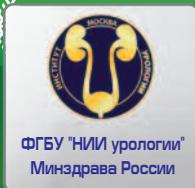




## Актуальные темы:

1. Фертильность и онкологические заболевания у мужчин
2. Новый тренд – персональная медицина
3. НОКТУРИЯ:  
все ли мы о ней знаем?
4. Какой интернет нужен урологам и их пациентам?





**Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!**

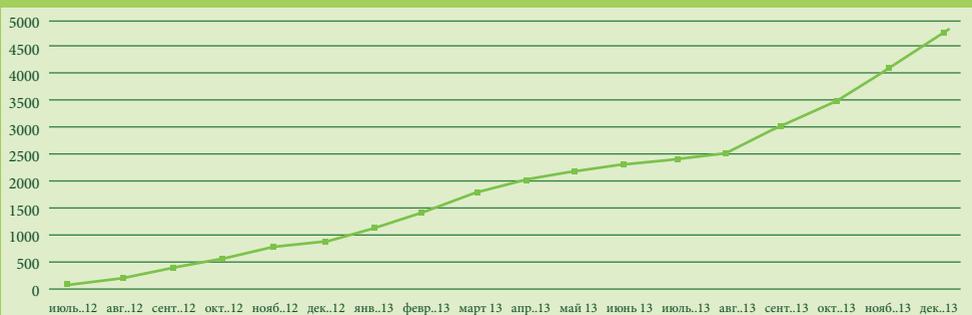


- »» Тема номера: Фертильность и онкологические заболевания у мужчин..... 2
- »» 107й Французский урологический Конгресс (отчет)..... 10
- »» НОКТУРИЯ: все ли мы о ней знаем?..... 14
- »» Новый тренд – персональная медицина..... 36
- »» Какой интернет нужен урологам и их пациентам?..... 44
- »» Профессия врача как фактор риска..... 50

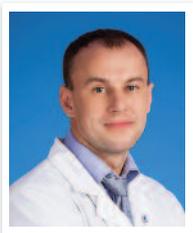
## Подписка на «Дайджест урологии» по месяцам



## Рост количества подписчиков «Дайджеста урологии»



## Фертильность и онкологические заболевания у мужчин



**М.Н. Коршунов**  
К.м.н., ассистент  
кафедры клинической  
андрологии



**Д.А. Рошин**  
к.м.н., зав. отделом  
онкоурологии  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

*Невозможность – слово из словаря  
глупцов.  
Наполеон Бонапарт*

*В настоящее время злокачественными заболеваниями страдает все больше и больше людей молодого возраста. Несомненным прогрессом в области клинической онкологии вообще, и онкоурологии в частности, является увеличение выживаемости больных злокачественными новообразованиями. Именно этот факт является стимулом для развития технологий, сохраняющих фертильность и/или преодолевающих уже имеющееся бесплодие.*

**П**о данным исследований отечественных и мировых ученых, примерно 15% пациентов с впервые установленным диагнозом рака – моложе 55 лет, из них 26% моложе 20 лет. Критерии 5-летней выживаемости у онкологических больных мужского пола моложе 15 лет приближаются к 75%, а для тех же пациентов в возрасте 15-54 лет этот показатель равен 61%.

Сегодня оптимальным для пациента признается сохранение фертильности в

течение всего периода лечения онкологического заболевания. В рамках этой концепции обсуждаются следующие подходы и приемы:

1. Криоконсервация семенной жидкости
2. Защита половых желез путем надежного экранирования яичек при облучении органов таза
3. Подавление секции гипоталамо-гипофизарно-гонадалной оси с целью угнетения сперматогенеза на период активного лечения.

## Взгляд андролога-репродуктолога

*Сегодня почти каждый уролог на приеме видит пациентов, успешно излечившихся от онкологических заболеваний и желающих жить обычной человеческой жизнью, или пациентов, которых приходится информировать о наличии у них злокачественного заболевания половых органов.*

Урологи, андрологи и онкологи должны помнить об особенностях влияния онкологических заболеваний и методов их лечения на репродуктивную функцию мужчин – считает Максим Николаевич Коршунов – к.м.н., ассистент кафедры клинической андрологии РУДН, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, детский уролог-андролог, член Европейской ассоциации урологов.

*Как часто у мужчин, обследующихся по поводу бесплодия, встречаются онкологические заболевания?*

**М.Н. Коршунов.** В структуре мужского бесплодия онкологические заболевания встречаются нечасто. Так по данным мировых наблюдений герминогенные опухоли яичка встречаются примерно у 1% мужчин со сниженными параметрами спермы. Еще меньшую долю составляют такие серьезные опухолевые процессы, как лимфома, лейкомия

и саркома. В своей практике гораздо чаще мы имеем дело с фоновыми предопухолевыми заболеваниями яичек – крипторхизм, тестикулярный микролитиаз. И патоспермия в данных случаях, как правило, имеет выраженный характер.

*Нужно ли обследовать мужчин, обратившихся по поводу бесплодия, на рак яичка?*

**М.Н. Коршунов.** Нет необходимости обследовать всех мужчин с нарушениями сперматогенеза на предмет наличия опухоли яичка. Но, если при физикальном и ультразвуковом исследовании мы находим признаки, указывающие на возможный опухолевый процесс в яичках, безусловно, требуется выполнение стандартных диагностических процедур для исключения онкопатологии. Доктор должен проявить настороженность в случаях выявления двустороннего микролитиаза яичек в сочетании с бесплодием, атрофией яичек, крипторхизмом в анамнезе, а также при ранее верифицированном опухолевом процессе. Это мировые стандарты, которых мы должны придерживаться. В своей практике нам нередко приходится иметь дело с бесплодными мужчинами, которые были неоднократно обследованы и длительно лечились, но при этом, к сожалению, никто не удосужился выполнить им рутинное УЗИ ■

органов мошонки. Мы должны понимать, что данные, полученные при пальпации не всегда отражают истинное положение вещей. И, нередко, важную информацию дает именно неинвазивное ультразвуковое сканирование.

### **Нужна ли таким пациентам помощь психолога?**

**М.Н. Коршунов.** Это непростой вопрос. Очень многое зависит от психотипа пациента и его персональной оценки сложившейся ситуации. Конечно, если речь идет об органуносящей операции, и мы видим, что пациент, как говорится «на пределе», вполне законно и резонно будет предложить ему помощь психолога. Но не нужно забывать, что врач лечит словом, и в данной ситуации многое зависит от того, как уролог или андролог преподает информацию о заболевании и его прогнозе.

### **Известно, что даже до лечения онкозаболевания у некоторых мужчин уже имеется сниженное качество спермы. Что к этому приводит?**

**М.Н. Коршунов.** Здесь нужно понимать о каком онкозаболевании идет речь. Так, при выявлении опухоли яичек у мужчины, как правило, уже имеется снижение качества эякулята. И это связано с

дегенеративными изменениями герминогенного эпителия. У данных пациентов нередко выявляется гипогонадизм за счет поражения клеток Лейдига. К тому же, повторюсь, нередко, опухоль развивается на фоне крипторхизма и пр. патологических процессов, что в свою очередь уже вызывает дисгенезию гонад.

Безусловно, тяжелые онкологические заболевания, сопровождающиеся выраженной интоксикацией организма, кахексией, не могут не отразиться на репродуктивной функции мужчины. Герминативный эпителий очень чувствителен к действию эндотоксинов и экзогенным репротоксикантам. Это нужно обязательно учитывать при коррекции основного заболевания с целью сохранения возможности мужчины иметь генетическое потомство. Стресс также является важным фактором, но при таких патологиях, как правило, имеет второстепенное значение. На первое место выступает органическая патология.

### **Как можно в таких случаях сохранить фертильность мужчины?**

**М.Н. Коршунов.** В данных случаях криоконсервация спермы является общепринятым стандартом сохранения возможности мужчины иметь генетическое потомство. При выявлении опухолевого процесса у мужчины репродуктивного возраста (включая пубертатный период)

– будь то герминогенная опухоль или онкологическое заболевание крови, требующее проведение лучевой или химиотерапии, врач обязан предупредить больного о перспективе усугубления сперматогенеза вплоть до азооспермии и рекомендовать криоконсервацию эякулята. Так, орхидэктомия может привести к азооспермии, несмотря на наличие сперматозоидов до оперативного пособия.

К сожалению, пациенты не всегда прибегают к криоконсервации спермы. Это связано с дефицитом информации у больных об особенностях влияния заболевания и возможных побочных эффектах лечения на репродуктивную функцию.

**Есть ли надежда у мужчин, не прибегнувших к криоконсервации, стать отцами генетически родственных детей?**

**М.Н. Коршунов.** Шанс есть всегда. Мы должны понимать, что не выполнив предварительную криоконсервацию спермы, пациент, как минимум, может стать потенциальным кандидатом на хирургическую экстракцию сперматозоидов. Но даже вспомогательные репродуктивные технологии не всегда способны преодолеть тяжелые формы угнетения сперматогенеза – в ряде случаев приходится использовать донорскую сперму. В данном контексте приведу клинический пример.

В клинику ЭКО обратился пациент 28 лет с азооспермией. Из анамнеза в 24 года выявлен лимфогранулематоз 3 ст. Выполнено 3 курса лучевой и химиотерапии (высокие нагрузки) с положительным результатом и достижением стойкой ремиссии процесса. При обследовании – гипоплазия яичек, высокие уровни ФСГ и ЛГ, низкий ингибин В. Со слов молодого человека, до лечения объём яичек был значительно больше. Выполненная TESA при эмбриологическом исследовании верифицирует отсутствие сперматозоидов и пустые семенные канальцы. Безусловно, это не последний этап поиска половых клеток у этого больного, однако шансов немного. Как мы понимаем, можно было избежать данной ситуации путем криоконсервации спермы. Иногда это является единственным шансом иметь собственных детей, и в данном случае ответственность ложится исключительно на плечи врача. Информирован – значит вооружен!

### Выводы:

Способы сохранения фертильности методами ВРТ у онкологических пациентов мужского пола:

1. Криоконсервация спермы – криоконсервация эякулята перед началом лечения с последующим хранением в криобанке ■

2. Консервация сперматозоидов – получают при ретроградной эякуляции, после биопсии яичка

3. Криоконсервация ткани яичка – извитых семенных канальцев

4. Гормональная гонадопротекция – гормонотерапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона с целью торможения тестикулярной функции (для защиты сперматогенного эпителия от повреждающего действия химиотерапии и радиации). Этот метод не получил распространения в практической деятельности.

*Для справки:*

*Средняя стоимость криоконсервации спермы в Москве – 5000 рублей, хранение криоконсервированного биоматериала в течение 1 месяца – 1000 рублей, а хранение криоконсервированного биоматериала в отдельном криохранилище в течение 1 месяца – 4 000 рублей.*

### Взгляд онколога

*Традиционно усилия онкологов сосредоточены на сохранении жизни пациента, перед этой задачей все остальные отходят на второй план. Но когда она решена, больной выздоровел, первостепенное значение приобретают для него иные проблемы. Для пациентов молодого возраста одной из важнейших задач становится восстановление репродуктивной функции, как правило, нарушенной*

*вследствие заболевания как такового или в результате лечения.*

Однако сегодня существуют способы сохранения фертильности это группы пациентов, считает **Дмитрий Александрович Роцин** – к.м.н., заведующий отделом онкоурологии ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России.

*Какие виды онкологических заболеваний в настоящее время ассоциируются со снижением фертильности с точки зрения врача и пациента?*

**Д.А. Роцин.** С позиции обывателя, любое заболевание, касающееся половой сферы, ассоциативно связано с определенным “непорядком” в сфере мужского здоровья, в том числе и способности к воспроизводству потомства. В первую очередь это касается опухолей яичка и предстательной железы. Отчасти взгляд верный. Вместе с тем, специальное лечение любой онкологической патологии, зачастую обладая системным действием, так или иначе способно вызывать полиорганные побочные эффекты, распространяющиеся в том числе и мужскую репродуктивную систему. Если же говорить о бесплодии, как предрасполагающем факторе возникновения злокачественных новообразований, то для рака предстательной железы, на сегодняшний день, такая связь не очевидна. Известно только то, что в группе мужчин,

страдающих бесплодием, агрессивные морфологические формы РПЖ встречаются в 2,6 раза чаще. Говоря об опухолях яичка, стоит иметь в виду, что многие пациенты, на момент дебюта онкологического заболевания, уже подвержены множественным атрофогенным факторам (крипторхизм, химические агенты, первичная атрофия яичка, последствия инфекционных заболеваний, воспалительные посттравматические изменения). Сочетание инфертильности и наличие злокачественной опухоли – это довольно распространенная клиническая ситуация, когда изначально неясно, что первично: курица или яйцо? Взаимосвязь этих явлений косвенно научно и статистически доказана, однако не ясно, являются ли эти заболевания следствием одних и тех же патологических процессов либо наличие одной патологии индуцирует развитие второго заболевания.

