

**АКТУАЛЬНЫЕ  
ТЕМЫ:**

Возможности  
современной  
терапии  
эректильной  
дисфункции

Фармаконадзор  
в России

ИППП и мужская  
фертильность



**ТЕМА НОМЕРА:**

**ИППП И РАК  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**



- уникальное современное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- активные компоненты комплекса OKSALIT способствуют растворению и профилактике образования оксалатных камней в органах мочевыводящей системы
- аналогов на рынке нет

# ОКСАЛИТ

**В ПОЧКАХ СТАЛАКТИТЫ РАСТВОРИТ**

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

·»» Тема номера:	
·»» Внутриклеточные возбудители заболеваний, передающихся половым путем, и рак предстательной железы.....	2
·»» Возможности современной терапии эректильной дисфункции.....	6
·»» Мода на ЗГТ: и это пройдет.....	12
·»» Фармаконадзор в России. Что нужно знать клиницисту.....	20
·»» Инфекции, передаваемые половым путем, и мужская фертильность.....	26
·»» Профилактика осложнений стентирования верхних мочевыводящих путей.....	34
·»» Антибиотики: жертва собственного успеха.....	38
·»» Гиперактивный мочевой пузырь и ретроградная эякуляция: есть ли взаимосвязь?.....	42
·»» Точность текущих референсных значений морфологии сперматозоидов: есть повод сомневаться?.....	44
·»» Контрацепция у мужчин: обновленная информация по гормональным и негормональным методам.....	46
·»» Влияние возраста мужчины на параметры эякулята.....	48
·»» TESE и вероятность транзиторного гипогонадизма.....	50
·»» Ответственное отцовство - руководство для урологов по мужскому бесплодию. Курс дистанционного образования.....	52
·»» Терапия тестостероном: пожизненно или нет?.....	54
·»» Тестостерон и ГСПГ как предикторы сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с гипергликемией: результаты исследования ORIGIN.....	57
·»» Наступление менопаузы и риск мочекаменной болезни.....	60
·»» Взаимосвязь размера спонтанно отходящих почечных камней и их состава.....	62
·»» Определен наиболее эффективный и экономически выгодный метод лечения нефролитиаза у детей.....	64
·»» Точность номограммы ROKS у пациентов, перенесших хирургическое лечение нефролитиаза.....	66
·»» Плохой сон и его последствия для мужского организма.....	68

## Внутриклеточные возбудители заболеваний, передающихся половым путем, и рак предстательной железы



К.Л. Локшин

Д.м.н., руководитель урологической службы GMS Clinics and hospitals

*В ходе XIII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии — 2019» доктор медицинских наук, руководитель урологической службы GMS Clinics and hospitals Константин Леонидович Локшин представил новые данные о взаимосвязи между инфекциями, передающимися половым*

*путем, и раком предстательной железы.*

Сегодня рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкозаболеваемости и шестое место среди причин онкологической смертности у мужчин [1]. Сегодня выявлено несколько модифицируемых факторов риска развития РПЖ: курение, избыточная масса тела и малоподвижный образ жизни [2,3,4].

В последние годы появились факты о том, что заболевания, передающиеся половым путем, могут быть ассоциированы с другими, в том числе онкологическими заболеваниями, например, папилломавирус человека (ВПЧ) связан с раком шейки матки и полового члена. В течение последних 25 лет в мире наблюдается рост заболеваемости хламидийными инфекциями, растет заболеваемость гонореей в странах, где ранее она традиционно была невысокой [5,6,7,8].

Первые сообщения о возможной этиологической роли инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в развитии рака предстательной железы датируются 50-ми годами XX века. При гонорее и других бактериальных инфекциях онкогенез в простате предположительно реализуется через различные фазы воспаления и железистой атрофии. Также у вирусов, в частности, герпеса есть способность к прямой трансформации клеток [9,10].

Обнаружение связи между определенными инфекционными агентами и развитием рака может сильно повлиять на предотвращение опухолей, их профилактику, как, например, распространение вакцинации от ВПЧ. Понимание роли клеточных

факторов, на которые оказывают влияние инфекционные агенты, позволяет рассчитывать на создание новых направлений противораковой терапии.

Проведенный зарубежными исследователями мета-анализ нескольких популяционных исследований обнаружил слабую корреляцию РПЖ с ВПЧ 16 типа и отсутствие ее с ВПЧ 18 типа [11]. Кроме того, два мета-анализа с участием более 10 тысяч человек выявили корреляцию РПЖ с гонореей и ее отсутствие с перенесенным сифилисом [12,13].

Согласно результатам исследования 2014 года, проведенного *in vitro* на клеточных линиях, *Chlamydia trachomatis* способна значительно снижать экспрессию белка-супрессора опухолевого роста p53. Степень супрессии напрямую коррелирует с продолжительностью пребывания хламидии в клетках. По мнению авторов, полученные ими данные свидетельствуют о проканцерогенных свойствах хламидийной инфекции [14].

С появлением современных методов диагностики (ПЦР и ИГХ) стало очевидным, что у многих здоровых людей имеет место бессимптомная колонизация микоплазмами. При этом ряд исследований демонстрируют возможные корреляции между различными штаммами микоплазм и онкологическими заболеваниями человека [15,16,17].

В отечественном исследовании 2010 года рассматривалось влияние *Mycoplasma hominis* на развитие рака предстательной железы. Пациентам с подозрением на РПЖ выполнялась полифокальная трансректальная биопсия, после чего биоптаты отправлялись на гистологическое исследование и ПЦР-исследование на ИППП. Частота развития ПИН высокой степени и РПЖ у пациентов с выделенной ДНК *Mycoplasma hominis* в биоптатах составила 80,8%, а в группе без ДНК микоплазм — 63% ( $p = 0,031$ ). При этом достоверных различий встречаемости ПИН ВС и РПЖ между больными с выделенной ДНК *Mycoplasma genitalium* (71,4%) и общей группой (63%) выявлено не было ( $p = 0,05$ ) [18].

Авторы другой работы провели исследование биоптатов предстательной железы методом ПЦР в реальном масштабе времени. Частота выявления *Mycoplasma hominis* в биоптатах с ПИН высокой степени и/или РПЖ была здесь в три раза выше таковой при доброкачественной гиперплазии предстательной железы –ДГПЖ ( $p = 0,002$ ) [19]. В следующем исследовании 2011 года у пациентов с выявленным РПЖ, по сравнению с больными ДГПЖ, в крови чаще выявлялись антитела к *Ureaplasma urealyticum* [20].

Помимо этого, согласно данным литературы, *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis*, часто встречающаяся у пациентов со СПИДом, индуцируют *in vitro* злокачественную трансформацию в линии клеток ДГПЖ (линия эпителиальных клеток ВНР-1) [21]. ■

В целом *in vitro* у микоплазм доказана способность вызывать злокачественную трансформацию в линиях клеток как грызунов, так и человека. Проканцерогенный эффект в ряде исследований объясняется индукцией генетической нестабильности. С другой стороны, в некоторых работах выявлялось нарушение метаболизма клеток с существенными нарушениями экспрессии множества генов [22,23,24].

В экспериментальных исследованиях индуцированная *in vitro* микоплазмами малигнизация клеток оказалась ассоциирована с высокой экспрессией онкогенов H-ras и C-myc [25]. Также на эмбриональной культуре фибробластов крыс и мышей показано, что микоплазмы подавляют экспрессию онкобелка p53 и активируют ядерный фактор NF-κарра, что способствует возникновению мутаций, генетической нестабильности, пролиферации и, в конечном итоге, злокачественному перерождению клеток [26].

Также одно из доступных экспериментальных исследований показало, что из протеома *Mycoplasma hominis* 19 белков имеют тропность к эндоплазматическому ретикулуму клеток предстательной железы, нарушая нормальный процесс фолдинга белков. Таким образом, внутриклеточное инфицирование клеток предстательной железы *Mycoplasma hominis* является значимым потенциальным фактором в онкогенезе рака предстательной железы [27].

**Как подытожил Константин Леонидович, *внутриклеточные инфекции, передающиеся половым путем, могут выступать в роли маркера и фактора риска РПЖ. Предполагаемая связь между раком предстательной железы и внутриклеточными ИППП может определять целесообразность более агрессивной антибиотикотерапии инфицированных мужчин, но для уверенности в этом необходимы дальнейшие популяционные исследования.*** ■

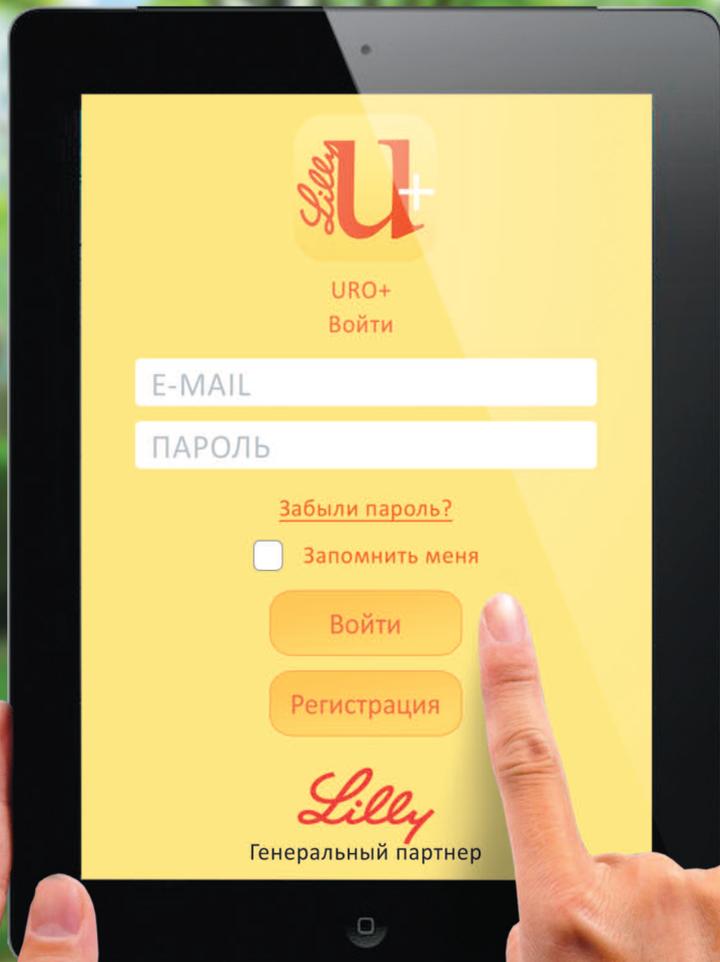
### Источники:

1. Jemal A. et al., *CA Cancer J Clin*, 2011
2. Huncharek M. et al., *Am J Public Health*, 2010
3. Dissaciatl A. et al., *Ann Oncol*, 2012
4. Liu Y et al., *Eur Urol*, 2011
5. Chaturvedi A. K., *J Adolesc Health*, 2010
6. European Centre for Disease Prevention and Control, *Sexually transmitted infections in Europe — 2011, Stockholm, ECDC*, 2013
7. Centers for Disease Control and Prevention; *Sexually transmitted disease surveillance*, 2010
8. Fang L. et al., *Sex Transm Dis*, 2010
9. Ravich A. et al., *NY State J Med*, 1951
10. Sutcliffe S., *Future Oncol*, 2010
11. Lin Y et al., *Ir J Mes Sci*, 2011
12. Taylor M. L. et al., *Fam Med*, 2005
13. Caini S. et al., *Cancer Epidemiol*, 2015
14. González E. et al., *Nat Commun*, 2014
15. Waites K. B. et al., *Clin Microbiol Rev*, 2004
16. Huang S., *World J Gastroenterol*, 2001
17. Pehlivan M. et al., *Urology*, 2005
18. Аляев Ю. Г. и соавт., *Онкоурология*, 2010
19. Barykova Y. A. et al., *Oncotarget*, 2011
20. Hrbacek J. et al., *BMC Cancer*, 2011
21. Namiki K. et al., *PLoS One*, 2009
22. Tsai S. et al., *Proc Nat Acad Sci USA*, 1995
23. Waites S. et al., *Clin Microbiol Rev*, 2005
24. Miller C. J. Et al., *BioTechniques*, 2003
25. Zhang B. et al., *Proc Soc Exp Biol Med*, 1997
26. Logunov D. Y., *Oncogene*, 2008
27. Zakariah M. et al., *Molecules*, 2018



## Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



# Возможности современной терапии эректильной дисфункции



**П. С. Кызласов**

Д.м.н., профессор, руководитель Центра урологии и андрологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, главный внештатный специалист-уролог ФМБА России

*О методах диагностики и лечения эректильной дисфункции (ЭД) в России и за рубежом в интервью Виктории Анатольевне Шадеркиной рассказал доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра урологии и андрологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, главный внештатный специалист-уролог ФМБА России Павел Сергеевич Кызласов.*

**Павел Сергеевич, как долго лично Вы занимаетесь лечением пациентов с эректильной дисфункцией?**

**Кызласов П.С.:** Я лично занимаюсь такими пациентами с 2009 года, в этом году будет десять лет. За это время появились новые методы лечения эректильной дисфункции, вспоминались неожиданно забытые старые, таким образом расширялась линейка методов диагностики и лечения ЭД, формировалась своеобразная Школа российских подходов ведения этой категории пациентов.

**Существует ли статистика эректильной дисфункции в России?**

**Кызласов П.С.:** Проводились исследования, в том числе под эгидой Дмитрия Юрьевича Пушкаря по статистике ЭД, которые явились своеобразной попыткой систематизации этой темы, однако возник ряд проблем. Первая из них связана с тем, что многие пациенты обращаются в частные клиники, а в них собрать статистику невозможно. Вторая — с тем, что среди пациентов, страдающих ЭД, всего порядка 10% идут к врачу, а остальные пытаются принимать препараты, рекомендованные по телевизору или в интернете. Что же касается общих трендов, в возрасте 21 года каждый десятый пациент страдает эректильной дисфункцией. В возрасте 60 лет — каждый третий. Это общемировая статистика, и действительно большая проблема, которая требует особого внимания с учетом того, что зачастую ЭД является маркером кардиологических заболеваний.





*То есть российская статистика коррелирует с общемировой?*

**Кызласов П.С.:** Да, но мне кажется, что если взять Россию и провести многоцентровое исследование с захватом частных клиник, что в принципе пока довольно сложно, то на территории РФ уровень заболеваемости будет выше. Отчасти это обусловлено образом жизни, отчасти — экологической обстановкой, к тому же диагностика эректильной дисфункции в России зачастую опаздывает — видимо, потому что многие люди считают это постыдным недугом.

*Изменились ли подходы к поиску причин эректильной дисфункции?*

**Кызласов П.С.:** Если мы говорим об эректильной дисфункции в целом, основных причин три: органические причины, психогенные факторы и их комбинация. Что же касается деталей, органический компонент может делиться, к примеру, на сосудистые причины, факторы, связанные с болезнью Пейрони и так далее. Безусловно, методы диагностики совершенствуются, применяется компьютерная томография, стало возможным применение компьютерной динамической кавернозографии. Сегодня есть возможность получения 3D-модели полового члена со всеми сосудами, что дало четкую возможность разобраться — когда показана та или иная операция, либо консервативная терапия.

*А есть причины ЭД, на которые может повлиять и устранить сам пациент?*

**Кызласов П.С.:** Безусловно. В первую очередь, это психогенная ЭД, поскольку нельзя забывать, что у каждого пациента, страдающего ЭД с органическим компонентом, в любом случае присоединяется психологический. Так называемый синдром ожидания неудачи появляется вместе с первым фиаско. Психологический компонент — это первое, на что может повлиять пациент. Второе — состояние его соматического здоровья, если есть ожирение или проблемы сердечно-сосудистой системы, безусловно будет страдать и эректильная функция в том числе. Поэтому однозначно, пациент не должен оставаться безучастной стороной лечебного процесса, а принимать все меры по устранению факторов развития ЭД — нормализовать питание, больше двигаться, быть активным и позитивным человеком, снизить стресс в жизни, и т.д.

*Можно ли относить к ЭД неудачи, возникающие при дебюте половой жизни?*

**Кызласов П.С.:** Это очень каверзный вопрос. С одной стороны, такое явление можно отнести к ЭД чисто с точки зрения определения ВОЗ. Но в действительности мне ■

это кажется неправильным, потому что при начале половой жизни, даже если есть какие-то проблемы, они в большинстве случаев связаны с психологическим компонентом. Как правило, они не имеют под собой серьезной психологической базы и достаточно легко корректируются.

**Какие методы диагностики эректильной дисфункции вы считаете революционными?**

**Кызласов П.С.:** В принципе, говоря о методах диагностики ЭД, нужно придерживаться современных алгоритмов. Во-первых, начать разговор с пациентом в правильном ключе. В 80% случаев по итогу беседы с пациентом можно сказать, есть ли у него эректильная дисфункция в той или иной форме, и если причины ее органические, то какова она: веногенная, артериогенная или смешанная. Зачастую, задавая правильные вопросы, мы можем четко сказать, какой из компонентов страдает.

