ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ 10

СЕПСИС: ГЛОБАЛЬНАЯ ПРИОРИТЕТНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ 15

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

2023 г. № 1

УЧРЕДИТЕЛЬ – ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ»

Поздравляем с юбилеем!

В этом году мы отмечаем 100 лет со дня основания научно-практического журнала «Урология» – одного из ведущих медицинских журналов страны. Все эти годы журнал публикует интересные и глубокие по содержанию статьи, поднимает серьезные научные проблемы. Благодаря высокому качеству публикаций журнал быстро завоевал популярность среди отечественных врачей.

В марте 1923 г. в Москве благодаря усилиям С.П. Федорова и Р.М. Фронштейна вышел в свет первый номер журнала «Урология». В состав редакционной коллегии вошли С.П. Федоров, Р.М. Фронштейн и Б.Н. Хольцов. Ответственный редактор – Р.М. Фронштейн. В 1931 г. в состав редколлегии был введен А.Б. Топчан, а после смерти С.П. Федорова в 1936 г. – Я.Г. Готлиб. За 1923–1925 гг. вышло 10 номеров журнала, что составило два тома. В первые годы журнал был небольшим по объему (отдельные выпуски не более трех печатных листов), выходил 4 раза в год тиражом 500–1000 экземпляров. К 1928–1930 гг. тираж журнала достиг 1500, а к началу 1941 г. – около 2000 экземпляров. За этот период вышли в свет 62 отдельных номера-выпуска, в которых было опубликовано 763 статьи, 43 отчета о заседаниях научных обществ, 23 рецензии на монографии и учебники. После выхода в 1941 г. второго номера журнала его издание было прекращено в связи с началом Великой Отечественной войны.

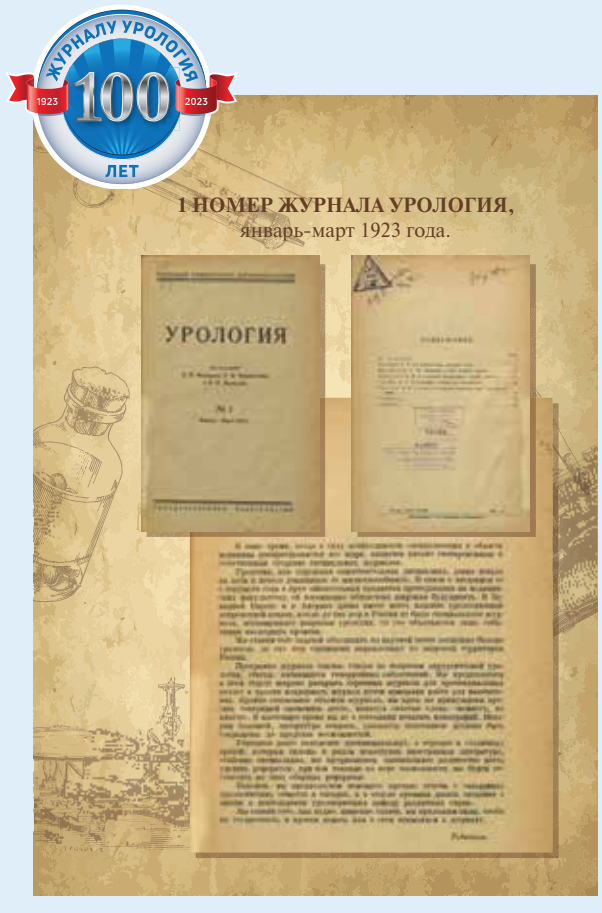
В 1954 г. Министерство здравоохранения СССР приняло решение о возобновлении издания журнала, главным редактором назначен А.Я. Пытель. В состав редколлегии вошли А.Я. Абрамян, В.И. Воробцов, А.М. Гаспарян, А.А. Померанцев, А.Б. Топчан, А.П. Фрумкин и А.П. Цулукидзе. В 1955 и 1956 гг. журнал «Урология» выходил, как и ранее, 4 раза в год, а с 1957 г. – 6 раз в год. В № 5 за 1961 г. размещена первая отечественная работа (А.Я. Пытель и Н.А. Лопаткин) о применении в клинической практике «искусственной почки». В № 1 за 1963 г. была издана статья А.Я. Пытеля и Н.А. Лопаткина «О диагностике стенозирующих поражений почечной артерии, приводящих к гипертонии», а в № 1 за 1965 г. те же авторы в статье «Нефроптоз и артериальная гипертония» показали связь артериальной гипертонии с нефроптозом.

В 1965 г. журнал (№ 1) вышел под названием «Урология и нефрология». В 1967 г. журнал «Урология и нефрология» (№ 5) публикует первую в отечественной литературе работу, посвященную пересадке трупной почки у человека (Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, Ю.А. Пытель, И.Н. Кучинский, О.И. Вязова, В.П. Козлов).

В 1998 г. журналу возвращено название «Урология». С 1976 по 2013 г. главным редактором журнала был академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Лопаткин. С 2013 г. главным редактором журнала «Урология» является чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор Ю.Г. Аляев.

Неоценимы роль журнала как источника фундаментальных и клинических знаний и его вклад в воспитание многих поколений отечественных научных и врачебных кадров. Для всех докторских и подавляющего большинства кандидатских диссертационных работ мерилом их научно-практической значимости является публикация именно в этом журнале. Высокий статус и авторитет, которыми журнал обладает сегодня – результат тяжелого, долгого, кропотливого, но при этом плодотворного труда авторов публикаций, профессиональной редакционной коллегии, сотрудников редакции и издательства.

В настоящее время журнал выходит 6 раз в год объемом от 136 полос, ежегодно публикуется порядка 150 статей. С 2015 г. для иностранных читателей издается англоязычный Сборник избранных статей. Журнал состоит в списке перечня изданий ВАК, индексируется в международных базах данных Medline, Scopus, Web of Science.



Наши общие усилия и нововведения последних лет дали свой результат. Отмечаются динамика прироста основных показателей журнала, рост его рейтинга и популярности.

Работа журнала продолжается. Все больше уделяется внимания междисциплинарным вопросам диагностики и лечения урологических заболеваний, освещаются новейшие достижения медицины в области урологии, андрологии, нефрологии и онкоурологии.

Ждем ваши работы в редакцию.

Юрий Геннадьевич Аляев,
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
почетный член EAU, главный редактор
журнала «Урология»

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ № 1

Главный редактор
Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, член Президиума РОУ

Заместитель главного редактора
Газимиев Магомед Алхазурович, д.м.н., профессор, Директор НМИЦ по профилю «урология», заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), исполнительный директор Российского общества урологов

Шеф-редактор
Гаджиева Заида Камалудиновна, д.м.н., руководитель отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю «урология» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), научный редактор журнала «Урология», заместитель исполнительного директора Российского общества урологов

Редакционный совет
проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург)
проф. Братчиков О.И. (Курск)
проф. Велиев Е.И. (Москва)
проф. Данилов В.В. (Владивосток)
проф. Журавлев В.Н. (Екатеринбург)
проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону)
проф. Комяков Б.К. (Санкт-Петербург)
проф. Крупин В.Н. (Нижний Новгород)
проф. Кульчавеня Е.В. (Новосибирск)
проф. Медведев В.Л. (Краснодар)
академик РАН, проф. Павлов В.Н. (Уфа)
академик РАН, проф. Пушкарь Д.Ю. (Москва)
проф. Ситдыкова М.Э. (Казань)

Редакция газеты «Вестник Российского общества урологов»
Адрес: 117485 Москва,
ул. Обручева, д. 30, стр. 1.
Телефон: (495) 786-25-57 (доб. 189)
E-mail: polyakova@bionika-media.ru

Заведующая редакцией
Елена Полякова
Отдел дизайна и верстки
Александр Ларин, Марина Лындина, Марина Григорьева, Марина Полякова
Отдел полиграфии
Дмитрий Тужиков

Учредитель
Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»

Издатель:
www.bionika-media.ru
ООО «Бионика Медиа Инновации»

Председатель Совета директоров
Ирина Красивская

Генеральный директор
Ольга Горяинова

Размещение рекламы:
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе
Наталия Дивлекеева
Телефон: (495) 786-25-57 (доб. 131)
E-mail: divlekeeva@bionika-media.ru

Подписка и распространение
Телефон: 8(495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Периодичность: 4 номера в год
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–54177 от 17.05.2013 г.

Газета набрана и сверстана в ООО «Бионика Медиа», отпечатана в ООО «Борус-Принт». 115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок, дом 3, этаж 1, оф. 10.

Тираж 5000 экз.
Цена свободная Номер подписан 22 марта 2023 г. Время подписания в печать: по графику 10:00 фактическое 10:00
Полное или частичное воспроизведение редакционных материалов, опубликованных в газете «Вестник Российского общества урологов», запрещается, за исключением случаев письменного согласия редакции.

Уважаемые коллеги, друзья!

Открывает настоящий номер газеты информация о первом форуме Российского общества урологов за Уралом, который состоялся в очном формате в Новосибирске в начале марта 2023 года. Представленные на форуме доклады ведущих урологов страны вызвали живую активность аудитории в обсуждении актуальных проблем урологии.

Хотелось бы обратить внимание читателей на доклад профессора Екатерины Валерьевны Кульчавеня, посвященный проблеме урогенитального туберкулеза. Екатерина Валерьевна подчеркнула, что в последние годы скрининга на урогенитальный туберкулез не существует и большую часть пациентов выявляют по обращаемости, зачастую в критическом состоянии, требующем экстренного хирургического пособия. По-видимому, не теряющая актуальность проблема урогенитального туберкулеза еще ждет рационального решения.

Ряд статей в газете посвящен проблемам сохранения репродуктивного потенциала мужчин. Данная проблема, по мнению признанных экспертов — профессоров И.А. Корнеева и Х.С. Ибишева, становится и «многогранной и междисциплинарной». О негативном влиянии оксидативного стресса на репродуктивную функцию мужчин и о нежелательных явлениях на фоне приема препаратов тестостерона, применяемых в немедицинских целях, читателя познакомят статьи указанных выше специалистов, мнение которых в этих вопросах является определяющим.

В рубрике «Новое в урологии» обращаю внимание читателей на статью сотрудников Сеченовского университета, посвященную текущему состоянию и перспективам развития искусственного интеллекта в диагностике рака простаты. Авторы призывают российских врачей не игнорировать инновации в области искусственного интеллекта. С этим трудно не согласиться.

В заключение от имени редколлегии газеты «Вестник Российского общества урологов» сердечно поздравляю замечательный коллектив кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова со 100-летним юбилеем.

Здоровья и дальнейших творческих успехов, друзья!

Ваш Олег Борисович Лоран,
главный редактор, академик РАН, д.м.н., профессор

Первый форум Российского общества урологов за Уралом

В начале марта произошло знаковое событие для урологов Сибири – впервые состоялся форум РОУ «Научные аспекты урологической практики». Новосибирск достойно принимал участников из разных регионов РФ.

Открывал работу форума исполнительный директор РОУ, д.м.н., профессор, заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека, директор НМИЦ по профилю «Урология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ **Магомед Алхазурович Газимиев**, а непосредственно первую секцию – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-уролог Новосибирской области **Игорь Викторович Феофилов** с докладом, посвященным урологической службе Новосибирской области до, во время и после пандемии COVID-19. В его докладе были освещены как текущее положение, так и перспективы развития службы в регионе. От глобальных вопросов организации урологической службы перешли к интересным клиническим наблюдениям – доклад по уротелиальному раку представил к.м.н., доцент кафедры урологии НГМУ **Виталий Никитович Федоренко**. Как и любая живая практика, его сообщение вызвало дискуссию. Нельзя не отметить два доклада д.м.н., профессора, заместителя председателя РОУ по клинической работе и внедрениям, главного внештатного трансплантолога Департамента здравоохранения Краснодарского края (КК), главного внештатного специалиста-уролога Департамента здравоохранения Краснодарского края, заведующего кафедрой урологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, заместителя главного врача по урологии ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК, президента Ассоциации урологов Кубани **Владимира Леонидовича Медведева** по гематурии и гидронефрозу, акцентировавших ключевые моменты в диагностическом поиске и тактике. Продолжил тему и поделился опытом региона в лапароскопической коррекции стриктур уретры представитель Томска **Дмитрий Александрович Маспанов**, представивший и собственный опыт, и современный структурированный обзор заявленной проблемы. Опытом Алтайского края поделился д.м.н., профессор, член президиума РОУ **Борис Александрович Неймарк**, обнажив острые грани использования суперселективной эмболизации при заболеваниях предстательной железы. Живой интерес вызвал доклад д.м.н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, заслуженного деятеля науки РФ, главного редактора газеты «Вестник РОУ» **Олега Борисовича Лорана**, посвященный деструкции уретры у женщин и вариантам формирования артифициальной уретры и коррекции недержания мочи. За каждым взвешенным словом доклада чувствовался колоссальный опыт и искреннее желание им поделиться.

проф. И.В. Феофилов

На симпозиуме по вопросам контроля СНМП в долгосрочной перспективе последними достижениями в этой сфере поделились д.м.н., заместитель исполнительного директора РОУ, руководитель отдела анализа кадровой политики, научных исследований и образовательных программ НМИЦ по профилю «Урология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России, научный редактор журнала «Урология» **Заида Камалудиновна Гаджиева**. Она блестяще расставила акценты на особенностях тактики ведения коморбидного пациента, а проф. В. Л. Медведев осветил нюансы современной фармакотерапии.

д.м.н. З.К. Гаджиева

Во второй половине дня прошла секция «Новое» и «старое» в урологической практике». Открывал работу секции М.А. Газимиев с актуальнейшим докладом по инновациям в отечественной урологии и перспективам развития специальности, а д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ВНС МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, президент Российского общества по эндоурологии и новым технологиям, член президиума РОУ, заместитель главного редактора журнала «Урология» **Алексей Георгиевич Мартов** в двух сообщениях рассказал о новых эндоскопических технологиях в диагностике рака мочевого пузыря и новациях в перкутанной литотрипсии. Доклад о современных возможностях альфа-адреноблокаторов после трансуретральной резекции предстательной железы представил к.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии, андрологии и сексологии ИПО КрасГМУ, главный внештатный специалист уролог Красноярского края **Михаил Анатольевич Фирсов.** Продолжил тему заболеваний предстательной железы и качества жизни пациентов к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии МГУ им. М.В. Ломоносова **Дмитрий Александрович Охоботов.** Также на этой сессии были представлены доклады на актуальную тему дифференцированного подхода в терапии СНМП, в том числе при ДГПЖ, своим видением проблемы с аудиторией поделился д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии РостГМУ, вице-президент Ассоциации урологов Дона, член правления РОУ **Халид Сулейманович Ибишев.**

проф. В.Л. Медведев

Заключительной частью первого дня был симпозиум «Терапия пациентов с СНМП/ДГПЖ». Эксперты И.В. Феофилов, Б.А. Неймарк и к.м.н., доцента кафедры урологии МГМСУ **Александра Николаевича Берникова** всесторонне обсудили Европейские клинические рекомендации по этой сложной проблеме.