### ***Как онкологическая заболеваемость влияет на снижение фертильности в популяции?***

**Д.А. Рошин.** На сегодняшний день лечение герминогенных опухолей яичка и некоторых форм лимфо-пролиферативных заболеваний является наглядным примером успеха современной онкологии. Однако, высокие показатели выживаемости могут быть достигнуты только путем

стандартизированного системного комплексного или комбинированного лечения. Под видами воздействия подразумевается системная лекарственная терапия, лучевое и хирургическое лечение. Исходя из возрастного контингента впервые заболевших, можно утверждать, что большая часть пациентов, достигших длительной ремиссии и полного эффекта от лечения, является социально активной и находится в детородном возрасте, парадоксально не будучи способной к воспроизведению.

### ***Влияет ли системная противоопухолевая терапия на фертильность?***

**Д.А. Рошин.** Лучевое воздействие в процессе ДЛТ негативно влияет на паренхиму яичек, тормозя сперматогенез за счет замедления процессов пролиферации, разрушения сперматогоний. Известно, что даже доза, равная 0,1-0,2 Гр может повредить клеточные элементы паренхимы яичка, вести к олигоспермии и азооспермии. При дозе более 20 Гр нарушается эндокринная функция клеток Лейдига. Проведение стереотактической лучевой терапии на область головного мозга может также быть губительным для гормон-продуцирующей ткани, что также нарушит гормональный гомеостаз, и, следовательно, сперматогенез и фертильность.

Говоря о фармакотерапии, прежде всего, стоит упомянуть препараты пла-

тины и блеомицин, которые входят в стандартные схемы лечения опухолей яичка и обладают спермато-токсическим действием. Значительной токсичностью обладают такие вещества как циклофосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, прокарбазин и др.

Безусловно, при сочетании лучевого воздействия и системной фармакотерапии цитотоксический эффект на семенной эпителий, а также забрюшинные нервные стволы, потенцируется, что превращает инфертильность в поли-патогенетическую проблему.

Хирургическое лечение не имеет системного значения, а чаще всего преследует цель локального контроля над опухолевым процессом в виде радикального вмешательства при определяемой опухоли либо профилактический характер, как например, в случае забрюшинной лимфаденомии при опухолях яичка группы плохого и умеренного прогноза. Не смотря на то, что в последние годы хирургическая техника модифицируется с тенденцией к нервосбережению, процент ретроградной эякуляции в группе оперированных пациентов по-прежнему значим, а следовательно велик процент пациентов, не способных к нормальной копулятивной функции.

### ***Возможно ли снизить токсичность***

*Только у 20–50 % мужчин, перенесших комбинированное лечение, включающее лучевую терапию по поводу рака, показатели сперматогенеза через 2–3 года восстанавливаются до пределов, достаточных для зачатия. У остальной части пациентов развивается бесплодие.*

### ***без ущерба эффективности лечения?***

**Д.А. Роцин.** Безусловно, возможно. Снижение токсичности фармакотерапии, а также хирургических осложнений и побочных эффектов, связанных не с мастерством хирурга, а с идеологией и объемом выполняемой операции, должно осуществляться не за счет редукации дозы препаратов или объема оперативного вмешательства, а благодаря более тщательной и точной стратификации пациентов на группы прогноза. Различная степень риска прогрессии, определяемая на основании современных клинико-лабораторных инструментов, должна помочь избежать перелечивания, а следовательно избавить ряд пациентов от побочных эффектов проводимой терапии, сохранив им фертильность.

Таким образом, в настоящее время появилась возможность сохранить репродуктивный потенциал онкологических больных. Такое объединение двух разных по направлению медицинских областей онкологии и репродуктивной медицины в ближайшее время сформирует новое направление — онкофертильность. Это будут специалисты-онкологи-онкоурологи, которые будут определять тактику сохранения фертильности при онкологических заболеваниях. ■



URO+

ПОИСК

Первое мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



- УДОБСТВО
- БЫСТРОТА  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



на платформе:  
Mac OS, Android



## 107й Французский урологический Конгресс (отчет)



**Д. А. Бетрединова**  
М.н.с. инновационного отдела  
ФГБУ «НИИ урологии»  
Минздрава России

*107-ой Французский урологический конгресс, организованный Французской Ассоциацией Урологов, прошел в Париже с 20 по 23 ноября во Дворце Конгрессов.*



**Ф**ранцузская Ассоциация урологов (ФАУ) – это общественная организация, которая насчитывает 1146 членов, из которых 111 ассоциативных, 53 старших и 41 почетный член (данные 2013 года).

Ассоциация управляется Административным Советом, состоящим из 24 членов, которые избираются всеобщим

голосованием членов Ассоциации на 3 года, а они уже в свою очередь выберут президиум из 5 урологов, один из которых становится Президентом Французской Ассоциации Урологов.

Совет имеет право принимать все решения, касающиеся целей Ассоциации и отчитывается перед всеми ее членами один раз в год во время общего

собрания. Также в составе Ассоциации есть Комитеты по всем субспециальностям урологии, как-то: онкоурологии, андрологии, урогинекологии и т.д. Кроме того есть комитеты по этике, по организации конгресса и по другим неклиническим вопросам.

Руководитель комитета выбирается Административным Советом и остается на своем посту три года.

Французская Ассоциация урологов имеет очень высокий организационный уровень, что неудивительно, так как основана она была более 100 лет назад и является во Франции единственной общественной организацией, объединяющей урологов. Более подробно об истории, работе и перспективах Французской Ассоциации Урологов будет рассказано в интервью, которые в течение конгресса дали вице-президент Christian Castagnola, глава комитета по связям Georges Kouri, экс-президент François Richard, вице-президент Французской Ассоциации Учащихся в урологии Thomas Bessede.

Возвращаясь же к конгрессу следует отметить, что это научно-медицинское мероприятие носит международный характер, так как каждый год Французская Ассоциация Урологов приглашает к себе иностранное национальное урологическое общество, в этом году такими приглашенными обществами стали Ал-

жирская Ассоциация Частнопрактикующих урологов (l'Association Algérienne des Urologues Privés) и Алжирское общество хирургов-урологов (Société Algérienne de Chirurgie Urologiqu). Также активное участие в конгрессе принимают канадские и бельгийские урологи, которых объединяет французский язык, тем самым конгресс поддерживает тесные отношения среди урологов-франкофонов.

Французский урологический конгресс – это, прежде всего, встреча урологов, основное целью которой является продолжение своего урологического образования, но интересно, что в рамках конгресса были предусмотрены встречи и доклады также и для секретарей, медицинских сестер и физиотерапевтов для улучшения профессионального сотрудничества.

С этой же целью развития профессионального сотрудничества был организован круглый стол для журналистов, участие в котором приняли Guy Vallancien (Париж), Philippe Grise (Руан), а также вице-президент французской Ассоциации медицинских сестер в урологии Jean-Pierre Bastié (Тулуза). Этот круглый стол открыл серию таких мероприятий, которые впервые проводились в этом году во время перерывов между научными сессиями. Целью их стали обмен опытом и развитие сотрудничества ■



для улучшения оказания медицинской помощи. Во время этих круглых столов обсуждали такие темы, как:

- роль уролога в охране мужского здоровья;
- реализация мер по борьбе с онкологическими заболеваниями;
- место роботической хирургии в урологии;
- выбор метода оперативного лечения ДГПЖ (классическая ТУР, гольмиевый лазер или Greenlight®);
- ранняя диагностика рака простаты.

Ключевыми темами конгресса, по которым были опубликованы отдельные отчеты, стали:

- отчет конгресса о лекарственной терапии в урологии, представленный профессорами Franck Bruyère (Тур), Cyrille Bastide (Марсель), Laurent Guy (Клермон-Ферран) и Gilles Karsenty

(Марсель). В этом докладе авторы особое внимание уделили тому, что урологи не должны, назначая медикаментозную терапию, основываться только на данных Национального Агентства Лекарственных средств (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) или Министерства здравоохранения, и призвали активно изучать иностранную литературу, использовать новые препараты, при этом при назначении лекарственной терапии учитывать уровень образования пациентов и активно обсуждать с ними возможные побочные эффекты и осложнения, т.е. стимулировать пациента принимать активное участие в процессе лечения;

- лечение престарелых пациентов с урологическими заболеваниями в свете более тесного сотрудничества с Французским Геронтологическим Обществом;

- новые рекомендации Французской Ассоциацией Урологов по амбулаторным оперативным вмешательствам в урологии, разработанным с целью улучшения оказания амбулаторной урологической помощи и оптимизации финансовых затрат;

- охрана мужского здоровья, в частности у мужчин старше 50 лет с упором на выявление таких заболеваний как сердечно-сосудистые, депрессия, вредные привычки, синдром апноэ и т.д., которые требуют вмешательства специалистов других областей медицины.

Другими темами, которые вызвали большой интерес на конгрессе стали:

- французо-алжирское сотрудничество в аспекте лечения онкоурологических заболеваний и туберкулеза мочеполовой системы;

- варианты лечения при неэффективности лучевой терапии при раке простаты;

- особенности течения и лечения мочекаменной болезни у детей;

- робот-ассистированная хирургия,

аргументы «за» и «против», и размышления об оптимизации безопасности пациентов;

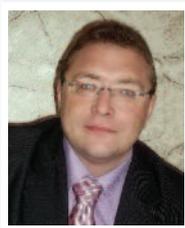
- разработка и утверждение в Этическом комитете норм и положений, которые бы позволили проводить трансляции операций, т.н. «живую хирургию», для образовательных целей.

По основным темам Конгресса были подготовлены не только презентации, но и текстовые версии докладов, которые были позднее опубликованы на сайте Французской ассоциации урологов, так же как и аудио- и видеозаписи с выступлений, так что члены ассоциации могут вернуться к заинтересовавшим их темам и просмотреть их еще раз.

Организацией конгресса занимаются практически год, руководит процессом один из членов ассоциации, которого выбирают президентом конгресса. В этом году конгресс организовывали Alain Haertig (Париж) и вице-президент Philippe Grise (Руан), а также 15 членов комитета по организации конгресса. ■



## НОКТУРИЯ: все ли мы о ней знаем?



И.А. Тюзииков  
К.м.н., профессор РАЕ,  
Ярославль

*СИМПТОМЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (СНМП) – это собирательный термин, объединяющий совокупность клинических симптомов нарушения функции мочевого пузыря (его функции наполнения, удержания и опорожнения), возникающих как на фоне первичных патологических изменений (заболеваний) мочевого пузыря, предстательной железы и уретры, так и в результате вторичных нарушений иннервации, кровоснабжения и метаболизма пузырно-простатически-уретрального комплекса и почек системного характера.*



Урологические заболевания, протекающие с СНМП, занимают не менее 35% в структуре патологии мочеполовой системы у мужчин (Аляев Ю.Г., Аполихин О.И., 2006; Лопаткин Н.А., 2009). Частота СНМП варьирует в разных странах, но везде имеется четкая зависимость частоты и выраженности СНМП/ноктурии от возраста больных независимо от пола. Увеличение продолжительности жизни и старение мужского населения приводит к росту количества

пациентов с СНМП, при этом часто ассоциированных с эректильной дисфункцией (Калиниченко С. Ю., 2006; Верткин А.Л. и соавт., 2006). Так, по результатам проведенного в 2008 году Дагестанского исследования, основанного на опросе 780 мужчин в возрасте 30-82 лет, в России каждый пятый мужчина отмечает расстройства мочеиспускания, каждый третий имеет нарушения эрекции и каждый восьмой-девятый отмечает оба расстройства одновременно (Коган М.И., 2008). Аналогичные результаты анкетирования в Кельне 5000 мужчин в возрасте 30-80 лет выявили, что сочетание ЭД и СНМП имело место у 72,2% опрошенных и только у 27,7% мужчин СНМП не сопровождалась нарушениями половой функции (Braun, M.H., 2003).