Также полезны *опросники*: они нам дают валидизированную оценку, ссылаясь на них, мы можем понимать ситуацию на разных этапах лечения и давать ей более-менее объективную оценку. Далее — *ультразвуковое исследование с фармакодуплексометрией* – очень важный метод, но он дает оценку состояния только кавернозных тканей и работы артерий. Он никак не проясняет вопрос оттока крови от полового члена. И здесь революционным мне кажется проведение *компьютерной динамической кавернозографии*. Так мы можем проанализировать всю структуру кавернозной ткани и четко определить, по каким каналам происходит сброс крови, который должен осуществляться по глубокой дорсальной вене, но в ряде случаев к сбросу подключаются подкожные вены полового члена. Иногда существуют соустья между подкожными венами и кавернозными телами. Также может происходить патологический сброс через ножки полового члена. К примеру, такая операция, как резекция глубокой дорсальной вены, часто считается эффективной только на 40%. На самом деле при правильном ее выборе она эффективна на 90%. Часто врачи принимают решение проводить это вмешательство, основываясь просто на том, что у пациента есть нарушение веноокклюзивного механизма, а по какому типу это нарушение, они не разбираются. Конечно, пациент, у которого идет сброс через ножки полового члена, никак не отреагирует на резекцию глубокой дорсальной вены. Возникает вопрос: это неработающая операция или скомпрометированная? При правильном подборе методов диагностики гораздо выше шансы выбрать и правильный метод лечения — как оперативного, так и консервативного.

*Это звучит очень обнадеживающе, но урологов, которые оперируют такие вещи, в России единицы. Чаще назначается консервативное лечение. Как изменились и изменились ли консервативные подходы к лечению эректильной дисфункции в России?*

**Кызласов П.С.:** Если рассматривать медикаментозные методы лечения ЭД, то сначала, как мы помним, применялись таблетки для однократного полового акта, а теперь появились малые дозы иФДЭ-5 типа, которые, с одной стороны, позволяют пациенту улучшить качество эрекции, а с другой — не привязывают его ко времени приема препарата. Благодаря малым дозировкам, у таких препаратов малое количество побочных эффектов. Положительным моментом является факт, что сегодня доступны отечественные препараты-дженерики, которые работают ничуть не хуже, чем зарубежные. Например, препарат компании «Северная звезда» – Тадалафил-СЗ 5 мг, который работает ничуть не хуже американского аналога при стоимости в 4 раза ниже.

*Консервативная терапия вообще стала более доступна для пациентов. Не только в силу снижения цены, но и благодаря более широкому распространению информации.*

**Кызласов П.С.:** Это и хорошо, и плохо. Хорошо потому, что пациент, увидев рекламу, может пойти и купить качественный препарат. Но, помимо основной доли препаратов, представленных на рынке — чаще всего это иФДЭ-5 типа, — есть множество биологических активных добавок. Мы не всегда знаем, что содержится в них на самом деле. В ряде случаев там присутствуют дешевые иФДЭ-5 типа с большим количеством побочных эффектов. Таким образом, когда пациент принимает такую таблетку, она либо не действует, либо развиваются побочные эффекты, пациент начинает считать себя безнадежно больным и уже не обращается к урологу. Другое дело, когда пациент пришел к урологу, который правильно подобрал препарат, дал информацию и предупреждения о возможных и корректируемых побочных действиях.

*Вы упомянули отечественные дженерики, выпускаемые компанией «Северная звезда». Лично Вы их применяете в своей практике?*

**Кызласов П.С.:** Да, применяю, но тут необходимо знать некоторые моменты. Независимо от того, назначен дженерик или оригинальный препарат, у каждого пациента они работают по-разному. Существуют различные молекулярные формулы, так что тут важен индивидуальный подбор препарата. Нельзя сказать, что ■

существует идеальный препарат, который подходил бы всем. Работает только метод проб и ошибок. Для начала следует назначать минимальную дозу, чтобы снизить вероятность побочных эффектов, и дальше уже смотреть на действие: если работает — то хорошо, если нет — увеличить дозировку.

***То есть нет определенного единообразного алгоритма назначения иФДЭ-5 типа?***

**Кызласов П.С.:** Я считаю, что лечение эректильной дисфункции в принципе должно быть персонализированным. Помимо назначения препарата, мы должны обсудить с пациентом все возможные осложнения, вероятность смены препарата, предоставить ему право выбора. Задача врача в этом случае — дать максимально полную информацию. Наконец, нельзя забывать о том, что, в конечном итоге, мы всегда можем поставить пациенту фаллоимплант и сексуально его реабилитировать.

***Есть ли медикаментозная альтернатива иФДЭ-5 типа?***

**Кызласов П.С.:** Мне кажется, что сегодня препаратов с доказанной эффективностью, помимо иФДЭ-5 типа, не существует. Это лично мое мнение, потому как все исследования альтернативных средств, которые я встречал, либо были ангажированными, либо имели очень маленькую выборку, на основании которой нельзя делать окончательных выводов. В европейских клинических рекомендациях упомянуты только иФДЭ-5 типа, БАДы там не значатся вообще. Поэтому, если исходить из сегодняшних литературных данных, в нашем распоряжении остаются иФДЭ-5 типа, хирургические методы и фаллопротезирование.

***Как повысить доступность иФДЭ-5 типа для пациентов?***

**Кызласов П.С.:** Мне кажется, нужно повышать не доступность препаратов, а доступность приема урологов. Однако это можно сделать только посредством проведения профилактических бесед и санитарно-просветительской работы, чтобы пациенты понимали, что ЭД — не постыдный и излечимый недуг. В таком случае повысится показатель выявления патологии на ранней стадии и, соответственно, количество пациентов, которым возможно помочь медикаментозными методами.

***Какие вы видите перспективы в лечении эректильной дисфункции?***

**Кызласов П.С.:** Пока в нашем арсенале нет средств воздействия на механизмы иннервации полового члена. Мне кажется, за этим будущее. ■



Алкоголь  
не влияет  
на концентрацию  
тадалафила\*

9



12



3



6



Победитель в номинации  
«Первый отечественный  
дженерик тадалафила»\*\*

## Тадалафил-С3

Лекарственное средство для  
лечения нарушений эрекции

Рег. номер: ЛП-004487

*Многообразие доступно!*



🟡 5 мг - №14, 20, 28, 30    🟡 20 мг - №1, 2, 4, 7, 8, 10

*Способствует улучшению эрекции и повышает способность проведения полноценного полового акта\**

♥ 5 мг - ежедневный прием при урологических проблемах\*

♥ 20 мг - однократный прием\*    Отпускается по рецепту

\* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тадалафил-С3

\*\* Бренд «Тадалафил-С3» по итогам 2018 года является победителем международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» в категории «Препарат года», номинация «Первый отечественный дженерик тадалафила»

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

### Мода на ЗГТ: и это пройдет....



В.А. Шадркина  
научный редактор Uroweb.ru

*В последние годы многие врачи (эндокринологи, урологи, терапевты, андрологи и т.д.) увлеклись назначением гормональной терапии мужчинам по любым поводам. Порой даже отсутствие снижения уровня тестостерона при наличии жалоб мужчин на вялость, плохой сон, утомляемость и апатию, - становится показанием для назначения ЗГТ.*

**И**дею тестостероновой терапии активно поддержали представители фармкомпаний и фитнес-индустрии. Такое состояние как метаболический синдром, ставшее практически синонимом ЗГТ, стало предметом обсуждения на многих профессиональных мероприятиях. Многие коллеги, принявшие с удовольствием теорию панацеи в виде тестостерона, стали активными двигателями этой идеи. Однако, спустя несколько лет, стали появляться исследования, которые затрагивали очень невыгодную сторону ЗГТ – различные осложнения, побочные эффекты, - что инициировало дискуссии среди специалистов. Постепенно пришло понимание того, что терапия тестостероном без четких показаний (объединяющих не только клинические, но и лабораторные данные) недопустима и сопряжена с развитием мочекаменной болезни, повышением риска онкологических заболеваний, мужским бесплодием и др. состояниями.

Ниже приведены данные новых исследований, которые не так общеизвестны, однако заслуживают внимания со стороны врачей, сталкивающихся с назначением препаратов тестостерона мужчинам.

#### ***Заместительная терапия тестостероном может повышать риск мочекаменной болезни***

Исследование, проведенное специалистами из Медицинской школы Гарвардского университета, показало, что применение заместительной тестостероновой



терапии в течение 2 и более лет значимо увеличивает риск развития нефролитиаза. Однако эти данные оказались верны только для пациентов, принимающих топические и инъекционные формы тестостерона. В группе с подкожными имплантатами (пеллетами) роста частоты заболеваемости нефролитиазом отмечено не было. Работа была опубликована в *The World Journal of Urology* (*World J Urol*. 2019 Mar 23. doi: 10.1007/s00345-019-02726-6).

Заместительная тестостероновая терапия (ЗТТ) назначается мужчинам с органическим гипогонадизмом, но также широко рекомендуется при возрастном снижении уровня тестостерона, несмотря на то, что в этом случае имеет скромные преимущества и сопряжена с определенными рисками (такими, как развитие эритроцитоза, обструктивного апноэ во сне, повышенным риском сердечно-сосудистых событий и повышенным риском рака простаты у пациентов).

Связь между тестостероном и мочекаменной болезнью только начинает изучаться. На возможную причинную роль тестостерона в образовании почечных камней косвенно указывает более широкое распространение нефролитиаза среди мужчин. Исследования, проведенные на животных, также говорят в пользу прямого влияния тестостерона на МКБ. Например, в экспериментах на крысах было показано, что прием андрогена способствует увеличению экскреции оксалатов и снижению экскреции цитратов с мочой. Кроме того, тестостерон ингибировал у животных экспрессию каналов TRPV5, которые играют ключевую роль в реабсорбции кальция в почках. Однако в клинических исследованиях значимой ассоциации между тестостероном и мочекаменной болезнью установлено не было. Возможно, это обусловлено тем, что до сих пор в них участвовали небольшие группы пациентов.

Американские специалисты провели новое ретроспективное исследование, в котором сравнили заболеваемость МКБ в когорте из 26887 мужчин, получающих ЗТТ, и в аналогичной по численности контрольной когорте. Данные участников были отобраны из военной базы данных MDR, в которой хранится информация о состоянии здоровья более 9 млн. военнослужащих США, военных пенсионеров и членов их семей.

Критериями включения в экспериментальную группу были возраст от 40 до 64 лет, диагностированный низкий уровень тестостерона, непрерывное получение ЗТТ в период с 1 апр. 2006 по 31 марта 2014 гг. Критериями исключения были наличие эпизодов МКБ в анамнезе на момент начала ЗТТ и применение ■

пероральных форм тестостерона (поскольку они не одобрены в США). Мужчины из контрольной группы отвечали тем же критериям, но не получали тестостерон. Исследуемые группы соответствовали друг другу по возрасту и сопутствующим патологиям. Из 26 887 пациентов в экспериментальной группе 18895 получали топические препараты тестостерона, 4259 — инъекции, 167 больным устанавливались подкожные импланты (пеллеты).

Спустя 2 года наблюдений ученые получили интересные данные - в контрольной группе было зафиксировано 482 случая МКБ, в группе ЗТТ — 659. Статистический анализ показал, что к значимому повышению рисков нефролитоаза приводил прием топических ( $p < 0,0001$ ) и инъекционных ( $p = 0,004$ ) препаратов тестостерона, но не подкожных имплантов ( $p = 0,27$ ). Существенной разницы в образовании камней не было отмечено между пациентами контрольной и экспериментальной группы, имеющими вторичную полицитемию. По мнению авторов, полученные результаты должны учитываться практикующими специалистами при оценке пользы и рисков ЗТТ.

### *Тестостерон индуцирует гибель клеток канальцевого эпителия в почках и провоцирует развитие уролитоаза*

Тестостерон индуцирует апоптоз и некроз клеток канальцевого эпителия, воздействуя на сигнальный путь HIF-1 $\alpha$ /BNIP3, - к такому заключению пришли специалисты из Университета Фудань в Шанхае. Этот факт свидетельствует о том, что андроген может играть ключевую роль в развитии мочекаменной болезни. Повреждение эпителия почечных канальцев — один из патофизиологических механизмов, лежащий в основе развития нефролитоаза. Гибель клеток приводит к высвобождению многочисленных мембранных везикул, которые становятся субстратом для первичной нуклеации кристаллов. Однако, каким образом тестостерон может способствовать апоптозу и некрозу клеток канальцевого эпителия, пока остается неясным.

Важную роль в процессе программируемой клеточной смерти играют белки семейства BCL-2. BNIP3 является атипичным представителем проапоптозных белков «BH3-only» семейства BCL-2. Клеточная смерть, вызванная BNIP3, происходит без участия каспаз и имеет несколько признаков некроза. Как и многие другие проапоптозные белки, BNIP3 может образовывать гетеродимер с антиапоптоз-

ными представителями семейства BCL-2. Однако, в отличие от других «BNIP-only» белков, ассоциация происходит без участия BNIP домена, а за счет взаимодействия трансмембранных сегментов. Исследования показали, что BNIP3 дифференциально экспрессируется при нескольких типах рака. Также он вызывает гибель клеток при воздействии токсинов, включая цианиды и кобальт.

Известно, что почки пациентов с идиопатическими камнями в большей степени подвержены окислительным повреждениям в результате экскреции кальция/оксалатов/фосфатов с мочой и снижения выработки ингибиторов кристаллизации солей или в связи с сопутствующими заболеваниями (такими как гипертония, атеросклероз и острая почечная недостаточность). Следовательно, гипоксия тканей также может быть связана с образованием почечных камней.

Фактор-1 $\alpha$ , индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), является ключевым регулятором в развитии транскрипционного ответа на гипоксическое воздействие. Впервые он был описан Semenza в 1992 году. HIF-1 $\alpha$  накапливается в условиях гипоксии и, объединяясь с субъединицей HIF-1 $\beta$ , образует транскрипционный белок HIF-1. Этот белок проникает в ядро клетки и связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией. Увеличение уровня HIF-1 приводит в том числе к повышению экспрессии генов, связанных с апоптозом, ангиогенезом и метастазированием опухолей. Считается, что HIF-1 $\alpha$  может регулировать экспрессию BNIP3 при повреждении клеток.

Целью исследования китайских специалистов было выяснить, может ли тестостерон вызывать апоптоз и некроз клеток канальцевого эпителия (ККЭ), воздействуя на путь HIF-1 $\alpha$ /BNIP3. Работа была опубликована в *Journal of Translational Medicine* (J Transl Med. 2019 Feb 28;17(1):62. doi: 10.1186/s12967-019-1821-7). Эксперимент состоял из 3 частей. В первой части авторы сравнили уровень тестостерона в сыворотке крови здоровых мужчин и женщин с уровнями тестостерона пациентов с нефролитиазом.

Вторая часть исследования проводилась на лабораторных мышах. Животные были разделены на 5 групп: здоровая группа мужского пола, здоровая группа женского пола, мужская группа с моделью нефролитиаза, женская группа с моделью нефролитиаза, кастрированная группа с моделью нефролитиаза. Нефролитиаз воспроизводился с помощью внутрибрюшинных инъекций глиоксиловой кислоты. После умерщвления мышей отложения кальция в почках выявляли путем окрашивания по Ван Коссу. Уровни белков, связанных с апоптозом, ■

определяли с помощью вестерн-блоттинга. Для оценки митохондриального потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ) использовали окрашивание JC-1 и проточную цитометрию.

Третья часть исследования проводилась *in vitro*. Клеточные линии НК-2 (ККЭ человека) и ТСМК-1 (ККЭ мышей) культивировали в присутствии разных доз тестостерона, а также с добавлением ингибиторов HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$ , чтобы определить влияние фактора 1 $\alpha$  на экспрессию BNIP3. Кроме того, взаимодействие между HIF-1 $\alpha$  и BNIP3 определяли с помощью анализа ChIP.

Результаты исследования показали следующее:

1. У пациентов с нефролитоазом мужского и женского пола уровень тестостерона был заметно выше, чем у здоровых добровольцев.
2. У самцов мышей обнаруживалось больше отложений кальциевых солей в почках, чем у самок и кастрированных мышей.
3. Вне зависимости от дозы тестостерон индуцировал апоптоз и некроз ККЭ и увеличивал экспрессию BNIP3.
4. Ингибирование HIF-1 $\alpha$  приводило к значительному снижению экспрессии BNIP3 и защищало ККЭ от индуцированного тестостероном апоптоза и некроза. Однако ингибирование HIF-2 $\alpha$  не влияло на экспрессию BNIP3 или апоптоз или некроз ККЭ.

Авторы сделали вывод, что тестостерон индуцирует гибель ККЭ через активацию HIF-1 $\alpha$ /BNIP3.

### *Анаболики негативно влияют на морфологию сердца*

Анаболические андрогенные стероиды (ААС) — синтетические препараты, оказывающие действие, аналогичное тестостерону. Супрафизиологичные дозы анаболических андрогенных стероидов могут изменять морфологическое состояние сердца и приводить к серьезным последствиям для здоровья. Это показало исследование, проведенное специалистами из Института биомедицинских наук в Алфенасе (Бразилия).

