях женщины снижена.
  - ▶ Тест *in vitro* (проба Курцрока–Миллера). Супруги приезжают на исследование в дни, предшествующие овуляции. Муж сдает сперму, а у жены берут каплю слизи шейки матки. Оценивают взаимодействие сперматозоидов и слизи шейки матки под микроскопом. Отрицательным («плохим») результатом теста считают снижение поступательного движения сперматозоидов в слизи шейки матки.
- MAR-тест определяет процент сперматозоидов, связанных с антителами классов IgG и IgA (прямой MAR-тест) и титр АСАТ в биологических жидкостях (спермоплазма, слизь шейки матки, плазма крови, непрямой MAR-тест). Тест служит международным признанным стандартом диагностики АСАТ, обладает высокой специфичностью, но не всегда высокой чувствительностью.
- Immunobead-тест — аналог MAR-теста. Спектры антител, определяемых тестами MAR и immunobead, не всегда совпадают, что объясняет частое расхождение между результатами тестов у одного и того же пациента.
- Иммуноферментный анализ, обычно используемый для определения АСАТ в плазме крови. Служит дополнительным методом диагностики АСАТ. Высокие титры АСАТ, определяемых методом иммуноферментного анализа в крови у женщин, не всегда связаны с ухудшением прогноза наступления беременности.

Следует помнить, что самой частой причиной отрицательного посткоитального теста бывает наличие АСАТ в сперме (т.е. проблема связана с мужем), а не в шейке матки. Нередко выявляют сочетание роли как мужских, так и женских факторов. Посткоитальный тест — один из самых «капризных» тестов в обследовании бесплодия. Достаточно велик процент ложных результатов этого исследования, поэтому посткоитальный тест необходимо дополнять проведением специальных исследований на АСАТ.

### **Медико-генетическое обследование**

Показана пациентам с олиго-, терато- и азооспермией. К бесплодию у мужчин могут приводить аномалии кариотипа, микроделеции Y-хромосомы, поли- и моногенные наследственные болезни. Наиболее частые генетические причины

нарушений сперматогенеза — численные и структурные хромосомные aberrации, а также микроделеции длинного плеча Y-хромосомы.

В популяционных исследованиях показано, что частота хромосомных нарушений у мужчин с азооспермией составляет 10–15%, а с олигозооспермией — 4–7%. В 7–30% случаев причиной необструктивной азооспермии и тяжелой олигозооспермии бывают делеции эухроматинового района длинного плеча Y-хромосомы (Yq11). Впервые зависимость между нарушением сперматогенеза и терминальной делецией длинного плеча Y-хромосомы была продемонстрирована в 1976 г. При цитогенетическом исследовании у 1160 мужчин, страдающих бесплодием, было обнаружено, что 6 из них имели делецию дистальной части длинного плеча Y-хромосомы. Тогда было высказано предположение о том, что в дистальном участке эухроматина Yq11 расположен ген (гены), кодирующий фактор, необходимый для нормального сперматогенеза. В дальнейшем этот участок получил название «фактор азооспермии» — AZF. В начале 1990-х годов благодаря построению физической карты Y-хромосомы стало возможным проведение рутинного микроделеционного анализа района Yq11 с целью поиска последовательностей ДНК, влияющих на сперматогенез. Микроделеционная полимеразная цепная реакция образцов ДНК, выделенной из крови бесплодных мужчин, позволила картировать в участке Yq11 четыре неперекрывающихся локуса (AZFa, AZFb, AZFc и AZFd), делеции в которых сопровождаются нарушениями сперматогенеза различной степени тяжести. В дальнейшем в каждом локусе был идентифицирован ген, предположительно считающийся «фактором азооспермии»: *DFFRY* (*Drosophila Developmental gene Fast Facets*) — в AZFa, *RBM* (*RNA-Binding Motif*) — в AZFb, *DAZ* (*Deleted in Azposper-mia*) — в AZFc.

За исключением очень редких случаев, делеции в участке Yq11 возникают *de novo*, в результате мутаций в клетках сперматогенного ряда, а возможно, и позже, на ранних стадиях развития эмбриона. Следовательно, носители делеции в большинстве своем бесплодны и могут передать аномалию своего собственного генотипа потомству только с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Использование для ЭКО сперматозоидов (сперматид) пациента с микроделецией локусов AZF не приведет к рождению ребенка с врожденными пороками развития, однако потомок мужского пола получит делецию, возможно, более протяженную (из-за «генетической нестабильности» Y-хромосомы), чем у отца, и поэтому будет иметь ту же или более тяжелую форму нарушения сперматогенеза. Учитывая частоту и наследственный характер делеций локусов AZF, всемирные организации репродуктологов рекомендуют пациентам, для которых планируется интрацитоплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ\*), наряду с генетическим консультированием и кариотипированием проведение микроделеционного анализа локусов AZF.

\*Русскоязычное сокращение образовано по созвучию с латинской аббревиатурой ICSI — *IntraCytoplasmatic Sperm*.

Частота микроделений у мужчин, страдающих бесплодием, варьирует в различных исследованиях от 1 до 58,3%. Существует несколько причин для такого большого диапазона частот.

- Это может быть связано с неоднородностью изучаемых групп. Как правило, они весьма разнообразны и включают в одних случаях только пациентов, страдающих азооспермией, в других — пациентов как с азоо-, так и с олигозооспермией. Олигозоо- и азооспермия являются симптомами и представляют гетерогенную группу различной этиологии. Также нет согласованности и в вопросе, что понимать под идиопатическим бесплодием. В отдельных исследованиях пациенты с аномальными андрологическими диагнозами, такими как варикоцеле или крипторхизм, рассматриваются как идиопатические, а в других — неидиопатические.
- Не всегда при постановке диагноза параллельно проводят кариотипирование и гистологический анализ образцов тканей яичка пациентов.
- Существуют значительные различия в количестве проверенных пациентов: в большинстве исследований с небольшим числом пациентов говорят о высокой частоте делений, и наоборот.

Наличие микроделений Y-хромосомы может значительно влиять на результаты лечения бесплодия. В одном исследовании микроделения были обнаружены у 22 (8%) из 286 обследованных мужчин. При этом у 6 мужчин с гипогонадизмом, у которых были выявлены Y-микроделения, назначение кломифена и тестостерона вызвало значительное повышение содержания тестостерона, но при этом уровень сперматогенеза оставался низким. 8 пациентам с микроделениями было проведено оперативное лечение варикоцеле. После операции не наблюдали улучшения количественных и качественных показателей сперматозоидов. 9 пациентам с микроделениями в участке AZFb проводили извлечение тестикулярных сперматозоидов (TESE — Testicular Sperm Extraction). У 7 из 9 пациентов в биоптате яичка не было получено тестикулярных сперматозоидов, несмотря на неоднократное проведение TESE. У пациентов, которые имели микроделения в участке AZFc, экстракция сперматозоидов прошла успешно, и после проведения ИКСИ у их жен наступила беременность.

Исследование Y-хромосомы рекомендовано всем пациентам, вовлеченным в программу лечения бесплодия методом ИКСИ и страдающим необструктивной формой азооспермии, а также тем, у которых концентрация сперматозоидов в эякуляте составляет менее 5 млн/мл. Подтверждение наличия микроделений объясняет причину нарушения сперматогенеза и информативно для клиницистов, так как позволяет избежать ненужного медицинского (гормонального или негормонального) и хирургического (оперативное лечение варикоцеле) лечения. На сегодняшний день для пациентов с тяжелыми формами олигозооспермии эффективной терапией служит только ИКСИ, а для пациентов с азооспермией — ИКСИ в сочетании с извлечением тестикулярных сперматозоидов. Недавно появилось сообщение о том, что определенный тип микроделения на Y-хромосоме у пациентов с азооспермией может иметь прогностическое значение с точки зрения

возможности нахождения некоторого количества сперматозоидов и/или зрелых сперматид в ткани яичка, полученной с помощью TESE. Предварительные результаты показывают, что AZFb-делеции в большей степени связаны с неудачными попытками извлечения сперматозоидов, тогда как у 71% пациентов со стандартными AZFc-микроделециями могут быть обнаружены зрелые сперматозоиды. Однако большие AZFc-микроделеции также ведут к отсутствию сперматозоидов. Хотя эти положения основаны на недостаточном количестве клинических случаев, они были получены в нескольких различных лабораториях.

Несмотря на противоречивые данные, существуют некоторые общие тенденции для соответствия генотипа тестикулярному фенотипу:

- микроделеции Y-хромосомы обнаружены у мужчин с азооспермией или тяжелыми формами олигозооспермии;
- более высокая частота Y-делеций выявлена у пациентов с азооспермией и аномальным фенотипом (гипогонадизм и др.) по сравнению с пациентами с тяжелой формой олигозооспермии;
- более протяженные делеции в основном связаны с более тяжелыми нарушениями сперматогенеза;
- AZFa-делеции встречаются наиболее редко (1–5%);
- AZFc и AZFc + b — наиболее часто встречающиеся делеции, они могут быть связаны с различными сперматогенными дефектами.

### **Инструментальная диагностика**

Рентгенограмму семенной области выполняют при предполагаемой опухоли гипофиза (проявляется гиперпролактинемией) или гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

ТРУЗИ показано при азооспермии или выраженной олигоспермии для исключения полной или частичной обструкции семявыбрасывающего протока и оценки состояния семенных пузырьков. Трансперинеальное УЗИ с эходоплерографией позволяет подтвердить диагноз варикоцеле при наличии клинических признаков этого заболевания.

Для оценки проходимости семявыносящих путей у больных с азооспермией при наличии зрелых сперматид, выявленных в ходе биопсии яичка, проводят открытую или пункционную вазографию.

Наиболее точным методом диагностики анатомических аномалий, способных стать причиной мужского бесплодия, служит мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией изображения.