Наиболее частой причиной СНМП у мужчин традиционно считают доброка-

чественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) (Аляев Ю.Г., 2007; Лопаткин Н.А., 2009). Средняя частота обращаемости мужчин к урологу по поводу ДГПЖ составляет 137 человек на 100 000 мужского населения (Лопаткин Н.А., 2009). В течение последних 5 лет величина прироста частоты заболеваний органов мочеполовой системы в России превысила таковую при сердечно-сосудистой патологии, а ДГПЖ стала самым распространенным урологическим заболеванием мужчин, которое, как и эректильная дисфункция, стремительно «молодеет». Согласно общепринятой точке зрения, ДГПЖ является классическим примером возраст-ассоциированной, хронической и прогрессирующей патологии у мужчин (EAU, 2013). У значительной части больных ДГПЖ в течение многих лет вплоть до первого эпизода острой задержки мочеиспускания или выявления хронической почечной недостаточности протекает без тяжелых симптомов или вовсе бессимптомно.

Эпидемиологические исследования показывают, что даже у больных со значительным увеличением предстательной железы клинические симптомы долгое время могут не развиваться, так как прямых корреляций между размерами простаты и СНМП не выявлено (Аляев Ю.Г., 2006; Лопаткин Н.А., 2009; Родоман В.Е., 2009). Эти и ряд других факторов

обуславливают проблемы ранней диагностики ДГПЖ в России. Прежде всего, к ним можно отнести: любовь к самолечению, причем, самолечению по агрессивной рекламе на телевидении, радио и СМИ непроверенных лекарственных средств; нежелание обращаться или недоверие к врачу; расценивание СНМП как закономерное проявление старости; убежденность, что эти проявления заболевания современная медицина лечить не может. Итог диагностики ДГПЖ в России плачевен: многие больные доводят себя до операционного стола в связи с возникновением осложнений заболевания, чему нередко способствуют и врачи, отказывая больным в терапии любых СНМП/ДГПЖ, мотивируя отказ лишь их «мягкой» выраженностью. Таким образом, диагностика ДГПЖ в России поздняя, что не может рассматриваться позитивным моментом профилактической медицины XXI века (Верткин А.Л. и соавт., 2009; Тюзиков И.А., 2012). Вместе с тем, рассматривать сложности ранней диагностики ДГПЖ только как российскую особенность было бы неправильно. Проведенное в Италии исследование, включавшее 18540 мужчин (средний возраст – 66 лет) с СНМП, показало, что средний бал по шкале мочеиспускания IPSS-QL у них не превышал 14 баллов, и это позволило в 87% случаев квалифицировать больных как не имеющих клинически значимых ■

симптомов! (Marberger M., 2004). Основной причиной нежелания обращаться к врачу у 70% больных было мнение, что указанные урологические нарушения являются следствием старения, а у 48% – страх перед возможной операцией. При этом 86% больных нуждались в лечении (84% – в консервативном), а 34% из них были направлены к урологу с первичного приема врача общей практики (Marberger M., 2004). Таким образом, испытывающие урологические расстройства амбулаторные пациенты часто не предъявляют жалоб на приеме у врача общей практики, что создает серьезное препятствие к своевременной диагностике и лечению СНМП/ДГПЖ (Верткин А.Л., 2009). Еще одной причиной несвоевременной диагностики ДГПЖ является факт, что пожилые мужчины часто совершенно неадекватно воспринимают свои жалобы и не привлекают к ним внимания врача. С учетом того, что посещение уролога для многих мужчин ассоциировано с определенным непонятым страхом и «ударом по мужскому самолюбию», **помочь в раннем скрининге ДГПЖ и СНМП/ноктурии могут и должны врачи общей практики, к которым в первую очередь обращается мужчина практически с любыми проблемами со здоровьем (Тюзинов И.А., 2013). Однако, российская медицина пока не готова к такому сценарию.**



### НОКТУРИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

В отечественной литературе мочеиспускание ночью традиционно длительное время обозначалось термином «никтурия» (Пытель Ю.А., 1994; Степанов В.Н., 1999). При этом долгие десятилетия патофизиология ночного мочеиспускания практически не изучалась. Повышенный интерес к симптому ночных мочеиспусканий привел к необходимости стандартизации терминов. В 2002 году комитетом Международного общества по удержанию мочи (ICS) предложен другой термин – ноктурия. Ноктурия – необходимость вставать ночью один и более раз с целью опорожнения мочевого пузыря (ICS, 2002). Появление нового термина привнесло определенный дискомфорт в привычный терминологический стереотип мышления врачей,



## ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ НОКТУРИИ

Ноктурия – один из наиболее тягостных и склонных к прогрессированию СНМП как у мужчин, так и женщин, который, в отличие от классических представлений, может наблюдаться в любом возрасте. Действительно, с возрастом частота ноктурии статистически достоверно и линейно возрастает: она наблюдается у 10-15% мужчин в возрасте 40-50 лет, а к 80 годам ее проявления беспокоят уже не менее 40-70% мужчин (Chute C.G. et al., 1993; Malmsten U.G.H. et al., 1997). Но с возрастом прослеживается аналогичная тенденция и в отношении увеличения частоты и выраженности ноктурии у женщин. Ноктурия встречается у 10% пациентов обоего пола в возрасте до 40 лет и у более, чем 80% пациентов старше 80 лет (Jackson S., 1999). **У стареющей женщины ноктурия возникает раньше, чем у стареющего мужчины того же возраста.** Если учесть, что у женщин отсутствует предстательная железа, с заболеваниями которой ■

многие из которых стали понимать под этими терминами совершенно разные патофизиологические состояния. Однако, все дело в том, что ноктурия и никтурия являются синонимами: *noctu* (латинское) – ночь; *nyctos* (греческое) – ночь. В окончательном виде термин «ноктурия» правильнее было бы использовать для обозначения мочеиспусканий ночью, а термин «никтурия» – для обозначения повышенного мочеобразования в ночное время. Но, согласно принятой большинством научных сообществ терминологии, для обозначения аномально повышенного ночного диуреза лучше использовать термин «ночная полиурия», которая, по современным представлениям, является одним из патогенетических механизмов ночного мочеиспускания, т.е., ноктурии (Вишне夫斯基 Е.Л. с соавт., 2007). Таким образом, в клинической практике для обозначения ночных мочеиспусканий сегодня правильнее используется термин «ноктурия». **Здоровый мужчина, как и здоровая женщина, не должен прерывать ночной сон из-за потребности вставать мочиться. Даже однократная ноктурия является однозначно патологическим состоянием у лиц обоего пола и требует комплексной диагностики и лечения (ICS, 2002).** Более того, **негативный вклад ноктурии в качество жизни пациента с СНМП гораздо более весомый, чем вклад дневных СНМП (Lee et al., 1996).**

(прежде всего, с ДГПЖ) неразрывно связывается симптом ноктурии, а частота ночных мочеиспусканий у женщин с возрастом увеличивается так же, как и у мужчин, то становится очевидным, что **ДГПЖ не является ведущей причиной ноктурии.**

**В последние годы ноктурия обсуждается как самостоятельная проблема.**

Уже накоплено достаточно данных для утверждения, что она является неспецифическим маркером инволюционных и метаболических нарушений в мочевой системе – старения, и поэтому одинаково часто наблюдается и прогрессирует у обоих полов в связи с возрастом (Вишне夫斯基 Е.Л. и соавт., 2007). Появление ноктурии у пациента молодого или среднего возраста также свидетельствует о метаболическом неблагополучии и нарушении энергетического обеспечения органов мочевой системы (прежде всего, мочевого пузыря – ишемическая цистопатия и нейропатия мочевого пузыря) (Калинченко С.Ю.,

Тюзииков И.А., 2012). Поскольку, согласно теории старения В.И. Дильмана (1984), возрастное снижение уровня гормонов (прежде всего, половых стероидов) ведет к накоплению свободных радикалов и усилению клеточного апоптоза, что неизбежно сопровождается появлением атрибутов старения, то можно полагать, что именно возрастной дефицит тестостерона у мужчин является основной причиной запуска инволюционных и метаболических нарушений в мочевой системе, а ноктурия является тем атрибутом старения (маркером), который может проявиться у мужчины, как и возрастной андрогенный дефицит, в любом возрасте (Калинченко С.Ю., Тюзииков И.А., 2012). **Любая (даже однократная) ноктурия связана с прерыванием и/или недостаточностью ночного сна, последствия которых могут быть достаточно серьезными и даже смертельными для пожилого пациента** (табл. 1.).

**Таблица 1. Последствия прерывания и/или лишения сна в связи с ноктурией**  
(по Abrams P., 2005; доп. Тюзииков И.А., 2012)

Ближайшие последствия	Отдаленные последствия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенная сонливость и уменьшение активности в дневное время</li> <li>• Увеличение времени реакции</li> <li>• Уменьшение энергии в дневное время</li> <li>• Снижение психомоторной активности</li> <li>• Ослабление концентрации, внимания и познавательной функции</li> <li>• Плохое настроение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Депрессии</li> <li>• Развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа</li> <li>• Более быстрое прогрессирование возрастного андрогенного дефицита</li> <li>• Подверженность соматическим заболеваниям</li> <li>• Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний</li> <li>• Повышенный риск дорожно-транспортных происшествий</li> <li>• Повышенная частота падений и переломов</li> <li>• Помещение в дом престарелых</li> <li>• Смерть</li> </ul>



## НОКТУРИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ПАТОГЕНЕЗ

Для описания частоты мочеиспускания используется термин «ритм суточных спонтанных мочеиспусканий» – это количество самостоятельных мочеиспусканий в течение суток, не вызывающих нарушения качества жизни. Согласно ICS (2002), в норме здоровый человек мочится не более 6 раз в сутки при условии 6-часового ночного сна. Это означает, что в дневное время здоровый человек мочится в среднем каждые 3 часа, а в течение ночи он не должен вставать мочиться как минимум в течение 6 часов сна. Такой ритм нормального суточного мочеиспускания обеспечивается динамическим равновесием между процессами мочеобразования в почках и процессами удержания и выведения мочи мочевым пузырем.

Функция мочевого пузыря при этом обеспечивается эластическими свойствами детрузора, которые зависят от интенсивности мочепузырного кровотока, сохранности детрузорной и сфинктерной иннервации и являются у мужчин андрогенозависимыми (McVary et al., 2005; Koritsiadis et al., 2008; Pradidarcheer W., 2008). При старении человека инволюционные изменения происходят во всех органах и системах. Мочевая система не является в этом смысле исключением (Вишневецкий Е.Л. и соавт., 2007). Функциональный конфликт между объемом суточного (в том числе, ночного) диуреза и резервуарной емкостью мочевого пузыря приводит к тому, что даже небольшой (менее физиологического) объем мочи в мочевом пузыре способен вызвать позыв к мочеиспусканию независимо от времени суток.

**Процесс образования мочи в почках** зависит от целого ряда факторов, действие которых зависит от возраста. Среди них можно назвать:

- Уровень антидиуретического гормона (АДГ) (вазопрессина), секретируемого гипофизом, при старении уменьшается, что ведет к повышению ночного диуреза (ночной полиурии)
- Уровень мелатонина, секретируемого эпифизом с возрастом, уменьшается (меланопауза – один из атрибутов ■

гормонального старения), что ведет к возрастным нарушениям сна (инсомнии)

- Нарушения синтеза АДГ и мелатонина часто сочетаются, что приводит к сочетанию ночной полиурии и возрастной инсомнии

- Возрастной дефицит половых гормонов через дефицит оксида азота NO способствует нарушениям сна и нарушениям фильтрации в почках (атеросклероз почечных сосудов и гломерулосклероз), а также снижает репаративные способности ткани почек

- Нарушения функции ренин-ангиотензиновой системы, возникающие с возрастом – причина нарушения сосудистого тонуса, индуцируют симпатическую активность, вызывающую нарушения системного и органного кровообращения

- Сердечно-сосудистые заболевания, приобретаемые с возрастом, могут приводить к гипертензивной нефропатии с нарушением почечной фильтрации

- Прием медикаментов с мочегонным

эффектом, особенно часто назначаемых пожилым пациентам.

Итогом влияния этих и еще ряда других факторов на процессы мочеобразования являются **особенности продукции мочи в ночное время, которые лежат в основе ночной полиурии:**

- Чем старше человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время

- После 50 лет количество мочи ночью удваивается – это неизбежный атрибут старения (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007) (табл. 2.).

**Ночная полиурия – ключевой фактор патогенеза ноктурии.** Есть предложение выделять два типа ночной полиурии: возрастную и абсолютную (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007). При возрастной ночной полиурии увеличение ночного диуреза не является плавным – статистически достоверные различия наблюдаются только относительно 50-летнего рубежа. По достижении указанного возраста происходит как бы «скачкообразное» его увеличение.