Первые ААС появились на рынке в 1956 году и применялись не только в медицинских, но и в спортивных целях — для улучшения физической формы. В 1976 году Международный олимпийский комитет включил препараты в список допинговых. Однако, несмотря на предупреждение о неблагоприятном воздействии анаболиков на печень, сердечно-сосудистую, репродуктивную систему и психику, они по-прежнему пользуются популярностью среди спортивной молодежи. Применение препа-

ратов в сверхфизиологических дозах часто приводит к развитию таких эффектов, как гипертония, ишемия миокарда и гипертрофия левого желудочка.

Целью исследования бразильских специалистов было выяснить, как применение высоких доз двух ААС — тестостерона ципионата и станозолола — влияет на толщину миокарда левого желудочка у мышей. Исследование было опубликовано в научном журнале *Steroids* (*Steroids*. 2019 Feb 14. pii: S0039-128X(19)30036-4. doi: 10.1016/j.steroids.2019.02.011).

В работе использовали 30 самок мышей Swiss. Дважды в неделю в течение 60 дней всем подопытным делали инъекции с разными препаратами: одной группе — с тестостерона ципионатом, второй — со станозололом, третьей — с физраствором. После инъекций мышей заставляли плавать в течение 15 минут. В первые дни эксперимента животных взвешивали раз в неделю, чтобы наблюдать за изменением массы тела. После завершения терапии мышей умерщвляли с помощью галотана. Срезы сердца изучали под микроскопом после окраски гематоксилином-эозином.

Результаты исследования показали, что оба ААС значительно изменяли морфологию тканей сердца: тестостерона ципионат приводил к увеличению желудочкового просвета, а станозолол — к увеличению толщины миокарда левого желудочка.

Такие данные, разумеется, требуют подтверждения в результате дальнейших исследований.

### ***Заместительная терапия тестостероном не влияет на минеральную плотность костей***

Урологам известно, что одним из проявлений метаболического синдрома у мужчин является снижение плотности костей и связанным с этим повышенным риском переломов, и это является одним из оснований для назначения гормональной терапии.

Терапия тестостероном неэффективна для увеличения минеральной плотности костных тканей у пожилых мужчин. Кроме того, она мало влияет на уровень ПСА, 25(ОН)D, оценку по шкале IPSS, индекс массы тела и липидный метаболизм, хотя способствует увеличению размеров простаты, мышечной массы, уровня половых гормонов, а также снижению уровня глюкозы и концентрации ЛПВП в крови. Об этом заявили специалисты из Медицинского колледжа Чанчжи (Китай).

Известно, что старение является одним из основных факторов, ведущих к появлению остеопороза. У мужчин с возрастом снижается выработка ■

тестостерона, который необходим для нормального процесса костного ремоделирования. В результате по мере угасания функции яичек происходит постепенное уменьшение костной массы. Заместительная тестостероновая терапия (ЗТТ) могла бы стать простым способом лечения остеопороза у пожилых мужчин. Поэтому изучение ее влияния на состояние костной ткани представляет несомненный научный и клинический интерес.

Китайские специалисты сделали обзор исследований, в котором оценили влияние ЗТТ на минеральную плотность костных тканей (МПК) у пожилых мужчин с низкой концентрацией тестостерона в крови. Работа была опубликована в *Current Pharmaceutical Design* (Curr Pharm Des. 2019 Feb 6. doi: 10.2174/1381612825666190206223244). Поиск статей, посвященных изучению связи тестостероновой терапии с МПК, проводился в базах данных PubMed, EMBASE, Web of Science и Cochrane Central. Первичными конечными точками исследований были изменения минеральной плотности костной ткани (МПК), маркеров костного обмена, симптомов заболеваний простаты, состава тела, маркеров метаболизма и эндокринной системы.

Всего авторы отобрали 7 исследований, участие в которых в общей сложности приняли 800 пациентов. Анализ данных показал, что ЗТТ существенно не изменяла тенденцию к уменьшению МПК в области позвоночника, шейки бедренной кости, треугольника Варда и остальных частей тела, за исключением вертела и бедренной кости в целом. При этом прием тестостерона приводил к увеличению размеров предстательной железы, мышечной массы, уровню половых гормонов, снижению концентрации ЛПВП и не оказывал статистически значимого влияния на симптомы заболеваний простаты, состав тела, уровень витамина Д и паратиреоидного гормона в сыворотке крови, а также на липидный метаболизм. Авторы заключили, что ЗТТ не влияет на течение остеопороза у мужчин.

***Несомненно, в дальнейшем мы планируем следить за исследованиями, которые приоткрывают завесу над тайнами гормонотерапии. По нашему мнению, ни в коем случае не следует впадать в крайности и ставить под сомнение эффективность заместительной гормонотерапии в действительно нужных клинических случаях. Но назначать гормоны по любому поводу, основываясь на личных впечатлениях и эмоциях, недопустимо. Нужно серьезно оценивать каждый клинический случай, рассматривать и анализировать все риски каждого отдельно взятого пациента. Только при таком подходе можно будет говорить о грамотной и взвешенной позиции специалиста. ■***

Межрегиональная общественная организация

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



# Интернет форум урологов



### Фармаконадзор в России. Что нужно знать клиницисту



**И.Л. Асецкая**  
Доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова,  
ведущий специалист Росздравнадзора

*В ходе XIII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий специалист Росздравнадзора И.Л. Асецкая подробно рассказала о действующей в России системе фармаконадзора и порядке предоставления сведений о выявляемых побочных эффектах лекарственных средств.*

**В** начале своей лекции Ирина Львовна подчеркнула актуальность темы, напомнив о «талидомидовой трагедии»: с 1956 по 1962 годы в ряде стран мира родилось, по разным подсчетам, от 8 до 12 тысяч детей с врожденными уродствами, обусловленными тем, что матери принимали препараты талидомида во время беременности, а 7 тысяч младенцев умерли в первые минуты жизни. Это событие послужило мощным толчком для развития фармакологического надзора во всем мире. Согласно действующей концепции ВОЗ, сегодня нет лекарств абсолютно безопасных, и любой препарат имеет определенные риски развития нежелательных реакций. Применение лекарственных средств базируется на оценке соотношения пользы и риска.

По современному европейскому определению, нежелательной считается непреднамеренная и вредная для организма реакция в ответ на применение лекарственных средств, которая развивается при их использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, а также с нарушением инструкции, включая передозировку, назначения «off-label», неправильное использование, злоупотребление, медицинские ошибки и профессиональные воздействия.

Существует ряд факторов, увеличивающих риски развития нежелательных реакций:

- широкое внедрение в практику новых лекарственных средств с высокой биологической активностью;
- старение населения и увеличение доли лиц, страдающих хроническими заболеваниями;
- растущая сенсбилизация населения к биологически активным и химическим веществам;
- полипрагмазия и нерациональное использование препаратов;
- медицинские ошибки;
- присутствие на фармацевтическом рынке большого количества дженериков, часть из которых не соответствует критериям качества.

Согласно данным ВОЗ от 2013 года, нежелательные реакции на лекарства входят в десятку ведущих причин смертности для многих стран мира, в частности, занимают 4–6 место по частоте летальных исходов в США. В период с 1988 по 1998 г. там количество смертей по этой причине могло достигнуть 100 тысяч. Кроме того, количество летальных исходов, вызванных рецептурными препаратами, увеличилось в США с 1998 по 2005 г. в 2,7 раза.

Как отметила Ирина Львовна, часто большую опасность представляют не сами нежелательные реакции, а незнание медицинских работников о рисках, связанных с применением препаратов. В свою очередь, выявление нежелательных эффектов и работа с учетом их наличия позволяют раньше распознавать риски, связанные с применением препаратов и предотвращать большую часть побочных реакций. Также в этом случае возможно принятие соответствующих административных мер, обеспечение безопасности больных и повышение качества медицинской помощи.

Типичное заблуждение медицинских работников и пациентов в том, что если препарат разрешен для применения, то он всесторонне изучен и его безопасность полностью отражена в инструкции. Между тем, в доклинических исследованиях, как правило, не выявляются редкие и отсроченные побочные эффекты, а также явления, возникающие у групп пациентов, которые не участвуют в исследованиях, — например, пожилых людей и беременных. По этой причине многие нежелательные эффекты выявляются уже после выхода препарата на рынок. В частности, более 120 лекарственных средств было отозвано с рынка ЕС за последние ■

10 лет в связи с проблемами безопасности, причем 33% из них — в первые два года после регистрации и 50% — в первые пять лет.

Фармаконадзор (pharmacovigilance) — это, согласно определению ВОЗ, научные исследования и виды деятельности, сопряженные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом.

В пострегистрационном периоде работа фармаконадзора подразумевает использование ряда методов:

- метод спонтанных сообщений;
- метод активного рецептурного мониторинга;
- фармакоэпидемиологические, наблюдательные когортные исследования, а также исследования «случай — контроль»;
- периодически обновляемые отчеты о безопасности препаратов от фармацевтических компаний;
- обзоры медицинской литературы.

Метод спонтанных сообщений, на котором лектор остановила свое внимание, основан на информировании структур фармаконадзора специалистами здравоохранения о выявляемых нежелательных реакциях, добровольно или в соответствии с законодательными требованиями. Главная задача этого метода — генерация «сигнала», информации о возможной причинно-следственной связи между побочным эффектом и приемом препарата, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточно информативными. Сигналом может выступать еще неизвестная нежелательная реакция или изменение тяжести, характера и частоты уже известной. В любом случае это новая информация о возможном риске применения лекарственного средства.

Наиболее частым критерием эффективности метода спонтанных сообщений сейчас выступает количество сообщений на 1 млн населения: их должно быть не менее 100. При помощи этого метода уже выявлен ряд нежелательных реакций, в частности:

- удлинение интервала QT при приеме цизаприда и астемизола;
- увеит при приеме метипранолола;
- «серый синдром новорожденных» при приеме левомецетина;
- агранулоцитоз при приеме фенилбутазона;
- тромбоз эмболии при приеме оральных контрацептивов;



- поражение клапанов сердца при приеме фенфлурамина;
- нарушение полей зрения при приеме вигабатрина.

Также существует два принятых международных принципа применения этого метода:

- во-первых, сообщаящий не должен решать, точно ли подозреваемый препарат вызвал реакцию, необходимо лишь предполагать наличие хотя бы минимальной причинно-следственной связи.
- во-вторых, спонтанное сообщение не может быть основанием для наказания и преследования врача.

Нормативно-правовая база мониторинга безопасности лекарственных средств в России опирается на три документа. Это ФЗ №323 от 21.11.2011 «Об охране здоровья граждан», ст. 4 - «Основные принципы охраны здоровья», п. 6 - «Доступность и качество медицинской помощи»; ФЗ №61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» и Приказ Минздравсоцразвития №757н от 26.08.2010 «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов».

В частности, ФЗ №61 устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении. Согласно ему, препараты, находящиеся в обращении на территории России, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения и индивидуальной непереносимости, а также предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

В Приказе №757н, в свою очередь, прописано, что этот мониторинг проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор). Полученные сообщения направляются в Росздравнадзор не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация. Поскольку окончательное нормативное решение принимается Минздравом, между выявлением проблемы и ее решением зачастую может пройти несколько месяцев.

В Росздравнадзоре учреждено Управление организации государственного контроля качества медицинской продукции, к которому относится отдел мониторинга эффективности и безопасности средств медицинского применения. На местах в то же время наблюдение ведут территориальные отделы ■

Росздравнадзора. В структуре Минздрава административные решения принимает департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств. Также действует Центр экспертизы безопасности лекарственных средств при ФГБУ «НЦЭСМП».

Медицинским работникам также следует знать, что, согласно ФЗ №61, субъекты обращения лекарственных средств обязаны в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сообщать о побочных действиях, нежелательных реакциях, включая серьезные и непредвиденные, индивидуальной непереносимости и отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также о фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении препаратов, на всех этапах обращения в России и других государствах. За несообщение или сокрытие такой информации должностные лица, которым она стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии законодательством РФ. Она прописана в ст. 19.7 КоАП в виде штрафа должностных лиц от 300 до 500 рублей и юридических лиц от 3 до 5 тысяч рублей. Ирина Львовна отметила, что эти суммы могут показаться несерьезными, мировая практика усиления наказаний за сокрытие информации показала неэффективность такого подхода.

К серьезным нежелательным реакциям, о которых следует сообщать в первую очередь, относятся те из них, которые приводят к смерти или представляют угрозу для жизни человека, требуют госпитализации или ее продления, приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности или же являются врожденной аномалией/пороком развития.

Также не нужно уклоняться от сообщения:

- о реакциях на новые лекарственные препараты, применяемые на рынке менее пяти лет;
- о выявлении случаев передачи инфекционных заболеваний через препарат;
- о случаях злоупотребления препаратом, умышленной передозировки или использования препаратов с целью умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека;
- о выявлении особенностей взаимодействия лекарственных средств;
- о подозрении на плохое качество препарата;
- о выявлении риска угрозы жизни и здоровью матери и (или) плода при при-



менении средства в период беременности и лактации, а также случаях применения на фоне беременности препаратов, противопоказанных при ней.

Кроме того, о летальных исходах, предположительно связанных с применением лекарственных средств, необходимо информировать Росздравнадзор в течение не 15 суток, а 24 часов после получения сведений. Способы предоставления такой информации описаны в информационном письме Росздравнадзора № 04И-232/12 от 02.04.2012 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты» — это заполнение «карты-извещения» и дистанционное сообщение через интернет. Форма «карты-извещения» доступна на официальном сайте Росздравнадзора. Ее можно заполнить машинным методом или от руки и отправить по адресу 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1, по факсу 8 (495) 689-25-73 или по электронной почте [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru). Сообщить о случае по интернету можно через сайт [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru) в разделе «Электронные сервисы» перейдя по ссылке «Автоматизированная система внесения сведений «Фармаконадзор»». Для этого нужно будет получить персонализированный доступ к базе. База данных Росздравнадзора по таким сообщениям начала работать в 2008 году, и к 2013 году среднее число спонтанных сообщений на 1 млн человек составило 96.

В пределах отдельного медицинского учреждения главный врач должен своим приказом назначить ответственного за фармаконадзор, который организует работу в этом направлении, обучает сотрудников и направляет спонтанные сообщения в Росздравнадзор. В идеале это место должен занимать клинический фармаколог.

В настоящее время в ходе проведения контрольно-надзорных мероприятий в обязательном порядке оценивается организация системы фармаконадзора в медицинских учреждениях: наличие ответственного, внутренних приказов, инструкции, знание сотрудниками законодательства в области, касающейся этих вопросов, доступность для врачей «карт-извещений» и так далее. При выявлении случаев непредоставления или несвоевременного предоставления медицинскими учреждениями сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты управление Росздравнадзора по субъекту РФ направляет информацию в прокуратуру соответствующего района для принятия мер к должностным лицам, допустившим такое нарушение. ■

# Инфекции, передаваемые половым путем, и мужская фертильность



Альваро Вивес Сунье  
PhD, профессор, заместитель руководителя Департамента урологии  
клиники Fundació Puigvert, Барселона, Испания

*Vives Suñé, Álvaro (Испания), заместитель руководителя Департамента урологии клиники Fundació Puigvert, (Барселона, Испания), PhD, профессор, представил российским коллегам в ходе XIII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии — 2019» подробный доклад о влиянии инфекций, передающихся половым путем, на мужскую репродуктивную функцию.*

## Европейская статистика ИППП

К инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), относятся различные инфекционные заболевания с различной клинической картиной, объединенные способом передачи – *только половым*. В таких случаях рекомендуется лечение как пациентов, так и всех их половых партнеров.

В отдельную подгруппу выделяются инфекции с *возможной* передачей половым путем. Они также могут обладать различной клинической картиной, а передача половым путем возможна, но не является единственным способом. Здесь допустимо лечение пациента, но не его половых партнеров.

Что касается эпидемиологической картины, в той или иной степени ИППП сегодня охвачен весь мир. По приблизительным подсчетам, на 2005 год в мире насчитывалось около 448 млн инфицированных пар, причем 8–12% из них сталкивались с бесплодием.

В Европе с 1994 по 2005 годы наблюдалось увеличение распространенности сифилиса и гонореи, также присутствовали вспышки венерического лимфогранулематоза (ВЛГ) среди мужчин-гомосексуалистов. Кроме того, в этой категории

пациентов отмечены недавние вспышки гепатита С с передачей половым путем. Также наблюдается увеличение частоты инфекций, вызываемых хламидиями и вирусом простого герпеса, усиление резистентности гонококков, рост частоты инфекций, вызываемых *Mycoplasma genitalium*, и их резистентности. Отмечается учащение случаев рака органов головы и шеи, а также прямой кишки, вызываемого ВПЧ, среди мужчин. При этом во всем мире сегодня не существует программ рутинного скрининга ИППП.

Показатели статистики по ИППП, конечно, возрастают с улучшением методов диагностики и при наличии разработанных методов терапии ВИЧ. Но, как подчеркнул лектор, в последнее время усиливается и рисковое поведение людей, приводящее к инфицированию.