проф. А.Г. Мартов

Второй день открылся актуальнейшей секцией по андрологии. Профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины, председатель Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова, заместитель председателя РОУ по образованию, д.м.н. **Игорь Алексеевич Корнеев** представил интереснейший доклад о сочетании ЭД с СНМП/ДГПЖ, подробно осветив все нерешенные вопросы сочетанной патологии и современные подходы для решения. Х.С. Ибишев заинтересовал аудиторию новыми аспектами инфертильности, ассоциированной с ВПЧ, вызвав живую дискуссию в зале. Два разноплановых доклада д.м.н., профессора кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, руководителя отдела уро-

логии и андрологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России **Сафара Исраиловича Гамидова** по эякуляторным и репродуктивным нарушениям, а также обструктивной азоспермии, подискутировав на тему есть ли место реконструкции в решении этой проблемы. Две актуальные темы осветила к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач эндокринолог-андролог ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» Группа компаний «Мать и дитя» **Елена Александровна Епанчинцева**, представив доклады о фрагментации ДНК и анеуплодидии сперматозоидов – оба нарушения могут приводить к выкидышам и влиять на здоровье детей, поэтому выходят за рамки проблемы мужского бесплодия, являясь значимыми в вопросах демографии. Еще на секции представлены два интересных доклада из Барнаула (Алтайский край). Так, **Анжелика Юрьевна Архипова** расставила акценты в вопросе изменений сосудистых биомаркеров при лечении ЭД, а **Дмитрий Владимирович Борисенко** представил данные о гиперкапнической гипоксии в комплексном лечении абактериального простатита.

Вечером заключительного дня прошла секция «Инфекция мочевыводящих путей», большой интерес аудитории вызвал доклад З.К. Гаджиевой «Инфекция мочевыводящих путей у особых групп пациентов», а группа авторов во главе с д.м.н., профессором, заведующим кафедрой урологии Омского ГМУ **Антоном Юрьевичем Цукановым**, объединившая специалистов из городов Сибири, представила интересный с высокой практической значимостью доклад «Исходы родов в зависимости от режимов антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии беременных». Научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России **Иван Сергеевич Палагин** представил данные по антибиотикорезистентности возбудителей внебольничной инфекции мочевыводящих путей, а д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России **Екатерина Валерьевна Кульчавеня** представила сообщения по эволюции микроорганизмов и рецидивирующем цистите. О возможностях применения бактериофагов рассказал д.м.н., профессор кафедры урологии БГМУ **Алексей Михайлович Пушкарев**, акцентировала проблему уросепсиса **Юлия Олеговна Родионова**, а стратегию управления иммунным ответом в урологической практике осветил д.м.н., заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России Андрей **Евгеньевич Шульженко**.

В заключение хотелось бы отметить высокую явку урологов Сибири и живую активность аудитории в обсуждении актуальных вопросов современной урологии.

Урогенитальный туберкулез – проблема, не теряющая актуальность

На форуме РОУ, который прошел в Новосибирске 3–4 марта 2023 г., обратил на себя внимание доклад д.м.н., профессора кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ, профессора кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, научного руководителя урологического отделения МЦ «Авиценна» Группы компаний «Мать и дитя»; члена Совета ESIU EAU, члена Guidelines Group on Urological Infections – AAU/STD) **Екатерины Валерьевны Кульчавеня**.

Екатерина Валерьевна традиционно обратила внимание аудитории на не теряющую актуальности проблему урогенитального туберкулеза. Если в первый год пандемии COVID-19 заболеваемость туберкулезом пошла на убыль (при росте летальности, что говорит о несвоевременности выявления), то в 2022 г. она значительно возросла. Скрининга на урогенитальный туберкулез не существует, раннее выявление в последние годы сошло на нет, большую часть пациентов выявляют по обращаемости, зачастую в критическом состоянии, требующем экстренного хирургического пособия. Урогенитальный туберкулез в целом и туберкулез мочевого пузыря в частности, которому был посвящен первый доклад Е.В. Кульчавеня, не имеют патогномоничных симптомов, однако все же можно выделить некоторые дифференциально-диагностические признаки. Так, туберкулез мочевого пузыря, в отличие от цистита, вызванного «классическими» уропатогенами, никогда не манифестирует внезапно, клиническая картина его раскрывается исподволь; для туберкулезного цистита не характерно обострение после полового акта, а вот прогрессивное сморщивание мочевого пузыря, напротив, присуще туберкулезному поражению и не наблюдается при обычном бактериальном цистите. Цистоскопически также нельзя с уверенностью диагностировать туберкулез мочевого пузыря. Екатерина Валерьевна подкрепила этот постулат демонстрацией серии эндоскопических картин слизистой мочевого пузыря больных урогенитальным туберкулезом.

Высоко достоверным методом верификации диагноза «туберкулез» является идентификация возбудителя – микобактерии туберкулеза (МБТ – M. Tuberculosis). К сожалению, бактериовыделение при туберкулезе мочевой системы скудное, непостоянное и трудноуловимое; эффективность посева на плотные среды не превышает 1,5%. Однако применение методов молекулярной диагностики повышает значимость микробиологического исследования многократно. Больному рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта необходимо выполнить бактериологическое исследование осадка мочи, секрета простаты, эякулята на МБТ в момент обострения любым из доступных методов; оптимально – всеми (микроскопия окрашенного по Цилю-Нильсену мазка, люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы, основанные на применении ПЦР, посев на твердые среды Финн-2 и Левенштейна-Йенсена, посев диагностического материала на жидкие питательные среды (Middlebrook 7H9) с использованием автоматизированных систем культивирования, например BACTEC MGIT 960, автоматизированный тест амплификации нуклеиновой кислоты (GeneXpert Mtb/Rif) для одновременного выявления МБТ и определения ее устойчивости к рифампицину).

Екатерина Валерьевна показала несколько фото операционного материала после цистэктомии по поводу терминальной (4-й) стадии туберкулеза мочевого пузыря, его сморщивания вплоть до полной облитерации. Докладчик подчеркнула, что все пациенты неоднократно обращались за медицинской помощью, однако отсутствие настороженности в отношении туберкулеза (а порой и недостаток знаний) привели к таким удручающим последствиям.

Поскольку многие антибиотики, применяемые в урологии (в первую очередь это фторхинолоны и амикацин; в меньшей степени – карбапенемы), обладают ингибирующим влиянием на M. tuberculosis, неоптимальная терапия по поводу якобы хронического цистита, под маской которого скрывается туберкулез, сводит возможность бактериологической верификации диагноза к нулю. Екатерина Валерьевна подчеркнула, что лучшим методом диагностики урогенитального туберкулеза является терапия ex juvantibus. В 2007 г. очередной пленум РОУ принял резолюцию, согласно которой любой случай инфекционно-воспалительного заболевания органов мочеполовой системы следует рассматривать как потенциально туберкулезной этиологии; проводить соответствующее обследование и не назначать в качестве эмпирической терапии антибактериальные препараты, ингибирующие рост M. tuberculosis. К сожалению, до сих пор встречаются случаи пренебрежения как этой резолюцией, так и Национальными рекомендациями, что выливается в несвоевременную диагностику урогенитального туберкулеза, чреватую потерей органа и инвалидизацией пациента. Применение фосфомицина и нитрофуранов, а тем более фитотерапии не препятствуют идентификации возбудителя и не затушевывают клиническую картину урогенитального туберкулеза. Высказанная Е.В. Кульчавеня точка зрения подтверждается результатами исследования М.И. Давидова и Н.Е. Буновой, опубликованными в журнале «Урология» в 2018 г. Авторы обнаружили, что монотерапия Канефроном больных острым неосложненным циститом женщин привела к выраженному улучшению симптоматики. Показатель клинической эффективности (выздоровление) составил 93,75%, бактериологической – 91,3%. Рецидивы цистита в течение одного года отмечены у 5%, побочных эффектов не было. В то же время в другой группе пациенток, которых лечили ципрофлоксацином, хотя и происходило более быстрое уменьшение выраженности симптоматики и снижение бактериурии, однако через 30 суток зафиксированы идентичные результаты клинической и бактериологической эффективности (93,75 и 91,3% соответственно). Безусловно, снижает ценность лечения как высокая частота нежелательных явлений (побочные эффекты были отмечены у 18,8%) и рецидивов (12,5%), так и затруднение диагностики возможного туберкулеза.

Тенденции последнего времени: отказ, насколько это возможно, от применения антибиотиков вообще. Эрадикации неспецифических уропатогенов в ряде случаев можно добиться за счет фаготерапии, или применения антимикробных пептидов. При отсутствии эффекта от стандартной терапии следует не увеличивать дозу и менять антибиотик, а исключить туберкулез.

Фрагментация ДНК сперматозоидов. Влияние на спонтанную и индуцированную в ВРТ беременность. Подходы к терапии

Согласно клиническим рекомендациям «Мужское бесплодие» Российского общества урологов (РОУ) 2021 г., мужчины с нормальными показателями эякулята могут оказаться бесплодными вследствие нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов, генетических дефектов и других факторов, препятствующих нормальному формированию, развитию и имплантации эмбриона (https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2). Одним из важных тестов, определяющих качественные характеристики сперматозоида, является фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС).

Е.А. ЕПАНЧИНЦЕВА[1–3]

[1] ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск
[2] ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя», Новосибирск
[3] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Согласно последнему руководству ВОЗ по исследованию эякулята человека, ФДС – одно из наиболее частых нарушений, затрагивающих генетический материал в виде одно- или двухцепочечных разрывов молекулы ДНК. Известно, что оплодотворяющая способность сперматозоидов с ФДС не нарушена, но ФДС может влиять на развитие эмбриона, имплантацию и беременность как при спонтанном оплодотворении, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). ФДС преобладает у мужчин с аномальными параметрами эякулята, но возможна и при нормозооспермии, так как лишь частично связана с качеством спермы (WHO, 2021). В настоящий момент как возможные причины развития ФДС рассматриваются (WHO, 2021; Епанчинцева Е.А. и др., 2020):

- дефектная упаковка ДНК во время сперматогенеза;
- процессы клеточной гибели, в том числе апоптоз;
- окислительный стресс.

Проблема ФДС достаточно распространена во всем мире. Например, в Новосибирской области у мужчин, обращающихся в специализированные учреждения со стажем бесплодия в браке около 5 лет, распространенность ФДС>60% (Епанчинцева Е.А. и др., 2017).

Согласно данным последних метаанализов, ФДС влияет на спонтанную и индуцированную в ВРТ беременности. По данным метаанализа, включившего 19 исследований

со спонтанным зачатием (1182 пары с привычным необъяснимым выкидышем и 1231 пара без выкидышей), показано, что у пар с выкидышем отмечается повышение ФДС, снижение прогрессивной и общей подвижности сперматозоидов; авторы делают вывод, что ФДС может быть рассмотрена в оценке пар с необъяснимым выкидышем (Dai Y. et al., 2021).

По данным метаанализа, включившего 10 исследований и 2839 циклов внутриматочной инсиминации (ВМИ) (ФДС определялась методами SCSA и SCD), показано, что высокая ФДС связана с более низкой частотой беременности и родов, авторы делают вывод, что высокая ФДС связана с плохими репродуктивными исходами при ВМИ (Chen Q. et al., 2019). В другом метаанализе по ВМИ показано влияние низкой ФДС на клиническую беременность, объединенная чувствительность и специфичность составили соответственно 94 и 19%. Авторы делают вывод, что включенные исследования показывают ограниченную способность в прогнозировании исхода ВМИ или в консультировании за/против ВМИ как первого метода лечения вместо перехода к ВРТ: ЭКО (Sugihara A. et al., 2020). Важно отметить, что в этот метаанализ вошли всего 4 работы (ФДС – методом SCSA, а методом TUNEL и SCD не включены), и он вызвал много вопросов.

В метаанализе по ВРТ: ЭКО/ИКСИ, включившем 29 исследований, 25 исследований по выкидышам, 8 – по эмбрионам хорошего качества (17 879 эмбрионов) и 23 – по клинической беременности в циклах ЭКО/ИКСИ (6771 цикл), отмечен порог для высокого ФДС – от 10 до 56%. Показано, что при высоком ФДС отмечается значительно более высокая частота выкидышей, значительно меньше эмбрионов хорошего качества, клиническая частота наступления беременности значительно ниже. Авторы делают вывод, что ФДС оказывает неблагоприятное влияние на исходы ВРТ (Deng C. et al., 2019). В другом метаанализе, включившем 32 статьи и 12380 циклов ЭКО/ИКСИ, выявлена отрицательная связь между ИФДС и традиционными методами ЭКО, что значительно снижает частоту имплантации и беременности. В связи с этим авторы указывают, что рутинное использование ФДС оправдано, поскольку оно может помочь улучшить результаты лечения ЭКО и/или позволить паре получить рекомендации о наиболее подходящем лечении (Ribas-Maynou J. et al., 2021).