Таблица 2. Основные причины ночной полиурии (ICS, 2002)

Диурез
Циркадные нарушения секреции /эффектов антидиуретического гормона (АДГ):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичные (идиопатические)</li> <li>• Вторичные (избыточное потребление жидкости, кофеина, алкоголя в вечернее время)</li> </ul>
Растворенные вещества /диурез
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застойная сердечная недостаточность</li> <li>• Вегетативная дисфункция</li> <li>• Синдром апноэ во сне</li> <li>• Почечная недостаточность</li> <li>• Недостаточность половых гормонов</li> </ul>

Возрастной рубеж и полиурический эффект, по мнению Вишневого Е.Л. и соавт. (2007), вполне определены – после 50 лет количество мочи ночью удваивается со всеми вытекающими из этого обстоятельства последствиями.

О возрастной ночной полиурии говорят, если за стандартное время ночного сна (8 ч) диурез мужчины превышает не более, чем на 33-35% суточный диурез здорового

мужчины до 50 лет без клинических СНМП (что составляет в среднем  $> 0,9$  мл/мин) (Abracham L., 2004; Bing M.H., 2004). О полиурической (абсолютной) форме ночной полиурии говорят, если ночной диурез мужчины в любом возрасте за 8 часов сна превышает средневозрастные показатели здорового мужчины без СНМП более, чем на 35% (Weis J.P., 1997).

Деление ночной полиурии на выше ■

**Таблица 3. Дифференциальная диагностика возрастного и абсолютного типов ночной полиурии** (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007; доп. Тюзигов И.А., 2012).

<p><b>Функциональная характеристика возрастного типа ночной полиурии.</b> За стандартное время ночного сна (8 ч) диурез мужчины старше 50 лет превышает не более, чем на 33-35% суточный диурез здорового мужчины до 50 лет</p>	<p><b>Функциональная характеристика.</b> За стандартное время ночного сна (8 ч) диурез мужчины любого возраста превышает более, чем на 35% суточный диурез здорового мужчины без СНМП</p>
<p><b>Причины возрастного типа ночной полиурии</b></p>	<p><b>Причины абсолютного типа ночной полиурии</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 50 лет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст любой</li> <li>• Циркадные нарушения секреции /эффектов антидиуретического гормона (АДГ):</li> <li>• Первичные (идиопатические)</li> <li>• Вторичные (избыточное потребление жидкости, кофеина, алкоголя в вечернее время)</li> <li>• Застойная сердечная недостаточность</li> <li>• Вегетативная дисфункция</li> <li>• Синдром апноэ во сне</li> <li>• Почечная недостаточность</li> <li>• Недостаточность половых гормонов</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Инсулинорезистентность</li> <li>• Любая нейропатия</li> <li>• Несахарный диабет</li> <li>• Инфравезикальная обструкция (ДГПЖ, простатит, рак предстательной железы, стриктура уретры и т.д.)</li> <li>• Гиперактивность детрузора</li> <li>• Первичная полидипсия (психогенная, дипсогенная, ятрогенная)</li> </ul>

описанные типы имеет большое клиническое значение: если в первом случае не требуется проведения специальных исследований, то при втором – показано расширение диагностической программы для выявления ее вероятных причин, так как в данном случае увеличение ночного диуреза не может быть объяснено одним лишь возрастным фактором (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007) (табл. 3.).

Таким образом, в своей клинической практике уролог встречается *только с небольшой группой возможных причин ночной полиурии (ДГПЖ, ГАМП). Поэтому, приступая к обследованию, урологу следует иметь в виду, что существует большая группа экстрауринарных причин ночной полиурии, которые могут действовать отдельно или в сочетании друг с другом.* «Списывание» ночной полиурии и ноктурии у пациента *только на возраст является в корне неверным и вредным, так как уводит врача от выявления причин, являющихся прямой или косвенной угрозой жизни пациента* (например, ночная полиурия как маркер сердечной недостаточности или сахарного диабета 2 типа). Подсчет суточного и ночного диуреза являются простыми, но вполне надежными методами оценки наличия и выраженности ночной полиурии, и должны применяться во всех случаях при наличии жалоб больного на ноктурию для диффе-

ренциальной диагностики возрастного и абсолютного типов ночной полиурии.

Для клинического проявления симптома ноктурии, кроме функциональной перегрузки мочевых путей увеличенным объемом образующейся в почках мочи, необходимо еще одно условие: нарушение адаптационных механизмов мочевого пузыря к этим повышенным функциональным потребностям. Речь идет о *резервуарной функции мочевого пузыря.*

Условия, в которых мочевой пузырь накапливает мочу днем (вертикальное положение тела) и в течение ночи (горизонтальное положение тела), являются совершенно разными. Именно первая порция утренней мочи после ночного сна является маркером его резервуарной функции во время непрерывного ночного сна в норме (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007). Исследования показали, что мужчины без ноктурии старше 50 лет при утреннем пробуждении выделяют гораздо больше мочи (в среднем 354 мл), чем днем (в среднем 227 мл) (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007). Таким образом, способность мочевого пузыря к накоплению и удержанию мочи в горизонтальном положении на 55,9% выше, чем в привычном для нас вертикальном положении. И если, несмотря на эти физиологические особенности, пациент вынужден вставать мочиться ночью, это означает, что резервуарная функция мочевого пузыря у него

нарушена. Причем, при нормальном ночном диурезе (отсутствии возрастной или абсолютной ночной полиурии) только изолированные нарушения резервуарной функции мочевого пузыря уже способны привести к клинически выраженной и значимой ноктурии. **Уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря, которое возникает с возрастом и у мужчин, и у женщин, является вторым ключевым фактором патогенеза ноктурии, и в его основе лежит детрузорная гипоксия.**

**Основные причины нарушения резервуарной функции мочевого пузыря:**

- Любая нейропатия мочевого пузыря (метаболическая, посттравматическая, ятрогенная, ишемическая, токсическая), что ведет к повышенной активности детрузора (ГАМП, детрузорно-сфинктерная диссинергия)

- Инсулинорезистентность и сахарный диабет

- Ожирение

- Метаболический синдром

- Тазовый атеросклероз в изолированном виде (редко) или ассоциированный с метаболическим синдромом (часто)

- Дефицит андрогенов, ведущий к нарушению синтеза оксида азота NO, дефициту кровообращения, иннервации, индукции и поддержанию нейропатии

- Инволюционные изменения в мочевой системе – старение (инволюционная, или се-

нильная цистопатия)

- Бессонница (инсомния) и парасомнии

- Синдром обструктивного или центрального апноэ

- Дизэлектrolитемия в изолированном виде или как следствие хронической почечной недостаточности (синдром «периодических движений ног во сне», синдром «беспокойных ног»)

- Хроническая обструктивная болезнь легких

- Заболевания сердечно-сосудистой системы

- Неврологические заболевания (опухоль головного мозга (24-30% у взрослых и до 71% при глиомах моста мозга у детей), болезнь Паркинсона (38-70% больных, у мужчин на 10-15% реже, чем у женщин), болезнь Альцгеймера (частота 23-48%), эпилепсия, травмы головного и спинного мозга, задержка умственного развития (у 12-65% больных), церебральный паралич (30-40% больных), рассеянный склероз (50-90% больных), нарушения мозгового кровообращения (28-50% больных))

- Синдром «сморщенного мочевого пузыря» (туберкулез, шистосомоз, бильгарциоз, интерстициальный цистит, травмы мочевого пузыря, спинного мозга (90-97% больных) и костей таза, стеноз спинномозгового канала и последствия операций на позвоночнике (50-62%))

- Злоупотребление алкоголем (15-65% больных) ■

- Опоясывающий и генитальный герпес (28% больных)
- Порфирия (12% больных)
- ВИЧ (12% больных)
- Ятрогенные нарушения (брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки – 50% ННМ, радикальная простатэктомия – 15-20%) (EAU, 2013).

Поскольку структура и функция мочевого пузыря зависит от интенсивности органный кровообращения в нем, особенностей иннервации и состояния периферических рецепторов, коллагенового статуса, энергетического баланса, что обеспечивает эластичность и растяжимость детрузора, а все указанные особенности анатомии и физиологии мочевого пузыря у мужчин являются андрогенозависимыми, то совершенно очевидно, что именно мужские половые гормоны обладают мощным везикопротективным эффектом. Дефицит с тестостерона сопровождается тяжелыми нарушениями кровообращения, иннервации и эластичности мочевого пузыря, что и лежит в основе нарушений его резервуарной функции (гипоксическая, или дизметаболическая цистопатия). Система «тестостерон-оксид азота-NO-синтазы» является ключевой гормональной системой, обеспечивающей нормальное анатомо-функциональное состояние нижних мочевых путей. Нормальный уровень андрогенов у мужчины является обязательным условием для адек-

ватной функции мочевого пузыря, так как он обеспечивает базальный тонус и силу сокращения детрузора («мышечный моче-пузырный корсет»), эластичность мышц мочевого пузыря (нормальная физиологическая емкость), тонус и силу сокращения сфинктеров (функция удержания мочи), что невозможно без адекватного кровообращения и иннервации, в обеспечении которых тестостерон играет достоверно доказанную ключевую роль.

В настоящее время многочисленные исследования подтверждают связь между дисфункцией мочевого пузыря (СНМП) и андрогенным дефицитом у мужчин (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007; Калинин С.Ю. и соавт., 2010; Тюзиков И.А. и соавт., 2011-2013; Kalinchenko S., Vishnevsky E.L., Koval A.N. et al., 2008; Ansari M.A., Begum D., Islam F., 2008; Gann P.H., Hennekens C.H., Longcope C. et al., 1995; Schatzl G., Brössner C., Schmid S. et al., 2000; Roberts R.O., Jacobson D.J., Rhodes T. et al., 2004). Работы Koritsiadis et al. (2008) продемонстрировали значительные обратные корреляции между значениями тестостерона и детрузорным давлением в конце мочеотделения и максимальной скоростью мочеиспускания. Кроме того, они отметили, что функциональная активность детрузора мочевого пузыря напрямую зависит от уровня тестостерона в крови. Аналогичные выводы сделал в своих работах Pradidarcheep W. (2008), который показал расслабляющее влияние тестостерона на

тонус гладкомышечной мускулатуры простаты и мочевого пузыря, опосредованное через синтез оксида азота (NO). Любые системные нарушения метаболизма, ведущими из которых в настоящее время являются ожирение, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром, негативно влияют на функцию мочевого пузыря, что проявляется различными СНМП даже при отсутствии признаков каких-либо его заболеваний (метаболическая, или ишемическая цистопатия вследствие тяжелой гипоксии детрузора и расстройств местного метаболизма и энергетического обмена в нем).

*Важнейшим патофизиологическим механизмом таких негативных влияний на нижние мочевые пути является индуцируемый эндокринными и соматическими заболеваниями андрогенный дефицит.* Demir et al. (2009) в обобщенном моновариационном анализе показали, что МС и его компоненты (особенно артериальная гипертония и леченная артериальная гипертония, повышенный уровень сахара крови или леченный диабет, а также увеличение окружности талии) были ассоциированы с большей выраженностью СНМП. Michel et al. (2004) показали в ретроспективном мультивариационном анализе, что гипертония была непосредственно напрямую связана с СНМП по шкале IPSS и обратно пропорциональна максимальной объемной скорости потока мочи (Qmax).

Как урологам, так и врачам общей практики важно знать, что наиболее важными механизмами влияния гормонально-метаболических факторов на нижние мочевые пути являются:

- Гиперинсулинемия/инсулинорезистентность. Гиперинсулинемия вызывает тотальное повышение симпатической активности через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что ведет к повышенной активности  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц простатической капсулы и шейки мочевого пузыря (McVary et al., 2006).

- Уменьшение экспрессии NOS (NO-синтазы) и снижение синтеза NO в простате, что нарушает тазовый кровоток. Сообщено о снижении NO-зависимой иннервации простаты на фоне более низких уровней NO и NOS-активности в транзитной зоне простаты (McVary et al., 2005). Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц, увеличению простаты и последующим СНМП. Распределение eNOS и pNOS говорит, что NO является важнейшим регулятором региональной мочепузырной простатической гемодинамики.

- Тазовый атеросклероз, индуцированный уменьшением функционирования NOS и дефицитом оксида азота (NO) в сосудистой стенке. Исследования на животных показали связь атеросклероза и хронической ишемии мочевого пузыря и простаты (Azadzoï K.M., 2004). Ишемия мочевого ■

пузыря приводит к уменьшению его физиологической емкости в связи с уменьшением эластичности стенок и нарушениями внутриорганной нервной проводимости. Это один из ключевых механизмов формирования симптома ночного мочеиспускания (ноктурии).