## Эволюция возбудителей ИППП

Возбудителями ИППП могут служить не только бактерии и вирусы, но также простейшие микроорганизмы, грибки и членистоногие. В свою очередь, главные различия между бактериальными и вирусными ИППП состоят в том, что бактериальные могут проходить самостоятельно спустя недели или месяцы, обычно не персистируют в организме, иммунитет к ним не приобретается. Возможна «вертикальная» передача таких инфекций от матери к ребенку. В большинстве случаев они эффективно и недорого лечатся, однако у бактерий-возбудителей растет уровень устойчивости к антибиотикам. Вирусные ИППП имеют тенденцию к персистенции, а их передача может быть периодической. Лечение в этом случае менее эффективно и стоит дороже.

Известные пути передачи ИППП — контактный (ВПЧ, герпес, сифилис, членистоногие) и через биологические жидкости (гонорея, хламидии, микоплазмы, трихомонады, гепатит В, ВИЧ, ВЛГ). Как подчеркнул докладчик, одним из основных путей передачи ИППП является оральная секс, рискам которого, как правило, не уделяется должного внимания.

Более 60% случаев ИППП протекают бессимптомно. Кроме того, инкубационный период у таких инфекций широко варьирует. Большинство заболеваний, с которыми пациенты приходят на врачебный прием, являются свежими, однако хроническое течение бактериального заражения может продолжаться недели и месяцы, но не годы. ■

### Эффективная диагностика ИППП

В диагностике ИППП важнее всего прибегать к правильным тестам. Негативный результат бактериального посева далеко не всегда означает отсутствие инфекции — для некоторых микроорганизмов, таких как микоплазмы, этот метод неэффективен. Для хламидий, гонококков, уреаплазмы и трихомонад может применяться множественная ПЦР. Для сифилитического шанкра — микроскопия в темном поле или ПЦР. В диагностике ВИЧ, ВГВ и ВГС применяются серологические исследования [1,2].

Помимо этого, крайне важно то, где и когда забираются образцы. Так, мазок на гонококки и хламидии может забираться из **ротоглотки**. Из **уретры** у мужчин берется проба на гонококки, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и трихомонады. Из **шейки матки** у женщин — на гонококки, хламидии, микоплазмы и уреаплазмы. Образцы мочи проверяются на гонококки, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и трихомонады, возможно также изучение образцов из **слизистой влагалища** на предмет трихомонад. Из **ануса** берутся пробы на гонококки и хламидии. Образцы из **женской уретры** забираются только в случае проведенной гистерэктомии.

Поводами для проведения диагностики на ИППП могут являться симптомы и признаки их наличия, рискованное сексуальное поведение, смена партнера, прекращение использования презервативами, беременность, донорство спермы, случаи сексуального насилия и другие ситуации.

В случае выявления бактериальной инфекции лечению подлежат все половые партнеры пациента за последние 2–6 месяцев. Важно учитывать высокую частоту резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Кроме того, эффективность терапии может снижаться из-за недостаточной приверженности пациента.

### ИППП как причина бесплодия – данные ВОЗ

В 1997 году ВОЗ обозначила роль инфекций половых путей в развитии бесплодия у человека. Предположительно, 15–20% бесплодных мужчин страдают инфекциями половых путей [3,4]. В частности, системные острые и хронические инфекции могут привести к временному или постоянному бесплодию вследствие нарушения функций яичек и сперматогенеза [5]. Вовлечение в процесс яичек

(орхит) непосредственно нарушает продукцию спермы [4]. Инфекции вспомогательных мужских половых желез (придаток яичка, простата, семенные пузырьки) и уретры отрицательно влияют на мужскую репродуктивную функцию и фертильность вследствие обструкции, нарушения секреторной функции и высвобождения медиаторов воспаления [6].

Сегодня в венерологии установлено, что лейкоциты могут быть показателем инфицирования мужских половых путей. Вместе с тем, они могут полностью отсутствовать и при высокой инфекционной нагрузке. Так, большинство уретритов проходит с очень малым числом лейкоцитов или вовсе в их отсутствие. Как правило, считается, что лейкоциты не несут пользы для диагностики ИППП [7]. В то же время в отношении фертильности связь между лейкоцитами и качеством спермы все еще обсуждается. К примеру, лейкоциты могут высвобождать АФК (активные формы кислорода) или стимулировать их продукцию сперматозоидами. АФК могут напрямую повреждать ДНК спермы и индуцировать фрагментацию ДНК [8,9,10].

При персистирующих и вирусных инфекциях боязнь инфицирования партнера со влиянием на фертильность или беременность может приводить к половой дисфункции. Пациенты с высокой тревожностью на этот счет часто страдают нарушениями эрекции, что, в свою очередь, ведет к разладу отношений в паре.

Доказано, что инфекция *N. gonorrhoeae* у мужчин может привести к воспалению мочеполовых путей, их обструкции и бесплодию. Наиболее часто и эффективно (50–73% случаев) микроорганизм передается от зараженного мужчины к женщине. При этом инфекция в целом протекает у мужчин бессимптомно, поэтому проведено очень мало исследований относительно ее связи с мужским бесплодием. Сейчас однозначно подтверждено влияние инфекции *N. gonorrhoeae* на яички и придатки. Вероятно влияние на простату и вспомогательные железы, а также на изменение показателей спермы [11,12,13,14].

*Treponema Pallidum*, вызывающая сифилис, мало изучена на предмет частоты обнаружения в сперме, и прямого токсического влияния сифилиса на мужскую фертильность в литературе не описано. Вместе с тем, его осложнения, вероятно, могут вызывать обструкцию протоков и/или повреждение яичек. Установлено однозначное негативное воздействие микроорганизма на яички и придатки в редких случаях. Влияние на простату и вспомогательные железы сомнительно, об изменении показателей спермы на сегодня нет данных [14,15]. ■

*Chlamydia Trachomatis* — наиболее распространенная бактериальная ИППП и третья по частоте обнаружения в сперме. Она может быть выявлена в любой части мужской половой системы. На фертильность может влиять эпидидимит вследствие воспаления и обструкции. Влияние хламидийной инфекции на традиционные показатели спермы неясно, а данные ограниченных исследований противоречивы. Липополисахариды хламидий при этом могут влиять на сперматозоиды, индуцируя избыточную продукцию АФК и повышая фрагментацию ДНК сперматозоидов. Вероятно, антибиотикотерапия уменьшает уровень фрагментации ДНК в подобных случаях [16,17,18]. Хламидии могут накапливаться клетками Сертоли, что обеспечивает персистенцию инфекции. Кроме того, *S. trachomatis* способна выживать в жидком азоте, а значит, передаваться через донорскую сперму [19]. Доказано однозначное влияние присутствия микроорганизма на яички и придатки, а также изменения спермы. Связь с простатой и вспомогательными железами сомнительна [12,17,20,21]. Стоимость скрининга на *S. trachomatis*, как отметил докладчик, зависит от распространенности микроорганизма в конкретном регионе [22].

*Mycoplasma genitalium* является причиной негонококкового уретрита, также ассоциируется с простатитом, но редко ее наличие исследуется в сперме бесплодных мужчин. Ее присутствие в сперме необязательно сопровождается лейкоцитоспермией. Также этот микроорганизм может сохраняться в придатке яичка и семенных пузырьках. Влияние микоплазм на свойства спермы может быть связано с их способностью прикрепляться к сперматозоидам и напрямую воздействовать на клеточные взаимодействия. Они также могут нарушать мужскую фертильность, индуцируя повреждение ДНК сперматозоидов [15,23,24,25].

Распространенность *Ureaplasma urealyticum* в образцах спермы бесплодных мужчин варьирует от 5 до 42%. Инфицирование этим микроорганизмом может приводить к дисфункции вспомогательных половых желез [26]. Имеются также данные о том, что уреаплазмы снижают общую подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. *U. urealyticum* ассоциируется с продукцией АФК даже в отсутствие лейкоцитоспермии, способствуя повреждению ДНК сперматозоидов. Кроме того, инфекция может влиять на уровень экспрессии белка Р34Н, что отражает гипофункцию придатка яичка [15,25,27,28].

ВПП (герпес) 1 и 2 типа обнаруживается в сперме, при этом тип 2 — чаще. ВПП2 способен передаваться при оплодотворении донорской спермой. Такие ин-

фекции могут приводить к мужскому бесплодию, напрямую попадая в клетки половых путей мужчин, или же косвенно, вследствие местных иммунных реакций. Инфекция ВПЧ связана со снижением количества сперматозоидов, уменьшением подвижности и усилением апоптоза. Высока частота обнаружения вирусов в сперме партнеров женщин, страдающих от привычного невынашивания. Вероятно присутствие связи между вирусом герпеса и изменениями/повреждениями спермы. Влияние на яички, придатки, простату и вспомогательные железы сомнительно [15,29,30].

*Вирус папилломы человека (ВПЧ)* является самой распространенной ИППП: до 80% сексуально активных людей инфицируются по меньшей мере раз в жизни. В большинстве случаев инфекция бессимптомна и проходит самостоятельно. Среднее время устранения ВПЧ любого типа из половых органов мужчины — 7,5 мес., ВПЧ 16 типа — до 12,1 мес. У 44% пациентов, однако, инфекция персистирует как минимум 1 год, а у 10–13% — спустя два года. На данный момент не проводится общепринятых тестов для диагностики ВПЧ у мужчин. Специфической терапии вируса не существует. Универсальным методом профилактики, подходящим как для мужчин, так и для женщин, является вакцинация [15,31,32].

Часто у зараженных ВПЧ пациентов встречается множественная инфекция — у 58,6% в сперме присутствует более одного серотипа. Вирус высокого риска (16 тип) составляет 82,7% всех ВПЧ в сперме. Геном ВПЧ обнаруживается в слущенных клетках и на поверхности сперматозоидов. Предложено несколько патогенных механизмов. Интересно также, что при FISH-анализе вирус обнаруживается лишь в части сперматозоидов [15,30,33,34].

В целом данные о влиянии ВПЧ на репродуктивную функцию сегодня остаются противоречивыми. Необходимо провести множество новых исследований для уточнения механизмов, отвечающих за влияние ВПЧ на мужскую половую систему, и определения роли персистенции вируса при нарушениях фертильности. Также необходимо выяснить, восстанавливается ли фертильность в целом после устранения ВПЧ, а также провести классификацию генотипов вируса в соответствии с риском стерильности и ухудшения фертильности. Скрининг ВПЧ в сперме сегодня предлагается использовать только для донорской спермы с целью предотвращения передачи вируса женщине [34,35].

Подводя итоги, лектор подчеркнул необходимость в исследованиях более высокого качества, а также внедрении новых диагностических тестов. Для разных

возбудителей характерны разные патогенетические механизмы, некоторые инфекции могут вызывать бесплодие, а другие — нет. Микроорганизмы сами по себе не сильно влияют на оплодотворяющую способность сперматозоидов, но оксидативный стресс способствует повреждению ДНК сперматозоидов. Влияние ИППП на придаток яичка более важно, чем на простату и семенные пузырьки.

В настоящее время отсутствуют рекомендации относительно проведения скрининга на ИППП в контексте фертильности. Со своей стороны докладчик предложил проводить такой скрининг при симптомах меатита или при наличии выделений из уретры, при недавних рискованных половых контактах, среди доноров спермы, при выявлении сильной фрагментации ДНК без других явных причин и при астенонекрозооспермии неизвестной этиологии. ■

### Источники:

1. Gimenes F. et al., *PLOS ONE*, June 2014
2. Arya R. et al., *J Obst Gyn*, May 2005
3. WHO, *Camb Un Press*, 1993
4. Weider W. et al., *Hum Reprod Update*, 1999
5. La Vignera S. et al., *Int J Androl*, 2011
6. La Vignera S. et al., *Eur J Intern Med*, 2012
7. *STI guidelines, CDC*, 2015
8. Gallegos G. et al., *Fertility and Sterility*, 2008
9. Henkel R. et al., *Fertility and Sterility*, 2005
10. Domes T. et al. *Fertility and Sterility*, 2012
11. Edwards J. L. Apicella M. A., *Clin Microbiol Rev*, 2004
12. Pellati D et al., *Eur J Obst Clin Microbiol Rev*, 2008
13. Radek S. et al., *Epid Mikrobiol Imunol*, 2013
14. Fode M. et al., *Eur Urology Focus*, 2016
15. Gimenes F. et al., *PLOS ONE*, June 2014
16. Gallegos G. et al., *Fertility*
17. Akande V. et al., *British Fertility Society Guidelines for Practice*, 2010
18. Eley A. et al., *The Lancet*, 2005
19. Sherman, Jordan, 1985
20. Ahmadi M. H. et al., *Infect Dis*, 2016
21. Sobinoff A. P. et al., *Biol of Reprod*, 2015
22. Paavonen et al., 1999
23. Al-Sweih Noura A. et al., *J of Andrology*, 2012
24. Eggert-Kruse W. et al., *Andrologia*, 2015
25. Ling Q. et al., *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017
26. Povsle et al., 1998
27. Joong Sh. L. et al., *Urology*, 2013
28. Xioo-ping Ma et al., *Am J Reprod Immunol*, 2017
29. Bocharova E. N. et al., *Biol Sci*, 2007
30. Garolla A. et al., *J of Reproduct Immunology*, 2013
31. Stanley M. et al., 2014
32. Giuliano A. R. et al., *Lancet Lond Eng*, 2011
33. Foresta C. et al., *Andrology*, 2015
34. Luttmner R. et al., *Hum Reproduct*, 2016
35. Tiatou S. et al., *PLOS ONE*, 2015



НЕОБХОДИМЫЙ АКСЕССУАР  
КАЖДОГО МУЖЧИНЫ

# ГАРДАПРОСТ

- ♥ уникальное решение для пациентов, страдающих ДГПЖ и ПИН
- ♥ аналогов в России нет

**SH**PHARMA  
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004904.11.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

### Профилактика осложнений стентирования верхних мочевыводящих путей

*В ходе XIII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2019» Данияр Сарсенбаевич Ахметов, сотрудник кафедры хирургических болезней и урологии ДПО Омского государственного медицинского университета, рассказал об исследовании эффективности разработанного прибора ультразвукового воздействия на мочеточниковые стенты с целью предотвращения их инкрустации.*

Установка мочеточникового стента является неотъемлемой частью множества урологических операций. К преимуществам стентирования относятся малая травматичность дренирования, отсутствие наружного дренажа у пациента, снижение риска инфекционных осложнений и повышение качества жизни больного. Тем не менее, метод не лишен своих недостатков, в частности, возможны инкрустация стента и развитие инфекции [1,2].

Известно, что в ряде случаев возможно формирование биологических пленок на поверхности мочеточниковых стентов. Колонизация полиуретановых стентов происходит в первые 24 часа с момента установки, при этом адгезия солей магния и аммония приводит к обструкции стента в 50–74% случаев [3]. Тяжесть протекания инфекции может различаться от субклинических форм до септических явлений.

В настоящее время идет активный поиск путей решения этой проблемы. В числе возможных методов предлагаются создание новых биоинертных материалов, нанопокровтий, устойчивых к адгезии бактерий и инкрустации (Siliteck, C-Flex, Percuflex, Tescoflex), производство биodeградируемых стентов, а также использование антибактериальных препаратов. Тем не менее, сегодня проблема далека от конечного решения. В частности, применение антибиотиков как

системно, так и в составе покрытий ведет к неизбежному росту резистентности микроорганизмов [4,5].

Целью исследования, проведенного специалистами Омского университета, о котором рассказал Данияр Сарсенбаевич, стала оценка эффективности экстракорпорального акустического воздействия для профилактики солевой инкрустации мочеточникового стента в долгосрочном эксперименте. Был разработан прибор, главной особенностью которого является генерация низкочастотного амплитудного модулированного ультразвукового сигнала (частота — 26 кГц, мощность — 100–150 Вт, амплитуда — 20 мкм). В эксперименте были задействованы 10 беспородных собак женского пола средним весом  $19,4 \pm 2,2$  кг в возрасте 3–4 года. Животные подвергались карантину на 5 суток и предоперационному обследованию на наличие инфекций мочевых путей. В работе применялись полиуретановые стенты 5 СН. После извлечения стентов производилась их микроскопия — растровая электронная и сканирующая зондовая, — а также гистологическое исследование мочеточников. Этапы хирургического вмешательства включали в себя цистотомию, лапаротомию и билатеральное стентирование мочеточников.

Все животные находились под ежедневным наблюдением, контролировались их лабораторные показатели и результаты бактериологических исследований мочи. Собаки получали курс послеоперационной антибактериальной и гемостатической терапии.