### **Биопсия яичка**

Показана при азооспермии в сочетании с нормальными объемом яичек и концентрацией ФСГ в плазме крови. В результате теста делают заключение о нормосперматогенезе, гипосперматогенезе или асперматогенезе. При проведении открытой биопсии у больных с подтвержденным сохранным сперматогенезом возможна одномоментная хирургическая коррекция семявыносящих

путей. Открытая и различные варианты пункционной биопсии яичка представляют собой малотравматичные манипуляции, которые выполняют под местной анестезией в амбулаторных условиях, их можно использовать для взятия спермы с целью криоконсервации.

## Лечение мужского бесплодия

### Немедикаментозное лечение

Лечение всегда начинают с общих организационных мероприятий. Необходимо устранить производственные вредности, которые могут оказывать отрицательное влияние на мужскую репродуктивную систему, наладить нормальный ритм труда и отдыха, полноценное питание, упорядочить лечение сопутствующих заболеваний, нормализовать ритм половой жизни. Редкие половые контакты способствуют увеличению количества спермы и концентрации сперматозоидов, но приводят к увеличению доли патологических форм и снижению подвижности. При коротком воздержании количество сперматозоидов может оказаться недостаточным. Желательно, чтобы женщина после полового акта оставалась в постели с приподнятым тазом 30–40 мин: это способствует образованию семенной «лужицы» у шейки матки. Оптимальным считают период воздержания 3–5 дней. При низком качестве спермы оправдано использование презерватива, исключая период овуляции, так как сперма низкого качества вырабатывает у женщины АСАТ и провоцирует развитие иммунного бесплодия. Половой акт без контрацепции в этом случае будет происходить только в дни максимальной вероятности зачатия.

Питание при бесплодии должно быть регулярным и полноценным. Пища должна содержать достаточное количество белков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов. К таким продуктам относят морскую рыбу, икру, мед, орехи, творог. Для стероидогенеза особенно полезны жирорастворимые витамины А и Е, а также витамин С, который играет ключевую роль в митохондриальном метаболизме. Запрещают употребление острых блюд, приправ и копченостей. Для улучшения антиоксидантной и метаболической функций печени рекомендуют прием таких препаратов, как расторопши пятнистой плодов экстракт (карсил®), фосфолипиды (эссенциале форте Н®), некоторые аминокислоты (метионин, глутаминовая кислота и др.). Для активации различных физиологических процессов в органах и тканях используют разнообразные биостимуляторы: алоэ древовидного листа, маточное молочко (апилак®, плазмол® и др.).

Для лечения мужского бесплодия на фоне хронического простатита и придаточных половых желез широко применяют физиотерапевтические методы:

- электростимуляцию;
- магнитотерапию;
- низкоинтенсивное лазерное излучение;
- пневмомассаж предстательной железы.



Физиотерапевтическое лечение оказывает следующие эффекты:

- улучшение микроциркуляции и повышение тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы;
- восстановление эвакуаторной и секреторной функции простаты;
- улучшение половой функции;
- противовоспалительное, болеутоляющее действие;
- изменение окислительно-восстановительных и ферментативных процессов в предстательной железе;
- бактериостатический эффект;
- повышение эффективности антибиотикотерапии.

Основные преимущества существующих физиотерапевтических приборов объединены в отечественном аппаратно-программном комплексе «Андро-Гин». Принцип действия аппаратно-программного комплекса основан на комплексном воздействии локального магнитного поля, электрической стимуляции органов малого таза, нейростимуляции рефлексогенных зон кожи, низкоинтенсивного лазерного и светодиодного излучения, а также цветоимпульсной биоритмотерапии. В дополнение к ранее используемой в медицинской практике электростимуляции аппарат позволяет формировать серии импульсов различной формы, чередующиеся с фазами релаксации, что создает возможность сокращения мышечных волокон предстательной железы на всю глубину; при этом в значительной степени стимулируются лимфатический отток и микроциркуляция крови.

Режимы работы, заложенные в управляемых параметрах прибора, создают условия для выбора наиболее физиологически эффективного воздействия на ткани предстательной железы в зависимости от заболевания (небактериальный, бактериальный, хронический простатит с гиперплазией предстательной железы, расстройство половой функции и т.д.). В фазе обострения комплекс применяют в сочетании с антибактериальной и противовоспалительной терапией по разработанной методике. Курс лечения состоит из 10–12 сеансов. После проведения полного курса лечения получены обнадеживающие результаты. В 85% случаев наблюдают разрешение симптомов (снятие болевого синдрома, нормализация показателей секрета предстательной железы, положительная динамика в плане сексуальных отклонений, отсутствие инфекционных возбудителей в исследуемом материале и др.), у 15% — значительное улучшение. Практически все пациенты отмечают улучшение эрекции, у них увеличивается длительность полового акта.

Благодаря применению аппарата «Андро-Гин» повышается эффективность стандартной терапии хронических мочеполовых инфекций.

Аппаратно-программный комплекс «Андро-Гин» используют в урологии при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы, семенных пузырьков, уретры, осложненных болевым синдромом и дизурией, нарушениях половой функции и бесплодии, гиперплазии предстательной железы, недержании мочи, хроническом простатите на фоне гиперплазии предстательной железы, синдроме нейрогенного мочевого пузыря.

На фоне применения аппаратно-программного комплекса «Андро-Гин» при лечении нарушений семяизвержения жалобы исчезают у 40% больных, выраженность симптомов значительно уменьшается у 50%, не происходит улучшения у 10% пациентов.

### **Медикаментозное лечение**

В настоящее время медикаментозная терапия мужской infertility испытывает определенные трудности, связанные с тем, что значительная часть препаратов, на которые были возложены большие надежды, себя не оправдала.

Прежде чем рассматривать возможности медикаментозной терапии, необходимо определиться со списком нозологий, при которых в той или иной степени возможно применение консервативной терапии. В настоящее время список таких болезней весьма ограничен. Попробуем систематизировать эти патологические состояния и болезни.

- Бесплодие, обусловленное эндокринологическими факторами (гипогонадотропный гипогонадизм, пролактинома).
- Бесплодие, обусловленное органическими факторами (крипторхизм, ретроградная эякуляция).
- Бесплодие, обусловленное инфекциями и воспалительными факторами (хронический простатит, эпидидимит, орхит, везикулит, простатит).
- Бесплодие, обусловленное иммунологическими факторами.
- Бесплодие, обусловленное течением сопутствующих заболеваний (хроническая почечная недостаточность, гепатиты, цирроз печени, бронхиальная астма, эмфизема легких, гипертоническая болезнь).
- Бесплодие, обусловленное приемом фармакологических средств, применяемых при лечении других заболеваний.

Во всех остальных случаях в настоящее время использование фармакологических препаратов не показано, а иногда наносит дополнительный вред пациентам, которые теряют время, деньги и надежду получить хотя бы возможность долгожданной беременности.

### **Эндокринологическое бесплодие**

В настоящее время на долю эндокринологического бесплодия приходится 8,9% всех форм (Brugh Victor M., Lipshultz Larry I., 2004). Из всех групп пациентов с эндокринологическим фактором консервативная терапия возможна лишь у пациентов, у которых диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм.

Лечение тотального гипогонадотропного гипогонадизма проводят гонадотропином хорионическим по 1500–2000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю по месяцу, с месячными перерывами, в течение всего репродуктивного периода. При этом полезно применение андрогенов. Именно лечение гонадотропином хорионическим (1500 ЕД внутримышечно через день) как патогенетический метод после 12–24 мес лечения давало положительный эффект в отношении формирования сперматогоний у больных с азооспермией, в то время как приме-

нение тестостерона (тестостерон-пропионата\*) в качестве монотерапии и в сочетании с менопаузальным гонадотропином не давало лечебного эффекта. Для терапии рекомбинантным ЛГ или ФСГ полезно сочетание гонадотропина хорионического и менопаузального (Ефимов А.Е., 2010).

Синдром Кальманна (ольфактогенитальный синдром): у детей и взрослых — гипоплазированные яички, к подростковому возрасту формируется евнухоидная внешность (высокий рост, яички препубертатного размера, инфантильный половой член, полное отсутствие вторичных половых признаков). Клиническая картина гипогонадизма сочетается с гипосмией, низким содержанием ЛГ, ФСГ в биологических средах. Кариотип 46XY. Из анамнеза устанавливают наследственный характер заболевания. Положительная проба с гонадотропином хорионическим и гонадотропином хорионическим + менопаузальным гонадотропином. Лечение патологии состоит в длительном (на протяжении многих лет) применении гонадотропина хорионического (1500–2000 ЕД 2 раза в неделю 1 мес, 6 курсов в год с перерывами по 1 мес). При выраженной гипоплазии тестикул рекомендовано дополнительно к гонадотропину хорионическому применение андрогенов пролонгированного действия в течение года.

Существует немного иная тактика медикаментозной терапии: на первом этапе лечения несколько месяцев применяют препараты тестостерона для достижения вирилизации, стимуляции либидо и общего самочувствия, а затем назначают препараты ГнРГ для импульсного введения. Вводят их с помощью инфузомата подкожно в дозе 5–20 мкг/импульс каждые 120 мин. Импульсы ГнРГ усиливают гипофизарную секрецию гонадотропинов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез стероидов и созревание сперматозоидов в яичках. Лечение продолжают до тех пор, пока в сперме не появятся сперматозоиды или не наступит беременность. Вероятность восстановления фертильности при синдроме Кальманна весьма высока и приближается к 100%. Лечение может быть длительным. Крипторхизм и малый объем яичек не считают противопоказаниями к данной терапии — практически у всех больных размеры органа в процессе лечения существенно увеличиваются. В результате возможно появление вторичных половых признаков и даже способности к оплодотворению.

Гипофизарный нанизм (гипофизарная карликовость, микросомия) характеризуется карликовым ростом (у мужчин — до 130 см, у женщин — до 120 см). Развивается в результате генетического дефекта синтеза соматотропина, а также как исход патологических процессов в гипоталамо-гипофизарной области (сосудистые, опухолевые заболевания, интоксикации) или родовой травмы с поражением этой области. В патологический процесс вовлекаются и соседние участки аденогипофиза. В результате происходит резкое снижение количества соматотропного гормона, ЛГ, ФСГ, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов, что и определяет соответствующую клиническую симптоматику.