- Система внутриклеточных ферментов – RHO-киназа (ROK) – важная система клеточных ферментов, регулирующая тонические сокращения и обеспечивающая высокий уровень базального тонуса мышц. Она вызывает гладкомышечное сокращение не за счет изменения внутриклеточного уровня кальция, а через изменение чувствительности к кальцию элементов контрактного механизма клетки. Оксид азота NO противодействует этому, косвенно влияя на активную форму контрактных белков. Поэтому при дефиците оксида азота возникает избыток его антагониста – эндотелина-1, за счет чего формируется стойкий мышечный и сосудистый спазм. В частности, выработка эндотелина-1 может быть увеличена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (McVary K., 2003).

- Факторы системного хронического воспаления, характерного для метаболического синдрома (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, цитокины). За счет них опосредуется липотоксичность жировой ткани, что ведет к жировому перерождению тканей (в том числе, и мышц) и накоплению в крови свободных радикалов кислорода (клеточный яд).

- Нарушение соотношения «Андрогены/Эстрогены», возникающее при дефиците тестостерона и/или при избытке женских половых гормонов. Мужчины с МС и СНМП часто имеют более низкий уровень андрогенов и повышенные уровни эстрогенов. Анализируя 260 мужчин старше 60 лет в ходе исследования NHANES III, Rohrmann et al. (2005) отметили, что высокий уровень эстрогенов, соотношение «эстрадиол/тестостерон» так же, как и низкий уровень андростендиола глюкоронида (метаболит 5- $\alpha$ -дигидротестостерона (ДГТ)) были связаны с большим риском СНМП. Но et al. (2008) показали, что активность ароматазы ограничивается стромой простаты и что это могло бы быть регулятором уровня тканевого эстрадиола. В экспериментальных моделях эстрогеновая активация приводила к формированию свободных радикалов, заканчивающемуся повреждением простаты и повышенной чувствительностью к 5- $\alpha$ -дигидротестостерону (5- $\alpha$ -ДГТ) (Winter M.L., Liehr J.G., 1996). Park I.I. et al. (2009) выдвинули гипотезу, что увеличение соотношения «эстрадиол/тестостерон», которое обычно происходит со старением, может вызывать изменения активности конститутивной ферментной системы Erk1/2, что ведет к стромальной пролиферации простаты и СНМП.

Итак, *в современном патогенезе noctурии ключевая роль отводится ночной полиурии и нарушению резервуарной функ-*

**ции мочевого пузыря.** Однако, при прочих равных условиях качество мочеиспусканий существенно зависит от тонуса и проходимости уретры. Мочеиспускательный канал характеризуется наличием постоянного базального тонуса, который остается постоянным в течение суток, и некоего дополнительного уровня обструкции уретры, который опосредован суточными колебаниями объема предстательной железы. Клинические наблюдения показывают, что ноктурия у мужчин с ДГПЖ имеет отличительную особенность – она наблюдается на заключительном этапе мочеиспускания после основного потока мочи, что позволяет предположить роль обструкции в ее происхождении (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007). Уродинамические исследования показали, что у пациентов с ДГПЖ ночью явно нарастают обструктивные нарушения уродинамики нижних мочевых путей.

Вишневский Е.Л. и соавт. (2007) предложили данное патологическое состояние обозначить термином «**обструктивная ноктурия**». Этот механизм, по мнению авторов, является специфичным для ДГПЖ и отражает физиологические колебания объема предстательной железы в течение суток – ночью объем железы на 10-30% больше, чем в дневное время (конгестия) (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007).

Таким образом, если ночная полиурия и нарушения резервуарной функции мочевого пузыря являются ключевыми факто-

рами патогенеза ноктурии у обоих полов, то у мужчин имеется третий фактор ноктурии – обструктивное ночное мочеиспускание (обструктивная ноктурия).

Таким образом, **ключевыми факторами патогенеза ноктурии являются:**

- Ночная полиурия (общий для обоих полов)
- Уменьшение резервной емкости мочевого пузыря (ишемическая цистопатия и нарушение детрузорного метаболизма) (общий для обоих полов)
- Обструктивное ночное мочеиспускание у мужчин (объем простаты ночью больше, чем днем) (характерный для мужчин) (Вишневский Е.Л. и соавт., 2007).

Все три фактора патогенеза при взаимодействии друг и другом приводят к клинической манифестации ночного мочеиспускания.



### НОКТУРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Ноктурия – не просто один из неприятнейших СНМП, существенно ■

снижающий качество жизни пациента в любом возрасте. Данные литературы и собственные исследования показывают, что наличие и степень выраженности ноктурии у мужчин в любом возрасте является маркером нарушений метаболизма детрузора мочевого пузыря и пузырно-простатического комплекса в целом, и несет в себе гораздо большее диагностическое и прогностическое значение, чем то, которое ей придается в настоящее время в клинической урологической практике (Тюзиков И.А., 2012). Являясь ранним клиническим проявлением нарушений функций всех андрогено-зависимых структур нижних мочевых путей (кровообращения, иннервации, силы и тонуса детрузора и сфинктерного аппарата, эластичности и растяжимости стенки мочевого пузыря – резервуарной функции), ноктурия может рассматриваться как урогенитальный маркер эндотелиальной и нейрогенной дисфункции, в основе которых лежат метаболические и гормональные факторы патогенеза. В этом смысле **диагностическое значение ноктурии соответствует нашему сегодняшнему пониманию значения эректильной дисфункции как барометра гормонального и сосудистого здоровья мужчины, поскольку в основе нарушений эрекции и мочеиспускания лежат одни и те же патофизиологические ме-**

**ханизмы, являющиеся факторами риска этих заболеваний** (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, андрогенный дефицит, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, депрессии, артериальная гипертензия и т.д.) (Тюзиков И.А., 2012).

**Наличие ноктурии всегда требует комплексной патогенетической диагностики с целью выявления ее возможных причин и патогенетического лечения!**

При обследовании мужчины в любом возрасте с ноктурией (изолированной или сочетающейся с другими СНМП) необходимо не ограничиваться стандартной оценкой его урологического статуса (анкетирование IPSS-QL, выполнение пальцевого ректального исследования, УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря, определение объема остаточной мочи, подсчет суточного и ночного диуреза, уродинамические исследования – по показаниям). **У всех пациентов с ноктурией анкетирование по шкале IPSS-QL следует дополнять проведением анкетирования по шкале AMS (андрогенного дефицита) и шкале МИЭФ-5 (оценка эректильной функции), так как и СНМП, и ЭД – это проявления урогенитальной эндотелиальной дисфункции на фоне андрогенного дефицита.**

Для оценки мочепузырного и про-

статического кровообращения необходимо шире использовать известные методики доплерографического УЗ-исследования (Тюзиков И.А., 2011). Еще до оценки урологического статуса необходимо оценить общесоматическое состояние пациента, в ходе которого нужно измерить уровень артериального давления, измерить окружность талии (окружность талии  $\geq 94$  см – ожирение у мужчины), а также все ассоциированные с ним негативные факторы, ведущие к нарушению мочепузырного метаболизма (кожные маркеры инсулинорезистентности, андрогенного дефицита, оценка характера лобкового оволосения, наличие или отсутствие гинекомастии). В обязательном порядке рекомендуем у всех мужчин с ноктурией проводить минимальные неврологические тесты, которые позволят получить информацию о состоянии чувствительности уrogenитальной зоны, что очень важно для раннего выявления нейропатии. Самым простым способом диагностики уrogenитальной нейропатии является определение температурной чувствительности на половом члене прибором ThioTerm (метод Калинченко-Роживанова). Лабораторный этап диагностики ноктурии включает в себя биохимические и гормональные исследования. К традиционно назначаемым урологами, но мало информативными с

точки зрения этиологической диагностики ноктурии, клиническим анализам мочи, пробам Нечипоренко, Зимницкого и определению уровня креатинина в крови, следует обязательно добавить анализы крови на мочевую кислоту, холестерин и липидный спектр, глюкозу. С целью более точной диагностики гормонально-метаболических нарушений (прежде всего, скрытых (доклинических)) мы рекомендуем определять уровни общего тестостерона, ГСПС, ЛГ, пролактина, ТТГ, инсулина, С-пептида, а также рассчитывать уровень свободного тестостерона всем мужчинам с ноктурией, независимо от морфометрических параметров предстательной железы. Есть данные, подтверждающие роль дефицита витамина D в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и андрогенного дефицита у мужчин, поэтому в перспективе, очевидно, урологам придется заниматься и этой важной проблемой этиопатогенетической диагностики симптома ноктурии (Nimptsch K., 2012; Pilz S., 2008; Wehr E., 2010).

Только в ходе максимально полного и комплексного обследования можно выявить все возможные механизмы ноктурии у конкретного пациента и назначить не симптоматическое, а патогенетическое лечение, которое приведет к полному излечению пациента. ■



### НОКТУРИЯ: КОШМАРЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

С учетом того достаточно беззаботного отношения к ноктурии, которое сложилось в российской урологии, а также с учетом того факта, что большинство врачей до сих пор не представляют основ патогенеза данного патологического состояния, можно с уверенностью заявить, что ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НОКТУРИИ В РОССИИ НЕ ПРОВОДИТСЯ НИ У МУЖЧИН, НИ У ЖЕНЩИН. Проблема нерешенности стратегии и тактики при ноктурии осложняется еще и тем, что у нас до сих пор ни в каком варианте НЕТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ СНМП!

Европейские рекомендации по ведению мужчин с СНМП с 2003 года издавались исключительно только для больных СНМП/ДГПЖ. Только в 2011 году впервые появились рекомендации EAU по ведению мужчин с не-нейрогенными СНМП и обновленный вариант рекомендаций по веде-

нию мужчин с СНМП, включая доброкачественную инфравезикальную обструкцию (EAU, 2012). Все попытки фармакотерапии ноктурии у мужчин до сих пор упираются в медикаментозное лечение исключительно ДГПЖ, с которой врачи-урологи и связывают ноктурию. Назначая своим пациентам стандартные  $\alpha$ -1-адреноблокаторы (включая так называемые суперселективные препараты с медленным высвобождением для «терапии ноктурии»), действительно можно добиться улучшения дневных СНМП. Что же касается ирритативных симптомов и ноктурии, то собственный клинический опыт свидетельствует о небольшой эффективности этой группы препаратов независимо от длительности курса и дозы. Аналогичная ситуация складывается и при назначении больным средств первой линии терапии ГАМП, в рамках которого нередко по традиции рассматривается симптом ноктурии, а именно, М-холинолитиков. Они оказываются эффективными у части больных, при этом для достижения эффекта дозы препаратов должны быть максимальными, а это чревато известными осложнениями М-холинолитиков, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, многие больные в старшем возрасте уже могут иметь соматические противопоказания для назначения М-холинолитиков: глаукому, динамическую кишечную непроходимость или привычные запоры, варикозную болезнь ног, миастению, поражения печени и

почек. Таким образом, ноктурия в большинстве случаев сегодня оказывается резистентной к «рекомендованным» препаратам терапии СНМП.

Что же касается эффектов комбинированной терапии  $\alpha$ -1-адреноблокаторов с М-холинолитиками, то, насколько нам известно, в проведенных рандомизированных исследованиях получено уменьшение частоты ноктурии в среднем на 11-44% по сравнению с терапией препаратами по отдельности, которое сохранялось лишь на фоне приема препаратов (EAU, 2012). Единственными препаратами для патогенетической терапии ДГПЖ являются ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы, но их эффект развивается длительно и способствует в основном редукции обструктивных симптомов за счет уменьшения объема простаты, и у них нет точки патофизиологического приложения в детрузоре.

Лечение ноктурии у женщин в России проводится теми же симптоматическими препаратами, что и мужчин –  $\alpha$ -1-адреноблокаторами и М-холинолитиками. На самом деле, большинство случаев ноктурии у женщин урологи и гинекологи связывают с ГАМП, поэтому терапией первой линии в России являются симптоматические препараты из группы М-холинолитиков.