На седьмые сутки после операции начиналось воздействие разработанным прибором сеансами по 15 минут трижды в неделю. Клинические результаты укладывались в течение нормального послеоперационного периода, сравнимого с человеческим. Атак пиелонефрита не отмечено, субфебрильная лихорадка наблюдалась в течение трех суток, рост бактерий по результатам бакпосевов не выявлен. Лейкоцитурия и микрогематурия присутствовали перманентно, что связано с присутствием в просвете мочевыводящих путей инородного тела, но на фоне воздействия прибором не усугублялись. В двух случаях бактериальное исследование поверхности интактного стента выявило присутствие *E. coli*  $1 \times 10^2$  КОЕ/мл и *E. faecalis*  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл. При макроскопическом рассмотрении интактные стенты оказывались более темными из-за солевых отложений, чем обработанные при помощи устройства. ■

После извлечения и просушки стенты взвешивались. Те из них, на которые производилось воздействие прибором, оказались достоверно легче — на 20% от массы нового стента.

Растровая электронная микроскопия показала на поверхности нового стента дефекты рельефа, на поверхности обработанного — присутствие рыхлого налета, не приводящего к формированию цельного пласта, а на поверхности интактного — наличие грубой монолитной структуры с формированием выраженных дефектов рельефа.

По результатам сканирующей зондовой микроскопии, высота дефектов на поверхности нового стента составила  $0,15 \pm 0,02$  мкм. У обработанного стента пиковая высота отложений составила  $1,8 \pm 0,6$  мкм, а у интактного гораздо больше —  $7,1 \pm 2,2$  мкм. По результатам профилометрии базальный слой отложений также был достоверно выше у интактного стента.

Следующим этапом являлась оценка безопасности воздействия ультразвуком на мягкие ткани. По результатам гистологических исследований, острых воспалительных поражений слизистой мочеточника с эрозией эпителия не наблюдалось. При применении устройства наблюдалось утолщение стенки мочеточников за счет продольных и циркулярных мышечных волокон, что объясняется усилением перистальтики мочеточника под воздействием ультразвука.

Как следствие, специалисты пришли к выводам, что экстракорпоральное акустическое воздействие в проекции мочеточникового стента является эффективным и безопасным способом предотвращения инкрустации, не приводит к специфическим осложнениям и может быть применено в клинической практике.

### *Источники:*

- 1. Трапезникова М. Ф. и соавт., Выбор способа дренирования мочевыводящих путей в различных возрастных группах пациентов с уrolитиазом. Урология. 2011; 2:3–7*
- 2. Шкодкин С. В. и соавт., Осложнения стентирования верхних мочевыводящих путей*
- 3. Chatterjee S. et al., Biofilms on indwelling urologic devices: microbes and antimicrobial management prospect*
- 4. Коган М. И. и соавт., Эффективность использования стентов с наноструктурным покрытием при трансплантации почки (предварительные результаты), Урология, 2015*
- 5. Малтыгашев М. П. и соавт., Исследование эффективности применения биодegradируемых стентов на основе полигидроксикалканатом при пластике пиелоуретрального сегмента, Урология, 2017*

*Первая скрипка  
в дистанционном  
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии – UroEdu.ru



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца

### Антибиотики: жертва собственного успеха



**Т.С. Перепанова**

Д.м.н., профессор, зав. отд. инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России

*Профессор, д.м.н. Тамара Сергеевна Перепанова на XIII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии-2019» рассказала об опасности высокорезистентных микроорганизмов, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра действия, возможных способах противодействия им и роли широкого применения антибиотиков в формировании ассоциированных с ними инфекций.*

**А**нтибиотики Тамара Сергеевна называет «жертвой собственного успеха». Неоспоримый успех их применения принес с собой огромное сверхприменение и вместе с ним — развитие резистентности у патогенных микроорганизмов. Почти все группы антибактериальных препаратов, за исключением карбопенемов, имеют по всему миру достаточно высокие уровни резистентности среди уропатогенов [1].

Парадоксальным образом, внедрение новых антибиотиков ведет к немедленному призыву ограничить их применение для предотвращения развития устойчивости и микроорганизмов-возбудителей. Это заставляет фармкомпании ограничивать дорогостоящие научные поиски новых антимикробных препаратов. Существует мнение, что антибиотики увеличивают как число новых инфекций, так и тяжесть уже существующих. Как отметила Тамара Сергеевна, все применяемые на сегодня в урологии группы антимикробных препаратов оказывают воздействие на коллатеральную флору. По этой причине микроорганизмы вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), и возникает множество высокорезистентных патогенов. Только два вида препаратов не оказывают эффекта на коллатеральную флору: фосфомицин и нитрофураны.

Как напомнила Тамара Сергеевна, бета-лактамазы расширенного спектра действия — это ферменты, вырабатываемые микроорганизмами. При их наличии три больших группы препаратов подвергаются гидролизу и, как следствие, не работают — это пенициллины, оксиминоцефалоспорины и монобактамы. Не гидролизуют, в свою очередь, цефамицины, карбапенемы и фосфомицин. Эффективность защищенных бета-лактамов и цефепима вариабельна, за исключением тазобактама.

Отвечая на вопрос, действительно ли антибактериальные препараты увеличивают число новых инфекций, следует учесть распространенность антибиотик-ассоциированной диареи и антибиотик-индуцированного псевдомембранного энтероколита [2]. Также заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile*, часто бывают связаны с предшествующей антибактериальной терапией [3]. Помимо поражений ЖКТ, могут развиваться и системные инфекции: кожи и мягких тканей, абсцессы, раневые инфекции, пневмония, эмпиема, остеомиелит, артрит, родильный сепсис, бактериемия, эндокардит, менингит и синдром токсического шока.

Грамотрицательные микроорганизмы часто панрезистентны и повышают риск развития госпитальных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepaciae*). Помимо этого, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* резистентны к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам. С 2001 по 2007 год, согласно данным исследования EARSS, в 20 из 30 включенных стран число бактериемий, вызванных кишечной палочкой, выросло на 50%. На сегодня *E. coli* не демонстрирует резистентности только к карбапенемам.

При этом крайне велико значение карбапенем-резистентных энтеробактерий. Смертность от них достигает 50%. В связи с их присутствием отделения интенсивной терапии могут закрываться для новых поступлений, возможен запрет на некоторые операции. Также возникают дополнительные затраты на персонал, изолированные комнаты, специальное оборудование и дополнительное лабораторное оснащение. Нужно понимать, что карбапенем-резистентные энтеробактерии - это жизненно-опасная инфекция [4].

Открытым остается вопрос, связаны изменения в чувствительности к антибиотикам у микроорганизмов с увеличением общего числа инфекций, или просто смещаются инфекции, ранее вызываемые чувствительными штаммами. ■

Рост резистентности микроорганизмов при антибактериальной терапии происходит двумя путями. В первом случае увеличение потребления антибиотиков ведет к селективному давлению на микроорганизмы, и, как следствие, происходит селекция резистентных микроорганизмов в окружающей среде. Во втором – плохой инфекционный контроль приводит к увеличению передачи резистентных бактерий между пациентами и росту числа резистентных возбудителей у конкретного пациента. Также происходит изменение чувствительности за счет мутации генов или на мобильных генетических элементах (плазмиды, транспозоны, интегроны). Быстрота мутации зависит от вида бактерий и класса антибиотиков.

Для воздействия на микроорганизмы, продуцирующие БЛРС, существует ряд мер. В частности, это меры инфекционного контроля, направленные против фекальной колонизации, ограничение применения цефалоспоринов 3 поколения и хинолонов с заменой их на пиперациллин/тазобактам и карбапенемы. Пути распространения инфекции могут выступать руки, мыло, тряпки, швабры, ванны, миски, чашки и водоемы [5]. Также *E. coli*, продуцирующая бета-лактамазы, чаще всего распространяется внебольничными путями, из-за чего наблюдается движение ее штаммов из общества в больницы [6]. Присутствие *E. coli*, продуцирующих бета-лактамазы, связывают, в частности, с нахождением в домах престарелых, наличием уретральных катетеров и предшествующим антибактериальным лечением фторхинолонами [7].

Применение антибиотиков, содержащих оксиаминогруппу, — цефуроксима, цефотаксима, цефиксима, цефтазидима, азтреонама — способствует появлению БЛРС-продуцирующих *Klebsiella spp.* и *Enterobacteriaceae*. Уменьшение применения цефалоспоринов 3 поколения и замена их на пиперациллин/тазобактам уменьшает продукцию *Klebsiella spp.* с 10% до 5% [8], а также снижает число БЛРС-продуцирующих *E. coli*. При этом следует помнить, что большинство БЛРС-ассоциированных заболеваний в больницах — результат колонизации внебольничными штаммами.

Также инфицированию и колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями способствует предшествующее применение фторхинолонов. Плазмид-опосредованный ген позволяет микроорганизмам переживать низкие уровни хинолонов и способствует селекции *gugA*-мутации, обуславливающей высокий уровень резистентности.

По словам Тамары Сергеевны, ранее замена защищенных бета-лактамов на пиперациллин/тазобактам способствовала уменьшению селекции БЛРС-продуцирующих штаммов [9,10]. Согласно более свежим работам, штаммы СТХ-М15,



продуцирующие ОХА-1-бета-лактамазы, дают резистентность к ингибиторам бета-лактамаз-комбинациям в целом как класс [11].

Ограничение высокоселективных антибиотиков, таких, как цефалоспорины 3 поколения или фторхинолоны, с расширением использования других классов препаратов, способствует распространению селективного давления этих других классов. По словам Тамары Сергеевны, сегодня имеет смысл разделять применение антибиотиков широкого и узкого спектра действия, чтобы сохранить в будущем все группы антибактериальных препаратов. В соответствии с мерами инфекционного контроля также необходима изоляция пациентов с БЛРС в отдельных палатах.

**Ограничение использования цефалоспоринов и фторхинолонов — важный компонент в контроле эндемического распространения БЛРС-инфекций в больницах, однако это может привести к увеличению популяции *Clostridium difficile*. Использование карбапенемов допустимо только у тяжелых пациентов. К мерам инфекционного контроля относятся тщательный поиск переносчиков инфекции, расширенное мытье рук и лица, своевременное удаление мочи с предварительной стерилизацией и очищением палат, в особенности пространства вокруг кроватей.**

Для борьбы с резистентностью микроорганизмов во внебольничной среде необходим контроль применения антибиотиков в сельском хозяйстве и обществе. Стоит иметь в виду, что разнообразие БЛРС, обнаруживаемых в фекалиях вне больниц, гораздо шире, чем в госпитальной среде. ■

*Источники:*

1. Tangodzu Z. et al, *World J Urol*, 2013
2. Johnson S., Gerding D. N., 1997
3. Karas et al., 2010
4. Ian M. Gould, Jos W. M. van der Meer, *Antibiotic*
5. Casewell, 1977
6. Rodrigues, Bano, 2006
7. Rodrigues, Bano, 2010
8. Patterson, Rahal, 1998
9. Patterson, 2000
10. Rice, 1996
11. Hawkey, Jones, 2009

### Гиперактивный мочевой пузырь и ретроградная эякуляция: есть ли взаимосвязь?

*У пациентов, страдающих одновременно гиперактивным мочевым пузырем и ретроградной эякуляцией, применение антихолинергических препаратов приводит к восстановлению антеградного семяизвержения, что указывает на наличие связи между двумя состояниями. К такому выводу пришли турецкие исследователи, работа которых была опубликована в International Brazilian Journal of Urology.*

**Г**иперактивный мочевой пузырь (ГМП) проявляется различными симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП), такими как никтурия, частые мочеиспускания, императивные позывы и недержание мочи. По данным разных авторов, распространенность этого заболевания варьирует от 10 до 17%. Подавляющее число пациентов — мужчины и женщины старше 40 лет. В разных исследованиях сообщалось, что у мужчин СНМП связаны с эректильной дисфункцией, преждевременной эякуляцией и частичным или полным отсутствием выброса спермы. Одно из исследований показало, что затруднения эякуляции испытывают в среднем 22,3% мужчин с диагнозом ГМП.

Эякуляция — сложный процесс, который контролируется взаимодействием периферических, церебральных, спинномозговых и двигательных нервов. При обычной, антеградной, эякуляции в момент семяизвержения сфинктер мочевого пузыря сокращается, что препятствует забросу спермы в мочевой пузырь. При ретроградной эякуляции сокращения сфинктера не происходит, поэтому семенная жидкость попадает в мочевой пузырь. Состояние может быть связано с врожденной патологией, травмой позвоночника, сахарным диабетом, проведением операции на шейке мочевого пузыря или приемом некоторых лекарственных препаратов. Все случаи ретроградной эякуляции с неясной этиологией относятся к идиопатическим.

Турецкие ученые провели исследование, в котором оценили жалобы мужчин на ретроградную эякуляцию с точки зрения наличия или отсутствия у них симптомов ГМП, а также изучили связь между этими состояниями. Участниками исследования стали 120 пациентов, которые обращались по поводу ретроградной

эякуляции (РЭ) в пять разных турецких медицинских центров в период с 2013 по 2017 гг. Только РЭ, без симптомов гиперактивного мочевого пузыря, была у 47 пациентов (первая группа). У 73 пациентов наблюдались одновременно ГМП и РЭ (вторая группа). Контрольную (третью) группу составили 37 пациентов, имевшие только ГМП. Диагноз РЭ подтверждался по наличию сперматозоидов и фруктозы в постэякуляторном анализе мочи.

Все пациенты первой и второй групп страдали от РЭ более года (от 2 до 6 лет). Основными жалобами были уменьшение объема спермы, снижение частоты эякуляций и никтурия. Некоторые мужчины жаловались на снижение либидо. Пациенты из второй и третьей групп (с симптомами ГМП) в течение 3 месяцев получали антихолинергический препарат. В группе с РЭ лечение не проводилось.

Во всех группах определялись уродинамические показатели, проводился анализ спермы, с помощью опросника ПЕФ-5 оценивалась эректильная функция, с помощью опросника ОАВ-V8 (Question Awareness Tool) — симптомы со стороны нижних мочевых путей (в первой и второй группах — до и после лечения).

Результаты рутинных биохимических и микробиологических анализов мочи у всех пациентов были нормальными. Патологий мочевого выделительной системы по результатам УЗИ выявлено не было. Уровень глюкозы в крови, объем эякулята и Q-тах были примерно одинаковыми во всех группах. Оценка ОАВ-V8 была существенно выше во второй и третьей группах по сравнению с первой. Оценка по ПЕФ-5 оказалась ниже в первой группе (однако авторы подчеркнули, что жалобы на эректильную дисфункцию в первой группе были связаны с РЭ только у 9 пациентов, остальные отметили в анкете, что переживали стресс на работе или семейные проблемы).

После лечения объем эякулята и число сперматозоидов в эякуляте у пациентов второй группы существенно увеличились по сравнению с показателями до лечения. Сперматозоиды и фруктоза в постэякуляторном анализе мочи не обнаруживались. У пациентов из третьей группы никаких изменений в показателях спермограммы после лечения отмечено не было.

Авторы заключили, что ГМП может являться одной из причин РЭ, а лечение антихолинергическими препаратами способно приносить «двойную» пользу пациентам с сочетанными состояниями. ■

*Источник: Int Braz J Urol. 2018 Sep-Oct;44(5):972-980. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0225.*

### Точность текущих референсных значений морфологии сперматозоидов: есть повод сомневаться?

*Исследование, проведенное группой датских и американских специалистов, показало, что 67% мужчин с морфологией сперматозоидов от 5 до 14% имеют факторы, потенциально связанные с мужским бесплодием. Этот факт повышает вероятность того, что текущее референсное значение морфологии, предложенное ВОЗ в 2010 году, может приводить к упущению возможностей в выявлении бесплодных пациентов.*

**Б**есплодие — распространенное заболевание, которое встречается у 15% европейских пар. Примерно в 50% случаев проблема обусловлена нарушениями фертильности у мужчины. Краеугольным камнем в диагностике мужского фактора бесплодия признан анализ спермы. Большинство клиник по всему миру оценивают качество спермы в соответствии с «Руководством ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека». Этот документ содержит информацию о правилах сбора, обработки образцов спермы и референсных значениях показателей спермограммы.

В 2010 году ВОЗ пересмотрела все нормальные значения параметров эякулята. Изменения были основаны на проведенном Cooper et al. мета-анализе данных 4500 фертильных мужчин (в это исследование были отобраны мужчины, у партнерш которых в течение последних 12 месяцев была диагностирована беременность). В качестве новых пороговых значений референсных диапазонов авторами были определены 5-е процентиля параметров спермы. Обновленные значения сильно отличаются от тех, что были установлены ВОЗ ранее, по результатам исследований среди бесплодных пар.

Несмотря на то, что метод определения референсных диапазонов, предложенный Cooper et al., был признан более объективным, дебаты вокруг него не утихают до сих пор. Самое значительное изменение претерпело референсное значение морфологии сперматозоидов. Если до 2010 г. нормальной считалась морфология не ниже 15%, то после — не ниже 4%. Новая норма была подвергнута критике со стороны специалистов: под сомнение была поставлена целесообразность определения референсных значений для бесплодных пациентов на группе фертильных мужчин.

Андрологи высказали опасение, что текущие нормы ВОЗ могут давать некорректную оценку мужской фертильности.