Учитывая значимость ФДС в репродукции, необходимо знать подходы к терапии. Известно, что факторы образа жизни влияют на ФДС, например курение и алкоголь (Borges E.J. et al., 2018), частота коитуса (Pons I. et al., 2013), нарушения сна (Palnitkar G. et al., 2018), ожирение (Al Omrani B. et al., 2018), стрессы (Radwan M. et al., 2016), условия работы, факторы окружающей среды (Zamkowska D. et al., 2018). Также важно отметить значение консервативного и оперативного лечения в виде санации инфекций репродуктивного тракта (Gallegos G. et al., 2008), варикоцелэктомии (Soetandar A. et al., 2022; Zhang Y. et al., 2022), коррекции хронических заболеваний (Gong D.Y. et al., 2015). Более подробно стоит остановиться на принципах медикаментозной терапии: достаточно много работ демонстрирует эффективность гонадотропинов, и по данным последнего метаанализа, включившего 13 исследований (n=539 – гонадотропины и n=385 – контроль), показано улучшение: ФДС (MD −12,62; 95% CI −19,27–5,97 и p=0,002), а также концентрации (MD+4,52; 95% CI 1,46–7,58 и p=0,004), количества (MD+17,75; 95% CI 11,53–23,98 и p<0,00001) и доли нормальных форм сперматозоидов (MD+2,87; 95% CI 0,19–5,56 и p=0,04) (Zhang X. et al., 2022). Есть работы по ингибиторам ароматазы, демонстрирующие, что при соотношении тестостерон (T)/эстрадиол (E2) ⩽10 происходит снижение ФДС (14,75±3,29 против 9,28±2,04; p=0,0401) и дефицита протамина (43,12±2,91 против 31,12±2,46; p=0,0001). Возможным механизмом действия ингибиторов ароматазы является то, что T обладает антиоксидантной активностью, а высокий уровень E2 может, наоборот, подавлять антиоксидантную активность. Также повышение ФСГ может уменьшить повреждение ДНК из-за его антиапоптотического действия, и ФСГ участвует в созревании сперматозоидов и связан с замещением гистонов протаминами (Kooshesh L. et al., 2020). Отдельно стоит остановиться на использовании антиоксидантов, особенно с учетом механизмов формирования ФДС. Так, по данным последнего кохрейновского обзора показано снижение ФДС на фоне терапии антиоксидантами при сравнении с плацебо или группой без лечения, однако авторы указывают, что разные антиоксиданты оказывают различное действие (Smits R.M. et al., 2019). Более подробно можно остановиться на работе российских авторов, опубликованной в журнале «Урология» и вошедшей в этот обзор, где продемонстрировано достоверно снижение ФДС (с 30,9% (20,5;36,6) до 24%(18,2;28,6), относительное изменение – 22,3%) на фоне проведения варикоцелэктомии и использования антиоксидантов по сравнению с изолированной варикоцелэктомией (с 21,8% (19,5;28,7) до 20,3% (12,7;21,5), относительное изменение -6,9%) соответственно. В качестве антиоксидантов использована комбинация Л-карнитина с Л-ацетил-карнитином в дозе 3 г в сутки (Гамидов С.И. и др., 2017). Возможным механизмом действия такой терапии является снижение системного воспаления, являющегося ключевым процессом, ассоциированным с оксидативным стрессом. Так, по данным метаанализа показано, что прием L-карнитина в дозе более 2000 мг/сутки был в значительной степени связан с более низкими уровнями СРБ, IL-6 и TNF-α по сравнению с контролем (WMD = -1,23 мг/л; 95% ДИ: -1,73, -0,72 мг/дл; p<0,0001; WMD=-0,85 пг/дл; 95% ДИ: -1,38, -0,32 пг/дл; p=0,002 и WMD=-0,37 пг/дл; 95% ДИ: -0,68, -0,06 пг/дл; p=0,018 соответственно), особенно в исследованиях с продолжительностью более 12 недель (Haghighatdoost F. et al., 2019). Известно, что Л-ацетил-карнитин участвует в упаковке хроматина (AgarwalA. et al., 2021), тем самым комбинация Л-карнитина с Л-ацетил-карнитином оказывает влияние на разные механизмы, приводящие к формированию ФДС. Также важно отметить, что эта комбинация в большой дозировке в ряде метаанализов показала увеличение общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов, а также количества беременностей (Shang X.J. et al., 2015; Zhang X. et al., 2020). При недостаточной эффективности предшествующих подходов или у пар старшего репродуктивного возраста возможно использование методов отбора сперматозоидов в ВРТ (West R. et al., 2022), также рассматривается вариант использования тестикулярных сперматозоидов в связи с более низкими уровнями ФДС внутри яичка (Esteves S.C. et al., 2017).

В заключение хотелось бы процитировать руководство ВОЗ: «ФДС может стать важным дополнением в исследовании мужского бесплодия, став одним из наиболее обсуждаемых и многообещающих биомаркеров в базовой и клинической андрологии» (WHO, 2021).

ЛИТЕРАТУРА

1. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):14–21.
2. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М. и др. Количественные и качественный нарушения в спермограмме и дополнительных анализах эякулята у мужчин из бесплодных пар. Проблемы репродукции. 2017;6:90–96.
3. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Адьювантная антиоксидантная терапия у больных бесплодием при варикоцеле. Урология. 2017;2:64–72.
4. РОУ. Клинические рекомендации «Мужское бесплодие». Российское общество урологов. 2021. Доступно по: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru)
5. Agarwal A., Leisegang K., Majzoub A. et al. Utility of Antioxidants in the Treatment of Male Infertility: Clinical Guidelines Based on a Systematic Review and Analysis of Evidence. World J Mens Health. 2021;39(2):233–290.
6. Al Omrani B. et al. Associations of sperm DNA fragmentation with lifestyle factors and semen parameters of Saudi men and its impact on ICSI outcome. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):49.
7. Borges E.J. et al. Paternal lifestyle factors in relation to semen quality and in vitro reproductive outcomes. Andrologia. 2018;50(9):e13090.
8. Chen Q., Zhao J.Y., Xue. X., Zhu G.X. The association between sperm DNA fragmentation and reproductive outcomes following intrauterine insemination, a meta analysis. Reprod Toxicol. 2019;86:50–55.
9. Dai Y., Liu J., Yuan E. et al. Relationship Among Traditional Semen Parameters, Sperm DNA Fragmentation, and Unexplained Recurrent Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in endocrinology, 12, 802632.
10. Deng C., Li T., Xie Y., et al. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: A systematic review and meta-analysis combined with a retrospective cohort study. Andrologia. 2019;51(6):e13263.
11. Esteves S.C., Roque M., Bradley C.K., Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysisFertil Steril. 2017;108(3):456–467.e1.
12. Gallegos G., Ramos B., Santiso R. et al. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. Fertility and Sterility. 2008; 90(2):328–334.
13. Gong D.Y., Li Z.P., Yao H.Y. Oxidative stress and semen parameters in the serum and seminal plasma of infertile men with chronic viral hepatitis. Zhonghua Nan Ke Xue. 2015;21(1):48–52.
14. Haghighatdoost F., Jabbari M., Hariri M. The effect of L-carnitine on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(8):1037–1046.
15. Kooshesh L., Bahmanpour S., Zeighami S., Nasr-Esfahani M.H. Effect of letrozole on sperm parameters, chromatin status and ros level in idiopathic oligo/astheno/teratozoospermia. Reprod Biol Endocrinol. 2020;18(1):47
16. Palnitkar G., Phillips C.L., Hoyos C.M. et al. Linking sleep disturbance to idiopathic male infertility .Sleep Med Rev. 2018 Dec;42:149–159.
17. Pons I., Cercas R., Villas C. et al. One abstinence day decreases sperm DNA fragmentation in 90% of selected patients. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2013;30(9):1211–8.
18. Radwan M., Jurewicz J., Merecz-Kot D. et al. Sperm DNA damage-the effect of stress and everyday life factors. Int J Impot Res. 2016 Jul;28(4):148–54.
19. Ribas-Maynou J., Yeste M., Becerra-Tomás N. et al. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021;96(4):1284–300.
20. Shang X.J., Wang L.L., Mo D.S. et al. [Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systemic review]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2015;21(1):65–73.
21. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD007411.
22. Soetandar A., Noegroho B.S., Siregar S. et al. Microsurgical varicocelectomy effects on sperm DNA fragmentation and sperm parameters in infertile male patients: A systematic review and meta-analysis of more recent evidence. Arch Ital Urol Androl. 2022;94(3):360–365.
23. Sugihara A., Van Avermaete F., Roelant E. et al. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;244:8–15.
24. West R., Coomarasamy A., Frew L. et al. Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes. Hum Reprod. 2022;37(6):1106–1125.
25. WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
26. Zamkowska D., Karwacka A., Jurewicz J., Radwan M. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: An overview of the current epidemiological evidence. Int J Occup Med Environ Health. 2018;31(4):377–414.
27. Zhang X., Chen J., Cui Y. et al. FSH can improve semen parameters in patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A systematic review and meta-analysis. Andrologia. 2022;54(11):e14596.
28. Zhang X., Cui Y., Dong L. et al. The efficacy of combined l-carnitine and l-acetyl carnitine in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A systematic review and meta-analysis. Andrologia. 2020;52(2):e13470.
29. Zhang Y., Zhang W., Wu X. et al. Effect of varicocele on sperm DNA damage: A systematic review and meta-analysis. Andrologia. 2022;54(1):e14275.

Нежелательные явления на фоне приема препаратов тестостерона, применяемых в медицинских целях

Применение препаратов тестостерона в медицинских целях приводит к ряду нежелательных явлений, которые ухудшают качество жизни мужчины и существенно снижает репродуктивный потенциал. Данная проблема, к большому сожалению, становится многогранной и междисциплинарной. Сообществу специалистов, занимающихся мужским здоровьем, на современном этапе развития медицины нужно акцентировать внимание на стратегиях диагностики, лечения, реабилитации и профилактики данного состояния.

Профессор Х.С. ИБИШЕВ
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Понятие «мужское здоровье» включает в себя множество факторов, которые все вместе влияют на самочувствие, репродуктивную функцию, продолжительность жизни и другие аспекты. Любые нарушения в этих сферах отражаются и на сексуальной жизни мужчины. Опасность заключается в том, что некоторые заболевания никак себя не проявляют, да и возникнуть могут еще в молодом возрасте. Поэтому нужно заботиться о себе еще до проявления проблем, ведь их можно избежать с помощью профилактики [1].

Важным разделом направления «мужское здоровье», негативно влияющим на все его составляющие, является применение препаратов тестостерона (ПТ) в немедицинских целях. В связи с тем, что применение ПТ стало необоснованно и агрессивно использоваться в немедицинских целях, врачам приходится сталкиваться с нежелательными эффектами со стороны многих органов и систем мужчин. Неверно называть такой подход к использованию экзогенного тестостерона (Тс) терапией, поскольку целью в данном случае является не лечение чего-либо, а намеренное увеличение уровня Тс в организме при его исходном формально-нормативном значении. Кроме того, применение ПТ в немедицинских целях дискредитирует заместительную гормональную терапию ПТ, которая показана при различных патологических состояниях [2].

Применение ПТ распространено среди посетителей спортивных залов и фитнес-центров для рекреационной физической активности. Знания о рисках и нежелательных явлениях (НЯ) для здоровья при использовании ПТ ограниченны из-за отсутствия клинических исследований по данной проблеме. Наиболее часто используемые и ПТ, и другие средства среди обследуемых мужчин были Тестостерона пропионат, Тестостерона энантат, Омнадрен®, Сустанон®, Оксандролон, Станазолол, Тестостерон ундеканоат и др. [3].

Модели длительного употребления ПТ, включая супратерапевтические дозы и комбинации ПТ с другими стимулирующими лекарственными средствами, с последующей их отменой повышают риск неблагоприятных психических и других медицинских последствий. При этом потребители немедицинского применения ПТ чаще обращаются к врачам по поводу непсихиатрических медицинских последствий, чем по поводу изменений в своем психическом статусе. В то же время мотивация к постоянному использованию ПТ, несмотря на неблагоприятные последствия, в значительной степени поддерживается психологическими факторами [1, 2, 3].

У большинства мужчин, обращающихся в последующем за медицинской помощью вследствие НЯ, имело место сочетание приема двух и более ПТ в сочетании с другими токсическими для репродуктивного эпителия препаратами (гормон роста, эфедрин, инсулин, тироксин, диуретические средства). Такое сочетание, по данным литературы, приводит к ряду нарушений со стороны органов мочевой и репродуктивной систем. Со стороны мочевыводящих путей и репродуктивных органов отмечались стойкие и необратимые нарушения, в том числе «стойкая инфертильность», не корригирующая ни с какими видами консервативной терапии. Тяжесть НЯ была прямо пропорциональна полипрагмазией средств, применяемых в медицинских целях [3].

К наиболее распространенным НЯ со стороны мочевыводящих путей и органов репродуктивной системы, связанным с отменой длительно применяемых ПТ, ингибирующих синтез собственного Тс, относят эректильную дисфункцию, снижение либидо, опухоли тестикул, гинекомастия, инфертильность, симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) и ряд психических расстройств.

Необоснованная терапия ПТ может сопровождаться широким спектром различных нежелательных явлений со стороны мочевыводящих путей и органов репродуктивной системы, которые существенно ухудшают качество жизни мужчин

В современной литературе скудно освещены патогенетические механизмы развития нежелательных явлений вследствие длительного приема ПТ, в том числе со стороны мочевыводящих путей и репродуктивных органов.

Однако известно, что патогенез некоторых НЯ на фоне эндогенного дефицита Тс, развивающегося после отмены ПТ, имеет сложные нейроэндокринные механизмы, главенствующую роль среди которых играет эндотелиальная дисфункция. При дефиците эндогенного Тс отмечается снижение или полная утрата способности эндотелиальных клеток сосудов организма обеспечивать адекватный синтез сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, определяющих структурно-функциональную целостность эндотелия и профилактические антиатерогенные эффекты. Также доказано, что функциональная активность детрузора, простаты и уретры снижается при дефиците Тс. Как известно, в условиях длительного снижения уровня Тс в сыворотке крови нарушается синтез оксида азота (NO) в нейроэндотелии сосудов, что приводит к стойкому спазму стенки сосудов различных органов и систем, что в свою очередь способствует развитию сначала гемической, а затем и клеточно-тканевой гипоксии. Развивающаяся далее локальная и системная ишемия, в частности тазовая, ведущая к гипоксии тазово-уретропростатической зоны, рассматривается важнейшим индуктором развития сексуальных нарушений и СНМП.

Таким образом, у мужчин, длительно применяющих ПТ в немедицинских целях, развивается вторичный гипогонадизм.

Кроме того, необоснованная терапия ПТ может сопровождаться широким спектром различных нежелательных явлений со стороны мочевыводящих путей и органов репродуктивной системы, которые существенно ухудшают качество жизни мужчин. На современном этапе разработки диспансерных и профилактических стратегий мужского здоровья необходимо разъяснять мужчинам негативные эффекты необоснованного немедицинского использования ПТ. Также необходимо разрабатывать систему и стандарты диагностики и лечения НЯ, вызываемых немедицинским применением ПТ.

Важным является то, что применение ПТ в немедицинских целях нарушает мировоззрение о ценности заместительной гормональной терапии ПТ, применяемой по показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brower KJ. Anabolic steroid abuse and dependence in clinical practice. Phys Sportsmed. 2009;37(4):131–40.
2. Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю., Макарьин В.А., Федотов Ю.Н. Особенности восстановления системы гипофиз-гонады у мужчин после использования андрогенных анаболических стероидов. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):104–12.
3. Ибишев Х.С., Волкова Н.И., Гусова З.Р., Евсеев П.А., Шарбабчиев В.А., Коган М.И. Нежелательные явления со стороны мочеполовых органов у мужчин, использовавших препараты тестостерона, анаболические стероиды в немедицинских целях. Урология. 2022;(3):92–97.