Понимание сложности патогенеза ночных мочеиспусканий привело к тому, что в 2011 году в Рекомендациях EAU по лечению СНМП/ДГПЖ впервые появился раздел,

посвященный применению синтетического аналога гормона гипофиза – вазопрессина – при ночной полиурии, т.е., при одном из кардинальных факторов патогенеза ноктурии. Препарат Десмопрессин одобрен в большинстве стран Европы для лечения ноктурии вследствие ночной полиурии у взрослых мужчин и женщин. Однократный прием на ночь, согласно результатам исследований, сокращает ночное выделение мочи и необходимость вставать в ночное время. Доза таблетированного препарата титровалась от 0,1 до 0,4 мг. Эффективность 0,2 мг больше, чем 0,1 мг, а эффективность 0,4 мг равна эффективности 0,2 мг. Лечение проводится под контролем уровня натрия сыворотки крови (риск гипонатриемии особенно высок у пациентов старше 65 лет). На основании исследований даны рекомендации EAU (2011) по использованию десмопрессина в урологической практике для лечения ноктурии вследствие полиурического состояния (1b A). Однако, обращал на себя внимание факт того, что, согласно всем тестам, эффективность Десмопрессина была наибольшей лишь у больных с НОРМАЛЬНОЙ емкостью мочевого пузыря (т.к. препарат влияет только на ночную продукцию мочи, но не на резервную функцию мочевого пузыря). После 12-месячного лечения симптоматика возвращалась к исходной (т.е., необходим постоянный прием препарата). Поэтому можно заявить, что лечение Десмопрессином ночной полиурии как ■

компонента noctурии – СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ.

Такое развитие событий совершенно логично с точки зрения всего представленного ранее в этой статье материала – корректировать нужно все компоненты noctурии, включая ночную полиурию и резервуарную функцию мочевого пузыря. Исследования с десмопрессином показали, что одна только нормализация ночного диуреза не приводит к излечению больных с noctурией, поскольку второй важный компонент noctурии – сниженная резервуарная емкость мочевого пузыря – не корректировалась.



### **НОКТУРИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЕТ В «КОНЦЕ ТУННЕЛЯ» ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ?**

XXI век – век профилактической медицины и качества жизни, век патогенетической медицины. Сегодня мы существенно продвинулись вперед в понимании noctурии, патогенетические механизмы и клинический смысл которой стал понятен только в рамках междисциплинарных медицинских взаимодействий.

В отсутствие общепринятых класси-

фикаций СНМП и патогенетических алгоритмов их диагностики и лечения, мы склонны предложить свои пути решения проблемы noctурии с точки зрения полиэтиологичности данного симптома, который требует работы не одного врача, а команды профессионалов.

При учете того, что noctурия является новым уrogenитальным маркером системного гормонально-метаболического дисбаланса с точкой приложения в пузырно-простатическом сегменте, необходимо выявлять и корректировать, прежде всего, именно эти негативные факторы, которые, к сожалению, сегодня остаются вне поля зрения врачей всех специальностей. Особенно это актуально при отсутствии традиционной и самой любимой урологами «причины noctурии» – ДГПЖ.

### **Заклучение**

Принципы доказательной и патогенетической медицины XXI века требуют от врачей междисциплинарных взаимодействий, в рамках которых возможно наше профессиональное движение вперед. Старые представления о, казалось бы, известных «урологических» симптомах, должны быть сегодня отброшены в сторону, так как характерные для них костность и консерватизм являются серьезным препятствием для того, чтобы наши пациенты сегодня получили правильное патогенетическое лечение noctурии. Представления о noctурии в старом

# Омник Окас для лечения СНМП/ДГПЖ\*

Когда поход  
в туалет может стать  
ночным кошмаром

RUS/ГОС/03/201.34-FREI/00/04

Для специалистов здравоохранения



Представительство компании "Астеллас Фарма Юроп Б.В."  
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16  
Тел.: (495) 737-07-55 Факс: (495) 737-07-57

**Омник Окас**  
тамсулозин

**Заряд силы на следующий день**

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Омник ОКАС

Регистрационное удостоверение: № ЛС 000849 от 24.02.2011

формате не соответствуют требованиям времени. Этот симптом является уникальным маркером возрастных изменений в организме, связанных, прежде всего, с возрастным дефицитом мужских половых гормонов. Поэтому рассматривать нокту-

рию и осуществлять ее рациональную диагностику и патогенетическую терапию сегодня необходимо только с позиций полиэтиологичности и мультифакторности патогенеза симптома ночного мочеиспускания. ■

**Таблица 4. Перспективная патогенетическая фармакотерапия ноктурии как урогенитального маркера системных гормонально-метаболических нарушений.** (Тюзигов И.А., Калинин С.Ю., 2012)

Выявленные нарушения	Группы препаратов патогенетической коррекции
Ожирение	Препараты мужских половых гормонов Агонисты дофаминовых рецепторов (при гиперпролактинемическом ожирении) Препараты полиненасыщенных жирных кислот (Омега-3) Препараты α-липоевой кислоты
Инсулинорезистентность	Метформин
Дефицит мужских половых гормонов у обоих полов	Препараты половых гормонов (андрогенов) у обоих полов
Урогенитальная и детрузорная нейропатия	Препараты витамина (гормона) D (в перспективе) Препараты α-липоевой кислоты (нейротропы) Препараты мужских половых гормонов Антиоксиданты
Системный оксидативный стресс	Антиоксиданты
Венозная болезнь таза и ишемическая цистопатия	Препараты мужских половых гормонов Антиоксиданты Ингибиторы ФДЭ-5 типа
Нарушения сна	Мелаксен Препараты половых гормонов (при наличии показаний)
Изолированная ночная полиурия с нормальной резервуарной емкостью мочевого пузыря	Десмопрессин
Ночная полиурия со сниженной резервуарной емкостью мочевого пузыря	Десмопрессин Препараты половых гормонов Препараты α-липоевой кислоты (нейротропы) Коррекция инсулинорезистентности Антиоксиданты Ингибиторы ФДЭ-5 типа Ингибиторы 5-α-редуктазы (при ДГПЖ)
Сниженная резервуарная емкость мочевого пузыря без ночной полиурии	Препараты половых гормонов Препараты α-липоевой кислоты (нейротропы) Антиоксиданты Сосудистая терапия



ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

105425 г. Москва,  
ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ  
**УРОЛОГИЯ**

ECUro.ru



[www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru)

Аккредитация ВАК  
№ 22/49 от 25.05.12

Профессиональное издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.

Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии.

Абстракты на английском языке в печатной версии журнала.

Независимое рецензирование и открытый бесплатный доступ на сайте журнала [www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru).

## Новый тренд - персональная медицина



С. В. Шабанова  
научный  
журналист

*Можно ли натянуть детские сандалии на здоровенную мужскую ногу? Риторический вопрос, на первый взгляд, не имеющий никакого отношения к медицине. Но только на первый взгляд. Взрослый человек никогда не сможет носить детскую обувь, но когда дело касается выбора методики лечения или подбора препаратов, наши персонажи могут оказаться в совершенно равных условиях. Большинство лечебных методик универсальны, и, как говорят в англоязычных странах – «one size fits most». А все потому, что буквально до последнего времени даже ученые имели самое приблизительное представление о том, как разные люди реагируют на одно и то же лечение.*

### Требование времени

**П**рактическая медицина на протяжении всей своей истории отличалась повышенной консервативностью. Даже сейчас, в век «высоких технологий», часто приходится ждать начала заболевания, а затем пытаться его лечить и наблюдать, что из этого получится.

Разрабатываемые препараты и терапевтические методы тестируются на больших группах населения, а их эффективность определяется на основе стати-

стических данных. Но та же самая статистика показывает, что любой рецептурный препарат эффективен в среднем только в половине случаев. При этом в онкологической практике эффективность препаратов иногда не достигает и 30%, а антидепрессанты помогают в лучшем случае 60% тех, кому они выписаны.

Проблема персонализации медицины возникла достаточно давно. Очевидно, что лечение должно быть таким же индивидуальным, как и особенности заболевания. Такой подход возможен

# Вода натуральная минеральная природная



## CERELIA – ВОДА РИМСКИХ ИМПЕРАТОРОВ

*Обладает уникальным лечебным  
и профилактическим эффектом*



### Лечебные свойства минеральной воды Черелия (Cerelia):

- Снижает кислотность мочи
- Уменьшает концентрацию солей в моче
- Приводит к уменьшению размера камней почек
- Усиливает диурез
- Способствует выведению мелких камней из мочевыводящей системы (почке, мочеточников, мочевого пузыря).
- Усиливает процесс отхождения фрагментов конкрементов после их разрушения методом ДЛТ и КЛТ
- Тормозит и предотвращает развитие рецидивного нефролитиаза
- Способствует выведению бактерий и продуктов их жизнедеятельности из мочевыводящих путей
- Снижает вероятность воспалительных осложнений при нефролитиазе

### Химический состав, мг/л

Ионы Кальция Ca <sup>++</sup> .....	120 - 130
Ионы Магния Mg .....	10 - 15
Ионы Хлорида Cl .....	менее 5
Ионы Кремния Si .....	17 - 20
Ионы Сульфата SO <sub>4</sub> .....	7 - 10
Ионы Гидрокарбоната HCO <sub>3</sub> ..	395 - 415
Ионы Натрия и Калия Na <sup>+</sup> K ..	менее 10

Уровень минерализации, г/л: 0,45-0,50



Официальный  
дистрибьютор

127051, Москва,  
Петровский бул., 13  
+7(495)708-4769

[www.cerelia.ru](http://www.cerelia.ru)



Wellness  
Philosophy

при выделении генетической и клинической информации, которая позволяет построить точный прогноз относительно особенностей течения заболевания и реакции на лечение каждого конкретного человека. Естественно, для этого требуются точные диагностические методы и протоколы терапии. А раз возникло новое явление в науке, появились и соответствующие термины.

Нужно сразу же оговориться, что, несмотря на то, что в современной литературе все больший вес приобретает термин «персонализированная медицина» (personalized medicine) или персонафицированная медицина, он не сразу стал основным. До сих пор в литературе можно встретить и другие варианты названия этого направления – «медицина под заказчика» (tailored medicine), «предсказательная медицина» (predictive medicine), «геномная медицина» (genomic medicine). Кроме этого, появились смежные направления медицинской науки – фармакогенетика (изучение того, как генетические факторы влияют на действие лекарств), фармакогеномика (обратная дисциплина – применения знаний о геноме для разработки лекарств), фармакопротеомика (применение знания об индивидуальном протеоме – совокупности белков организма и их биохимической активности – для разработки препаратов). Все

эти направления предназначены для того, чтобы сделать лечение более индивидуальным а, значит, – и более эффективным.

### Пионеры персональной медицины

Первые шаги в этом направлении были сделаны более двадцати лет назад. Проект по расшифровке генома человека (The Human Genome Project) начался еще в 1990 году под руководством



первооткрывателя структуры ДНК Джеймса Уотсона и при поддержке Национальной организации здравоохранения США. Грандиозный проект успешно завершился в 2003 году. Помимо решения фундаментальных научных задач, этот проект предоставил возможность определения конкретных генов, ответственных за развитие многих заболева-

ний. И создало предпосылки для настоящего переворота в медицине: исследование генома позволяет не только определить индивидуальные факторы риска развития и течения многих болезней, но и точно выбрать стратегию лечения. То есть речь идет о действительно персонализированной медицине, которая в ближайшее десятилетие может стать доступна любому человеку.

### Как изменился подход к лечению?

Так, до появления генотипирования назначение варфарина – одного из самых распространенных препаратов для борьбы с тромбами – было весьма опасной игрой. Слишком низкая доза этого препарата могла спровоцировать развитие новых тромбов, слишком высокая – привести к кровотечениям. С 2007 года в США FDA стала рекомендовать назначать терапию варфарина только после исследования генома пациентов. Это позволило определять чувствительность к варфарину и более точно назначать дозу этого препарата, что снизило частоту побочных эффектов. Антикоагулянт Plavix теперь выпускается с аннотацией, в которой указана рекомендация об определении генетических особенностей пациентов. Это позволяет не использовать этот препарат



для профилактики инфаркта и инсульта у тех, кто имеет геномную мутацию, не позволяющую усваивать компоненты Plavix.

Генотипирование больных с раком толстого кишечника позволят определить, как опухоль будет реагировать на определенные препараты. Например, применение Цетуксимаба (Erbitux) эффективно только для 60% пациентов, у которых ген KRAS не мутирован. Остальным пациентам требуются другие препараты.

Еще один показательный пример. В 2012 году та же FDA разрешила к применению препарат Kalydeco, предназначенный для терапии муковисцидоза. И не просто для облегчения состояния, а воздействия на генную мутацию, которая есть только у четырех процентов ■

пациентов, страдающих этим заболеванием. Несмотря на то, что Kalydeco способен помочь всего паре тысяч человек, он стал выдающимся примером того, как генетика, биология и медицина могут работать вместе над пониманием механизма заболевания и разработкой методов лечения, предназначенных для конкретного человека.