Ученые Копенгагенского университета, Мичиганского университета и Университета Толедо провели исследование, чтобы выяснить, насколько часто у мужчин из бесплодных пар с морфологией сперматозоидов от 5 до 14% выявляются факторы мужского бесплодия.

Для этого специалисты изучили истории болезни пациентов с морфологией спермы 5-14%, которые проходили обследование в Мичиганском центре репродуктивной медицины в период с мая 2012 г. по май 2014 г. Параметры спермы, уровни гормонов и информация, связанная с бесплодием, были собраны в деидентифицированную базу данных. Пациенты были разделены на группы: «Варикоцеле», «Гипогонадизм», «Копулятивная дисфункция», «Антиспермальные антитела», «Другое» и «Нет диагноза».

Всего в исследование были включены 253 пациента. Из них 96 (38%) имели клиническое варикоцеле; 44 (17%) — гипогонадизм; 4 (2%) — копулятивная дисфункция; 11 (4%) — антиспермальные антитела; 15 (6%) — другие проблемы, возможно связанные с бесплодием.

В целом, почти у 67% мужчин были выявлены состояния, которые потенциально могут считаться этиологией мужского бесплодия. Аналогичные результаты были получены для мужчин с изолированной низкой морфологией ( $n = 194$ ). Исследование было опубликовано в *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. ■

*Источник: Scand J Urol. 2019 Jan 3:1-5. doi: 10.1080/21681805.2018.1548503.*



## Контрацепция у мужчин: обновленная информация по гормональным и негормональным методам

*Гормональные противозачаточные средства для мужчин, по всей видимости, станут доступны в ближайшие годы. В то время как новые негормональные методы пока находятся на ранних стадиях разработки. Об этом сообщили специалисты Национального института здоровья США, которые изучили последние исследования в сфере обратимой контрацепции у мужчин.*

**В** настоящее время у мужчин есть два способа контрацепции: барьерный (презервативы) и операция по стерилизации (вазэктомия). Первый вариант достаточно надежен, второй подходит ограниченному числу мужчин (в России проводить стерилизацию разрешается только мужчинам старше 35 лет, уже имеющим как минимум двоих детей). Разработка новых средств даст парам больше возможностей в выборе оптимального метода контрацепции и, возможно, позволит снизить число нежелательных беременностей.

Фармацевтические исследования в области мужской контрацепции начали проводиться в 1990-х годах, затем были прекращены и сейчас снова возобновляются. Наиболее активное участие в разработке новых противозачаточных средств принимает Национальный институт детского здоровья и человеческого развития имени Юнис Кеннеди Шрайвер (США). Разработчика поддерживают ВОЗ и Совет по проблемам народонаселения США.

Обзор, подготовленный американскими специалистами, показал, что за последние годы успешно прошли клинические исследования несколько гормональных противозачаточных средств для мужчин. Это монопрепараты на основе ундеканоата диметандролона, 11 $\beta$ -метил-нортестостерона додецил карбоната и 7 $\alpha$ -метила-19-нортестостерона. К концу 2018 года планировалось начать исследования геля, содержащего Несторон (Nestorone®) и тестостерон в одной лекарственной форме.

Потенциальные новые негормональные методы мужской контрацепции находятся на стадии доклинических испытаний. Они направлены либо на подавление выработки сперматозоидов, либо на ослабление их функций. Целевые пути включают пути ретиноевой кислоты, бромодоменов и экстрагерминальных доменов белков, адгезивных белков клеток Сертоли или белков, отвечающих за подвижность сперматозоидов. В качестве потенциальных мишеней для действия противозачаточных средств рассматриваются семейства белков CatSper, натрий-кальциевого обменника сперматозоидов, TSSK, HIPK4, EPPIN and ADAMs.

На ранней стадии исследований в США находится гель Vasalgel, который обратимо блокирует семявыносящий проток (метод изначально был разработан в Индии в 1980-х гг.). Полностью ознакомиться с обзором можно в январском номере журнала Clinical Chemistry.

Источник: *Clin Chem.* 2019 Jan;65(1):153-160. doi: 10.1373/clinchem.2018.295089. ■



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ  
БЫТЬ ОТЦОМ!

**МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.**

✓ **ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!**

На фоне приема «Мираксанта», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

***«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «Мираксант»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»***

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.

Экспериментальная и клиническая урология, 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.

**SH PHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.Е.001874.05.18 от 04.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

### Влияние возраста мужчины на параметры эякулята

*Не только женщинам, но и мужчинам необходимо планировать рождение детей в молодом возрасте. К такому выводу пришли специалисты из Европейской больницы (European Hospital) в Риме. Проведенное ими исследование показало, что с возрастом качество спермы ухудшается, поэтому шансы на успешное зачатие становятся все ниже.*

**В** последнее время во многих странах врачи отмечают тенденцию к откладыванию первого родительства среди молодых людей. Отчасти это объясняется стремлением как мужчин, так и женщин получить образование и достичь определенного уровня финансового благополучия. По мнению специалистов, такая позиция ведет к росту числа бесплодных пар.

Снижение фертильности пар в большей степени принято связывать со старением партнерши. Общее количество ооцитов и их качество с возрастом снижаются, что отражается на репродуктивной способности женщин. По статистике, риск самопроизвольного аборта у 20-летней женщины составляет около 20%, а у 40-летней увеличивается до 40%.

Влияние возраста на мужскую фертильность изучено хуже. Поскольку мужчины сохраняют репродуктивную способность до старости, они могут зачать в любом возрасте. Однако в научной литературе накапливается все больше данных о том, что шансы стать отцом у зрелых мужчин меньше, чем у молодых. Сообщается, что в парах, где партнеры старше 40 лет, чаще случаются выкидыши. Кроме того, у мужчин старшего возраста выше риски рождения детей с генетическими нарушениями. В нескольких исследованиях была предпринята попытка установить влияние возраста на качество спермы, но их результаты не были окончательными. Поэтому связь возраста с мужской фертильностью все еще обсуждается.

Итальянские специалисты провели новое неинтервенционное ретроспективное исследование, чтобы выяснить, есть ли корреляция между возрастом, качеством спермы и повреждениями ДНК сперматозоидов. Для этого они



изучили 3124 образцов спермы, взятых у мужчин, которые обращались в центр репродукции при Европейской больнице в Риме в период с января 2009 г. по декабрь 2012 г. как по поводу бесплодия, так и в рамках бесплатного скрининга.

Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов определялся с помощью Tunel-теста. Первичный анализ качества спермы проводили согласно руководству ВОЗ 2010 г. Затем авторы повторно анализировали образцы спермы по рекомендациям ВОЗ 1999 г., чтобы выявить расхождения в оценке бесплодных пар. Для оценки согласованности двух руководств в классификации образцов спермы применялся каппа-индекс.

Возраст обследуемых составил от 21 до 65 лет. Средний возраст — 40 лет. Сравнение параметров проводилось между тремя группами мужчин: младше 35 лет, от 36 до 40 лет и старше 41 года. Результаты исследования показали, что существует значимая связь между старением и объемом спермы ( $p=0,001$ ), вязкостью спермы ( $p<0,003$ ), подвижностью сперматозоидов ( $p=0,009$ ) и повреждением ДНК сперматозоидов ( $p<0,009$ ). Также у мужчин старше 41 года обнаруживалась тенденция к снижению концентрации сперматозоидов ( $p=0,05$ ). Корреляции между морфологией и возрастом установлено не было ( $p=0,606$ ).

При исследовании образцов в соответствии с руководством ВОЗ 1999 г. специалисты выявили больший процент мужчин с патологическими параметрами спермы, так как критерии этого документа более строгие. Анализ с каппа-индексом показал хорошую согласованность обеих руководств (1999 г. и 2010 г.) в оценке объема спермы, концентрации и подвижности сперматозоидов, и существенные разногласия в оценке морфологии.

Авторы констатировали, что проведенное исследование подтверждает результаты, полученные ранее: фертильность мужчин ухудшается с возрастом. Также они отметили, что несогласованность старых и новых рекомендаций ВОЗ в оценке параметров спермы может приводить к ошибкам в диагностике бесплодия. Работа была опубликована в *The Archives of Italian Urology and Andrology*. ■

*Источник: Arch Ital Urol Androl. 2019 Jan 18;90(4):254-259. doi: 10.4081/aiua.2018.4.254.*

## TESE и вероятность транзиторного гипогонадизма

*Пациенты, перенесшие TESE, подвержены риску транзиторного гипогонадизма, сообщают специалисты из Амстердамского университета. Проведенный ими обзор научных публикаций подтвердил, что у мужчин наблюдается временное, но статистически значимое снижение уровня тестостерона после операции. Хотя достаточных доказательств того, что гипотестостеронемия сопровождается клиническими симптомами гипогонадизма, получено не было.*

**Т**естикулярная экстракция спермы (TESE) — хирургическая процедура, которая дает возможность пациентам с азооспермией стать биологическими родителями. С помощью TESE сперматозоиды извлекаются из тканей яичка и впоследствии используются для ИКСИ.

Существует несколько техник проведения TESE: традиционная открытая биопсия (conventional TESE), микрохирургическая биопсия (microTESE) и тестикулярная аспирация (TESA). Доказательства того, что один метод может быть предпочтительнее другого, основаны на частоте обнаружения сперматозоидов, частоте наступления беременности после ИКСИ, показателях живорождения и развития осложнений.

В настоящее время TESE является единственно возможным методом получения сперматозоидов для ИКСИ у мужчин с необструктивной азооспермией (НОА). У пациентов с обструктивной азооспермией (ОА) более целесообразным считается применение микрохирургической или перкутанной эпидидимальной аспирации спермы, и только в случае неудачи таким пациентам предлагается TESE.

Частота обнаружения сперматозоидов после TESE составляет около 50% для мужчин с НОА и синдромом Клайнфельтера и может достигать 100% для пациентов с ОА. Частота живорождения после ИКСИ со сперматозоидами, извлеченными из яичка, варьирует от 10 до 45% для разных типов азооспермии.

Среди осложнений TESE чаще упоминаются гематомы, нарушения кровоснабжения и воспаление. Также описано снижение уровня тестостерона в сыворотке крови после операции. Снижение концентрации тестостерона ниже 12 нмоль/л впоследствии может приводить к гипогонадизму.

Согласно различным клиническим рекомендациям, диагноз гипогонадизма основывается на наличии у пациента одного или нескольких симптомов, среди которых могут быть эректильная дисфункция, снижение мышечной силы и потеря либидо. Дополни-

тельные признаки могут включать снижение минеральной плотности костей и уменьшение объема яичка. Поскольку многие из клинических проявлений гипогонадизма не являются специфическими, диагноз рекомендуется подтверждать путем измерения уровня тестостерона в сыворотке крови.

Распространенность и продолжительность гипогонадизма и связанных с ним симптомов после TESE ранее систематически не изучались. Обзор голландских исследователей стал первым на эту тему. Специалисты попытались ответить на два вопроса: 1) снижается ли уровень тестостерона в крови после TESE и, если да, то восстанавливается ли он со временем? 2) какова распространенность симптомов, характерных для гипогонадизма, среди пациентов, перенесших TESE, и связаны ли они с уровнем тестостерона?

Поиск научных публикаций проводился в базах данных Pubmed и Embase. В обзор включались все исследования, посвященные TESE и проводившиеся в период с января 1993 г. по июнь 2017 г., независимо от того, какие методы в них использовались для определения уровня тестостерона и/или лютеинизирующего гормона, и содержали ли они информацию о развитии у пациентов симптомов, связанных с гипогонадизмом. Дополнительным критерием включения было то, что уровни тестостерона у участников определялись как до, так и после операции.

Всего для обзора было отобрано 15 исследований, содержащих информацию об уровне общего тестостерона у пациентов. Из них в пяти также сообщалось об объеме яичек и в одном — об эректильной дисфункции. У мужчин с синдромом Клайнфельтера и у пациентов с НОА наиболее выраженное снижение уровня тестостерона отмечалось спустя 6 месяцев после TESE (в среднем на 4,1 и 2,7 нмоль/л в первой и второй группах соответственно). Концентрация гормона восстанавливалась до нормальных значений через 26 месяцев после операции в группе с синдромом Клайнфельтера и через 18 месяцев — в группе НОА.

В некоторых исследованиях сообщалось, что уровень тестостерона у пациентов опускался ниже 12 нмоль/л спустя 6 месяцев после операции. В когорте со сниженным уровнем тестостерона специалисты отметили повышенную распространенность эректильной дисфункции. У некоторых мужчин также наблюдалось уменьшение объема яичка, но осталось неясным, было ли это связано с уровнем тестостерона.

По мнению авторов, результаты обзора указывают на потенциально высокий риск развития транзиторного гипогонадизма после TESE. Однако для получения точных данных и надлежащего консультирования мужчин, планирующих операцию, нужны более масштабные исследования. Работа была опубликована в Human Reproduction Update. ■

*Источник: Hum Reprod Update. 2018 Jul 1;24(4):442-454. doi: 10.1093/humupd/dmy015.*



## Ответственное отцовство

### руководство для урологов по мужскому бесплодию

#### Курс дистанционного образования

Организаторы курса:



Мужское бесплодие традиционно является одной из самых обсуждаемых тем в урологии и андрологии. Появление новых методов диагностики, позволяющих выявить новые причины бесплодия у мужчин, позволили существенно снизить процент идиопатического бесплодия и увеличить долю точных причин. Это позволяет целенаправленно применять лекарственные препараты, в некоторых случаях изменить тактику лечения, воздействовать на ранее неизвестные патогенетические механизмы.

Команда Uroweb.ru подготовила лекции лучших специалистов урологов и андрологов по различным аспектам диагностики и лечения мужского бесплодия. Смотрите, слушайте, читайте и формируйте свой собственный взгляд по этой теме – наше высшее медицинское образование позволяет нам с вами, коллеги, выработать личное мнение на многие спорные урологические темы, в том числе по поводу ведения пациентов с мужским бесплодием.



## 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

**М.Н. Коршунов**, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента РФ, уролог-андролог клиники «Поколение НЕКСТ»

- Отличия этиологических факторов и факторов риска на основании доказательной медицины
- Данные о патогенезе – 2018 г
- Обструктивная и необструктивная азооспермия
- Тератозооспермия
- Астено-, олигозооспермия

## 2. РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ

**Д.А. Охоботов**, к.м.н., уролог-андролог университетской клиники МНОЦ МГУ им. Ломоносова

## 3. ДИАГНОСТИКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

**Д.Г. Почерников**, к.м.н., уролог-андролог, доцент кафедры факультетской хирургии и урологии ИвГМА

- Новые показатели СГ
- Обязательные и факультативные диагностические тесты
- Новые диагностические тесты.

## 4. ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

**И.А. Корнеев**, профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, заместитель председателя Санкт-Петербургского научного общества урологов имени С.П. Федорова, член редакционной коллегии журнала "Урологические ведомости", с 2013 г. – член профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Урология», член рабочей группы главного уролога МЗ РФ по разработке порядка и стандартов оказания медицинской помощи по профилю «Урология», медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины.

- Образ жизни – влияет или нет. Устранимые и неустраняемые факторы риска
- гормональное лечение
- вспомогательные репродуктивные технологии – когда надо остановиться лечить и начать преодолевать бесплодие

## 5. АНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

**С.С. Красняк**, уролог-андролог, отдел андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦр МЗ РФ

- Концентрация антиоксидантов – важно или нет?
- Прикладной механизм действия антиоксидантов – когда они работают?
- Комбинации антиоксидантов с другими препаратами: актуально или нет?

## Терапия тестостероном: пожизненно или нет?

*Чем продолжительней прием тестостерона при андрогенном дефиците, тем выше шансы на длительное сохранение клинического эффекта после завершения терапии. Кроме того, поддержанию стойкого ответа способствуют регулярные физические нагрузки. К таким выводам пришли медицинские специалисты из Сеула и опубликовали свое исследование в Journal of Clinical Medicine.*

Дефицит тестостерона может быть связан с патологией яичек, нарушением выработки гонадотропных гормонов гипоталамуса и гипофиза или возрастными процессами. Также развитие патологии возможно при тяжелых соматических заболеваниях. Андрогенный дефицит проявляется не только снижением либидо и эректильной дисфункцией, но и такими симптомами, как усталость, ожирение, депрессия, снижение памяти, которые ухудшают качество жизни пациентов. В научной литературе есть данные о том, что низкий уровень тестостерона связан с повышенной частотой неблагоприятных сердечных событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть. Лечение андрогенного дефицита проводится с помощью различных препаратов тестостерона: геля, пероральных форм или инъекцией.

Многочисленные исследования подтверждают, что тестостероновая терапия положительно влияет на метаболические, эндокринные параметры пациентов и эректильную функцию. Тем не менее, до сих пор нет убедительных данных о том, должны ли мужчины с андрогенным дефицитом, получающие пользу от тестостероновой терапии, продолжать лечение до конца жизни. Известно, что у некоторых пациентов клинический эффект не сохраняется после отмены терапии и уровень тестостерона возвращается к исходно низкому. У других, наоборот, наблюдается стойкий ответ после завершения терапии.