Влияние оксидативного стресса на мужскую репродуктивную функцию

Способность к зачатию ребенка в равной степени важна как для женщин, так и для мужчин. Доказано, что негативное влияние на мужскую фертильность может оказывать оксидативный стресс. Использование антиоксидантных комплексов способствует защите клеток от активных форм кислорода и тем самым позволяет поддерживать нормальную способность мужчин к зачатию ребенка. Об этом мы поговорили с д.м.н., профессором кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, медицинским директором Международного центра репродуктивной медицины, председателем Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова, заместителем председателя РОУ по образованию **Игорем Алексеевичем Корнеевым**.

– Игорь Алексеевич, насколько часто супружеские пары имеют проблемы с зачатием ребенка? В какой степени это зависит от мужского фактора?

– Согласно статистике, с этой проблемой сталкиваются около 15% супружеских пар. И примерно в половине случаев обнаруживается препятствующий зачатию мужской фактор. К сожалению, тенденции не радуют. Репродуктивное здоровье мужчин год от года ухудшается. Это происходит во всем мире, не только в России. Исследования показывают, что с 1973 по 2011 год у мужчин Европы, США, Австралии и Новой Зеландии число сперматозоидов в эякуляте снизилось на 50–60% [1].

– Что может негативно влиять на мужскую репродуктивную функцию?

– Это могут быть копулятивные расстройства, патологии репродуктивной системы, различные аутоиммунные реакции, генетические, эндокринные, инфекционно-воспалительные, онкологические и другие заболевания. Важно отметить, что примерно в 30–60% случаев выявить причину нарушения репродуктивной функции так и не удается [2]. В настоящее время появились новые, современные методы, которые позволили расширить представление о молекулярно-генетических и клеточных механизмах, препятствующих успешному зачатию [3]. Так, по мнению экспертов, одним из ведущих факторов, приводящих к идиопатическому бесплодию, может быть оксидативный стресс.

– Каким образом оксидативный стресс влияет на фертильность мужчин?

– Оксидативный стресс – это увеличение формирования активных форм кислорода (АФК) в сочетании с недостаточной работой антиоксидантной системы. Избыточной продукции АФК способствуют некоторые заболевания, определенный образ жизни, а также неблагоприятные воздействия окружающей среды.

Под воздействием АФК происходит повреждение биологических мембран сперматозоидов, что может приводить к нарушению их подвижности и утрате способности к взаимодействию с яйцеклеткой. Также могут возникать разрывы в цепочках ДНК, что приводит к ошибкам объединения генетического материала отца и матери, неправильному развитию эмбриона и замиранию беременности на ранних сроках.

– Какие именно факторы способствуют оксидативному стрессу?

– Один из них – лишний вес. Избыток жировой ткани негативно влияет на репродуктивную функцию мужчин. За счет повышения выработки цитокинов происходит формирование АФК, что сопровождается повреждением ДНК сперматозоидов [4]. У некоторых мужчин, имеющих проблемы с зачатием, чрезмерная выработка АФК может быть связана с курением [5] и употреблением алкогольных напитков [6]. Другие факторы, которые могут негативно влиять на фертильность, – воздержание, вредные условия работы, перегрев органов мошонки, излучение мобильных телефонов и компьютеров и др.

– И что же делать?

– Оксидативному стрессу противостоит антиоксидантная система. Она включает в себя как эндогенные (находящиеся в клетках ферменты – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), так и экзогенные факторы (поступающие с пищей вещества – витамины А, Е и С, глутатион, N-ацетил-цистеин, коэнзим Q10, карнитины, миоинозитол, ликопин, а также селен и цинк). Все элементы системы взаимодействуют между собой, поэтому нехватка любого компонента может привести к снижению общей антиоксидантной емкости [7].

Для поддержания нормального окислительно-восстановительного баланса можно рекомендовать прием средств, содержащих антиоксиданты. Специалисты отмечают, что использование таких добавок способствует сохранению нормальных показателей эякулята и повышению вероятности зачатия

Для поддержания нормального окислительно-восстановительного баланса можно рекомендовать прием средств, содержащих антиоксиданты. Специалисты отмечают, что использование таких добавок способствует сохранению нормальных показателей эякулята и повышению вероятности зачатия [8].

– Расскажите подробнее о свойствах антиоксидантов.

– Основными антиоксидантами, которые поступают в организм с пищей и помогают бороться с оксидативным стрессом, являются витамины С и Е, а также β-каротин.

Аскорбиновая кислота (витамин С) – вещество, которое жизненно необходимо для человека. Поэтому очень важно, чтобы ежедневный рацион содержал его в достаточном количестве. Этим витамином богаты такие продукты, как капуста, киви, цитрусовые, перец, томаты, клубника и даже картофель. О том, насколько важен витамин С для репродуктивной функции мужчин, говорит тот факт, что в сперме его содержится в 10 раз больше, чем в крови [9]. Уменьшение количества этого важного вещества может приводить к снижению доли сперматозоидов с нормальной морфологией [10]. Исследования подтверждают, что применение добавок аскорбиновой кислоты на протяжении 30 дней способствовало повышению числа, подвижности и доли нормальных сперматозоидов в эякуляте [11].

Токоферол (витамин Е) поступает в организм с такими продуктами, как растительное масло, бобовые, яйца, морская рыба, шпинат, проросшие зерна пшеницы, миндаль и др. Это жирорастворимое вещество. Он играет важную роль в обеспечении взаимодействия между элементами антиоксидантной системы, входит в состав клеточных мембран. Его окисленная форма способна переходить в восстановленную путем взаимодействия с донорами водорода [12]. Также токоферол может экономить потребление кислорода клетками и стабилизировать митохондриальную мембрану. Исследования подтвердили защитную роль витамина Е и его благотворное влияние на подвижность сперматозоидов [13].

Предшественник витамина А – β-каротин тоже играет важную роль в сохранении мужской фертильности. Он относится к группе каротиноидов – жирорастворимых органических веществ, которые придают овощам и фруктам оранжевую окраску. Как предшественник витамина А, β-каротин принимает участие в пролиферации сперматогенного эпителия, влияет на функционирование клеток Сертоли и Лейдига, способствует защите клеточных мембран от разрушений и помогает поддерживать акросомальные реакции сперматозоидов [14]. Доказано, что прием β-каротина может улучшить показатели эякулята и помочь поддержать мужскую фертильность [9].

– Микроэлементы селен и цинк тоже являются антиоксидантами?

– Безусловно. Селен – важнейший антиоксидант для мужского здоровья. Это вещество мы получаем с такими продуктами, как мясо и рыба, орехи, грибы, яйца. Высокую концентрацию данного элемента содержат семенники [15]. Нехватка селена в организме может приводить к уменьшению скорости движения сперматозоидов и к росту количества аномальных мужских клеток [16]. Селенсодержащие протеины входят в состав эндогенных ферментов семейства глутатионпероксидаз. Именно этим обеспечивается антиоксидантное действие. Селен принимает участие во множестве важных процессов. В частности, с его участием происходит регуляция гормонопродуцирующей функции, а также поддержание тестикулярного тестостерона на уровне, необходимом для нормального сперматогенеза.

Цинк необходим для нормального метаболизма жиров, углеводов, белков и нуклеиновых кислот. Он по распространенности в организме занимает второе место после железа. При этом цинк не накапливается и быстро выводится. Поэтому очень важно, чтобы ежедневный рацион содержал продукты, богатые этим микроэлементом – мясо, рыба, орехи, творог.

Метаанализ, который включает 22 исследования (более 3 тыс. пациентов), подтвердил взаимосвязь между мужской фертильностью и уровнем цинка в организме. Прием средств, содержащих данный микроэлемент, способствовал увеличению объема эякулята, а также доли нормальных и подвижных сперматозоидов [17].

– Вы назвали пять различных антиоксидантов, помогающих поддерживать мужскую фертильность. Но ведь потребителю достаточно сложно разобраться, что и в каком количестве следует принимать…

– Да, действительно. Даже среди специалистов на этот счет нет единого мнения. До сих пор не удалось выработать убедительные и достоверные рекомендации в отношении длительности приема, кратности и дозировок антиоксидантов для сохранения мужской репродуктивной функции, хотя публикаций на эту тему было достаточно много [18]. Однако мужчины с этой целью могут принимать биодобавки, содержащие сразу несколько антиоксидантов в различных дозировках. Например, «Селцинк Плюс» – витаминно-минеральный комплекс, восполняющий нехватку селена, цинка, витаминов С и Е и β-каротина. Исследования российских ученых подтвердили благотворное влияние данного комплекса на репродуктивную систему мужчин [19, 20]. Конечно, данная тема требует дальнейшего изучения. Я уверен, что продолжение исследований в этом направлении даст возможность получить новые сведения о влиянии антиоксидантных комплексов на параметры эякулята, вероятность успешного зачатия и рождение здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update. 2017;23(6):646–659.

2. Kothandaraman N, Agarwal A, Abu-Elmagd M, Al-Qahtani MH. Pathogenic landscape of idiopathic male infertility: new insight towards its regulatory networks. NPJ Genom Med. 2016;1:16023.

3. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th ed.; WHO Press: Geneva, Switzerland, 2021. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787.

4. Korneyev I.A., Matsueva I.A. Male infertility, metabolic syndrome and obesity. Urology reports. 2021;11(2).153–162. Russian (Корнеев И.А., Мацуева И.А. Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение. Урологические ведомости. 2021;11(2):153–162).

5. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. Fertil Steril. 2002 Sep;78(3):491-9.

6. Maneesh M., Dutta S., Chakrabarti A., Vasudevan D.M. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. Indian J. Physiol. Pharmacol. 2006;50:291–296.

7. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cent European J Urol. 2013;66(1):60-7.

8. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD007411.

9. Jacob R.A., Pianalto F.S., Agee R.E. Cellular ascorbate depletion in healthy men. J.Nutr. 1992;122(5):1111–1118.

10. Thiele J.J., Friesleben H.J., Fuchs J., Ochsendorf F.R. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. Hum Reprod.1995;10(1):110–115.

11. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Sloter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. Hum Reprod. 2005 Apr;20(4):1006-12.

12. Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. Biomed Res Int. 2017;2017:4650182.

13. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. J Androl. 1996 Sep-Oct;17(5):530-7.

14. Maya-Soriano M.J., Taberner E., Sabés-Alsina M., López-Béjar M. Retinol might stabilize sperm acrosomal membrane in situations of oxidative stress because of high temperatures. Theriogenology. 2013;79(2):367–373.

15. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Selenium in human male reproductive organs. Hum Reprod. 1998 Aug;13(8):2172-6.

16. Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. Biomed Res Int. 2017;2017:4650182.

17. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, Sun B, Wang Q, Wu Q, Li L. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:22386.

18. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D., et al. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur.Urol. 2019;75(4):615–625.

19. Неймарк А.И., Клепикова И.И. Применение препарата «Селцинк Плюс» у мужчин с нарушением фертильности. Андрология и генитальная хирургия 2013;4:77–80.

20. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата «Селцинк Плюс» у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности Consilium Medicum. 2011;13(7):5–9.

Искусственный интеллект в диагностике рака простаты: текущее состояние и перспективы развития

А.А. АНДРОСОВ[1], Е.Ю. ТИМОФЕЕВА[1], М.С. ТАРАТКИН[2], Д.В. ЕНИКЕЕВ[2],

[1]Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Сеченовский университет, Москва, Россия.
[2]Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Сеченовский университет, Москва, Россия.
[3]Департамент урологии, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

Рак предстательной железы – одно из немногих онкологических заболеваний, для скрининга которых подобран надежный маркер, простатспецифический антиген (ПСА). Несмотря на высокую чувствительность, часто его повышение бывает ложноположительным. Тем не менее именно повышение уровня ПСА на протяжении длительного времени служило поводом для проведения биопсии простаты. Стоит ли говорить, что процент неинформативных биопсий в таких условиях оставался достаточно высоким. Именно этот изъян процесса диагностики призвал международные ассоциации к разработке новых диагностических подходов; с их подачи все большая роль в алгоритмах диагностики отводится МРТ-исследованию. Многочисленные исследования продемонстрировали очевидные преимущества применения магнитно-резонансной томографии (МРТ): повышение выявляемости клинически значимых форм рака простаты, уменьшение количества нецелесообразных биопсий (практически на 30%) и, следовательно, числа нежелательных явлений от инвазивных диагностических пособий [1–3]. Однако повсеместное использование МРТ для диагностики рака простаты обнажило действующие ограничения этого метода: повысилась нагрузка на радиологические центры и проявился недостаток радиологов экспертного уровня, умеющих работать по протоколу Pi-RADS [4–7].

По этой причине у медицинского сообщества возник интерес к технологиям, способным упростить, ускорить и сделать более доступной МРТ, желательно при полном сохранении ее текущей диагностической точности и информативности. К счастью, XXI в. открыл путь развитию компьютерных технологий, призванных упростить работу человека. В решении подобных задач современные программисты отдают приоритет компьютерным системам на базе искусственного интеллекта (ИИ).

В нашей работе мы хотим познакомить читателя с базовыми представлениями о системах искусственного интеллекта, а также принципами их работы применительно к медицине в целом и онкологии в частности.

Искусственный интеллект – обобщенное понятие, объединяющее программы, оснащенные интеллектуальным модулем. Интеллектуальный модуль позволяет программам самостоятельно, то есть без прямого контроля со стороны человека, обучаться новым действиям и адаптироваться под меняющиеся условия и задачи [5]. Одним словом, такие программы способны самостоятельно «принимать решения», в то время как другие системы, лишенные интеллектуального модуля, нуждаются в «ручной подгонке» кода программы под каждую немного отличающуюся задачу. Это свойство ИИ обеспечивается встроенными в интеллектуальный модуль алгоритмами машинного обучения.

Машинное обучение – ветвь ИИ, отвечающая за способность программы к самообучению определенным навыкам (например, распознавать изображения, анализировать информацию). Для самообучения программе необходимы лишь новые данные, при этом контроль со стороны человека минимален и заключается лишь в постановке задач, обозначении возможных путей их решения и отборе «удачных находок» очередного поколения программы. Пример: есть архив МРТ-изображений, подлежащий анализу ИИ. На этапе создания системы машинного обучения программист пишет: «Нужно найти различающиеся на остальном фоне участки, они должны иметь отличную от фона интенсивность изображения, неровные края, повышенную плотность клеток, способность накапливать контраст». Программа анализирует предложенные МРТ-изображения, высказывает свои предположения в отношении потенциальной злокачественности очагов. Далее радиолог знакомится с результатами обработки изображений и делает правки, которые затем вносятся в техническое задание для программы; этим достигается повышение точности диагностики у следующих поколений этой системы [8].