Лечение гипофизарного нанизма проводят человеческим соматропином, анаболическими препаратами, тиреоидином (0,1 г/сут). С целью стимуляции полового развития применяют гонадотропин хорионический по 1000–1500 ЕД

внутримышечно 2 раза в неделю месячными курсами с месячными перерывами в течение многих лет.

В комплекс лечебных мероприятий при гипогонадизме у мужчин входят субкалорийная диета (1200–1500 ккал с разгрузочными днями), инъекции амфепрамона по 0,025 г за 30 мин до еды 2 раза в день, курсом 20 дней, мочегонные средства, гормональные препараты: гонадотропин хорионический 1500–3000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю курсами по 1 мес, длительно.

Пролактинома. Критерии, на основании которых решают вопрос о назначении лечения, можно разделить на две категории:

- абсолютные, обусловленные масс-эффектами опухоли — хиазмальный синдром, дисфункция черепных нервов, головные боли, гипопитуитаризм;
- относительные, обусловленные эффектами гиперпролактинемии — гипогонадизм, аменорея или олигоменорея, бесплодие, ЭД, снижение либидо, остеопороз или остеопения, упорный гирсутизм, упорная галакторея.

В настоящее время основным методом лечения пролактином, в том числе у пациентов с эндокринологическим фактором бесплодия на фоне пролактиномы, служит медикаментозный; при его неэффективности применяют хирургическое лечение, ЛТ или комбинацию нескольких методов. Медикаментозное лечение позволяет нормализовать содержание пролактина и контролировать размеры аденомы, что в большинстве случаев дает возможность избежать нейрохирургического вмешательства и/или ЛТ.

В 70-х годах прошлого столетия в качестве гипопролактинемических средств начато применение производных спорыньи, оказывающих дофаминергическое действие. Стимуляция дофаминовых рецепторов 2-го типа (D<sub>2</sub>-рецепторов) дофаминергическими препаратами с помощью кальций-зависимого механизма угнетает активность аденилатциклазы, в результате чего снижаются внутриклеточное содержание цАМФ и секреция пролактина. Помимо этого, стимуляторы D<sub>2</sub>-рецепторов угнетают синтез пролактина, подавляя транскрипцию соответствующего гена. На фоне терапии агонистами дофамина происходит протеолитическое расщепление пролактина лизосомальными ферментами, что при длительном применении вызывает периваскулярный фиброз и парциальный некроз клеток аденомы. Агонисты дофамина подавляют транскрипцию ДНК в лактотрофах гипофиза, вызывают дистрофические изменения и некроз в опухолевых клетках с уменьшением размера пролактином. За прошедшие годы в результате совершенствования агонистов дофамина возросли их селективность и удобство применения, улучшилась переносимость. В настоящее время клиницисты в своем арсенале имеют три поколения агонистов дофамина.

- I поколение: бромокриптин (бромэргон<sup>®</sup>, парлодел<sup>®</sup>) и бромокриптин [альфа, бета] (абергин<sup>®</sup>).
- II поколение: хинаголид (норпролак<sup>®</sup>), по химической структуре относится к группе октабензохинолинов.
- III поколение: каберголин (достинекс<sup>®</sup>), по химической структуре близок к бромокриптину, относится к синтетическим производным эрголина.

Прием бромокриптина позволяет восстанавливать нормальное содержание пролактина и функционирование гонад у больных с идиопатической гиперпролактинемией и микропролактиномами в 80–85% случаев. При макропролактиномах количество пролактина нормализуется более чем в 60% случаев, а функции гонад восстанавливаются более чем у 50% больных. Бромокриптин — короткодействующий препарат, его однократный прием внутрь вызывает снижение количества пролактина в среднем на 9 ч. По этой причине для достижения терапевтического эффекта его суточную дозу, составляющую 2,5–7,5 мг, делят на 2–3 приема.

К избирательным стимуляторам D2-рецепторов относятся каберголин и хинаголид. Механизм действия каберголина основан на высоком сродстве и прямом взаимодействии с D2-рецепторами лактотрофов. Каберголин не оказывает статистически значимого влияния на количество соматотропного гормона, ЛГ, тиреотропина и кортизола ни у здоровых людей, ни у больных с гиперпролактинемией. На фоне терапии каберголином возможно незначительное снижение выброса ЛГ и ФСГ в ответ на стимуляцию ГнРГ. После нормализации содержания пролактина на фоне терапии каберголином отмечают повышение ранее сниженной концентрации эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин.

Начинать терапию каберголином рекомендуют с дозы 0,25 мг, которую принимают 2 раза в неделю. Через 1 нед дозу увеличивают до 0,5 мг 2 раза в неделю. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1,0 мг 2 раза в неделю и даже больше — до 4,5 мг в неделю. Стабильная нормализация концентрации пролактина в сыворотке крови отмечена у 83% больных, получающих каберголин в дозе 0,5–1 мг 2 раза в неделю. Во многих работах показано уменьшение размера макро- и микропролактином с улучшением зрительных функций на фоне приема каберголина. Уменьшение размера микропролактином отмечено в 74% случаев, макропролактином — в 91% наблюдений. Полное исчезновение опухоли зарегистрировано у 18% пациентов с микропролактиномой и у 2% больных с макропролактиномой. Эффект от терапии был замечен уже через месяц от начала лечения. Механизмы обратного развития опухоли на фоне терапии каберголином аналогичны таковым, вызываемым другими стимуляторами D2-рецепторов. Однако каберголин эффективен и у больных с пролактиномами, резистентными к бромокриптину, что связано с его более высоким сродством к D2-рецепторам.

Повышенное содержание эстрогенов. Другое направление в лечении гипогонадотропного гипогонадизма — применение так называемых антиэстрогенных препаратов. Представители данной группы — кломифен и тамоксифен. По принципу подобия они блокируют цитоплазматические рецепторы эстрогена в гипоталамусе, создавая таким образом иллюзию дефицита эстрогенов. В ответ на это повышаются частота и амплитуда пульсирующего выброса ГнРГ и, как следствие, секреция гипофизарных ЛГ и ФСГ. Кломифен — один из наиболее доступных, популярных и дешевых препаратов которые используют при лечении гипо- и нормогонадотропного гипогонадизма. Дозы, рекомендованные

еще И.С. Элагом и Н. Александером в 1979 г. на основании лечения 677 пациентов: 25–50 мг/сут или 100 мг через день. На фоне такого лечения обычно происходит повышение подвижности сперматозоидов и увеличение их концентрации, причем подвижность растет быстрее, чем концентрация. Тамоксифен обладает менее выраженным антиэстрогенным эффектом, чем кломифен, но также способен повышать количество собственных гонадотропинов. На этом фоне может повыситься концентрация сперматозоидов, но улучшения подвижности и уменьшения доли морфологически патологических форм не происходит. Зато на фоне лечения этим препаратом практически никогда не возникает гинекомастия, которая бывает нередким спутником лечения кломифеном. Ингибиторы ароматазы подавляют активность фермента, в норме превращающего андрогены в эстрогены, и способствуют повышению синтеза ЛГ и ФСГ. У мужчин с умеренным гипогонадизмом, если повышен уровень эстрадиола и понижено содержание тестостерона, можно применять ингибитор ароматазы, например тестолактон<sup>1</sup> 50–100 мг 2 раза в день или анастрозол 1 мг ежедневно.

### **Консервативная терапия бесплодия, обусловленного органическими факторами**

В настоящее время на долю органических причин, приводящих к бесплодию, приходится 7,8% среди всех форм. Большинство заболеваний обусловлено наличием различных аномалий строения мочеполового аппарата. Многие из этих аномалий устраняют хирургическим способом, тем не менее при крипторхизме или недостаточности внутреннего сфинктера, обусловленного его дисфункцией, когда идут потери биоматериала в мочевой пузырь, возможно назначение консервативной терапии.

Крипторхизм — системное полиэтиологическое заболевание, одним из проявлений которого бывает неопущение яичек в мошонку.

Сторонники эндокринной теории крипторхизма считают, что на первом месте стоит ГТ. Однако более чем 20-летний опыт применения гормонов показал, что медикаментозное лечение крипторхизма недостаточно эффективно.

С целью гормонотерапии в настоящее время применяют гонадотропин хорионический. Его обычно назначают по 500–1000 ЕД детям в возрасте до 10 лет, детям старше 10 лет — по 1500 ЕД 2–3 раза в неделю. При положительном результате через 3 мес курс лечения повторяют. Установлено, что у мальчиков с крипторхизмом терапия гонадотропином хорионическим имеет большое значение в профилактике гипогонадизма и бесплодия. ГТ в качестве способа консервативного низведения яичек назначают больным с крипторхизмом в форме ретенции. Ряд авторов отмечают, что при этом удается добиться самостоятельного опускания яичек в мошонку (до 15% случаев). Гормонотерапия противопоказана при эктопических формах, а также больным с приобретенным крипторхизмом.

Ретроградная эякуляция — отсутствие семенной жидкости при оргазме, возникающее из-за отсутствия сокращения сфинктера: клапан мочевого пузыря

не закрывается, эякулят забрасывается в мочевой пузырь. При оргазме не происходит выделения спермы, а при мочеиспускании ее следы заметны в моче. На сексуальное удовлетворение данное нарушение эякуляции не влияет.

Возможные причины ретроградной эякуляции:

- операции в области шейки мочевого пузыря — трансуретральная резекция предстательной железы;
- $\alpha$ -адреноблокаторы (омник\*, кардура\*);
- неврологическая патология в пояснично-крестцовом отделе;
- венозный тазовый гипостаз;
- геморрой;
- сахарный диабет;
- открытая аденоэктомия;
- пороки развития;
- изменения после климакса.

Кроме того, побочным действием некоторых лекарственных препаратов для лечения гипертонической болезни и заболеваний сердца бывает расслабление шейки мочевого пузыря, из-за чего бульбокавернозные мышцы не сокращаются, происходит ретроградная эякуляция.