### В чем заключаются преимущества для здравоохранения?

Можно упомянуть еще несколько препаратов, разработанных с учетом принципов персональной медицины, которые готовятся к клиническим испытаниям. Но от практики лучше ненадолго вернуться к теории. Так какие очевидные преимущества может получить здравоохранение от своей «персонализации»?

⌚ Возможность принимать более обоснованные решения при выборе методов лечения

⌚ Более целенаправленная терапия с прогнозируемым результатом

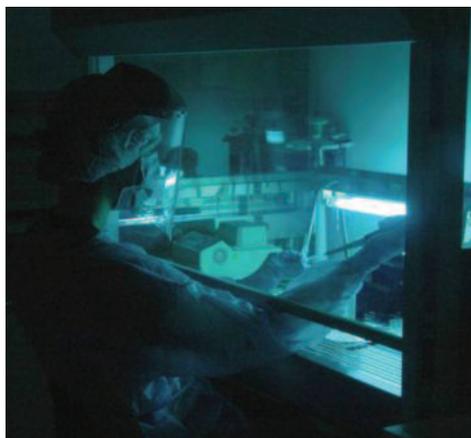
⌚ Снижение вероятности побочных эффектов лечения

⌚ Переключение усилий с лечения на профилактику и прогнозирование заболеваний

⌚ Более раннее врачебное вмешательство

⌚ Снижение затрат на здравоохранение

Персонализированная медицина призвана решать проблему «генетически сложных» заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, рак и диабет, в течение многих лет считавшиеся результатом воздействия факторов окружающей среды. Лишь в последнее время исследователи пришли к мнению, что эти болезни обладают еще и «мультигенным» компонентом, а в ряде случаев – результат мутаций отдельных генов.



Особенности генома человека определяют вероятность развития (или не развития) достаточно широкого спектра заболеваний, что позволяет использовать методы персонализированной медицины для профилактики заболеваний. Например, если генетиче-

ская информация говорит о риске болезни, человек может изменить образ жизни. А иногда и воспользоваться специально подобранными препаратами – для профилактики.

Уже сейчас возможно определить риск развития некоторых форм рака, сердечно-сосудистых болезней, нейродегенеративных заболеваний, диабета, ожирения, психоневрологических расстройств. Активно ведется поиск генетических механизмов различных форм рака, метаболических нарушений, эпилепсии, воздействия различных токсинов и неадекватной реакции на различные лекарственные препараты.

Помимо этого, персонализированная медицина ставит и новые требования для фармакологических компаний. Совершенно очевидно, что в самом ближайшем будущем в клинических испытаниях новых препаратов будет необходимо получать генный паспорт испытуемых для того, чтобы лучше понимать связь того, как работает препарат с генным профилем больного. Но это же и открывает совершенно новые перспективы в будущем. Уже сейчас ведутся работы в области компьютерного дизайна новых препаратов. И, как видится, уже в обозримом будущем персональная медицина способна вырасти в систему из персонального диагноста, который будет следить за жизненными

показателями организма и биомаркерами болезней на протяжении 24 часов и персональную «фармакологическую фабрику», которая будет создавать при необходимости индивидуальные препараты, максимально эффективные для индивидуального пациента.

## Неудобные вопросы

Со стороны может показаться, что персональная медицина – это слишком высокие технологии, недоступные обычному человеку. Но это не так. Десять лет прошло с тех пор, как был расшифрован геном человека. Это стоило около 3 миллиардов долларов и заняло более десяти лет. Сейчас это стоит около 10 тысяч долларов и займёт неделю. И технологии не стоят на месте – специалисты предсказывают, что личный генетический паспорт уже совсем скоро получить в течение дня всего за тысячу долларов. Сейчас персональная медицина уже стоит на пути к тому, чтобы стать действительно «персональной». То есть – доступной для всех.

Несмотря на очевидные преимущества, персонализированная медицина ставит ряд весьма неудобных правовых и этических вопросов. Ведь в перспективе наличие генетического паспорта запросто может привести к появлению группы людей с «нежелательными» ■

генами, которые из-за своих факторов риска не смогут купить медицинскую страховку или претендовать на трудоустройство. И это отнюдь не сюжет для социально-фантастического романа, поскольку прецеденты уже были.

Так, в 2006 году иск против уволившей ее компании подала жительница США Памела Финк. По ее мнению, к потере рабочего места привело ее сообщение начальству о наличии у нее гена BRCA2, предопределяющего высокий риск развития рака груди. После двух профилактических операций по мастэктомии, Финк сначала понизили в должности, а затем и уволили.

Конечно, с точки зрения экономии сотрудник, который может надолго лишиться трудоспособности – невыгодное приобретение. И скандал, который разразился вокруг кадровой политики известной компании Walmart в 2005 году, лишний раз подтвердил, что издержки можно снижать любым доступным средством. На первых этапах собеседования с потенциальными работниками менеджеры Walmart отсеивали людей с избыточным весом или слабым здоровьем. В результате экономия на медицинской страховке составила около 12 млн долларов, но привела к ряду судебных исков.

Пока единичные случаи не запустили настоящую лавину, пришлось вносить

поправки в законодательство. В 2008 году Конгресс США большинством голосов одобрил, а в 2009 году президент Джордж Буш подписал Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA), который запрещает генетическую дискриминацию при медицинском страховании и найме на работу. Этот закон запрещает использование генетической информации медицинскими страховыми компаниями для определения размеров страховой премии или формы страхования. А работодателям – для принятия решения о найме или увольнении, а также продвижения по службе. Это позволит любому человеку воспользоваться возможностью получения полной генетической информации, не будучи при этом ущемленным в правах.

Итак, что же нас ждет в недалеком будущем? Во-первых, изменение самой парадигмы медицины во всех развитых странах (надеемся, что и Россия окажется в их числе). Она станет ориентирована на конкретного больного, будет учитывать его генетический, а впоследствии и эпигенетический статус и все меньше и меньше станет похожа на конвейерную штамповку. А изменение этой парадигмы приведет к серьезным изменениям и юридического поля. В США этот процесс уже начался, но в ближайшем будущем он должен распространиться на весь мир. ■





# СОНИРИД ДУО

0,4 мг тамсулозин + 5 мг финастерид



## Мужской набор

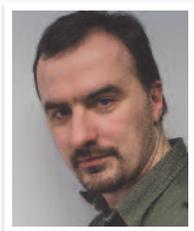
Комбинированное  
лечение ДГПЖ  
без лишних затрат!



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама

## Какой интернет нужен урологам и их пациентам?



**А.С. Паевский**  
Специальный корреспондент  
«Дайджеста урологии»

*Когда дело касается здоровья, посещение врача оказывается едва ли не последним пунктом в списке приоритетов среднестатистического гражданина нашей страны. Это исторический факт: двадцать лет назад звонили «знакомому фельдшеру, чтобы порекомендовал, что попить». Сейчас в поисках аналогичных знаний немедленно открывается окно интернет-браузера. И действительно, уж чего-чего, а медицинской и парамедицинской информации во Всемирной паутине содержится в изобилии. И, так сказать, на любой вкус. Но чем может закончиться «консультация у Интернета» для обычного человека? Мы проанализировали основные сайты, которые выдают поисковые системы по «медицинским» запросам, разделили их на несколько основных групп, и проанализировали, насколько полезными они могут быть.*

### Разделы «про здоровье»

В топах поисковых и почтовых систем лидирующие позиции, как правило, занимают их собственные специализированные разделы «Здоровье», «Скорая помощь», «03» – и так далее. Здесь находится не только подробное (и довольно понятное) описание заболевания, но и есть возможность задать вопрос специалисту. А также ознакомиться со вариантами решения проблем в домашних условиях и списком препаратов, так или иначе применяющихся при лечении конкретной

болезни. Дисплеймер, предупреждающий, что постановка диагноза и назначение лечения может осуществляться только врачом, на данных страничках есть, но взгляд постоянно цепляется либо за фото консультантов, либо за список препаратов – люди же ищут способ наиболее быстрого решения проблемы.

В результате «пациент» либо ждет, что же ему ответит специально приглашенный консультант, теряет драгоценное время и в результате все равно получает рекомендацию обратиться к врачу. Как мы помним, за «диагноз по

юзерпику» врач может получить массу проблем на свою голову. Вариант для нетерпеливых – выхватить глазами соответствие симптомов собственным ощущениям (а такое соответствие всегда найдется – читайте Джерома К. Джерома) и тут же перейти к списку рекомендованных препаратов. В результате – самолечение на свой вкус и кошелек, а также на свой страх и риск, разумеется.

### «Энциклопедии»

Прочитать длинный сугубо научный текст, нашпигованный тяжеловесными специализированными терминами, способен далеко не каждый пользователь интернета. Тем более, что конкретных рекомендаций о том, что делать и куда обращаться в случае возникшей проблемы, энциклопедические сайты не содержат. Впрочем, информация на таком портале, как минимум более достоверна, чем на «популярных».

### Сайты «про здоровье»

Пожалуй, самая популярная разновидность ресурсов, зарабатывающих себе на жизнь различными видами рекламы. Как правило, на таких порталах есть или новости медицины, или статьи о здоровье и здоровом образе жизни. На таких сайтах разделы, посвященные за-



болеваниям, идут в качестве полезного дополнения к разделам о популярных диетах, фитнесе, заказных статьях о лечебных и профилактических методиках. Так что и отношение к качеству размещаемого контента соответствующее: описание заболеваний в них часто «честно дублировано» с энциклопедий или скомпилировано из текстов конкурентов. Что нередко приводит к путешествию с сайта на сайт достаточно распространенных ошибок и устаревших сведений. С руководством к действию на подобных ресурсах тоже проблема: в лучшем случае где-то в конце текста будет содержаться рекомендация о посещении врача, в худшем – вниманию пользователя будет представлено все разнообразие народным методов борьбы с хворью разной ■

степени безвредности и с сомнительными шансами на успех. Впрочем, среди подобных сайтов есть и весьма солидные порталы медицинских новостей, которые, впрочем, с одной стороны, не особенно помогают пришедшему в интернет пациенту, а, с другой, среди новостей на таких сайтах часто есть «джинса» – скрытая реклама того или иного препарата, врача или клиники.

### Сайты частных клиник и персональные сетевые ресурсы врачей

В зависимости от того, насколько большое внимание клиника или специалист уделяют продвижению своих услуг в Интернете, настолько информативным и полезным получается в итоге ресурс. Однако, даже если над текстами поработал грамотный копирайтер и редактором сайта был соблюден принцип «не навреди», он все равно предназначен исключительно для того, чтобы пользователь в итоге совершил «покупку». То есть – пришел со своей проблемой к специалистам рекламируемого заведения. Хотя бы на первичный прием – который тоже небесплатный. При этом ассортимент и качество предоставляемых услуг остаются на совести рекламодателей и нередко не соответствует заявленному на сайте.

### Сайты фармкомпаний и аффилированные с ними сайты

Подобные ресурсы могут содержать информацию о заболеваниях самого разного уровня доступности для понимания пациентом. Многие «продвинутые» фармкомпании предлагают даже российские аналоги знаменитых зарубежных Symptom checker, призванные привлечь и удержать внимание пользователя, публикуют неплохо написанные новости по поводу конкретных заболеваний, достаточно оперативно отвечают на вопросы пользователей. Есть на сайтах и советы «дружественных» специалистов, призванных своей ученой степени добавить авторитета сайту. Однако цель у этих сайтов одна – продажа собственного препарата. Иногда к ним добавляется антиреклама препаратов-конкурентов при помощи тенденциозно подобранных данных. Поэтому несмотря на довольно строгие дисклеймеры по поводу обращения к специалисту в случае нарастающих симптомов, в открытом доступе лежит описание фармакологических свойств лекарства, его точная дозировка при различных заболеваниях и прочая “полезная” информация. То есть – точная и доступная инструкция по самолечению. А вот данные о потенциальном вреде от препарата, даже если они уже накоп-

лены доказательной медициной, на таком сайте не появятся. Поэтому к подобным сайтам всегда нужно относиться с предельной осторожностью.

## Авторские и альтернативные методики лечения

«А теперь представьте себе...

*Камни в почках исчезли навсегда! Без малейшей боли! Всего лишь за несколько часов!*

*Вы можете пройти УЗИ почек, пойти на прием к врачу и посмотреть в его шокированные глаза*

*Вы потратите деньги не на дорогостоящую операцию, а на покупку, например, шубы, плазменного телевизора, нового кухонного гарнитура, комплекта зимних шин премиум-класса, земельного участка в черте города или даже поддержанного автомобиля...»* (орфография, пунктуация и стилистика оригинала сохранены).