Команда специалистов из нескольких медицинских институтов Сеула провела исследование, чтобы выявить прогностические факторы сохранения длительного клинического эффекта после прекращения тестостероновой терапии (ТРТ).

# ЧАС С ВЕДУЩИМ УРОЛОГОМ



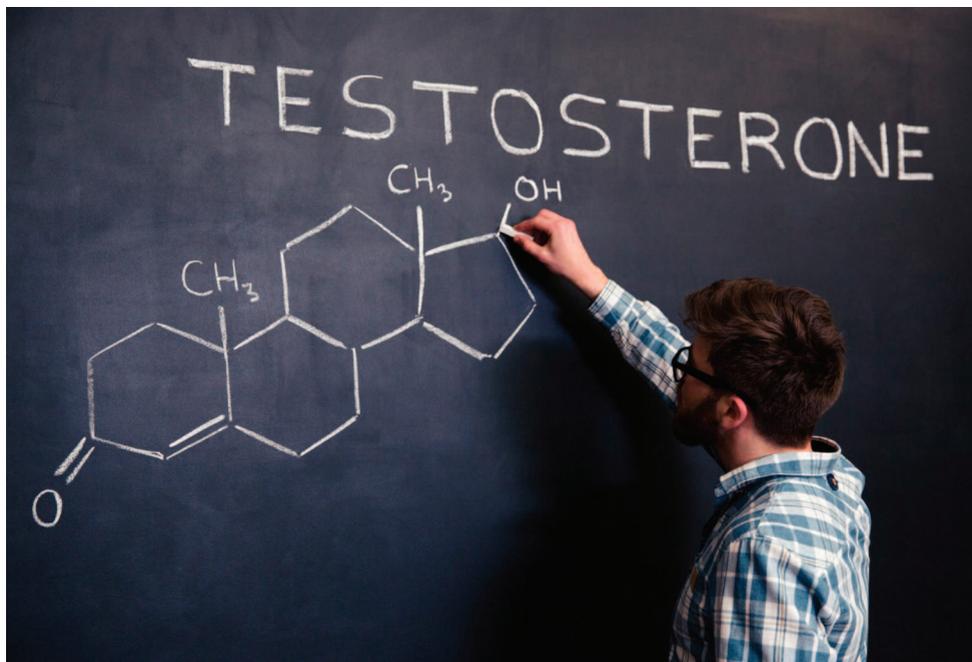
Online-трансляция на сайте [Uro.TV](http://Uro.TV)

## Уникальная возможность задать вопрос в **ПРЯМОМ ЭФИРЕ**

 Все темы урологии, андрологии, онкологии и других субспециальностей.

 Обратная связь с аудиторией, интерактивное голосование, награждение наиболее активных участников

**Спросите то, что вас давно интересует!**



Участие в исследовании приняли 151 пациент с дефицитом тестостерона, ответившие на тестостероновую терапию и наблюдавшиеся в течение 6 месяцев после ее завершения. У 92 пациентов клинический эффект не сохранился (1 группа), 59 имели стойкий ответ (2 группа). Группы не различались по базовым характеристикам и форме терапии (тестостероновый гель, инъекции короткого/длительного действия). Однако продолжительность терапии оказалась значительно больше (10,7 против 5,2 месяцев), а пиковый уровень общего тестостерона — значительно выше (713,7 против 546,1 нг/дл) во второй группе, чем в первой. Также во второй группе было больше пациентов, регулярно выполняющих физические тренировки (45,8% против 9,8%).

Анализ полученных данных показал, что продолжительность тестостероновой терапии и физические нагрузки являются независимыми прогностическим факторами сохранения клинического эффекта после завершения ТРТ.

Источник: *J Clin Med.* 2019 Jan 29;8(2). pii: E151. doi: 10.3390/jcm8020151.

## Тестостерон и ГСПГ как предикторы сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с гипергликемией: результаты исследования ORIGIN

*Вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин у мужчин с дисгликемией и высокими кардиоваскулярными рисками предсказывает уровень ГСПГ, но не общего тестостерона. Об этом говорится в выводах исследования ORIGIN, проведенного группой канадских и шведских специалистов.*

**Б**ольные сахарным диабетом 2 типа (СД2) более склонны к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и прогноз таких заболеваний у них хуже, чем у людей, не страдающих диабетом. В качестве возможного объяснения повышенных рисков неблагоприятных исходов ССЗ у мужчин с гипергликемией был предложен субнормальный уровень тестостерона.

Известно, что низкие уровни свободного и общего тестостерона отмечаются примерно у 40% мужчин с сахарным диабетом, а уровень ГСПГ служит предиктором развития диабета и метаболического синдрома у мужчин. Кроме того, у мужчин с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий отмечается более низкий уровень тестостерона, чем у мужчин с нормальными коронарными артериями. В ряде исследований, проведенных среди людей с сахарным диабетом и без него, также была установлена обратная корреляция между уровнями тестостерона и кардиоваскулярными рисками. В совокупности все эти факты указывают на то, что низкий уровень тестостерона может быть особенно важным предиктором повышенных сердечно-сосудистых рисков у мужчин с нарушениями углеводного обмена. Однако до сих пор доказательств этому получено не было.

Шведские и канадские специалисты изучили данные мужчин, принимавших участие в исследовании ORIGIN (The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), чтобы определить, являются ли на самом деле тестостерон и/или ГСПГ предикторами сердечно-сосудистых событий или смерти у пациентов с дисгликемией.

Всего в исследование было набрано 12367 человек с высокими сердечно-сосудистыми рисками и нарушениями толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа. Из них 5553 — мужчины.

Высокий кардиоваскулярный риск у пациентов определялся как наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков: а) предшествующий инфаркт миокарда, инсульт или реваскуляризация; б) стенокардия с документированной ишемией миокарда; в) соотношение альбумина/креатинина в моче по утрам > 30 мг/мг; (г) признаки гипертрофии левого желудочка; д) ангиографически подтвержденный стеноз коронарной, сонной артерии или артерии нижней конечности; е) лодыжечно-плечевой индекс < 0,9.

У всех пациентов в начале исследования брались образцы крови. У мужчин измерялись уровни общего, свободного тестостерона и ГСПГ. Низкие уровни общего и свободного тестостерона были определены как  $\leq 300$  нг/дл и  $\leq 7$  нг/дл соответственно.

Средний возраст мужчин на начало исследования составил 63,5 года, у 80% был диагностирован сахарный диабет, у 68% имелись предшествующие ССЗ, у 43% — перенесенный инфаркт миокарда, у 76% — гипертония. Наиболее часто назначаемыми фармакологическими препаратами в мужской группе были статины, ингибиторы АПФ (ангиотензин-превращающего фермента), блокаторы рецепторов ангиотензина II и ацетилсалициловая кислота.

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 6 лет. Авторы регистрировали сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и смерть от всех причин.

Результаты анализа, проведенного среди мужчин, и опубликованного в *The European Journal of Preventive Cardiology*, показали, что низкие уровни общего и свободного тестостерона отмечались у 13% и 37% пациентов соответственно. Средний уровень общего тестостерона составил 416,6 нг/дл, свободного — 8,4 нг/дл, медиана уровня ГСПГ — 35 нмоль/л. В регрессионных моделях Кокса, скорректированных с учетом возраста, предыдущих заболеваний и принимаемых препаратов, ни общий, ни свободный тестостерон не были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тогда как увеличение уровня ГСПГ на одно стандартное отклонение коррелировало как с повышением рисков сердечно-сосудистых событий (совокупной сердечно-сосудистой смертью, нефатальным инфарктом миокарда, нефатальным инсультом), так и с повышением риска смерти от всех причин. ■

*Источник: Eur J Prev Cardiol. 2018 Dec 19;2047487318819142. doi: 10.1177/2047487318819142.*



# Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита»**

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.  
Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование.

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

### Наступление менопаузы и риск мочекаменной болезни

*Исследование специалистов из Медицинского университета Гуанчжоу показало, что у женщин с наступившей менопаузой содержание магния в моче значительно ниже, чем у не достигших менопаузального возраста. По мнению ученых, это может быть связано с повышенным риском образования почечных камней в постменопаузе. Работа была опубликована в PLOS One.*

**М**енопауза определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев и в среднем наступает в возрасте 51,4 лет. Значительные изменения в секреции половых гормонов и гормонов гипофиза, которые происходят в постменопаузе, повышают риски различных заболеваний. В частности доказано, что у женщин постменопаузального возраста чаще развиваются остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт.

Мочекаменная болезнь (МКБ) поражает около 7% женщин в течение жизни, а после наступления менопаузы частота образования почечных камней увеличивается. Несколько исследований показали положительную связь между МКБ и изменениями в составе разовых образцов мочи до и после наступления менопаузы, а также до и после терапии эстрогенами в постменопаузе. Однако эти результаты нельзя считать окончательными, поскольку предпочтительным для оценки рисков камнеобразования считается анализ мочи, собранной за 24 часа.

Ученые изучили данные, полученные в период с мая 2013 г. по июнь 2014 г. в рамках национального исследования по оценке распространенности и факторов риска МКБ среди взрослого населения Китая. Все участники этого эксперимента сдавали суточные образцы мочи, проходили УЗИ мочевыводящих путей и заполняли специально разработанные опросники. В исследование не включались добровольцы с креатинином в крови более 133 мкмоль/л, инфекцией мочевыводящих путей, подагрой, гипертиреозом, злокачественными новообразованиями, онкологическими заболеваниями в анамнезе, камнями в почках, перенесшие энтерэктомию и принимавшие тиазидные диуретики, аллопуринол, витаминные добавки, цитрат калия или препараты кальция в течение 2 последних недель.



Авторы отобрали данные 354 женщин в возрасте от 19 до 84 лет и сравнили содержание литогенных субстанций в их моче. Средний возраст участниц составил  $52,5 \pm 14,03$  лет. 194 женщины на момент исследования находились в постменопаузе (у всех менопауза наступила естественным путем). Согласно результатам исследования, по сравнению с участницами, не достигшими менопаузы, у женщин в постменопаузе отмечалась более низкая концентрация цитратов, магния и креатинина в суточных порциях мочи. Многомерный линейный регрессионный анализ показал, что наступление менопаузы было ассоциировано с изменениями секреции магния и креатинина, но не с изменениями секреции цитрата.

Исследование китайских специалистов стало первым, в котором риски мочекаменной болезни до и после наступления менопаузы определялись по анализу суточных порций мочи. ■

Источник: *PLoS One*. 2019 Jan 24;14(1):e0208893. doi: 10.1371/journal.pone.0208893. eCollection 2019.



### Взаимосвязь размера спонтанно отходящих почечных камней и их состава

*Ученые из Университета Сорбонны выяснили, что размеры самостоятельно отходящих почечных конкрементов зависят от их состава и в меньшей степени — от возраста пациентов. Отошедшие камни диаметром более 6 мм чаще состоят из брушита, струвита и цистина, тогда как пассаж крупных оксалатов встречается крайне редко. Исследование было опубликовано в The World Journal of Urology.*

**М**очекаменная болезнь (МКБ) остается широко распространенным заболеванием в разных возрастных группах. По разным оценкам, примерно у 64-78% пациентов можно ожидать спонтанного отхождения камней. В остальных случаях камни фрагментируются путем экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии или извлекаются с помощью эндоскопических методов, таких как уретроскопия и перкутанная нефролитотомия.

Вероятность литокинеза находится почти в линейной зависимости от размера камней. По данным КТ, частота самостоятельного пассажа составляет 78% для камней размером менее 5 мм, 60% — для камней от 5 до 7 мм, 39% — для камней более 8 мм. Еще одним предиктором спонтанного отхождения камней является их местоположение. Камни в дистальном отделе мочеточника отходят с частотой 45-75%, в срединном — с частотой 22-60%, в проксимальном — с частотой 12-48%. Все эти данные служат основанием для международных рекомендаций по лечению МКБ. При принятии решения также учитываются индивидуальные особенности пациента, в частности наличие у него почечной недостаточности, признаков инфекции и сопутствующих заболеваний.

Только в нескольких исследованиях ранее авторы пытались установить связи между размером спонтанно отошедших камней (СОК), индивидуальными данными пациентов и составом конкрементов. Дальнейшее изучение этих связей должно помочь в отборе больных для консервативного лечения. Французские специалисты провели новое исследование, в котором оценили, как размер камней коррелирует с их составом, возрастом и полом пациентов.

Для этого они изучили в электронной базе данных Сорбонны записи о СОК,



анализ которых проводился в лаборатории университета за последние 33 года. В исследование были отобраны взрослые пациенты без стеноза мочевыводящих путей или анастомотической уретропластики в анамнезе. Размеры камней (максимальный диаметр — MSD и объем — SV) между группами сравнивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для выявления предикторов отхождения камней диаметром более 6 мм применялся метод логистического регрессионного анализа.

Всего были изучены данные о 18029 камнях. Общие средние значения MSD и SV составили 4,1 мм и 11,5 мм<sup>3</sup> соответственно, но различались в группах с разным составом камней. Самые низкие средние значения MSD и SV были отмечены в группе пациентов со спонтанно отошедшими оксалатными камнями (3,6 мм и 9,0 мм<sup>3</sup> соответственно), самые высокие — в группе со струвитными камнями (7,9 мм и 61,0 мм<sup>3</sup> соответственно). Статистический анализ подтвердил, что состав камней и возраст являются независимыми предикторами отхождения камней диаметром более 6 мм. Гендерная принадлежность не была связана с размером отошедших камней.

По мнению авторов, если полученные данные подтвердятся в дальнейших исследованиях, их можно будет использовать наряду с другими параметрами для прогнозирования спонтанного отхождения камней. ■

*Источник: World J Urol. 2019 Feb 4. doi: 10.1007/s00345-018-02627-0.*



### Определен наиболее эффективный и экономически выгодный метод лечения нефролитиаза у детей

*Клинико-экономическое исследование, проведенное американскими специалистами, показало, что уретероскопия является наиболее предпочтительным методом лечения детей с мелкими камнями в дистальном отделе мочеточника. Несмотря на то, что операция обходится дороже, чем медикаментозная терапия, она связана с лучшими исходами и в конечном итоге оказывается финансово выгоднее.*

**В** последние годы заболеваемость нефролитиазом среди детей растет. Поэтому определение наиболее эффективной и экономически выгодной стратегии лечения педиатрических больных представляет несомненный интерес для государственных органов здравоохранения.

Возможные варианты ведения детей с мочекаменной болезнью включают: 1) ожидание спонтанного отхождения камней; 2) медикаментозную литокинетическую терапию (МЛКТ); 3) уретероскопию; 4) дистанционную ударно-волновую литотрипсию (ДУВЛ).

В руководстве Американской урологической ассоциации от 2016 года выжидательная тактика и МЛКТ рекомендуются детям с неосложненными камнями в мочеточнике размером 10 мм и менее. Уретероскопия или ДУВЛ могут быть выбраны при камнях в проксимальном или среднем отделе мочеточника, которые не способны отойти самостоятельно. Уретероскопия также рекомендуется пациентам с камнями в дистальном отделе мочеточника в случае, если консервативная терапия не принесла успеха. ДУВЛ таким пациентам не показана из-за ограниченной эффективности. Кроме того, существуют опасения по поводу ее неблагоприятных последствий в долгосрочной перспективе.

Недавно проведенный мета-анализ показал, что педиатрические пациенты, получающие альфа-блокаторы (в качестве МЛКТ), имеют в 2,2 раза больше шансов на спонтанное отхождение камней в течение 6 недель с начала терапии, чем пациенты, их не получающие. Однако есть данные, что врачи не применяют МЛКТ



в составе последовательной терапии, как это рекомендовано в американском руководстве. В одном из исследований сообщается, что только 36% детей с размером камней менее 10 мм получают МЛКТ в ходе лечения.

Потенциальные недостатки есть у всех вариантов ведения пациентов с нефролитиазом. Так, у больных, выбирающих выжидательную тактику или МКЛТ, могут отмечаться повторные эпизоды почечной колики, что приводит к более частым визитам в клинику и госпитализациям. Такие дети также могут пропускать школу в ожидании спонтанного отхождения камней. После уретероскопии у пациентов может возникать дискомфорт, связанный с установкой стента.

Группа американских специалистов провела исследование, в котором сравнила экономическую эффективность 3 вариантов лечения детей с неосложненными мелкими камнями в дистальном отделе мочеточника: 1) наблюдения, 2) МЛКТ и 3) уретероскопии.

Авторы построили «дерево решений» для прогнозирования затрат и клинических результатов на основании данных, полученных из научной литературы и финансовых отчетов органов здравоохранения США по педиатрии за 2016 год. Пациенты с неосложненной мочекаменной болезнью определялись как больные без признаков сепсиса, острой почечной недостаточности и двусторонней обструкции мочевых путей. Под МЛКТ подразумевалась 14-дневная терапия альфа-блокатором тамсулозином. Эффективность лечения оценивалась по количеству дней без боли в течение 30 дней после постановки диагноза. Затраты и клинические результаты в спроектированной модели определялись для гипотетической пациентки 10 лет с камнем в дистальном отделе мочеточника размером 4 мм. Для каждого варианта лечения мочекаменной болезни высчитывался коэффициент «стоимость-эффективность».