Мужчинам, у которых выявлена аденома предстательной железы, для сохранения нормальной, антеградной эякуляции предпочтительно выбрать методы лечения, альтернативные трансуретральной резекции предстательной железы.

Лечение при ретроградной эякуляции — сложный и длительный процесс, который начинается с устранения причины заболевания с помощью рефлексотерапии, физиотерапии, электростимуляции простаты.

При ретроградной эякуляции рекомендована медикаментозная терапия, цель которой — восстановление антеградной эякуляции. Комплексная медикаментозная терапия может включать эфедрин (10–15 мг 4 раза в день) и имипрамин (25–75 мг 3 раза в день).

Достижение антеградной эякуляции возможно при половом акте с переполненным мочевым пузырем (в этом случае шейка мочевого пузыря максимально закрыта). Если данный способ не приводит к зачатию, медикаментозная терапия не действует и у пациента спинальная патология, то применяют ЭКО.

### **Бесплодие, обусловленное инфекциями и воспалительными факторами (хронический простатит, эпидидимит, орхит, везикулит, простатит)**

Среди огромного количества известных в настоящее время микроорганизмов, вызывающих специфические и неспецифические воспалительные процессы, непосредственное воздействие, с точки зрения доказательной медицины, выявлено для хламидий. Они индуцируют процессы апоптоза сперматозоидов, снижая их живучесть, срок жизни и синтез. Для остальных вирусов, бактерий, микоплазм, грибов и других агентов влияние на сперматогенез не доказано. Тем не менее существует косвенное влияние на сперматозоиды путем гипокинезии

вследствие снижения содержания фруктозы и цитратов в секрете предстательной железы.

Терапия направлена на лечение основной инфекции. Существует огромное количество схем лечения различных инфекций, но останавливаться на этом мы не будем, так как они изложены в соответствующих разделах данного издания.

Хронический воспалительный процесс в половых железах приводит к следующим последствиям:

- поражению гематотестикулярного барьера и развитию антиспермального иммунитета;
- возникновению патоспермии, которая развивается у 75% пациентов; 35% больных с олигозооспермией и тератозооспермией страдали бактериальным простатитом;
- различным формам нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов, в частности нарушению капацитации и акросомальной реакции; по этой причине даже при нормозооспермии, но при наличии признаков воспаления в половых органах, мужчину нельзя считать полностью фертильным;
- нарушению физико-химических свойств семенной жидкости: изменяется рН, снижается активность ферментов, отвечающих за разжижение спермы, уменьшается концентрация фруктозы, лимонной кислоты;
- наличие микроорганизмов и токсинов в секретах добавочных половых желез с последующим попаданием их в сперму, что приводит к агглютинации сперматозоидов.

Поскольку порция эякулята, помимо форменных элементов, состоит из секрета предстательной железы и семенных пузырьков (95%), секрета бульбоуретральных желез (1–2%) и спермоплазмы со сперматозоидами, терапия основного заболевания при лечении infertility становится патогенетической. В ее состав входят антибактериальная, противовоспалительная терапия, препараты, обладающие простатотропным действием [на основе простаты экстракта (сампроста<sup>®</sup>)], антительные препараты (афала<sup>®</sup>, импаза<sup>®</sup>), биоактивные добавки и др. Санация секрета предстательной железы уменьшает выраженность лейкоспермии и агглютинации сперматозоидов, что повышает фертильность.

### **Бесплодие, обусловленное иммунологическими факторами**

Имунологическое бесплодие семейных пар представляет собой на сегодняшний день одну из динамично развивающихся областей в рамках проблемы бесплодия. В его основе лежит антиспермальный конфликт. Из общего количества супружеских пар с проблемами достижения желательной беременности у 5% выявляют АСАТ в секрете канала шейки матки, эякуляте и сыворотке крови. Обнаружение АСАТ любым из лабораторных методов (MAR-тест, иммуоферментный анализ и др.) позволяет установить существование аутоиммунных реакций против сперматозоидов. Если АСАТ покрывают более 50% подвижных сперматозоидов, ставят диагноз «мужское иммунное бесплодие». АСАТ способны влиять на следующие моменты:



- сперматогенез в яичках;
- подвижность сперматозоидов в эякуляте;
- пенетрацию цервикальной слизи;
- емкость и акросомальную реакцию;
- прикрепление, связывание и пенетрацию спермия zona pellucida.

Образование антител, направленное на антигены сперматозоидов, как и антиспермальный иммунитет, — одна из причин бесплодия в семье.

Аутоиммунитет к антигенам сперматозоидов вызывает мужскую фертильность двумя путями:

- непосредственным цитотоксическим действием антител на сперматозоиды;
- постепенным нарушением нормального сперматогенеза с развитием олиго- и астенозооспермии, при этом иммунные реакции действуют как вторичные, усиливая повреждение семенников, придатков и добавочных половых желез.

Аутоиммунизация может произойти вследствие травматического повреждения или при воспалительном процессе половых органов. Сбой механизмов защиты на любом уровне приводит к появлению АСАТ.

Лечение супружеских пар с выявленным повышением количества АСАТ проводят по-разному, в зависимости от данных обследования. Начинают обычно с применения барьерного метода (презерватив) в постоянном режиме сроком на 3–6 мес или в прерывистом режиме (половая жизнь без презерватива только в дни, благоприятные для наступления беременности). Уменьшение поступления спермы в организм женщины снижает синтез антител и повышает шансы наступления беременности. Параллельно можно назначать терапию, снижающую вязкость слизи шейки матки (гвайфенезин) и подавляющую синтез АСАТ у супругов. При неудаче консервативной терапии проводят курсы внутриматочной инсеминации спермой мужа или оплодотворение *in vitro* (ЭКО).

Для снижения уровня АСАТ назначают преднизолон в дозе 40 мг/сут курсами до 3–5 дней. Назначение преднизолона короткими курсами в указанной дозе подавляет образование АСАТ.

Есть недостаток данного способа: циркуляция АСАТ и иммунных комплексов в крови пациента продолжается еще длительный период времени, что ухудшает качество спермы. Модификацией способа служит назначение преднизолона в течение 5 дней ежедневно в суточной дозе 1,2 мг/кг массы тела больного (по 30 мг *per os* 3 раза в день, что составляет 90 мг при средней массе тела больного 75 кг). Преднизолон угнетает синтез антител, что приводит к снижению их количества в крови. В связи с тем что использование преднизолона в течение длительного времени приводит к угнетению функций надпочечников, половых желез, нарушению электролитного баланса, предлагаемая терапия не должна превышать 6 сут. После окончания лечения преднизолоном больному через день проводят курс плазмафереза, например, на плазмафильтре ПМФ-800 с помощью роликового насоса с производительностью 50–70 мл/мин в объеме плазмы 15 мл на килограмм массы тела больного для удаления АСАТ и иммунных комплексов

из крови пациента до нормализации показателей. У 89% больных улучшаются основные показатели спермограммы, а эффективность лечения подтверждается наступлением беременности в большинстве наблюдений.

Гипербарическую оксигенацию используют для лечения антиспермального иммунитета (патент № 2152210 от 10 июля 2000 г.). Курс гипербарической оксигенации включает 6–10 сеансов ежедневно по 45–60 мин в щадящем режиме при давлении кислорода 1,5–2 атм в барокамере «Ока-МТ». Исследования показали высокую эффективность гипербарической оксигенации у больных с олигозооспермией. Тем не менее подобный метод лечения представляется сомнительным, так как активные формы кислорода оказывают токсический эффект на сперматозоиды. Так, по данным В.А. Божедомова и М.А. Торопцевой, у пациентов с нормоспермией и чрезмерным образованием активных форм кислорода в 52,9% случаев присутствуют нарушения акросомальной реакции. У 52,2% пациентов на фоне высокого содержания активных форм кислорода выявлено повышенное содержание АСАТ. У пациентов с хронической болезнью почек высокий уровень таких кислородных форм выявлен в 64,1% случаев, а у пациентов с варикоцеле их содержание в спермоплазме было выше в 1,9 раза.

В последнее время появились сообщения об экспериментальном назначении антиоксиданта метилэтилпиридинола (эмоксипин\*) при высоком содержании АСАТ. Препарат обладает антиоксическим и мембраностабилизирующим действием. Назначение мужчине раствора эмоксипина\* в дозе 0,3–0,5 мл внутримышечно в первые 14 дней овуляторного цикла у партнерши приводит с высокой долей вероятности к выраженному снижению количества АСАТ. Для эффективного снижения АСАТ необходимы два подобных курса. Полученные результаты неоднозначны и ввиду отсутствия эффективных методик по снижению содержания АСАТ заслуживают самого пристального внимания.

Некоторый вклад принадлежит ферментам. Информация об их эффективности изложена далее.

### **Бесплодие, обусловленное течением сопутствующих заболеваний и приемом фармакологических средств**

Существует бесплодие, обусловленное течением сопутствующих заболеваний (таких как хроническая почечная недостаточность, гепатиты, цирроз печени, бронхиальная астма, эмфизема легких, гипертоническая болезнь), а также обусловленное фармакологическими средствами, применяемыми при лечении других заболеваний.

Подобные заболевания ведут к выраженной спермальной интоксикации на фоне выраженного оксидативного стресса, поэтому компенсация астенизации эякулята заключается в эффективном лечении этих заболеваний с учетом средств, негативно влияющих на сперматогенез.

К таким препаратам относят фармакологические лекарственные средства следующих групп.

- Андрогены в дозах, значительно превышающих физиологические.
- Противозипилептические средства.
- Анаболические стероиды.
- Снотворные препараты.
- Эстрогены.
- Антагонисты H2-рецепторов.
- Агонисты и антагонисты ГнРГ.
- Нейролептики.
- Глюкокортикоиды в дозах, значительно превышающих физиологические.
- Антидепрессанты.
- Препараты тиреоидных гормонов в дозах, значительно превышающих физиологические.
- Антагонисты дофамина.
- Антиандрогенные препараты.
- Противоопухолевые препараты.
- Ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы.
- $\alpha$ -,  $\beta$ -Адреноблокаторы.
- Блокаторы стероидогенеза.
- Противотуберкулезные препараты.
- Гиполипидемические препараты.
- Наркотические средства.