Это не шутка, а вполне реальный текст, располагающийся по ссылке в первой десятке результатов поиска по запросу «камни в почках». Поставщики подобных «услуг» неплохо изучили психологию наших сограждан и умело пользуются ленью, страхами и желанием получить мгновенный результат практически без усилий. Подобные ресурсы всегда крайне доброжелательны к



пользователям, содержат отлично собранные научнообразные тексты и неплохо попадают «в струю» с критикой «официальной» медицины. Однако их цель – это продажа методики, препаратов, услуги и так далее. Но если такие же «продавцы», как фармкомпании или клиники, соблюдают подобие корпоративной этики и настаивают на том, что для постановки диагноза и назначения лечения все-таки требуется консультация специалиста, «альтернативщики» предлагают 100-% эффективный метод, не требующий дополнительных телодвижений со стороны «пациента». К чему приводит подобная практика, неплохо знает любой практикующий врач. Когда же об этом узнает пациент, часто бывает слишком поздно. ■

### «Страна советов»

Это, пожалуй, самый востребованный тип ресурса, когда речь заходит о здоровье. Тематические форумы и группы в социальных сетях живут, плодятся и процветают – ведь советы, за которые впоследствии не придется нести ответственность, готовы давать и получать практически все. Здесь вряд ли порекомендуют срочно обратиться к врачу, зато поделятся схемами лечения, народными методами и страшными историями о врачах-убийцах. Результаты обращения на подобные ресурсы оказываются наиболее плачевными и нередко заканчиваются трагедией.

Но все перечисленные типы относятся к категории «какой медицинский портал нам не нужен». Все эти интернет-ресурсы не смогут полностью удовлетворить все потребности пациента.

### Какой «медицинский интернет» нам нужен?

При тщательном анализе недостатков всех медицинских и околomedicalных ресурсов, представленных в современной Всемирной Паутине четко обозначается следующий список требований:

1. Ресурс должен предоставлять достоверную информацию о заболева-

ниях, написанную доступным для пациента языком, и при этом проверенную специалистами отрасли.

2. Информация о заболеваниях должна носить чисто ознакомительный характер, не рекламировать конкретный препарат и побуждать пользователя не искать альтернативных методов «лечения», а своевременно обращаться к специалисту.



3. Ресурс должен предоставлять простой способ поиска специалиста по территориальному признаку (геотаргетинг) и оперативной коммуникации с ним. Современный пользователь любит интерактив? Надо предоставить ему возможность онлайн общения с врачом, но при этом исключить возможность

«удаленной диагностики» и связанных с ней последствий. Кроме этого, ресурс должен предоставлять удобную площадку для врача, с «закрытым» сегментом, в котором можно было бы вести карточки пациентов, и даже проводить консилиумы с коллегами.

### «Сетевое здоровье»

Еще 10 лет назад в Рунете сложно было представить такой ресурс – как в силу отсутствия соответствующих технологий, так и в силу «дикости» медицинского интернет-рынка. Однако в последние годы ситуация начинает исправляться. Появился и первый ресурс подобного типа – пока только по урологической тематике, однако судя по его названию – **NetHealth** – это только начало развития проекта.

Впрочем, уже сейчас на портале есть немало полезной информации (не смотря на то, что на нем нет рекламы клиник, фармкомпаний и препаратов).

Главные его отличия – это две «версии» сайта – для пациентов и для врачей. В зависимости от того, кто входит на сайт, меняется его функционал. В «общей» его части – информация по разным урологическим нозологиям (первыми на сайте появились разделы, посвященные циститу, гиперактивному мочевому пузырю и доброкачественной гиперплазии пред-

стательной железы, в каждом из которых есть базовые статьи, новости, видеоролики, часто задаваемые вопросы и словарь терминов), а также первичные медицинские тесты, по которым можно заподозрить у себя наличие проблем. Так что сайт занимается еще и первичной профилактикой распространенных заболеваний, что важно для системы здравоохранения в целом.

Зарегистрированные пациенты могут задать вопрос врачу (и получить на них ответ), найти врача-уролога максимально близкого к своему месту жительства (и это относится не только к жителям Москвы), а также записаться прямо на сайте на прием, что очень удобно как врачу, так и пациенту.

У врача тоже есть отдельные возможности – и это не только возможность записывать к себе на прием, но и возможность вести историю болезни пациента онлайн, а также, при необходимости, провести консилиум с коллегами.

Мы очень надеемся, что этот сайт будет развиваться и перерастет урологию, распространившись на все основные направления современной медицины и станет важным прорывом в области «Медицины 2030» или, как ее еще называют «Медицины 4-х П» (Предсказывающая, Профилактическая, Персонализированная, с активным участием Пациента). ■

## Профессия врача как фактор риска



С.В. Шабанова  
научный  
журналист

*По статистике, в современном развитом мире самая короткая жизнь у банкиров, которые редко доживают до 60 лет. Рядом с ними в списке самых опасных профессий с ними идут журналисты, летчики-космонавты, сотрудники вредных производств и... врачи. Казалось бы, что мешает людям, которые борются за продолжительность и качество жизни каждого человека конкретно и всего человечества в целом, жить долго и счастливо? Но исследования показывают, что доктора живут в среднем на 15 лет меньше, чем их пациенты. Разберемся, почему.*

### Статистика со всего света

Как показывает статистика, врачи-долгожители обитают в Японии, которая сама по себе занимает лидирующие позиции по продолжительности жизни. Японские медики живут в среднем около 78 лет, не дотягивая всего 5 лет до среднего показателя по популяции. Американские врачи живут в среднем около 70 лет: чуть дольше чем юристы, но не дотягивают средней продолжительности жизни в США – 78 лет. Индийские врачи доживают в лучшем случае до 59 лет, и это на 10 лет меньше, чем проживает их среднестатистический земляк. В

России век медработника еще короче – некоторые источники указывают, что российские врачи живут на 15, а то и 20 лет меньше своих пациентов.

### Почему умирают врачи?

Та же неумолимая статистика показывает, что в менее развитых странах врачи умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных стрессом, неправильным питанием и отсутствием нормальной физической нагрузки.

В более богатых государствах причиной преждевременной смерти медиков нередко становится инсульт, несчастные

случаи и самоубийства. Так, США ежегодно теряет более, чем 400 врачей, решивших добровольно расстаться с жизнью. И неудивительно, показатели распространённости симптомов депрессии уже у американских студентов-медиков составляет от 15 до 30 процентов.

### Почему российские врачи не доживают до пенсии?

Медицинские специальности в России относятся ко второй и третьей категории тяжести труда. Работа медсестер и санитарок считается «легким физическим трудом», но не уступает по тяжести тренерам и физрукам, агрономам и

зоотехникам. Хирург занят на «средних по тяжести» работах – совсем как химик, железнодорожник или тракторист. А если добавить к этому уровень стресса и специфические профессиональные заболевания, работа врача все больше и больше становится непрекращающимся экстримом.

К сожалению, широкомасштабных исследований факторов риска у работников лечебных учреждений в нашей стране не проводилось очень давно. Но некоторые разрозненные данные говорят о том, что до сих пор на первом месте находят инфекционные заболевания. Например в Самаре в период с 1991 по 2004 год заболеваемость туберкулезом среди врачей ■



в три раза превысила средний городской показатель. На второе место специалисты помещают аллергические заболевания, которые провоцирует постоянный контакт с дезинфицирующими и моющими средствами, лекарствами, биологическими препаратами.

Третье место занимают заболевания опорно-двигательного аппарата. Например, подобные проблемы обнаружили у 75 процентов воронежских стоматологов. И у трети из них было выявлено «характерное» сочетание остеохондроза грудного и поясничного отдела позвоночника, его искривление и заболевания суставов. С такими же проблемами сталкиваются и врачи других специальностей – например, хирурги.

А если учитывать, что врачам приходится работать по совместительству и сверхурочно – не только для того, чтобы заработать более-менее приличные деньги, но и потому, что у них нет замены – то получается, что есть все предпосылки для того, чтобы к сорока годам самому превратиться в пациента. Но, как показывает практика, дело не только в суровых условиях труда.

### **Врачи не следят за своим здоровьем**

Интересные результаты получили специалисты Ростовского государствен-

ного медицинского университета, которые сумели опросить три тысячи своих практикующих коллег. В ходе анонимного анкетирования врачи ответили на вопросы о своем образе жизни и привычках. Выяснилось, что докторам, по большому счету, глубоко плевать на собственное здоровье.

Более или менее следят за собой лишь 41% медиков. В среднем около 13% занимаются физкультурой, не более трети – нормально высыпаются, а более половины страдает ожирением.

Каждый четвертый не знает о своем уровне холестерина и глюкозы в крови. Но это еще не все. Около 40% врачей снимают стресс при помощи алкоголя, треть – постоянно курит.

И, конечно же, в случае, когда болезни уже нельзя игнорировать, большинство докторов занимается самолечением, предпочитая не обращаться к коллегам.

Что же в остатке? Похоже, старая поговорка про сапожника без сапог вполне уместна и по отношению к медикам – как в России, так и в западном мире. Причины, в основном – в стрессе, в ненормированном рабочем графике – и в отсутствии внимания к собственному здоровью. И, если первое и второе – непосредственные спутники профессии, то с третьим можно и нужно бороться. ■

## Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор Аполихин Олег Иванович, д.м.н., профессор
- »» Зам. гл. редактора Сивков Андрей Владимирович, к.м.н.
- »» Руководитель проекта Шадеркина Виктория Анатольевна
- »» Шеф-редактор Шадеркин Игорь Аркадьевич
- »» Специальные корреспонденты:
  - Паевский Алексей Сергеевич
  - Шабанова Снежана Владимировна
  - Красняк Степан Сергеевич
  - Кырпа Виктория Ивановна
  - Гарманова Татьяна Николаевна
  - Коршунов Максим Николаевич
- »» Дизайн и верстка Белова Оксана Анатольевна
- »» Корректор Болотова Елена Владимировна

Тираж 5000 экземпляров

Подписка на сайте **urodigest.ru**

Распространение бесплатное – Россия, страны СНГ

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Аудитория – урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство “УроМедиа”

Адрес редакции: 105425, Москва, 3-я Парковая, 41 “А”, стр. 8

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-54663 от 09.07.2013

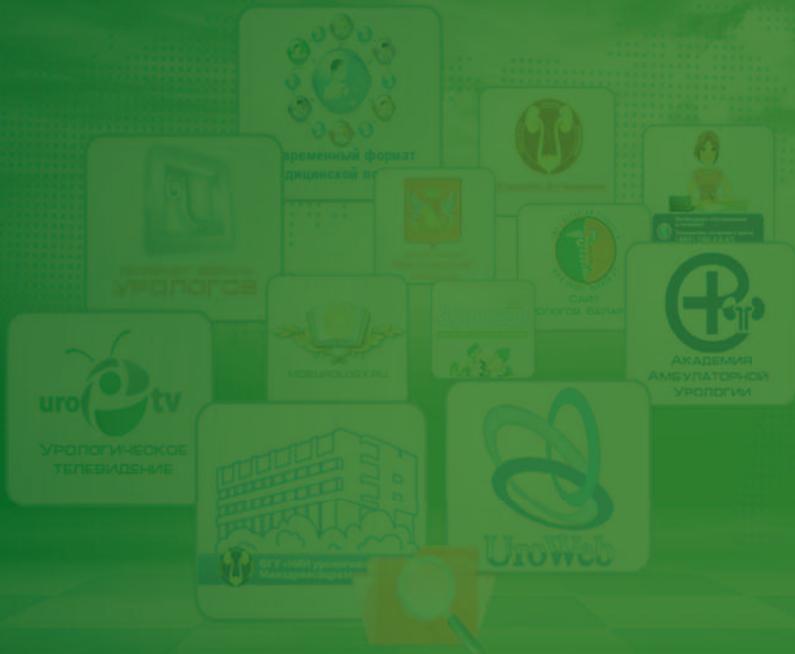
e-mail: [info@urodigest.ru](mailto:info@urodigest.ru)

[www.urodigest.ru](http://www.urodigest.ru)

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест обязательна!

В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать с мнением редакции.





MOSUROLOGY.RU

УРОЛОГИЯ  
ВОРОНЕЖСКОЙ  
ОБЛАСТИ

ESURO.RU

Мобильное  
приложение для  
урологов

Издательский дом «УроМедиа»