К недостаткам систем машинного обучения можно отнести большой объем трудозатрат высококвалифицированных программистов на этапе создания программы, длительность разработки, требовательность к качеству вводных данных (данные должны быть максимально высокого качества и быть заранее «подготовленными» человеком). Кроме того, в силу своих особенностей системы на базе машинного обучения получаются практически не способными к поиску непредписанных закономерностей и слишком зависимыми от мнения эксперта, принимавшего участие в их разработке. Такая ограниченность систем машинного обучения не дает нам возможности рассматривать их в качестве будущего медицины [9].

Однако в рамках машинного обучения существует ветвь, предназначенная для анализа больших массивов данных (в первую очередь изображений и текста). Она называется глубоким обучением и представляет собой многослойную архитектуру, полностью независимую от человеческого вмешательства. Ее многослойность заключается в распределении простых задач по отдельным слоям; в ходе обработки информация последовательно проходит через каждый слой, обрабатывается на нем и в преобразованном виде переходит на следующий слой [10]. Наиболее просто рассмотреть этот принцип на примере сверточной нейронной сети, предназначенной для анализа изображений. На первом слое (сверточном) из исходного изображения вычленяются все найденные искусственным интеллектом закономерности, и в результате обработки изображение представляется в виде карты обнаруженных закономерностей. Далее на втором слое (отсеивающем) происходит упрощение этой карты путем простого сжатия изображения –

Принципиально новые средства диагностики рака простаты навряд ли появятся в ближайшие несколько десятилетий, а потому уже сегодня следует начать развивать подходы, направленные на оптимизацию существующих диагностических методов. На эту роль хорошо подходят системы искусственного интеллекта, которые позволяют добиться впечатляющих результатов уже в наши дни.

в результате маловажные закономерности (среди которых преобладают артефакты изображения) «растворяются» на общем фоне, в то время как важные закономерности, напротив, становятся более «контрастными». После этого максимально упрощенные изображения передаются на третий (классифицирующий) слой, где определяется их принадлежность к одной из обозначенных групп, например норма или опухоль [11–13].

Искусственный интеллект (ИИ) – обобщенное понятие, объединяющее программы, оснащенные интеллектуальным модулем. Интеллектуальный модуль позволяет программам самостоятельно, т.е. без прямого контроля со стороны человека, обучаться новым действиям и адаптироваться под меняющиеся условия и задачи.

К достоинствам систем глубокого обучения можно отнести способность быстро обрабатывать большие массивы данных, малую требовательность к качеству исходных данных и отсутствие контроля со стороны человека-оператора. Однако у этих систем существует один большой недостаток, ограничивающий их разработку в наши дни: для их создания требуются большие массивы данных (например, разрабатываемые сегодня системы тренируются на базах данных размером 1–2 тыс. МР-изображений). По этой причине для создания таких систем требуется или масштабная межклиническая кооперация, или централизация разработки в руках промышленных гигантов, располагающих необходимыми ресурсами и мощностями.

В наши дни начинают появляться первые системы поддержки принятия врачебных решений на базе глубокого обучения. Одна из них, Lucida Medica, разработанная в Великобритании, при диагностике рака простаты демонстрирует чувствительность (93%), специфичность (76%), отрицательную прогностическую ценность (95%), площадь под ROC-кривой (92%), причем результаты абсолютно сопоставимы для мультипараметрической и бипараметрической МРТ (без контрастного усиления) [14]. Также первые результаты по своей разработке представила группа авторов из Испании – чувствительность их модели при диагностике рака простаты составляет 100%, специфичность – 79%, площадь под ROC-кривой – 96% [15]. Большой интерес представляет работа Dinh и соавт., которые впервые сравнили точность МРТ-диагностики, выполненной радиологом-экспертом и искусственным интеллектом: чувствительность подходов составила 100 и 100% для человека и программы соответственно, специфичность – 8,6 и 39,5%, отрицательная прогностическая ценность – 100 и 100%, положительная прогностическая ценность – 39,3 и 49,5% соответственно [16].

Результаты приведенных исследований позволяют судить, что при анализе МРТ-изображений искусственным интеллектом точность диагностики рака простаты никак не ухудшается, в то время как эффективность диагностики потенциально увеличивается за счет уменьшения количества нецелесообразных биопсий. Если принять во внимание ожидаемое (при внедрении искусственного интеллекта) снижение нагрузки на радиологическую службу за счет уменьшения времени, затрачиваемого на одного пациента, и повышения оборота этих учреждений, в долгосрочной перспективе можно предположить сокращение расходов на диагностику рака простаты при использовании ИИ.

Однако необходимо отметить недостатки систем глубокого обучения, выявленные при попытках их клинического применения. Главной из них является высокая частота ложноположительных результатов – по данным Schelb и соавт., при обследовании пациентов низкого риска их частота может достигать 50% [17]. К сожалению, на настоящий момент такая особенность является «необходимым злом» – именно она обеспечивает высокую чувствительность метода, однако она же ограничивает внедрение ИИ в клиническую практику. Наиболее простым решением этой проблемы является предварительная оценка МР-изображений радиологом; Schelb и соавторы отмечают повышение положительной прогностической ценности у сочетанного исследования (с 48 до 67%) при полном сохранении отрицательной прогностической ценности (83%) в случае совпадения мнений специалиста и ИИ в отношении клинической значимости очагов [17]. Однако в этом случае остается непонятным целесообразность внедрения искусственного интеллекта, ведь радиолог в любом случае должен провести экспертную оценку МР-изображений, и тогда ИИ практически не повышает информативность исследования, становясь лишним звеном на этапе постановки диагноза.

Но есть и другой путь преодоления недостатков систем глубокого обучения – его можно назвать более рациональным, но он требует сбора большого массива данных (нескольких десятков или сотен тысяч МР-изображений) – big data [18]. Для их сбора необходимы масштабные исследования, подразумевающие под собой огромную межклиническую кооперацию, в том числе международную. Например, в настоящий момент в странах Европы ведется разработка крупной базы МР-изображений PIONEER [19]. К сожалению, в нашей стране подобные инициативы пока не получили развития, и ни один из наших крупных медицинских центров не участвует в международных проектах по сбору big data. Несмотря на то, что подобные проекты требуют большого вложения средств на этапе разработки и налаживания сложной структуры взаимодействий между клиническими центрами, в долгосрочной перспективе они окупаются за счет повышения рентабельности радиологических центров, уменьшение числа нецелесообразных биопсий и снижения расходов на лечение пациентов с запущенными формами рака. По этой причине уже сейчас необходимо начинать разработку собственных систем поддержки принятия врачебных решений, в противном случае мы окажемся зависимыми от зарубежных разработок, и попытки компенсировать отставание впоследствии (когда рынок ИИ в медицине устоится) может потребовать абсолютно неадекватного объема вложений.

В заключение хочется сказать, что принципиально новые средства диагностики рака простаты навряд ли появятся в ближайшие несколько десятилетий, а потому уже сегодня следует начать развивать подходы, направленные на оптимизацию существующих диагностических методов. На эту роль хорошо подходят системы ИИ, которые позволяют добиться впечатляющих результатов уже в наши дни. При этом следует полагать, что совершенствование систем искусственного интеллекта будет продолжаться в будущем, и текущие ограничения этой технологии впоследствии будут преодолены. По этой причине российским врачам не следует игнорировать инновации в области ИИ – отказ от развития этой технологии впоследствии может сделать нас зависимыми от тех, кто прямо сейчас занимается ее развитием, и, чтобы не отстать от мирового научно-технического прогресса, необходимо уже сегодня начать развивать подобные инициативы у нас, в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drost FJH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2020;77:78–94. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.023.
2. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis(Figure presented.). Eur Urol 2019;76:284–303. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043.
3. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet 2017;389:815–22. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
4. Sushentsev N, Caglic I, Sala E, Shaida N, Slough RA, Carmo B, et al. The effect of capped biparametric magnetic resonance imaging slots on weekly prostate cancer imaging workload. Br J Radiol 2020;93. https://doi.org/10.1259/bjr.20190929.
5. Rabaan AA, Bakhrebah MA, AlSaihati H, Alhumaid S, Alsubki RA, Turkistani SA, et al. Artificial Intelligence for Clinical Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. Cancers (Basel) 2022;14. https://doi.org/10.3390/cancers14225595.
6. Panch T, Szolovits P, Atun R. Artificial intelligence, machine learning and health systems. J Glob Health 2018;8. https://doi.org/10.7189/JOGH.08.020303.
7. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. Eur Radiol 2020;30:5404–16. https://doi.org/10.1007/s00330-020-06929-z.
8. Panch T, Szolovits P, Atun R. Artificial intelligence, machine learning and health systems. J Glob Health 2018;8. https://doi.org/10.7189/jogh.08.020303.
9. Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. BMC Med Inform Decis Mak 2019;19. https://doi.org/10.1186/s12911-019-1004-8.
10. Lecun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature 2015;521:436–44. https://doi.org/10.1038/nature14539.
11. Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir AE, Pianykh OS, et al. Current applications and future impact of machine learning in radiology. Radiology 2018;288:318–28. https://doi.org/10.1148/radiol.2018171820.
12. Alom MZ, Taha TM, Yakopcic C, Westberg S, Sidike P, Nasrin MS, et al. A state-of-the-art survey on deep learning theory and architectures. Electron 2019;8:292. https://doi.org/10.3390/electronics8030292.
13. Abiodun OI, Jantan A, Omolara AE, Dada KV, Mohamed NAE, Arshad H. State-of-the-art in artificial neural network applications: A survey. Heliyon 2018;4. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00938.
14. Suchanek J, Rix A, Mehan A, Doran C, Padhani A, Kastner C, et al. Multi-stage AI analysis system to support prostate cancer diagnostic imaging 2020. https://doi.org/10.26226/morressier.5f7f3e3d6934880e60c0a8b1.
15. Pellicer-Valero OJ, Marenco Jiménez JL, Gonzalez-Perez V, Casanova Ramón-Borja JL, Martín García I, Barrios Benito M, et al. Deep learning for fully automatic detection, segmentation, and Gleason grade estimation of prostate cancer in multiparametric magnetic resonance images. Sci Rep 2022;12. https://doi.org/10.1038/s41598-022-06730-6.
16. Dinh AH, Melodelima C, Souchon R, Moldovan PC, Bratan F, Pagnoux G, et al. Characterization of prostate cancer with Gleason score of at least 7 by using quantitative multiparametric MR imaging: Validation of a computer-aided diagnosis system in patients referred for prostate biopsy. Radiology 2018;287:525–33. https://doi.org/10.1148/radiol.2017171265.
17. Schelb P, Kohl S, Radtke JP, Wiesenfarth M, Kickingereder P, Bickelhaupt S, et al. Classification of cancer at prostate MRI: Deep Learning versus Clinical PI-RADS Assessment. Radiology 2019;293:607–17. https://doi.org/10.1148/radiol.2019190938.
18. Suarez-Ibarrola R, Sigle A, Eklund M, Eberli D, Miernik A, Benndorf M, et al. Artificial Intelligence in Magnetic Resonance Imaging–based Prostate Cancer Diagnosis: Where Do We Stand in 2021? Eur Urol Focus 2022;8:409–17. https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.03.020.
19. Omar MI, Roobol MJ, Ribal MJ, Abbott T, Agapow PM, Araujo S, et al. Introducing PIONEER: a project to harness big data in prostate cancer research. Nat Rev Urol 2020;17:351–61. https://doi.org/10.1038/s41585-020-0324-x.

Профилактика осложнений биопсии простаты

Обширная научная программа XXII конгресса Российского общества урологов, помимо пленарных и секционных заседаний, включала в себя более 20 образовательных семинаров. В их числе образовательный семинар «Как снизить риски осложнений простой и сложной биопсии простаты», который прошел в рамках Школы РОУ.

Осложнения «сложной» биопсии

Темой выступления **заведующего инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, к.м.н. Андрея Викторовича Корякина** стали осложнения «сложной» биопсии.

К сложным относятся сатурационные биопсии (трансперинеальные, трансректальные (ТРБП) с большим количеством точек.

В свою очередь промежностные (трансперинеальные) биопсии различаются в зависимости от техники выполнения:

– свободной рукой;
– с направителем на датчике;
– с направителем-троакаром;
– темплейт;
– In-bore MRI-guided биопсии (прерогатива радиологов).

Что касается аппаратных и когнитивных фьюжн биопсий, то они, по словам докладчика, могут выполняться в любом из этих режимов. По сути, фьюжн – это МРТ–ассистированная биопсия, она может быть как промежностной так и трансректальной, в том числе совмещаться с сатурационной биопсией.

Говоря о сатурационной биопсии, эксперт опроверг предположение, что точность ее результатов возрастает при увеличении количества точек (более 12). В действительности после того, как этот стандарт был введен, все попытки его модифицировать и увеличить количество точек биопсии показывают, что выявляемость рака от этого принципиально не улучшается. В частности, при увеличении точек биопсии с 6 до 12 выявляемость рака увеличивается на 25%, а с 12 до 21 – всего на 10%. Впрочем, согласно множеству публикаций, увеличение количества точек (при условии качественной подготовки пациента к биопсии) не приводит к дополнительным осложнениям.

В 2022 г. в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) появилась высокоуровневая рекомендация: промежностные биопсии предпочтительнее, чем трансректальные. Такая рекомендация объясняется большей безопасностью промежностных биопсий из-за меньшего риска инфекционных осложнений.

«В том, что касается кровотечений и риска задержки мочи, встречаются исследования, показывающие преимущества трансректальной или промежностной биопсии, но принципиального значения именно в этом отношении доступ не имеет. Что касается госпитализации в связи с сепсисом, то при промежностной биопсии риски намного ниже. Кроме того, промежностная биопсия эффективнее в обнаружении «передних раков», что подтверждают исследования», – отметил лектор.

Во второй части выступления эксперт остановился на сложностях, с которыми могут столкнуться специалисты, переходя на промежностные биопсии. В их числе незнакомая техника выполнения биопсии, незнакомое оборудование, новая схема биопсии, обезболивание, высокая стоимость.