Особое внимание следует уделить подбору антибактериальных препаратов, если планируется противовоспалительная терапия при патоспермии. Токсическое воздействие на сперматогенез оказывают некоторые антибиотики — тетрациклин, гентамицин, эритромицин. Нитрофураны (фурадонин<sup>®</sup>, фурагин<sup>®</sup>) угнетают сперматогенез, снижают подвижность сперматозоидов. При назначении антибактериальных препаратов предпочтение следует отдать фторхинолонам.

Преднизолон, кетоконазол, гидрокортизон, дексаметазон, гексэстрол резко угнетают андрогенную функцию яичек и отрицательно влияют на сперматогенез на уровне сперматогоний и сперматид.

В этой связи интересны некоторые регламентирующие документы Минздрава РФ. К примеру, согласно информационному письму МЗ РФ № 2510/3797-03-32 от 11.04.2003, для консервативной терапии мужского бесплодия предложены следующие группы препаратов.

- Андрогены.
  - ▶ Для приема внутрь: тестостерон (андриол ТК<sup>®</sup>).
  - ▶ Парентеральные: тестостерон (тестостерон-пропионат<sup>®</sup>, тестостерона энантат<sup>®</sup>, сустанон-250<sup>®</sup>).
  - ▶ Трансдермальные: андрактим $\emptyset$ , андрогель<sup>®</sup>.
  - ▶ Транскротальные.
  - ▶ Подкожные имплантаты тестостерона.
- Антиэстрогены: кломифен (кlostилбегид<sup>®</sup>), тамоксифен.
- Гонадотропины: гонадотропин хорионический (прегнил<sup>®</sup>, хорагон<sup>®</sup>).

- Рилизинг-гормоны, например люлиберин.
- Ингибиторы секреции пролактина: бромокриптин (парлодел\*), хиноголид (норпролак\*), каберголин (достинек\*).
- Антибактериальные препараты.
- Иммуностимуляторы: пирогенал\*, иммуноглобулин человека нормальный, иммунал\*, октагам\*, виферон\*, неовир\*.
- Ангиопротекторы: пентоксифиллин (трентал\*, агапурин\*).
- Энзимы: вобэнзим\*, флогэнзим\*.
- Средства коррекции половой функции: андриол ТК\*, провирон\*, силденафил, химколин\*, карбегалин, алпростадил (эдекс\*, каверджект\*), имипрамин, неостигмина метилсульфат, атропин.

Из вышеперечисленных препаратов назначение андрогенов при идиопатическом бесплодии НЕ ОПРАВДАНО! Производные тестостерона подавляют гипофизарную секрецию гонадотропинов, угнетая сперматогенез. Они могут быть использованы для мужской контрацепции. При этом гиалинизации канальцев не происходит, нарушения сперматогенеза обратимы.

Эффект действия антиэстрогенов основан на их встраивании в отрицательную обратную связь половых стероидов на уровне гипоталамуса и гипофиза, при этом они повышают синтез ГнРГ, ФСГ и ЛГ, антиэстрогены усиливают функционирование клеток Лейдига и стимулируют подвижность сперматозоидов за счет повышенного образования тестостерона. Крупное многоцентровое исследование не выявило и эффекта кломифена: частота беременностей при лечении и в группе плацебо практически не различалась (ВОЗ, 1992). Согласно обзору литературы, посвященной этой теме, необходимый контроль присутствовал только в 8 из 29 соответствующих исследований. Ни в одном из них не удалось подтвердить положительного влияния тамоксифена на фертильность.

Метаанализ результатов шести исследований позволил заключить, что для получения одной дополнительной беременности необходимо пролечить не менее 29 пациентов. Нецелесообразность применения антиэстрогенов при идиопатическом бесплодии обусловлена, кроме того, их потенциальным канцерогенным эффектом. По этой причине применение антиэстрогенов при мужской инфертильности — предмет дискуссии.

Энзимы можно применять при нарушениях кристаллообразующей функции спермоплазмы, например при муковисцидозе или хроническом простатите, когда появляются процессы агглютинации сперматозоидов. Патогенетически терапия оправдана, но эффективность не превышает 60%. При этом вобэнзим\* в первые 2 нед назначают по 5 драже 3 раза в день, остальные 6 нед — по 2 драже 3 раза в день, флогэнзим\* — по 3 драже 3 раза в день 2 нед, затем по 2 драже 3 раза в день.

Инозин (рибоксин\*) также можно назначать при астенозооспермии. Препарат относится к средствам, улучшающим метаболизм и энергообеспечение тканей, уменьшающим их гипоксию. Одна таблетка содержит 200 мг инозина, который является производным пурина. Инозин можно рассматривать в качестве

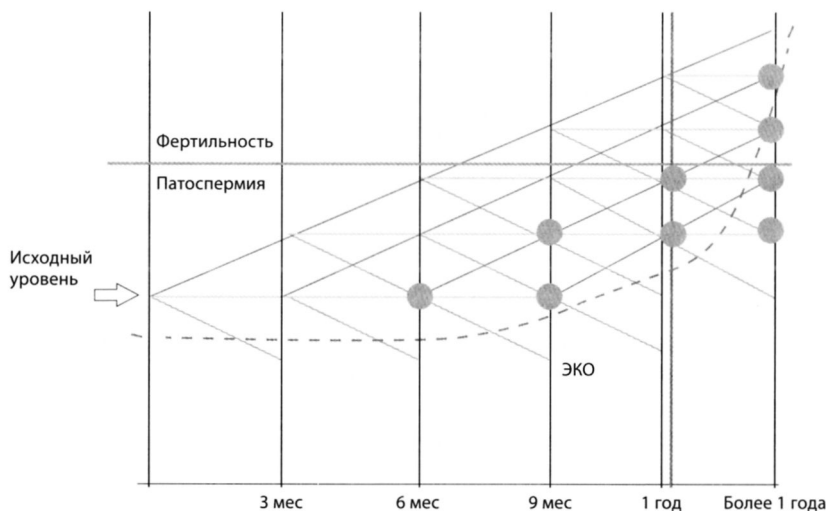
предшественника АТФ. Он оказывает анаболическое действие, активизирует метаболизм миокарда. Инозин повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, тормозит процесс деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии. За счет улучшения микроциркуляции препарат уменьшает размер зоны некроза и ишемии миокарда. Инозин оказывает антигипоксическое, метаболическое и антиаритмическое действие. Повышает энергетический баланс миокарда, улучшает коронарное кровообращение, предотвращает последствия интраоперационной ишемии почек. Принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активизации обмена в условиях гипоксии и при отсутствии АТФ. Активизирует метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, а также способствует активированию ксантин-дегидрогеназы. Проникая в клетки, повышает энергетический уровень, оказывает положительное действие на процессы обмена в миокарде, увеличивает силу сокращений сердца и способствует более полному расслаблению миокарда в диастоле. Снижает агрегацию тромбоцитов, активирует регенерацию тканей (особенно миокарда и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также сперматозоидов). В эксперименте и клинических испытаниях было показано, что данный препарат способствует увеличению диаметра извитых семенных канальцев за счет увеличения в них количества сперматогенных клеток, уменьшения их суживания в просвет, повышения количества сывороточного тестостерона и соотношения тестостерон/эстрадиол, в результате чего увеличиваются концентрация и подвижность сперматозоидов у пациентов с умеренной идиопатической астеноэрозоспермией. Конкретные схемы применения и оптимальные сочетания инозина с другими препаратами оформлены как патенты Российской Федерации: «Способ стимуляции сперматогенной и андрогенпродуцирующей функции мужских половых желез» (№ 2040258) и «Способ лечения мужского секреторного бесплодия» (№ 2089188). Назначают инозин курсами не менее 1 мес в дозе 1–2 таблетки 3 раза в день.

Назначение таких препаратов, как эссенциале форте Н\*, актовегин\*, троксерутин (троксевазин\*), с целью улучшения кровообращения в репродуктивных органах, а также с протективным действием также возможно при infertility у мужчин. Однако полученные данные противоречивы и нуждаются в дополнительном подтверждении.

Последняя группа, которую мы рассматриваем, — витаминные препараты. Из существующих витаминов и микроэлементов некоторый положительный эффект зафиксирован для фолиевой кислоты, цинка, селена, витамина Е, аскорбиновой кислоты, левокарнитина, аргинина. Присутствующие на рынке мультивитаминные и ферментные комплексы, специально разработанные для улучшения качества спермы, не превышают по эффективности аналогичные мультивитаминные комплексы, содержащие такой же набор микроэлементов, но при этом стоят гораздо дороже.

Встречаются сообщения об использовании экспериментальной терапии обогащенными клеточными культурами, которая увеличивает количество сперматогоний, значительно снижает содержание АСАТ. Однако в связи с невозможностью официальной клинической апробации вследствие недостатков законодательной базы этот вопрос остается предметом дискуссии. Высокую эффективность медикаментозной терапии показал метод электродного фармафареза с применением аппарата "Farma-TEB" (Италия) не имеющая аналогов. Эта новая методика позволяет доставлять лекарственные препараты через кожу и подлежащие ткани непосредственно в паренхиму яичка и придатка, без внедрения фармакологических препаратов в системный кровоток. Прямая доставка лекарственных препаратов и факторов роста в орган-мишень значительно повышает эффективность консервативной терапии бесплодия. Важно отметить, что электродный фармафарез позволяет доставить лекарственный препарат на глубину от 0,5 до 12,0 см. При этом не изменяются физико-химические свойства препаратов и не происходит повреждения тканей организма. Данная технология безусловно повышает эффективность проводимой терапии и повышает вероятность беременности естественным путем.