Результаты анализа показали, что уретероскопия является самым дорогостоящим методом лечения, но она сопряжена с наибольшим количеством дней без боли после постановки диагноза (\$5282/29 дней без боли). МЛКТ обходится дешевле, чем уретероскопия, но при этом она менее эффективна (\$615/21,8 дней без боли). Наблюдение обходится дороже МЛКТ, но оно также менее результативно (\$2139/15,5 дней без боли). По показателю «стоимость-эффективность» уретероскопия оказалась наиболее выгодной тактикой лечения. Исследование было опубликовано в научном журнале *Urology*.

*Источник: Urology. 2019 Feb 18. pii: S0090-4295(19)30158-X. doi: 10.1016/j.urology.2019.02.007.*

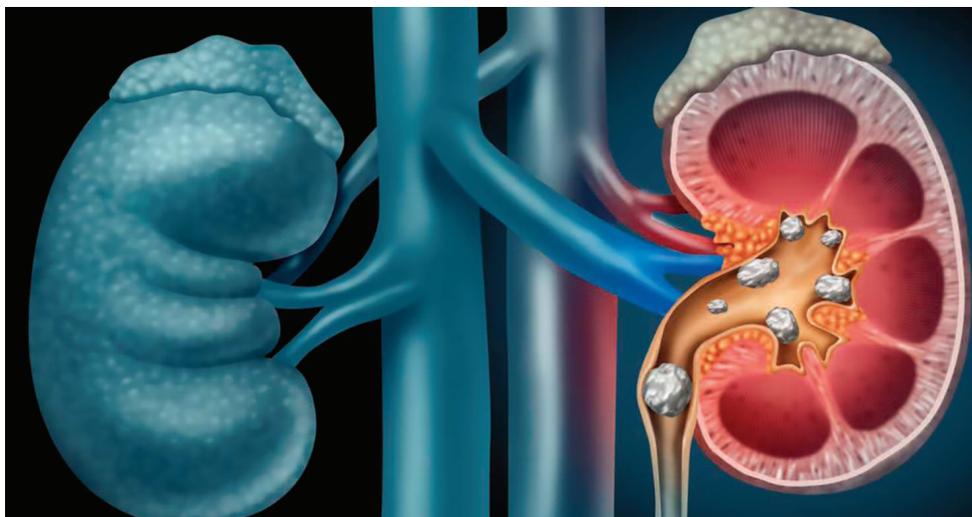
# Точность номограммы ROKS у пациентов, перенесших хирургическое лечение нефролитиаза

*Номограмма ROKS демонстрирует недостаточную точность в прогнозировании риска повторных операций по поводу симптоматического нефролитиаза у пациентов, перенесших хирургическое лечение при первичном эпизоде заболевания. К такому заключению пришли специалисты из Висконсинского университета в Мадисоне (США). Их исследование было опубликовано в Journal of Endourology.*

**З**аболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) неуклонно растет во всем мире. Среди заболевших преобладают пациенты с рецидивирующими симптоматическими камнями, требующими хирургического вмешательства. Эти же больные имеют наиболее высокий риск развития отдаленных осложнений.

Долгое время факторы, связанные с повышенным риском рецидива нефролитиаза, оставались до конца неясными, пока в 2014 году специалисты Mayo Clinic не опубликовали номограмму ROKS (Recurrence of Kidney Stone\*). Этот инструмент был разработан по результатам анализа данных более 2 тыс. пациентов с впервые диагностированными камнями в почках. По крайней мере треть из них получила хирургическое лечение. В оригинальной когорте номограмма показала хорошую дискриминационную способность (т. е. способность различать пациентов с высоким и низким риском рецидива). Однако не была валидирована внешне.

Американские специалисты провели исследование, в котором оценили точность инструмента ROKS в прогнозировании повторного риска операций у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство при первичном эпизоде заболевания. Для этого они изучили истории болезни 2287 пациентов, прооперированных по поводу нефролитиаза в Висконсинском университете в период с января 2009 г. по февраль 2016 г. Из исследования были исключены пациенты, для которых это был не первый эпизод заболевания, наблюдавшиеся менее 2 лет и имевшие возраст моложе 18 лет на момент проведения операции. В результате



для анализа были отобраны данные 498 больных. Рецидив в дальнейшем определялся как повторное вмешательство по поводу симптоматического нефролитиаза.

Авторы проверили дискриминационную способность, калибровку и чистую клиническую пользу номограммы у выбранной когорты. Они также отдельно оценили прогностическую точность каждого из 11 предикторов номограммы. Медиана наблюдения за пациентами составила 4,8 лет (среднее время наблюдения — 4,6 лет, интерквартильный размах (IQR) — 3,1-6,1 лет). За этот период у 88 пациентов (17,7%) был диагностирован рецидив МКБ, потребовавший повторного хирургического вмешательства.

Результаты ROC-анализа показали умеренную способность номограммы ROKS различать пациентов с высоким и низким риском повторных операций (площадь под кривой ROC за 2 года наблюдений составила 0,655, за 5 лет — 0,605). Однако соответствие между наблюдаемым уровнем рецидивов и прогнозом номограммы было плохим, а чистая клиническая польза минимальной. Из 11 предикторов только 3 (возраст, наличие бессимптомных и симптоматических камней) оказались статистически значимо связаны с риском повторного хирургического вмешательства.

Авторы констатировали, что номограмма ROKS имеет ограниченную ценность у пациентов, перенесших операцию при первичном эпизоде МКБ. ■

\* *Recurrence of Kidney Stone* — рецидив камней в почках

Источник: *J Endourol.* 2019 Mar 18. doi: 10.1089/end.2018.0893.

## Плохой сон и его последствия для мужского организма

*Острая депривация сна может стать причиной вторичного гипогонадизма. В свою очередь снижение уровня тестостерона приводит к накоплению супероксида в кавернозной ткани и подавлению активности синтазы оксида азота, что становится причиной развития эректильной дисфункции. Об этом заявили специалисты из Католического университета Кореи (Сеул), которые изучили влияние недостатка сна на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось на крысиной модели.*

Депривация сна (ДС) или недостаточный сон — распространенная проблема в современном обществе. Последние исследования в Южной Корее показали, что среднее время сна школьников в этой стране составляет 5,1-5,5 часов. Кроме того, от расстройства сна часто страдают люди, работающие в ночные смены. Однако, несмотря на актуальность проблемы, влияние депривации на половые гормоны изучается мало.

Известно, что тестостерон секретируется в основном во время сна. Согласно результатам клинических исследований, даже кратковременная депривация сна приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови. Это также подтвердили исследования, проведенные на животных. Но в какой степени гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось подвержена влиянию депривации сна остается неясным.

Низкие уровни тестостерона у пациентов, лишенных нормального сна, могут приводить к нарушениям в тканях полового члена. Предполагается, что гормон защищает ткани от окислительного повреждения и действует как антиоксидант при мужском гипогонадизме. Если снижение уровня тестостерона действительно негативно влияет на кавернозную ткань, дополнительный прием гормона должен помочь справиться с окислительным стрессом. Поэтому исследователи проявляют повышенный интерес к изучению механизмов, которые приводят к гистологическим изменениям в тканях полового члена и развитию эректильной дисфункции у пациентов с нарушениями сна.

Целью исследования корейских специалистов было изучить влияние кратковременной депривации сна на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, а затем оценить ответ кавернозной ткани на гормональные изменения.

Смотрите сны,  
не отвлекаясь

# ДИУНОРМ

- уникальное решение для пациентов, страдающих ноктурией
- аналогов в России нет



**SHPHARMA**  
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004613.10.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Исследование проводилось на 56 самцах крыс линии Wistar. Сначала 16 крыс подвергали 72-часовой депривации сна. Эту группу сравнивали с контрольной (из 16 крыс) по следующим показателям: 1) уровни гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и кортизола; 2) экспрессия мРНК кисспептина в головном мозге; 3) результаты иммуногистохимических исследований головного мозга и яичек.

Чтобы выяснить, может ли снижение уровня тестостерона, вызванное депривацией сна, повлиять на эректильную ткань, другие 24 крысы были разделены на 3 группы: 1) контрольную; 2) группу, подвергавшуюся депривации сна (ДС); 3) группу, подвергавшуюся депривации и дополнительно получающую тестостерон (ДС+Т). В этих группах авторы измеряли уровни тестостерона и кортизола, а также определяли экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS)/нейрональной синтазы (nNOS) / NOX-2 в кавернозной ткани путем измерения уровней мРНК, проведения Вестерн-блоттинга и иммуногистохимических анализов.

Результаты первого эксперимента показали, что, по сравнению с контрольной группой, в группе депривации сна уровни ЛГ и тестостерона были заметно снижены, в то время как уровни мРНК кисспептина, ГнРГ, ФСГ и результаты иммуногистохимических исследований на кисспептин не отличались.

Второй эксперимент показал, что уровни мРНК и протеинов eNOS/nNOS в кавернозных тканях были ниже, а уровни NOX-2 (мРНК и протеинов) были выше в группе ДС, чем в контрольной группе и группе ДС+Т. По результатам иммуногистохимических исследований, интенсивность окраски eNOS/nNOS была менее, а окраска NOX-2 — более выражена в группе ДС, чем в остальных группах. В контрольной группе наблюдался самый низкий уровень кортизола, а в группах ДС и ДС+Т он был одинаковым. Отношение внутрикавернозного давления к среднему артериальному давлению (в %) было снижено в группе ДС, но не в группе ДС+Т.

Авторы заключили, что даже кратковременная депривация сна может приводить к вторичному гипогонадизму и развитию эректильной дисфункции. Исследование корейских специалистов стало первым, в котором оценивалось влияние острого недостатка сна на мужское здоровье. Ученые считают, что следующим шагом должно стать изучение воздействия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось длительной депривации. ■

Источник: *J Sex Med.* 2019 Jan;16(1):5-16. doi: 10.1016/j.jsexm.2018.10.014.



## Что такое сервис медицинских услуг



# Nethealth



- ✚ Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона
- ✚ Консультации квалифицированного врача-уролога
- ✚ Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний
- ✚ Проект, созданный при поддержке НИИ урологии



**Мы в социальных сетях**

[www.vk.com/nethealth](http://www.vk.com/nethealth)

[www.facebook.com/nethealth.ru](http://www.facebook.com/nethealth.ru)



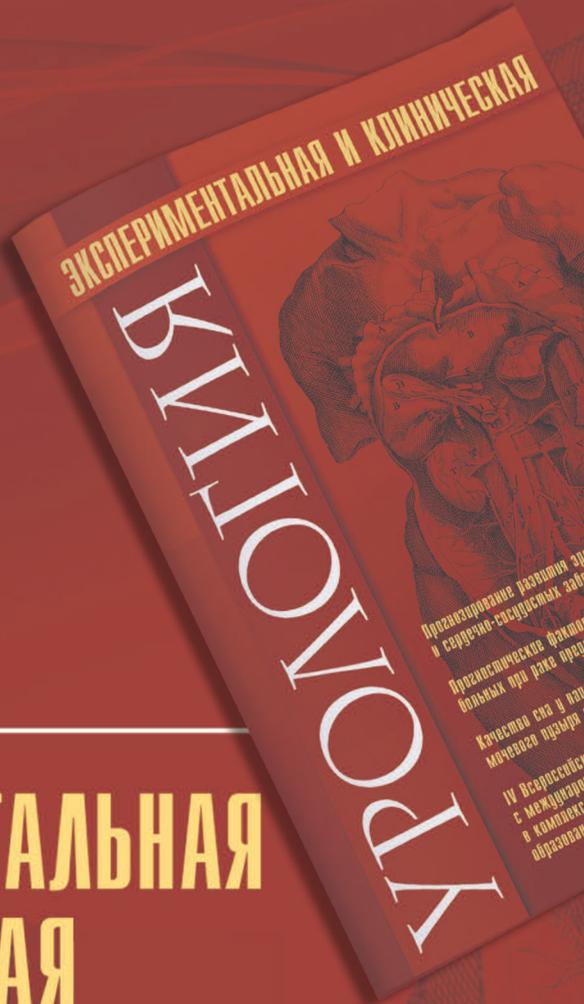
журнал

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ



UROMEDIA

Издательский дом «УроМедиа»





## Этапы большого пути

**2009** – год создания

**2011** – включен в РИНЦ

**2012** – включен в Перечень ВАК

### Миссия:

научная, исследовательская,  
образовательная



## Аудитория

**Целевая аудитория** –  
урологи, онкологи, андрологи,  
врачи смежных специальностей

Адресная база **4571** человек

База обновляется 1 раз в 12 месяцев



## Авторы журнала

Врачи, ученые из России, СНГ,  
Европы, США (**1194** автора)

Ежегодно около **68** новых авторов

Средний возраст авторов – 48 лет  
(самый продуктивный научный возраст)

Средний индекс Хирша авторов – **6,5**





## Редакционная коллегия и Совет

Главный редактор –  
член-корреспондент РАН

**О.И. Аполихин**

Ред. коллегия:

- **23** специалиста

Ред. Совет:

- **11** ученых из России
- **4** ученых из зарубежных стран



## Активность журнала

Тираж **5000** экземпляров

Выход 1 раз в 3 месяца

География журнала: Россия, СНГ

Распространение (почтовая рассылка)  
бесплатное для врачей:

- Россия – индивидуальные подписчики, кафедры урологии, областные и краевые медицинские учреждения
- СНГ - кафедры урологии

Просмотры статей:

- бесплатно на сайте <https://ecuro.ru/>
- через мобильное приложение для урологов **Uro+**
- на сайте Научной электронной библиотеки (**10267** просмотров в год)





## Публикационная активность

- Открытый свободный доступ к полнотекстовым версиям статей на сайте журнала <https://ecuro.ru/>
- Двойное слепое рецензирование
- Публикации и предпечатная подготовка статей бесплатны для авторов
- 2х-летний импакт-фактор (ИФ) – **0,785** (2018 г)
- 5-летний ИФ – **0,672** (2018 г)
- 10-летний индекс Хирша – **10**

## Эволюция импакт-фактора 2009-2018\*



## Экспериментальная и клиническая урология -

Один из самых читаемых  
и цитируемых профессиональных  
урологических журналов!

**Мы открыты к сотрудничеству!**

Контактное лицо:

Шадеркина Виктория Анатольевна

+7-926-017-52-14

viktoriashade@uroweb.ru

## Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

### Экспресс-анализ мочи

- > Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- > Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях



**Вес: 180 г**

**300 анализов на одном заряде батареи**

**Ресурс: 5000 исследований**

**Гарантия 12 месяцев**

**Беспроводной протокол передачи данных**

**Простота эксплуатации**

**Результат за 1 минуту**

**Бесплатное мобильное приложение**

- > Условия применения:  
в медицинских учреждениях, для проведения выездных обследований, для частного применения в домашних условиях

### 11 исследуемых параметров

#### > ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



## Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор Аполихин Олег Иванович, чл.-корр. РАН, 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:
  - Красняк Степан Сергеевич
  - Зеленская Мария Петровна
  - Болдырева Юлия Георгиевна
  - Коршунов Максим Николаевич
- »» Дизайн и верстка Белова Оксана Анатольевна
- »» Корректор Болдырева Юлия Георгиевна

Тираж 7000 экземпляров

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: 111020 Москва, ул. Боровая 18, офис 104

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

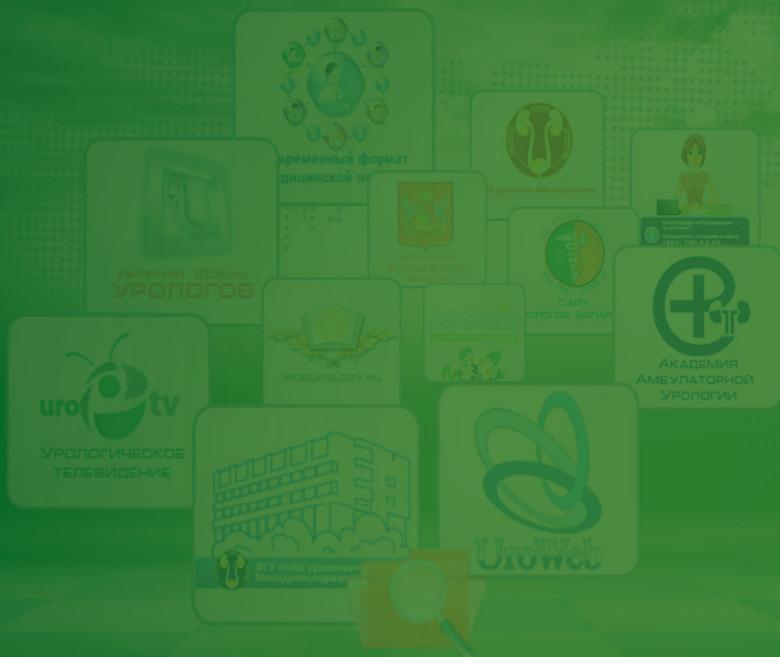
ПИ № ФС77-54663 от 09.07.2013

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.



**Издательский дом «УроМедиа»**