Вместе с тем исследования по оценке кривой обучения при проведении ТРБП и промежностных фьюжн-биопсий показывают, что примерно к сотой процедуре время ее проведения значительно уменьшается (с одного часа до 15 мин.). При этом выявляемость рака как при промежностной, так и при трансректальной фьюжн биопсии выходит на плато так же примерно на сотом случае. Предпочтительным методом обезболивания для промежностной биопсии лектор назвал регионарную анестезию или наркоз, и лишь при их недоступности - выполнять местную анестезию.

Серьезный аспект – высокая стоимость процедуры. В западных странах её снижают, применяя локальную анестезию. По сравнению со стандартной ТРБП промежностная под седацией примерно в два раза дороже, под общей анестезией (а также фьюжн) – в 2,5 раза.

При выполнении «сложной» биопсии можно столкнуться с такими осложнениями, как острая задержка мочи, орхоэпидидимит, сепсис. При этом главное осложнение, с которым нужно бороться, по мнению эксперта, – выявление клинически незначимого рака простаты.

Осложнения «простой» биопсии

Профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, врач-уролог ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, почетный член Европейской ассоциации урологов, Международной академии европейской урологии, член президиума Европейского общества по онкологической урологии д.м.н. Александр Викторович Говоров

остановился на осложнениях так называемой простой (трансректальной) биопсии. Но не на тех, что перечислены в гайдлайнах EAU (2022), а на практических и не всегда очевидные аспектах, к которым должны быть готовы молодые специалисты. В их числе ортостатический коллапс, отмечаемый у пациентов после биопсии в 5–7% случаев. Его результатом может стать травмирование пацента, а также отказ от повторной биопсии в будущем. Чтобы избежать подобных последствий, достаточно проявить внимание к пациненту после процедуры.

К дополнительным травмам простаты/стенки прямой кишки, ректоррагии может привести резкое движение пациента при выстреле пистолета для биопсии. Чтобы избежать испуга, пациента следует заранее предупредить об особенностях процедуры. На случай поломки иглы или биопсийного пистолета в кабинете/операционной рекомендуется иметь запасную иглу, а также знать, где находится второй пистолет для биопсии.

Во избежание усиления боли в ходе биопсии следует предусмотреть возможность дополнительного введения местного анестетика и минимизации времени выполнения процедуры (выполняя ее с помощником). Присутствие помощника может минимизировать и вероятность Vanishing Cancer (когда выявленный при биопсии рак не обнаруживается при последующей РПЭ), так как, по мнению эксперта, подобные ситуации связаны с путаницей результатов.

Отклонение иглы от намеченной траектории докладчик связал с неравномерным расположением взятых фрагментов ткани, пропуском цели, кальцинатами, фиброзом и посоветовал специалистам быть внимательнее.

Что касается такого осложнения, как уретроррагия, которое чаще случается при промежностном доступе и трудно купируется, эксперт рекомендует установить катетер и ждать, когда кровотечение само остановится.

Не стоит забывать и о вероятности получить неинформативный материал в результате биопсии. Чтобы обеспечить качественное исследование, надо взять не менее шести-восьми фрагментов ткани, проверить настройки пистолета (глубину вкола) и его работоспособность.

Если игла (после брахитерапии) «застряла», необходимо извлечь ее из пистолета, достать наружный и внутренний контуры отдельно.

Завершая свое выступление, А.В. Говоров выразил убеждение, что «простая» биопсия остается в арсенале уролога, а с ней и ее осложнения. Полностью избежать их можно только с появлением нового метода, основанного на визуализации, который позволит отказаться от биопсии.

Антибактериальная терапия при биопсии

Профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейской ассоциации урологов (EAU) и Международного общества по изучению синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита (ESSIC), д.м.н. Андрей Владимирович Зайцев посвятил свое выступление антибактериальной терапии при биопсии предстательной железы.

Инфекционные осложнения при биопсии ПЖ составляют от 0,5 до 6,9% случаев, что не так много. Но именно они наиболее опасны для жизни. Поэтому при выполнении биопсии ПЖ без антибиотиков (АБ) не обойтись. Вместе с тем резистентность к АБ является сегодня глобальной проблемой, с которой во многом связаны осложнения при биопсии ПЖ. По данным норвежского профессора Йохансена (Truls E. Bjerklund Johansen), в последнее время число пациентов, госпитализированных после биопсии простаты увеличилось с 1,5 до 9,6%, а резистентность к фторхинолонам (прежде всего к ципрофлоксацину) выросла до 40%, что исключает его эмпирическое применение.

Резистентность к фторхинолонам в Европе достигла 25%, а в ряде регионов и 50%. И в этой связи Европейское медицинское агентство распространило письмо о том, что фторхинолоны должны быть исключены из списка препаратов, которые назначаются при биопсии ПЖ.

В некоторых публикациях появились предложения использовать вместо фторхинолонов карбапенемы. Но, по мнению эксперта, карбапенемы необходимы для лечения больных сепсисом и не могут применяться для профилактики осложнений биопсии ПЖ во избежание развития резистентности и к ним.

В этой ситуации большой интерес специалистов вызвало мультицентровое исследование профессора Кая (Tomasso Kai) и соавторов с участием более 1 тыс. пациентов, которым была выполнена ТРБП. Половина из них стандартно получала профилактику ципрофлоксацином, половина – фосфомицином, который хорошо известен урологам и широко используется для лечения женщин с осложненной инфекцией мочевыводящих путей (ИМП). По результатам исследования все показатели, включая частоту развития ИМП и сепсиса, в группе пациентов, получавших фосфомицин, были в шесть-восемь раз меньше, чем в группе, где больные стандартно получали ципрофлоксацин. Таким образом, по мнению авторов этой работы, фосфомицин может быть привлекательным альтернативным АБ для профилактики нежелательных явлений при биопсии ПЖ.

Существует мнение, что фосфомицин – это препарат исключительно для лечения ИМП, поскольку не накапливается в тканях. Но многие исследования говорят об обратном. В частности, австралийские ученые в 2014 г. доказали, что фосфомицин накапливается в тканях ПЖ. Бельгийские исследователи подтвердили, что резистентность к ципрофлоксацину достигает 20% и более, в то время как к фосфомицину резистентности не выявлено. Такое же заключение содержит целый ряд метаанализов, сравнивающих эффективность фосфомицина и фторхинолона.

Какую же дозу фосфомицина можно назначать пациенту в качестве профилактики при биопсии? Этому вопросу было посвящено исследование, проведенное в Италии с участием 297 пациентов, перенесших ТРБП под контролем УЗИ. В первой группе две дозы фосфомицина 3 г назначались пациентам за 4 часа до и через 24 часа после биопсии. Во второй – три дозы фосфомицина 3 г – за 12 и 4 часа и через 24 часа после биопсии. При этом не выявлено разницы в клиническом исходе между двумя режимами дозирования.

В 2020 г. EAU опубликовало письмо-пояснение по применению фосфомицина. Помимо лечения ИМП у женщин, этот препарат может применяться у мужчин, которые переносят биопсию ПЖ. При этом предлагается либо целенаправленная профилактика на основе предварительного посева из прямой кишки, либо расширенная профилактика, включающая АБ двух и более разных классов (что противоречит программе рационального использования АБ, так как способствует росту резистентности). В качестве альтернативных АБ предлагается фосфомицина трометамол (например, 3 г до и 3 г через 24–48 часов после биопсии), или цефалоспорины (например, цефтриаксон 1 г в/м; цефиксим 400 мг перорально в течение трех дней, начиная с 24 часов до биопсии), а также аминогликозиды (например, гентамицин 3 мг/кг в/в, амикацин 15 мг/кг в/м).

В американских рекомендациях (2017 г.) говорится, что для снижения осложнений нужно перейти на трансперинеальный доступ либо выполнять таргетную профилактику, согласно результатам предварительного посева микрофлоры из прямой кишки на антибиотикорезистентность (фторхинолоны + цефалоспорины, либо аминогликозиды, либо фосфомицина трометамол). В то время как специалисты из Канады пошли другим путем, выполнив более 2 тыс. биопсий ПЖ с назначением ципрофлоксацина и фосфомицина без предварительного посева микрофлоры из прямой кишки. Хотя такая комбинация на 84% снижала риск уросепсиса, по мнению спикера, назначение сразу двух АБ на всякий случай не является правильным решением.

Елена Яковлева

Образовательные проекты Российского общества урологов

Сегодня Российское общество урологов – одно из самых активных медицинских общественных объединений страны, ведь современная российская урология – стремительно развивающаяся сфера медицины. В диагностике и лечении урологических заболеваний становятся доступны новые технологии, которые еще недавно могли показаться фантастическими. Темпы развития, заданные в последние годы, позволяют РОУ держать руку на пульсе инноваций, строить большие планы на будущее. Современному врачу необходимо непрерывно совершенствовать знания с учетом отечественных и мировых достижений в науке и практике. Задача РОУ – помочь ему в этом. С этой целью РОУ были созданы образовательные проекты.

Академия РОУ «Инновации и лидеры» – это онлайн-проект, созданный в октябре 2021 г. и направленный на повышение квалификации урологов России в системе непрерывного медицинского образования. Стремительное развитие урологии становится предпосылкой для активного внедрения самых передовых достижений в практическую деятельность врачей. Очень важной в этой связи становится роль лидеров, готовых поделиться с коллегами опытом применения новых научных и практических разработок в повседневной клинической практике. С этой целью для участия в проекте вовлечены ведущие специалисты-урологи, являющиеся экспертами в различных областях нашей многогранной специальности. Научная программа составлена с учетом интересов урологов, отдающих предпочтение в своей практической деятельности таким основным направлениям нашей специальности, как онкоурология, лапароскопическая и роботическая хирургия, эндоурология, реконструктивная пластическая урология, андрология и урогинекология.

Итоги первой осенней Академии РОУ в 2021 г. – более 8 часов в прямом эфире, 17 экспертов, 21 доклад, 630 участников из 76 регионов РФ и 12 стран.

Итоги двух Академий РОУ в 2022 г. – более 16 часов в прямом эфире, 22 эксперта, 39 докладов, 1064 участника из 73 регионов РФ и 7 стран.

Весенняя Академия РОУ состоится 5 апреля 2023 г.

Осенняя Академия РОУ состоится 4 октября 2023 г.

В 2022 г. стартовал новый образовательный проект Российского общества урологов – **региональные форумы РОУ «Научные аспекты урологической практики»**, который успешно уже осуществлен в Санкт-Петербурге (СЗФО), Екатеринбурге (УФО), Сочи (ЮФО) и Новосибирске (СФО). Основная цель проекта – обеспечить качественное и доступное последипломное образование для специалистов всей страны. Среди перспективных задач форумов РОУ – охватить все регионы России. Форумы стали логичным продолжением региональных конференций «Актуальные вопросы урологии», проводимых РОУ с 2018 г.

Команда экспертов посещает как можно больше региональных центров, привлекая к участию в них врачей, которые не всегда имеют возможность присутствовать на ежегодных конгрессах РОУ. Форумы призваны поддержать уровень информированности специалистов на местах, независимо от удаленности федерального центра. В рамках форумов ведущие эксперты освещают злободневные вопросы ежедневной практики, которые находятся на стыке разных дисциплин: урологии, онкологии, андрологии, акушерства-гинекологии и др.

Первый в 2023 году форум РОУ состоялся в Новосибирске 3–4 марта в очном формате, и объединил врачей Сибирского Федерального округа.

Следующий форум РОУ «Научные аспекты урологической практики» состоится 26–27 мая в Москве.

Ждем вас!

Новые инструменты для эффективной антибиотикотерапии

Прошедшая в гибридном режиме XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии» собрала более 2,3 тыс. участников. Большой интерес у врачей разных специальностей вызвал доклад профессора кафедры госпитальной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президента Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, д.м.н. **Сергея Владимировича Яковлева** «Новые инструменты для эффективной антибиотикотерапии в многопрофильном стационаре».

Оптимизация детекции механизма устойчивости и идентификации патогенов

Согласно публикации журнала «Ланцет», в 2019 г. от устойчивых к антибиотикам (АБ) инфекций в мире умерли почти 5 млн человек [1]. Проблема антибиотикорезистентности грамотрицательных нозокомиальных патогенов стала традиционной с 1990-х гг., когда Enterobacterales начали продуцировать бета-лактамазы расширенного действия и демонстрировать устойчивость к цефалоспоринам. Преодолеть ее помогли карбапенемы и ингибиторозащищенные цефалоспорины.

Однако уже в 2010-х гг. возникла новая проблема, на которую у врачей все еще нет адекватного ответа, а именно устойчивость грамотрицательных бактерий уже к карбапенемам, среди которых лидируют три патогена: Klebsiella pneumoniae (около 50% устойчивых штаммов), Acinetobacter baumannii (более 90%), Pseudomonas aeruginosa (около 50%).

Но если для борьбы с Acinetobacter baumannii и Pseudomonas aeruginosa у врачей еще остаются такие опции, как полимиксины и тигециклин, то клебсиелла, помимо устойчивости к карбапенемам, проявляет устойчивость к полимиксинам и колистину, по данным карты антибиотикорезистентности России, в 5–9% случаев. При этом примерно 40% резистентных к колистину клебсиелл относятся к категории пан-резистентных. В целом же можно констатировать, что в 2023 г. карбапенемы более не являются надежной опцией терапии нозокомиальных инфекций.

Эксперт рассказал об интересных данных анализа антибиотикорезистентности K. pneumoniae, продуцирующей карбапенемазы OXA-type и NDM, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) стационара скорой помощи в 2021–2022 гг . С помощью мазка из прямой кишки у всех пациентов, госпитализированых в ОРИТ из дома, методом ПЦР выявлялось наличие гена карбапенемаз. В итоге выяснилось, что 25% до этого здоровых людей были носителями устойчивых к карбапенемам бактерий и могли стать их распространителями. Причем у некоторых из них был не один ген карбапенемазы, а от двух до четырех.

Как предположил эксперт, возможно, за подобным скринингом, позволяющим учитывать его результаты при последующих режимах терапии, будущее. Оптимизация детекции механизма устойчивости и быстрая идентификация патогенов – залог выживаемости пациентов. А это значит, что медицинским специалистам нужно менять менталитет с учетом новой реальности – глобальной антибиотикорезистентности.

В этой связи докладчик предложил новые инструменты и технологии противомикробной терапии, подразумевающие:

– комбинацию АБ;
– оптимизацию дозирования АБ;
– деэскалацию АБ.