Назначение консервативной терапии имеет ограниченный характер по времени. В среднем если у супружеской пары не наступила беременность в течение 1 года после курсов терапии по поводу инфертильности, ее необходимо проконсультировать в центре вспомогательных репродуктивных технологий. Длительность курсов и тактика представлена на рис. 10-2 (Ефремов Е.А., Охоботов Д.А., 2008).



**Рис. 10-2. Тактика консервативной терапии мужского бесплодия.**

Курсы терапии назначают на 3 мес — с учетом цикла развития сперматозоида (72 дня). Если улучшения нет, схему лечения меняют. Если смена терапии не приводит к улучшению, дальнейшее назначение средств приведет только

к финансовым и временным потерям. Все случаи ухудшения показателей эякулята считают прямым показанием для консультации в центре ЭКО.

## Прогноз и профилактика

К прогностическим факторам, определяющим вероятность зачатия, относят продолжительность бесплодного брака, первичный или вторичный характер бесплодия, результаты спермограммы и возраст (фертильность) женщины. При продолжительности бесплодного брака свыше 4 лет вероятность зачатия в отсутствие специальных вмешательств не превышает 1,5% в месяц. Женщины, откладывающие продолжение рода на период, когда будет упрочено их профессиональное и экономическое положение, должны помнить о том, что с 25 до 35 лет фертильность, т.е. способность забеременеть и родить ребенка, снижается в 2 раза, к 38 годам — в 4 раза, к 40 годам — более чем в 20 раз.

Три проспективных исследования, выполненных в 1986, 1987 и 1988 гг., осветили возможность прогнозирования оплодотворения в программе ЭКО у пациентов с нормальной подвижностью и концентрацией сперматозоидов. В первом была получена пороговая точка (14% нормальных форм), выше которой частота оплодотворения и беременности была достоверно лучше. Во втором исследовании определяли прогностическое значение различных параметров эякулята для оплодотворения. Согласно полученным результатам, только морфология сперматозоидов достоверно оказывала влияние на исходы ЭКО. В третьем исследовании группа пациентов с морфологией менее 5% нормальных форм имела менее 30% оплодотворения, тогда как в группе пациентов с морфологией 5% и более нормальных форм оплодотворение было достоверно лучше. На основании проведенных исследований были предложены две пороговые точки — 14 и 5%, при которых результаты оплодотворения «в пробирке» достоверно различались. Исходя из прогноза оплодотворения, можно выделить группу пациентов, имеющих менее 5% морфологически нормальных сперматозоидов, с плохим прогнозом на оплодотворение в программе стандартного ЭКО.

После оперативного вмешательства по поводу крипторхизма атрофия яичка в связи с повреждением сосудов развивается в 1–2% случаев, а при одномоментном низведении (при длинной сосудистой ножке) атрофия яичка отмечается в 12%.

После реконструктивных операций на семявыносящих путях их проходимость восстанавливается в 60–87% случаев, беременность наступает в 10–43%. Результаты лечения хуже при выраженных изменениях морфологии яичка, отсутствии спермы в семенной жидкости, полученной из извитых семенных канальцев или распространенном фиброзе придатка.

При ликвидации последствий вазорезекции, выполненной с целью контрацепции, вазоэпидидимостомия оказалась более эффективной с медицинской и экономической точки зрения по сравнению с MESA (извлечение сперматозоидов с помощью биопсии придатка яичка) и ИКСИ. При ранней вазовазос-

томии, предпринятой для восстановления фертильности после вазорезекции, в 90% случаев удается обеспечить проходимость семявыносящих путей. Частота наступления беременности ниже и зависит от сроков, прошедших после вазорезекции. При реконструктивной операции менее чем через 3 года после контрацепции частота восстановления проходимости семявыносящего протока и наступления беременности составляет 97 и 76% соответственно, через 3–8 лет — 88 и 53%, через 9–14 лет — 79 и 44%, через 15 лет и более — 71 и 30% соответственно.

В одном из наиболее высококачественных исследований по данной тематике определяли частоту оплодотворения и наступления беременности у жен 63 пациентов (103 цикла) с обструктивной азооспермией (первая группа), которым проводили аспирацию эпидидимальных или тестикулярных сперматозоидов, и 60 пациентов (75 циклов) с необструктивной азооспермией (вторая группа), которым аспирировали тестикулярные сперматозоиды в сочетании с ЭКО. Частота оплодотворения составила 48,4% (534/1104) в первой группе и 41,5% (312/751) — во второй группе. Общая сумма лечебных циклов стимуляции была 100 (97,1%) для первой группы и 62 — для второй группы. Частота наступления беременности при переносе эмбриона составила соответственно 24 и 17,7%. Частота наступления беременности при использовании свежей спермы была равна 23,6%, а при применении размороженной после криоконсервации спермы — 14,3%. Частота наступления беременности у женщин моложе 35 лет была сравнима с таковой у женщин старше 35 лет (20,7 и 18,2% соответственно). Тем самым было показано, что сперматозоиды из яичка или его придатка, полученные с помощью микрохирургической аспирации, можно использовать для ИКСИ, при этом удается добиться высокой частоты оплодотворения и наступления беременности. Криоконсервация сперматозоидов не снижает результативности лечения.

В другом исследовании (616 TESE) были получены сперматозоиды для 373 (60,5%) ИКСИ. Частота оплодотворения составила 52,5%, частота наступления беременности — 29,2%. При использовании TESE и ИКСИ у 6 больных с синдромом Клайнфелтера зарегистрирована частота оплодотворения 68%. Есть сообщение о рождении 5 здоровых детей с нормальным кариотипом.

Согласно рекомендациям EAU, при биопсии яичка можно получить сперму у 60% больных с необструктивной азооспермией. У таких пациентов единственной эффективной терапевтической альтернативой служит ИКСИ свежих или криоконсервированных спермиев. Оплодотворения и беременности удается достичь в 30–50% случаев. Эти показатели значительно ниже при ИКСИ с использованием сперматид, данную методику в настоящее время следует считать экспериментальной.

Очень важно, чтобы мужчины, которым планируют данное вмешательство с целью ЭКО, получили квалифицированную медико-генетическую консультацию со стандартным исследованием кариотипа. При синдроме Клайнфелтера показано исследование полученного материала перед имплантацией в полость матки или, в отсутствие других диагностических альтернатив, амниоцентез с ис-



следованием кариотипа. Эмбрионы-носители кариотипа, характерного для данного синдрома, имплантировать нельзя.

При наличии документированного аутосомного дефекта у мужчины необходимо провести консультацию с супругами, желающими завести ребенка. В такой ситуации допустимо отказать супругам в удовлетворении их желания, хотя предпочтительнее согласиться на проведение процедуры после подробного информирования о риске рождения больного ребенка. При сочетании аутосомных дефектов и выраженных фенотипических отклонений (синдромы Прадера–Вилли, Лоренса–Муна–Бидля, Нунан, митохондрическая дистрофия, дефицит 5- $\alpha$ -редуктазы) вопросы лечения мужского бесплодия следует рассматривать в контексте комплексного ведения больного и способности супругов растить и воспитывать ребенка.

Особого внимания заслуживает муковисцидоз — самая распространенная наследственная болезнь среди представителей европеоидной расы. У 4% больных определяются мутации гена CFTR, с которыми связана двусторонняя атрезия семявыносящих протоков. Это состояние встречается не более чем у 2% больных с обструктивной азооспермией. Существующая опасность наследования ребенком потенциально смертельного заболевания диктует необходимость генетического обследования мужчины с двусторонней атрезией семявыносящих протоков и его супруги. При носительстве этой мутации у обоих партнеров ИКСИ несет риск зачатия больного ребенка с вероятностью 25% при гетерозиготном наборе хромосом и 50% при гомозиготном. Риск невыявления носительства у женщины составляет приблизительно 0,4%, при этом шансы рождения больного ребенка от мужа-носителя не превышают 1:410.

Кроме генетического обследования, больным с атрезией семявыносящих протоков показано УЗИ органов брюшинного пространства, поскольку это состояние часто сочетается с аномалиями развития мочеполовой системы — аплазией почки с той же стороны или подковообразной почкой.

Широкое применение ИКСИ для получения потомства мужчин с глубокими нарушениями сперматогенеза вызывает сложности, связанные с преодолением естественного барьера, который создают половые пути женщины и оболочки яйцеклетки на пути дефективных спермиев. Обнадеживает тот факт, что в целом в отсутствие доказанных генетических аномалий частота рождения детей с врожденными уродствами после ЭКО не отличается от таковой в общей популяции.

При доказанных микроделециях Y-хромосомы следует сообщить супругам, что этот генетический дефект может передаваться их сыновьям. Трудно сказать, насколько он повлияет на репродуктивную функцию потомства, хотя есть свидетельства того, что в каждом последующем поколении размер выпадения генетического материала увеличивается. При этом нет доказательств того, что микроделеции могут стать причиной других аномалий или заболеваний.

Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья — важнейшая медицинская и государственная задача, благополучное решение которой оп-

ределяет возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда. Деторождение способствует нормализации социального и психологического статуса супружеской пары, укреплению семейных отношений.

Важнейшим и принципиальным этапом в лечении бесплодия стала разработка и внедрение в клиническую практику методов ЭКО. Этот этап можно назвать завершающим на данном уровне развития науки и практики в решении проблем бесплодия. Метод ЭКО дал возможность реализовать функцию деторождения при таких формах бесплодия, которые ранее считали абсолютно бесперспективными для лечения. Однако использование репродуктивных технологий и их успехи воспринимаются общественностью и самими исследователями неоднозначно, возникает ряд морально-этических вопросов:

- статус эмбриона человека;
- возраст, с которого его рассматривают как личность, находящуюся под защитой законодательства;
- правомочность манипуляций на половых клетках и эмбрионах пациентов как с медицинскими, так и с исследовательскими целями;
- правомочность замораживания эмбрионов человека, овоцитов и сперматозоидов и использования их для реципиентов;
- права и обязанности доноров половых клеток;
- право использования «суррогатной матери»;
- правомочность выбора пола плода без медицинских на то показаний и т.д.

В России эти проблемы практически не обсуждаются общественностью, и законодательные акты в отношении большинства из перечисленных вопросов отсутствуют. Между тем решение этих проблем — не вопросы будущего, а уже актуальная потребность настоящего времени.

Использование современных гормональных, ультразвуковых и эндоскопических методов позволяет диагностировать форму бесплодия и определять тактику ведения пациента в течение нескольких дней обследования, тогда как раньше на это были нужны месяцы и даже годы. Таким образом, несомненно экономическая целесообразность применения именно современных высокоинформативных диагностических методик, несмотря на их высокую стоимость.

Долгие годы бесплодие считали чисто женской проблемой, что во многом обусловило интенсивное изучение этого вопроса и успехи, достигнутые в области его диагностики и лечения. Вместе с тем правильнее рассматривать проблему в контексте бесплодного брака, выделяя женские, мужские и сочетанные факторы бесплодия. Известно, что доля женского и мужского факторов в структуре бесплодного брака приблизительно одинакова. Достижения репродуктивных технологий позволили внедрить в клиническую практику метод ИКСИ — инъекцию сперматозоидов в цитоплазму овоцитов. При помощи этого метода возможно решение проблемы отцовства даже при самых тяжелых формах мужского бесплодия.

В настоящее время уже целое поколение детей, рожденных с помощью репродуктивных методов, достигло детородного возраста. Вопросы, касающиеся

состояния репродуктивного здоровья этого контингента и здоровья уже третьего поколения, т.е. рожденных ими детей, крайне актуальны.

Бесспорно, что болезнь лучше предупредить, чем лечить. В свете этого, отмечая несомненные успехи в области восстановления репродуктивной функции и лечения бесплодия, все-таки приоритетными задачами следует считать комплексные медико-социальные мероприятия, направленные на сохранение репродуктивного здоровья населения. Это регуляция репродуктивного поведения, предупреждение нежелательной беременности, сокращение количества абортов, профилактика полового инфицирования. Реализация этих мероприятий будет способствовать рождению здоровых детей естественным путем и снижению роли репродуктивных технологий в воспроизведении потомства.

Дальнейшие достижения в вопросах восстановления и сохранения репродуктивной функции человека, видимо, будут развиваться в трех основных направлениях.

- Фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне, позволяющие выявить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза, овуляции, сперматогенеза, оплодотворения и имплантации яйцеклетки, патологического течения беременности. Знание вышеуказанных механизмов обусловит эффективное проведение профилактических и лечебных мероприятий в восстановлении и сохранении репродуктивной функции у женщин и мужчин.
- Дальнейшая разработка новых медицинских технологий: методов вспомогательной репродукции, новых препаратов и схем стимуляции овуляции, модификаций эндоскопических операций, внедрение в акушерско-гинекологическую и андрологическую практику экстракорпоральных методов — плазмафереза, плазмофильтрации, иммуносорбции, методов фотомодификации крови, которые будут осуществляться как на базе фундаментальных биологических исследований в области репродукции, так и на основе развития медицинской техники.
- Совершенствование методов организации лечебного процесса. Только хорошая организация позволит действительно внедрить в практическое здравоохранение новые медицинские технологии, разработанные на основе фундаментальных результатов исследований.

Состояние репродуктивного здоровья населения — предмет интереса не только медицинской практики, но и мировой общественности. Репродуктивное здоровье выделяется своей общественно-политической значимостью, так как оно напрямую связано со здоровьем детей, а следовательно, — с будущим государства и нации.

## **Вопросы интеграции по проблеме бесплодия у мужчин**

Бесплодие у мужчин возникает в результате многочисленных патологических процессов в организме, которые вызывают дистрофические изменения

в семенных канальцах и межтубочной ткани яичек, приводя к развитию патозооспермии и гипогонадизму. Нарушение репродуктивной функции мужчин обусловлено увеличением частоты заболеваний половых органов, ростом аномалий развития, влиянием вредных факторов внешней среды, аллергизацией населения, бесконтрольным, а подчас и противопоказанным применением лекарственных препаратов и другими факторами.

Мужское бесплодие — достаточно распространенное явление, которое в настоящее время приобретает социальное значение, так как отмечена тенденция к росту удельного веса мужского фактора в бесплодном браке. В течение последних 20 лет он вырос с 30 до 50% и продолжает расти, поэтому исследование репродуктивной функции мужчин в настоящее время — актуальная задача.

Нарушение фертильности приводит к росту бесплодных браков и ухудшению демографических показателей. Анализ структуры мужского бесплодия показал, что основными причинами являются инфекции гениталий (22,1%), варикоцеле (14,9%) и идиопатическая олиго-, астено-, тератозооспермия (22,8%). Другие факторы (обструктивная азооспермия, генетические, ятрогенные) составляют 1,9–2,8%. Сочетание двух и более факторов выявлено в 31,7% наблюдений.

В настоящее время отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи пациентам с диагнозом «мужское бесплодие», не разработаны алгоритмы ведения бесплодных супружеских пар. Полиэтиологичность мужского бесплодия, сложность его развития, функциональная взаимосвязь мужских гонад со всеми системами и органами создают большие трудности в разработке адекватных методов диагностики и лечения в рамках компетенции одной специальности. Решение этой актуальной проблемы возможно лишь с позиций междисциплинарного подхода с участием в процессе обследования и лечения семейной пары в рамках одного специализированного медицинского учреждения.

До настоящего времени обследование и лечение женщин и мужчин в государственных учреждениях здравоохранения проводят отдельно. Как правило, врач-гинеколог женской консультации получает информацию о репродуктивном здоровье полового партнера своей пациентки заочно, на основании заключения уролога городской поликлиники. Отсутствие тесного контакта специалистов приводит в большинстве случаев к неудовлетворительному результату лечения. Мужчины, в отличие от женщин, не имеют возможности получить квалифицированную и специализированную медицинскую помощь в связи с отсутствием мужских консультаций.

В городских поликлиниках врач-уролог первичного амбулаторного звена практически не имеет возможности оказывать медицинскую помощь бесплодным пациентам. Отсутствие подготовки соответствующих специалистов, преемственного междисциплинарного подхода, лабораторно-диагностической базы, лимит рабочего времени на пациента с бесплодием приводят к оттоку пациентов из государственных городских поликлиник в частные клиники.

Решение проблемы бесплодного брака возможно при условии создания государственных центров «Брак и семья» в крупных городах Российской Федерации (более 1 млн жителей), предназначенных оказывать доступную квалифицированную и специализированную медицинскую помощь городским пациентам с диагнозом «бесплодие», а также по направлению районных поликлиник.

Наличие подготовленных специалистов-репродуктологов (урологов, гинекологов-эндокринологов, генетиков), а также соответствующей лабораторно-диагностической базы позволит добиться успеха в решении этой демографической проблемы.

Приоритетное направление в эпоху нанотехнологий — создание персонализированной медицины. Это означает, что дальнейшее развитие репродуктивной андрологии возможно лишь посредством альянса урологии, молекулярной генетики, биохимии и фармакологии.

Важный вопрос — профилактика мужского бесплодия. Она заключается в раннем выявлении аномалий развития половой сферы, лечении и предупреждении заболеваний, отрицательно влияющих на репродуктивную функцию. Необходимы тщательная антенатальная охрана плода, диспансеризация и последующее плановое лечение новорожденных с аномалиями развития половых органов (таких как крипторхизм, гипоспадия и др.), а также предупреждение инфекционных заболеваний у детей. В период полового созревания показано оперативное лечение таких заболеваний, как паховая грыжа, гидроцеле, варикоцеле.

В настоящее время актуальна санитарно-просветительная работа среди подростков о факторах, приводящих к инфертильности. В зрелом возрасте особое внимание следует уделять диспансерному наблюдению за мужчинами с вредными условиями труда, терапии воспалительных заболеваний половых органов, в том числе на фоне инфекций, передающихся половым путем, и рекомендациям по половой жизни. Супружеским парам следует рассказывать, когда зачатие наиболее вероятно, как установить момент овуляции (по изменению базальной температуры или уровню ЛГ в моче, который повышается менее чем за 24 ч до овуляции) и какие вещества снижают фертильность.

На сегодняшний день вопросы ранней качественной диагностики, комплексного лечения и профилактики заболеваний мужских половых органов стали актуальной медицинской задачей. Современное развитие науки и техники, обозначенное как «эпоха нанотехнологий», формирует основу для смены парадигмы, что является важным этапом на пути к решению проблемы бесплодного брака.