Эпоха комбинированной терапии

Еще 20 лет назад, напомнил эксперт, в борьбе с инфекциями предпочтение отдавали монотерапии АБ, а к комбинированной терапии прибегали в отдельных случаях. Когда появились карбапенемы, бытовало мнение, что комбинировать их с другими препаратами не надо. Однако устойчивость к карбапенемам ознаменовала собой новую эпоху, когда на смену монотерапии АБ приходит комбинированная.

В качестве иллюстрации эксперт привел данные греческого исследования, основанного на результатах лечения пациентов с инфекциями, вызванными устойчивой к карбапенемам клебсиеллы, в зависимости от режимов АБ-терапии. Анализ показал, что результаты комбинированной терапии оказались лучше, а самую высокую эффективность продемонстрировало лечение комбинацией из двух-трех АБ, один из которых – карбапенем, в то время как эффективность монотерапии оказалась сравнимой с плацебо.

В свою очередь метаисследования по отдельным АБ, в частности полимексину, показывают, что его применение снижает риск летальности у пациентов с клебсиеллой, резистентной к карбапенемам. Но дальнейшее изучение вопроса убеждает, что достоверное снижение летальности возможно лишь при добавлении к полимиксину еще двух-трех АБ. То же самое можно сказать и о тигециклине. Метаанализ свидетельствует, что 30-дневная летальность при монотерапии тигециклином в два раза выше, чем при комбинированной терапии, включающей этот препарат.

В борьбе с карбапенемрезистентными грамотрицательными патогенами можно использовать такие синергидные комбинации, как кабапенем+полимиксин; полимиксин+ тигециклин. Кроме того, во всех клинических рекомендациях говорится, что, если микроб сохраняет чувствительность к фосфомицину, котримоексазолу, аминогликозиду, то нелишним будет добавить еще и третий АБ, что сделает результаты лечения более надежными.

Совсем новые комбинации – так называемые защищающие комбинации, когда сочетаются бета-лактамы: цефтриазидим/авибактам+азтреонам; цефепим/сульбактам+азтреонам. Теоретическим обоснованием подобной комбинации служат природные возможности бета-лактамных АБ в сравнении с карбапенемами по преодолению устойчивости энтеробактерии, связанной с продукцией бета-лактамаз (цефалоспориназы и карбапенемазы). Известно, что азтреонам разрушается цефалоспориназами, при этом он является одним из немногих бета-лактамных АБ, который не нейтрализуется карбапенемазами (классы B и D). Поэтому несколько лет назад возникла идея соединить цефтазидим/авибактам с азтреонамом. По существу, цефтазидим выступает в данном сочетании как балласт, зато авибактам защищает азтреонам от гидролиза цефалоспориназы и тем самым позволяет ему действовать против патогена. Такой же принцип у комбинации цефепим/сульбактам+азтреонам.

Недавно опубликованы результаты исследования [2], в котором реанимационные пациенты (с пан-резистентной клебсиеллой в 50% случаев) получали лечение комбинацией цефепима/сульбактама с азтреонамом. По итогам терапии эрадикация инфекции составила 68%, клиническая эффективность –72%, 28-дневная летальность – 28%. Кроме того, оказалось, что комбинация цефалоспорин/ингибитор+азтреонам эффективна даже при устойчивости in vitro к обоим АБ.

Acinetobacter baumannii по своей природе мало чувствителен ко всем АБ. Для борьбы с этим патогеном потенциальными возможностями располагают полимиксин, тигекциклин, сульбактам в комбинации с цефепимом и цефоперазоном (синергизм: полимиксин+сульбактам или рифампицин). При этом сохраняется дискуссия, насколько сульбактам (СБ) эффективен реально.

В отношении колистина база данных EUCAST (Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням) показывает нормальное распределение минимальной подавляющей концентрации (МПК), эпидемиологический порог отсечения, диапазон нечувствительности. В отношении сульбактама МПК 50% штаммов Acinetobacter baumannii находятся слева от эпидемиологического порога отсечения 4 мг/л, т.е. в диапазоне «нерезистентности» для сульбактама в суточной дозе 4 г (цефелим/СБ 8 г/сут. или ампициллин/СБ 12 г/сут.). Для 95% вероятности подавления всех штаммов A. baumannii необходимо увеличение суточной дозы сульбактама до 6–8 г.

Как подчеркнул докладчик, любому АБ необходимо дать возможность проявить свое действие, которое зависит от фармакокинетики (ФК) и дозы. Поэтому врачи должны быть морально готовы к оптимизации дозирования АБ в сторону увеличения ее выше рекомендуемых в инструкции (off label). С.В. Яковлев отметил, что в случаях промежуточной чувствительности нужно увеличивать дозу. Плюс ко всему, по рекомендации докладчика, применяя бета-лактамы, лучше вводить их не болюсно, а в виде продленной 2- или 3-часов инфузии. Также очень важно, подчеркнул профессор, увеличение дозы, обусловленное изменением ФК. Так, при низких показателях креатинина дозу можно смело увеличивать. Кроме того, назначая АБ, следует обращать внимание на уровень альбумина в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629–655.

2. Суворова М.П. и соавт. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов B и D. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(11–12):36–45.

Елена Яковлева

Сепсис: глобальная приоритетная проблема современной медицины

В рамках XVII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» прозвучало 36 докладов ведущих российских и зарубежных специалистов. Большой интерес участников мероприятия вызвало выступление доцента, ведущего научного сотрудника НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, президента Российского Сепсис Форума, к.м.н. **Владимира Витальевича Кулабухова**, который представил клинические рекомендации МЗ РФ по сепсису.

Эпидемиология, тенденции и эволюция диагноза

По словам эксперта, опросы врачей свидетельствуют, что причиной большинства смертей в отделениях реанимации являются инфекции. О распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РФ в настоящее время говорит исследование РИОРИТа-2, завершенное в октябре 2022 г. Вместе с тем сопоставление его данных с результатами исследований РИОРИТа (2008–2009 гг.) и международного исследования EPIC II (2007 г.) показывает, что доля пациентов с инфекцией в ОРИТ за последние годы практически не увеличилась, в то время как летальность существенно возросла. Это подтверждает, что сегодня в распоряжении врачей осталось мало эффективных антибиотиков (АБ) для борьбы с нозокомиальными штаммами инфекций, обладающими множественной АБ-резистентностью.

Согласно данным ВОЗ, опубликованным в 2020 г., каждая пятая смерть пациента в мире происходит по причине сепсиса. Еще раньше, в 2017 г., ВОЗ признала сепсис глобальной приоритетной проблемой.Что касается локализации приводящих к сепсису инфекций, чаще всего это дыхательная система (39%), брюшная полость (17%), кожа и мягкие ткани (10%). Инфекции мочевыводящей системы при сепсисе встречаются в 4% случаев. Почти 30 лет при постановке диагноза врачи руководствовались принятым в 1991 г. определением: «Сепсис – это системная воспалительная реакция, которая вызвана наличием инфекции». Однако со временем это определение перестало удовлетворять врачей в силу того, что критерии определения системного воспаления оказались малоспецифичными. Поэтому в 2016 г. было принято определение «органная дисфункция», а диагноз «тяжелый сепсис» заменен на «септический шок».

Сегодня в России принято определение: «Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции или доказательствами микробной диссеминации».

Переходя к анализу российских клинических рекомендаций (КР) по сепсису, эксперт отметил сложность их написания и в первую очередь в части унификации терапии этого заболевания, связанные с тем, что подобный пациент может оказаться в лечебных учреждениях разного уровня с разными возможностями. Авторы рекомендаций столкнулись также с такой проблемой, как большая гетерогенность пациентов с сепсисом, обуславливающая разный ответ на инфекцию и лечение. Современные критерии диагностики сепсиса не позволяют аргументировать включение адъювантов или дополнительных методов в комплекс лечения и индивидуализировать терапию. Вместе с тем будущее за персонифицированной медициной, основанной на целом ряде показателей, позволяющих стратифицировать пациентов с сепсисом в те или иные группы, которым будет полезен тот или иной метод лечения.

В работе над КР «Сепсис (у взрослых)» участвовало восемь российских профессиональных организаций, а в их основу легли различные методические материалы. Говоря о содержащихся в документе определениях, эксперт отметил важность понимания терминов «локальная инфекция», «бактериемия» (не равна сепсису). Отдельно спикер остановился на принципах терапии жизнеугрожающих инфекций, подразумевающих наличие в каждом стационаре команды по лечению сепсиса, включающей не только хирурга, реаниматолога и анестезиолога, но и клинического микробиолога, реабилитолога, клинического фармаколога и других специалистов.

Диагностика и лечение сепсиса

Для оценки тяжести органной дисфункции российские КР рекомендуют использовать международную шкалу SOFA. Вне ОРИТ и стационара для первичного скрининга вероятности развития сепсиса допустимо использовать шкалу quick SOFA. В качестве инструментальных методов диагностики для быстрой идентификации следует применять методы визуализации, у больных сепсисом с неизвестным источником – проводить КТ всех сегментов тела с контрастным усилением в максимально ранние сроки.

Согласно данным ВОЗ (2020 г.), каждая пятая смерть пациента в мире происходит по причине сепсиса. В 2017 г. ВОЗ признала сепсис глобальной приоритетной проблемой.

Крайне важен забор крови для бактериологического исследования до назначения АБ для их правильного выбора. В такой ситуации возрастает роль микробиологической лаборатории, современная оснащенность которой и вооруженность новыми технологиями сокращают время детекции, повышая шансы больных на выживание. Вместе с тем, предупредил эксперт, нельзя абсолютизировать лабораторные данные. На сегодняшний день не существует лабораторных методов, которые позволили бы с абсолютной достоверностью прогнозировать клинический эффект АБ.

Существенное значение имеют и тесты на концентрацию биомаркеров, показатели которых изменяются у пациентов с сепсисом. У больных с подозрением на сепсис или септический шок рекомендуется использование теста на концентрацию прокальцитонина дополнительно к клинической оценке состояния пациента для решения вопроса о начале АБ-терапии. В целом же могут быть полезны тесты на несколько биомаркеров, но «вместе, а не вместо»: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, проадреномедуллин, лактат, ферритин.

При назначении АБ эксперт призвал применять следующее правило: «Правильный препарат, правильное время, правильная доза, правильная длительность». Однако докладчик предупредил, что данное правило в полную меру «сработает» лишь при наличии в стационаре хорошего фармаколога. У пациентов с установленным сепсисом или предполагаемым септическим шоком рекомендовано неотложное назначение АБ. У пациентов без септического шока рекомендуется проведение ускоренного диагностического поиска с назначением терапии в течение трех часов после установления диагноза.

В любом случае при сомнениях относительно наличия инфекции надо склоняться в пользу АБ-терапии, но, как только поступают данные, что ситуация не связана с инфекцией, АБ необходимо сразу отменять.

В международных рекомендациях на протяжении многих лет было написано, что каждому больному сепсисом в течение трех часов нужно ввести инфузионные среды в объеме не менее 30 мл/кг кристаллоидного раствора, в российских рекомендациях – не более 30 мл/кг, отдавая предпочтение сбалансированным кристаллоидам (альбумин). Что касается целевого артериального давления, то при септическом шоке оно не имеет значения для выживаемости. В то время как суточный и кумулятивный баланс жидкости у таких пациентов необходимо контролировать, поскольку чем больше суммарный объем инфузии, тем выше летальность.

Эксперт также рассказал о рекомендациях по применению для лечения больных с сепсисом и септическом шоком вазопрессоров и гемотрансфузии, призвав относиться к последней разумно, ориентируясь не на уровень гемоглобина, а на обеспечение клеток кислородом. В качестве адъювантной терапии для взрослых пациентов с септическим шоком и постоянной потребностью в вазопрессорной терапии предлагается внутривенное введение кортикостероидов. Также рекомендуется использовать внутривенные иммуноглобулины у взрослых с септическим шоком. Для уменьшения системного воспалительного ответа и интоксикации рекомендуется предусматривать возможность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с сепсисом и септическим шоком. При соответствующих показаниях у пациентов с сепсисом или септическим шоком рекомендуется использовать заместительную почечную терапию (как продолжительную, так и интермиттирующую).

Елена Яковлева

Путь сперматозоида: когда миссия выполнима

Научная программа XVII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» включала симпозиум «Мужское репродуктивное здоровье», в рамках которого представил свой доклад «Путешествие сперматозоида» доцент кафедры андрологии и репродуктивной медицины медицинского факультета Университета г. Падуи (Италия) Андреа Гаролла (Andrea Garolla).

Клетка-супергерой

Удивительно, но такая маленькая в сравнении с другими клетка, как сперматозоид (4,8 микрона), содержит 37,5 мегабайт информации. В свою очередь в эякуляте содержится порядка 1600 терабайт информации. И именно сперматозоид, совершающий «великое и долгое путешествие» через мужские и женские половые пути, чтобы добраться до ооцита, проникнуть в него и оплодотворить, по мнению эксперта, можно заслуженно назвать «клеткой-супергероем».

Время созревания мужских половых клеток составляет около 75 дней. Образуясь из сперматогониев, в результате сперматогенеза они превращаются в зрелые сперматозоиды. Около месяца длится транзит сперматозоидов через придатки яичек. Эти процессы важны для морфологического созревания клетки: созревания ядер, определения состава мембран, которые обеспечивают подвижность сперматозоида, и приобретения антигенов, придающих им способность к оплодотворению.

Для ядра очень важна конденсация, связанная с переходом гистонов в протамины, обеспечивающая сильную конденсацию и очень небольшой объем сперматозоидов. Большое значение имеет и строение сперматозоидов, состоящих из митохондрий и динеинов – моторных белков, которые позволяют клетке двигаться в женских половых путях.

Особую роль играет оболочка (мембрана), которая реагирует на поступающие из окружающей среды сигналы и регулирует функцию сперматозоида. Мембрана сперматозоида содержит около 50% белков, 35% липидов и 15% стиролов. Липиды представляют собой семинолипиды, фосфолипиды и холестерин. А белки включают белки ионных каналов, периферические белки и интегральные белки.

Что касается холестерина, он синтезируется клетками Сертоли и поступает в сперматогенные клетки, образуя мембрану, в то время как семинолипиды синтезируются первичными сперматоцитами. При этом, как свидетельствуют эксперименты, сперма, которая находится в придатках яичек, имеет более высокое содержание холестерина, вызывая большую жесткость мембран сперматозоидов. Однако при прохождении сперматозоидом придатков яичек содержание холестерина в мембранах сперматозоидов существенно снижается. Семинолипиды также необходимы для сперматогенеза, без их участия мейоз остановится.