## Список литературы

- Артифексов С.Б., Артифексова А.А., Потемкина Т.О. Варикоцеле и инфертильность // Проблемы репродукции. — 2001. — № 6. — С. 57–61.
- Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. — М.: Литтера, 2006.
- Александрова Л.Н. Репродуктивная функция мужчин при варикоцеле: роль иммунного фактора: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2012.
- Божедомов В.А., Гузов И.И., Теодорович О.В. Иммунологические причины бездетного брака // Проблемы репродукции. — 2004. — № 6. — С. 57–61.
- Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В. Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой // Проблемы репродукции. — 2003. — № 6. — С. 49–51.
- Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Курило Л.Ф., Шулейко Л.В. Электронно-микроскопическое изучение сперматозоидов и его роль в диагностике мужского бесплодия // Проблемы репродукции. — 2000. — № 6. — С. 62–69.
- Гоголевская И.К., Гоголевский П.А. Y-хромосома и мужское бесплодие // Проблемы репродукции. — 1999. — № 5. — С. 26–33.
- Здановский В.М., Гоголевская И.К., Гоголевский П.А. и др. Тестирование микроделеций на Y-хромосоме у пациентов с различными нарушениями сперматогенеза // Проблемы репродукции. — 2006. — № 6. — С. 56–58.
- Калашникова Е.А. Антигены сперматозоидов и антиспермальные антитела, ассоциированные с бесплодием // Проблемы репродукции. — 2004. — № 4. — С. 55–58.
- Пенжоян Г.А., Маркова Л.М., Гришанов Н.В. Значение этиологических факторов нарушений репродуктивной системы мужчин в лечении мужского бесплодия // Проблемы репродукции. — 2000. — № 6. — С. 60–61.
- Петрищев В.С., Щелочков А.М. Оценка морфологии сперматозоидов согласно строгим критериям // Проблемы репродукции. — 2002. — № 3. — С. 87–90.
- Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. — М.: Эксмо, 2009.
- Торопцева М.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе различных форм мужского бесплодия: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.
- Belker A.M., Steinbock G.S. Transrectal prostate ultrasonography as a diagnostic and therapeutic aid for ejaculatory duct obstruction // J. Urol. — 1990. — Vol. 144. — P. 356.
- Bhasin S., Mallidis C., Ma K. The genetic basis of infertility in men // Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. 363–388.
- Chehval M.J., Purcell M.H. Varicocelectomy: Incidence of external spermatic vein involvement in the clinical varicocele // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 39. — P. 573.
- Dohle G.R., Weidner W., Jungwirth A. et al. For European Association of Urology. Guidelines on male infertility. — 2004.
- Gilbaugh J.G., Lipshultz L.I. Nonsurgical treatment of male infertility. An update // Urol. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 21. — Suppl. 3. — P. 531.
- Infertility in the Male, 3rd Edition / Edited by L.I. Lipshultz, S.S. Howards. — St. Louis: Mosby/Year Book, 1997.
- Lemach G.E., Uzzo R.G., Schlegel P.N., Goldstein M. Microsurgical repair of the adolescent varicocele // J. Urol. — 1998. — Vol. 160. — Suppl. 1. — P. 179–181.
- Niederberger C.S., Lamb D.J., Glinz M. et al. Tests of sperm function for evaluation of the male: Penetrak and Tru-Trax // Fertil. Steril. — 1993. — Vol. 60. — P. 319–323.
- Strohmer H., Boldizsar A, Plöckinger B et al. Agricultural work and male infertility // Am. J. Ind. Med. — 1993. — Vol. 24. — P. 587–592.

## Список лекарственных средств

Bulkamid*	Бусерелин
G-Vax	Вазапостан*
MDV3100	Варденафил
Prostvac	Варфарин
Provenge	Везикар*
Sipuleucel-T	Венлафаксин
Tricom	Верапамил
Абактал*	Виагра*
Абареликс <sup>1)</sup>	Вильпрафен солиутаб*
Абергин*	Винбластин
Абиратерона ацетат	Винорелбин
Авастин*	Витамин Е
Авелокс*	Виферон*
Адипозин*	Вобэнзим*
Адиуретрин <sup>1)</sup>	Вотриент*
Азтреонам	Гвайфенезин
Акситиниб	Гексэстрол
Актовегин*	Гентамицин
Алевал*	Гиалуроновая кислота
Алендроновая кислота	Гидрокортизон
Аллопуринол	Глицерол
Алоэ древовидного листа	Глутаминовая кислота
Алпростадил	Гозерелин
Алфузозин	Гонадотропин хорионический
Амикацин	Гутрон*
Аминофиллин	Дазатиниб
Амитриптилин	Дальфаз ретард*
Аммония хлорид	Дегареликс
Амоксиклав*	Дезопимон*
Амоксициллин + клавулановая кислота	Дексаметазон
Ампициллин	Деносуаб
Амфепрамон	Десмопрессин
Андрактим <sup>1)</sup>	Детрузитол*
Анриол ТК*	Джозамицин
Андрогель*	Диклофенак
Апилак*	Дипиридамол
Аргинин	Диэтилстилбэстрол
Артезин*	Доксазозин
Асентра*	Доксициклин
Аскорбиновая кислота	Доксорубин
Атразентан <sup>1)</sup>	Достинекс*
Атропин	Доцетаксел
Аугментин*	Дриптан*
Афала*	Дротаверин
Афинитор*	Дулоксетин
Афлиберсепт <sup>1)</sup>	Дутастерид
Ацетилсалициловая кислота	Зидена*
Бевацизумаб	Зоксон*
Бикалутамид	Золендроновая кислота
Бисептол*	Ибупрофен
Блемарен*	Имипенем + циластатин
Ботулинический нейротоксин типа А	Имипрамин
Бромокриптин	Имунал*
Бромокриптин [альфа, бета]	Имуноглобулин человека нормальный
Бромэргон*	Импаз*

Индигокармин	Натрия хлорид
Индинавир	Натрия цитрат
Индометацин	Нейромидин*
Инозин	Нексавар*
Интерлейкин-2	Неовир*
Интерферон альфа	Неостигмина метилсульфат
Ипидакрин	Нилутамид <sup>1)</sup>
Кабазитаксел	Нитроксалин
Каберголин	Нитрофурантоин
Кавержект*	Нифедипин
Калимин-60Н*	Нолицин*
Калия натрия гидроцитрат	Норпролак*
Кальцитриол	Норфлоксацин
Камирен*	Облимерсен <sup>1)</sup>
Канефрон*	Овестин*
Капсаицин*	Оксибутинин
Каптоприл	Октагам*
Карбоплатин	Омник окас*
Кардура*	Омник*
Карсил*	Орнидазол
Кетоконазол	Офлоксацин
Клодроновая кислота	Пазопаниб
Кломипрамин	Паклитаксел
Кломифен	Паксил*
Клонидин	Памидроновая кислота
Клостилбегид*	Папаверин
Корнам*	Парацетамол
Ко-тримоксазол [сульфаметаксазол +	Парлодел*
триметоприм]	Пароксетин
Кофеин	Пеницилламин
Левитра*	Пентоксифиллин
Левокарнитин	Пергонал*
Левифлоксацин	Пермиксон*
Лейпрорелин	Пефлоксацин
Леспенефрил <sup>1)</sup>	Пиперациллин + тазобактам
ЛИВ-52*	Пиридоксин
Лидокаин	Пиридоستيрина бромид
Лизат бактерий [Escherichia coli]	Пирогенал*
Лоперамид	Плазмол*
Лютрелеф*	Платифиллин
Магния гидроксид	Плизил*
Магния оксид	Полиэстрадиола фосфат
Магния цитрат	Прегнил*
Маточное молочко	Преднизолон
Мегэстрол	Прилокаин
Медросипрогестерон	Проантоцианидин А + аскорбиновая
Меропенем	кислота
Метилэтилпиридинол	Провирон*
Метионин	Прозак*
Метродин ВЧ*	Простамол уно*
Метродин*	Простаплант*
Минирин*	Простаты экстракт
Мирабегрон <sup>1)</sup>	Профлузак*
Митоксантрон	Пурегон*
Моксифлоксацин	Расторопши пятнистой плодов экстракт
Монура <sup>1)</sup>	Резинифератоксин <sup>1)</sup>
Монурель превизи <sup>1)</sup>	Рексетин*
Наропин*	



Рибоксин*	Фенобарбитал
Ропивакаин	Фентоламин
Сампрост*	Финастерид
Сатраплатин <sup>1)</sup>	Флексид*
Серената*	Фитолизин*
Серлифт*	Флогэнзим*
Сертралин	Флорацид*
Сетегис*	Флувал*
Сиалис*	Флуоксетин
Силденафил	Флутамид
Симбалта*	Фокусин*
Солифенацин	Фолиевая кислота
Соматропин	Фосфолипиды
Сонизин*	Фосфомицин
Сорафениб	Фурагин*
Спазмекс*	Фурадонин*
Спеман*	Фуросемид
Спиринолактон	Химколин*
Стимулотон*	Хинаголид
Сульфаметоксазол	Хлормадинон
Сунитиниб	Хорагон*
Сурамин <sup>1)</sup>	Хумегон*
Сустанон-250*	Цедек*
Сутент*	Чернилтон*
Таваник*	Цефаклор
Тадалафил	Цефалексин
Талидомид <sup>1)</sup>	Цефепим
Тамоксифен	Цефиксим
Тамсулозин	Цефорал солиутаб*
Тамсулон-фс*	Цефтазидим
Таниз-к <sup>1)</sup>	Цефтибутен
Темсиролимус	Цефтриаксон
Теразозин	Циклофосфамид
Тестолактон <sup>1)</sup>	Циметидин <sup>1)</sup>
Тестостерон	Ципринол*
Тестостерона энантат*	Ципробай*
Тестостерон-пропионат*	Ципротерон
Тетрациклин	Ципрофлоксацин
Тиамазол	Цисплатин
Тиберал*	Цистон*
Тиреоидин	Эверолимус
Толтеродин	Эдекс*
Торизел*	Эксисулинд <sup>1)</sup>
Торин*	Эмла*
Тразодон	Эмоксипин*
Трамадол	Эпирубицин
Триамтерен	Эритромицин
Триметоприм	Эртапенем
Трипторелин	Эссенциале форте Н*
Триттико*	Эстрамустин
Троксевазин*	Эстриол
Троксерутин	Этанол
Троспия хлорид	Этидроновая кислота
Тулозин*	Эгопозид
Уденафил	Эулексин <sup>1)</sup>
Уралит-У*	Эуфиллин*
Уро-Ваксом*	Эфедрин
Фезотеродин <sup>1)</sup>	Юнидокс солиутаб*

# **Интегративная урология**

Руководство для врачей

под редакцией

члена-корреспондента РАМН П.В. Глыбочко,

члена-корреспондента РАМН Ю.Г. Аляева

ООО «Медфорум-Альфа»

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

тел. (495) 234 07 34, [www.webmed.ru](http://www.webmed.ru)

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 27 п.л.

Подписано в печать 30.09.13. Формат 60×90/16

Тираж 4000 экз. Заказ №1290

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1»

428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15

Тел.: 8(8352)28-77-98, 57-01-87

Сайт.: [www.volga-print.ru](http://www.volga-print.ru)

ISBN 978-5-91891-312-3



### **Глыбочко Петр Витальевич**

Член-корреспондент РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
ректор ГБОУ ВПО «Первый Московский  
государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова»



### **Аляев Юрий Геннадьевич**

Член-корреспондент РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
председатель РОУ, директор клиники урологии  
и заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО  
«Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова»,  
заслуженный деятель науки РФ