От чего зависит скорость

В рамках исследования с участием 33 мужчин с нормозооспермией и 29 бесплодных мужчин с олигозооспермией была проведена оценка содержания липидов в мембранах сперматозоидов методом масс-спектрометрии. По данным исследования определено, что у здоровых мужчин в составе оболочки сперматозоида содержалось 12% фосфолипидов, 86% семинолипидов и 2% холестерина. В ходе исследования выяснилось, что показатели содержания семинолипидов у бесплодных мужчин были значительно снижены. Кроме того, отмечена прямая корреляция между содержанием семинолипидов и концентрацией сперматозоидов, а также между содержанием семинолипидов и прогрессивной подвижностью сперматозоидов.

Немаловажно и то, что у бесплодных мужчин с олигозооспермией уровень холестрина в мембранах сперматозоидов был более высоким, чем у мужчин с нормозоосперией. Таким образом, при олигозооспермии в мембране сперматозоида наблюдается нарушение баланса, которое приводит к высокому содержанию холестрина и низкому содержанию семинолипидов.

В экспериментах, проводимых in vitro, исследователи с помощью циклодекстринов импортировали холестрин в мембрану сперматозоида или, напротив, удаляли его. В результате было замечено, что увеличение содержания холестерина в мембранах сперматозоидов значительно снижает их подвижность, а также уменьшает текучесть мембран. Наряду с этим эксперименты показали, что увеличение содержания холестерина в мембране уменьшает не только поступательную подвижность спрематозоидов, но и показатели внутриклеточного кальция и наоборот.

Также было замечено, что при увеличении содержания холестерина в сперматозоидах возрастает и содержание его окисленных форм. А подобные формы вызывают апоптоз сперматозоидов, потому что повышенный уровень холестерина обусловливает нестабильность самих мембран. В этих условиях выявляется и более высокий уровень фрагментации ДНК, как одноцепочечной, так и двухцепочечной.

На финишной прямой

Исследователи обратили внимание и на значение состава мембраны сперматозоида при его движении по женским половым путям. Известно, что сперматозоиды в женских половых путях чувствительны к термотаксису, химотаксису и реотаксису. Таким образом, они

движутся в направлении градиентов температуры, химических веществ и потока. Также известно, что температура в женских половых путях различается, и самые высокие ее значения – в зоне оплодотворения, куда и мигрируют чувствительные к термотаксису сперматозоиды.

На подвижность сперматозоидов влияет также высокое содержание бикарбонатов и альбуминов, которые повышают скорость спрематозоидов и текучесть мембран, обнажают мембранные рецепторы и подготавливают сперматозоиды к акросомной реакции. За это отвечают рецепторы TRPV-1, имеющие одновременно и температурную, и химическую чувствительность (за счет капсаицина – вещества, содержащегося в перце чили). Таким образом, ученые сделали выводы, что сперматозоиды в женских половых путях движутся в зону более высокой температуры, а их скорость зависит от содержания холестрина в мембране мужской половой клетки.

Соответственно, если с помощью циклодекстринов уменьшить содержание холестерина в мембране сперматозоида, то он с большей скоростью будет мигрировать по женских половым путям в сторону источника более высокой температуры и капсаицина. Поэтому при нормальном функционировании во время прохождения сперматозоидов к придатку яичка, мужской половой тракт снижает содержание холестерина в мембране. Также и женские половые пути уменьшают секвестрацию холестрина альбумином и бикарбонатом, чтобы увеличить подвижность сперматозоидов и акросомную реакцию.

Вместе с тем исследование, в котором приняли участие здоровые мужчины, посещающие сауну два раза в неделю в течение одного месяца, показало, что более высокие температуры способны снижать концентрацию сперматозоидов, их жизнеспособность, нормальную морфологию и подвижность. Параллельно с этими процессами происходило увеличение содержания холестерина в мембранах сперматозоидов. Также было отмечно повышение концентрации оксистерола, который вызывает более значительную фрагментацию ДНК и апоптоз.

В заключительной части своего выступления Андреа Гаролла рассказал о роли прогестерона в процессе миграции сперматозоидов. Поскольку прогестерон является стимулятором оплодотворения, он направляет сперму к яйцеклетке и активирует кальциевые каналы.

Исследования продемонстрировали активацию ионных каналов, индуцированную прогестероном. Происходит это с помощью рецептора прогестерона на мембране сперматозоида. Кроме того, прогестерон отвечает за индукцию акросомной реакции и взаимодействие сперматозоида и яйцеклетки.

В свою очередь эксперимент с использованием масс-спектрометрии по удалению холестерина с мембраны сперматозоида с помощью циклодекстирина показал, что следствием этого является увеличение индуцирования прогестероном миграции сперматозоидов. И наоборот, в то время как эксперимент, который представляет собой молекулярное моделирование и докинг, продемонтрировали, что в мембране спрематозоидов есть участок, который связывается с рецептором прогестерона ABHD2.

Завершая доклад, спикер подчеркнул, что структура мембраны сперматозоида очень важна для его успешного «путешествия» к цели по мужским и женским половым путям. Только при правильном содержании холестрина и семинолипидов в мембране сперматозоид сумеет «пересечь финишную черту и выполнить свою миссию».

Елена Яковлева

Klebsiella pneumoniae как глобальная угроза

Важной темой научной программы XVII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» стала борьба с инфекциями, которые все активнее противостоят современным антибактериальным средствам. Одной из них – гипервирулентной *Klebsiella pneumoniae* – посвятил свое выступление профессор кафедры микробиологии и микологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, чл.-корр. РАН, д.м.н. **Сергей Владимирович Сидоренко**.

Вирулентность и резистентность

О серьезности проблемы распространения *Klebsiella pneumoniae*, особенно устойчивой к карбапенемам, говорит тот факт, что ВОЗ в 2017 г. и Центр по контролю и профилактике заболеваний США в 2019 г. признали эту бактерию одной из самых больших угроз для системы здравоохранения всего мира. Согласно последним данным, *Klebsiella pneumoniae* занимает третье место по числу смертей, связанных с резистентными к антибиотикам (АБ) патогенами.

В последние годы специалисты расширили знания о *Klebsiella pneumoniae* и выяснили, что за этим названием скрывается очень большой род клебсиелл. В него, помимо собственно *Klebsiella pneumoniae*, входят *K. africana, K. guasivaricola* и другие виды бактерий, при том что их дифференцировка с ипользованием традиционных микробиологических методов, к сожалению, трудновыполнима.

Попытки ученых оценить глобальное генетическое родство всех циркулирующих на земле *Klebsiella pneumoniae* позволили создать своеобразное «родословное дерево». В результате было выделено 100–120 генетических линий *Klebsiella pneumoniae*, порядка 20 из которых являются глобально распространенными. В их числе клональная группа 258 (CG 258) и клональная группа 23 (CG 23).

Следующей задачей стал анализ вирулентности и устойчивости этих генетических линий *Klebsiella pneumoniae* к АБ. В итоге выяснилось, что каждая линия обладает либо вирулентностью, либо резистентностью. При этом самой высоковирулентной линией оказалась CG 23, а самой высокорезистентной – CG 258. Таким образом, начало создаваться впечатление, что *Klebsiella* могут быть либо вирулентными, либо резистентными.

Глобальное исследование SENTRY (Pfaller M.A., Diekema D.J., Turnidge J.D., Castanheira M., Jones R.N. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997–2016. Open Forum Infect Dis. 2019;6 (Suppl. 1):S79–S94), посвященное изучению распространенности микробов, устойчивых к карбапенемам, в различных регионах, позволило выявить, что самые высокие показатели в этом рейтинге у *Klebsiella pneumoniae* (77%). Но чем это объяснить, ученые пока не знают.

В России устойчивость к карбапенемам впервые была отмечена в Санкт-Петербурге в 2011 г. Сегодня приходится признать, что считавшиеся раньше абсолютно надежным средством для борьбы с инфекциями карбапенемы в отношении Klebsiella pneumoniae не действуют.

Что касается распространенности отдельных типов карбапенемаз, то в целом лидирует OXA-48. Такой тип, как KPC, распространен в Москве и Санкт-Петербурге гораздо меньше, при том что в Санкт-Петербурге совершенно четко преобладает NDM. Кроме того, отмечается негативная тенденция роста распространенности микробов, несущих одновременно несколько типов карбапенемаз. Вместе с тем по словам эксперта, нетипичная клиническая картина для *Klebsiella pneumoniae* была впервые описана еще в 1980-х гг. Тогда в течение четырех лет в одном из стационаров было выявлено семь случаев абсцесса печени с эндофтальмитом, вызванных *Klebsiella pneumoniae*. При этом шесть пациентов потеряли зрение, все семь случаев инфекции относились к внебольничным, у четырех из семи больных был сахарный диабет, кроме того, отмечалось развитие метастатических очагов инфекции.

Сегодня различаются следующие патотипы клебсиелл:

– классические (cKp) – чаще вызывают госпитальные инфекции у пациентов с коморбидностью, имеют разнообразные проявления и множественную устойчивость к АБ, убивают мышь и представляют клональную группу CG 258;

– гипервирулентные (hvKp) – чаще вызывают внебольничные инфекции у здоровых людей, вызывают эндофтальмиты, менингиты, абсцессы мозга, абсцессы печени, сохраняют чувствительность к АБ, убивают мышь, как правило, несут крупные (200 000 пар оснований) плазмиды и представляют клональную группу CG 23. Повышенная вирулентность *Klebsiella pneumoniae* определяется рядом факторов, в частности, характерной для *Klebsiella pneumoniae* толстой капсулой, наличием специального механизма – сидерофоров (у *Klebsiella pneumoniae* их два), позволяющих получать железо из крови человека для собственного выживания, и др. Предположительно, пять основных генов имеют значение для идентификации гипервирулентной *Klebsiella pneumoniae* (hvKp): ген-транспортер неизвестной функции, ген биосинтеза салмохелина, ген биосинтеза аэробактина, ген регуляции биосинтеза капсульных полисахаридов.

Klebsiella pneumoniae занимает третье место по числу смертей, связанных с резистентными к антибиотикам патогенами.

Конвергентные штаммы

В 2017 г. появилось сообщение из Китая о пяти летальных исходах при госпитальной пневмонии, когда выявленная клебсиелла одновременно характеризовалась карбапенимазой KPC-2, положительным стринг-тестом, положительным тестом отмирания эритроцитов, 100% летальностью личинок восковой моли и плазмидой, несущей гены вирулентности. Это был первый зарегистрированный случай, когда у *Klebsiella pneumoniae* присутствовали сразу два признака: и вирулентность, и резистентность. Более того, среди штаммов, выделявшихся у пациентов, перенесших послеоперационные менингиты, еще в 2010 г. также фигурировала *Klebsiella pneumonia*. С тех пор в Китае регистрируется все больше таких конвергентных штаммов (гипервирулентных, карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*). Такие же штаммы появились и в Европе, и Еврокомиссия выпустила предупреждение об этом. В России изоляты высоковирулентной *Klebsiella pneumoniae* стали выявляться в 2018 г. Специалисты знают, что в результате конвергенции появляется множественная устойчивость к АБ (самый главный ее критерий – гибель мышей). Что касается гипервирулентности, то с ней, по словам эксперта, ситуация не до конца понятна, поскольку ее главный критерий еще не определен. Медицинские специалисты Санкт-Петербурга провели анализ гипервирулентных *Klebsiella pneumoniae*. Исследования показали, что 30 из 121 изолята *Klebsiella pneumoniae*, выделенных при осложненных ннфекциях мочевыводящих путей демонстрировали гипервирулентный генотип и фенотип, 17 были устойчивы к карбапенемам.

Механизм формирования гипервирулентных, множественно устойчивых генетических линий *Klebsiella pneumoniae*:

– приобретение гипервирулентными линиями плазмид множественной устойчивости;

– приобретение множественно устойчивыми линиями плазмид гипервирулентности;

– формирование гибридных плазмид, несущих гены вирулентности и резистентности, способных к быстрому внутривидовому распространению – наиболее опасный механизм.

Для различных регионов характерны различные типы гибридных плазмид:

– азиатский тип ассоциирован с приобретением гипервирулентными генетическими линиями (ST23), имеющими эпидемиологическую связь с тихоокеанским регионом, плазмид с генами резистентности;

– английский тип ассоциирован с приобретением резистентными внутрибольничными генетическими линиями (ST147) плазмид, несущих гены гипервирулентности. Оба этих типа гибридных плазмид фигурируют в РФ. При этом глобальное распространение имеет английский тип гибридных плазмид вирулентности и резистентности.

Завершая выступление, докладчик подчеркнул, что еще 10 лет назад врачи не сталкивались со случаями конвергенции гипервирулентности и множественнной АБ устойчивости, а сегодня это уже проблема. А чтобы сдерживать ее дальнейшее распространение, важна серьезная кооперация клиники и лаборатории в целях выявления гипермукоидного генотипа, генов вирулентности и резистентности, а также клинических особенностей их проявления (абсцессы, менингит, эндофтальмит).

Елена Яковлева

Диагностика нарушений формирования пола у детей, хирургическое лечение, реабилитация

Нарушение формирования пола у детей представляет сложную задачу как в диагностике – выборе пола, в котором будет адаптирован ребенок, так и в хирургии пороков. Перед началом хирургического лечения ребенку с неправильным строением наружных половых органов необходимо провести весь комплекс диагностических мероприятий для верификации варианта нарушения пола и выбора пола, в котором пациент будет адаптирован.

Г.В. КОЗЫРЕВ [1], Е.А. ВОЛОДЬКО [2], А.Г. БУРКИН [2], Д.Т. МАНАШЕРОВА [1], М.Е. КАРМАНОВ [1]

[1]ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России, Москва
[2]ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва

д.м.н., проф. Г.В. Козырев

Материалы и методы

В период с 2019 по 2022 г. в отделении эндокринологии РДКБ находились на лечении 276 пациентов (от 2 месяцев до 17 лет, в среднем 4,6 года) с вариантами нарушения формирования пола (НФП). При врожденной дисфункции коры надпочечников (в возрасте от 1 года до 17 лет, в среднем 3,2 года) у 34 девочек были проведены феминизирующие пластики, и у трех мальчиков – фаллопластики / уретропластики. При адаптации пациента в женском паспортном поле у 24 девочек выполняли одноэтапное вмешательство при низкой форме урогенитального синуса – резекцию клитора, формирование малых и больших половых губ, разобщение урогенитального синуса, вагинопластику. У 10 девочек с высокой формой урогенитального синуса потребовалась этапная хирургическая коррекция. Первый этап в возрасте 1–2 лет – резекция клитора, пластика половых губ, второй этап в возрасте 16–17 лет – разобщение урогенитального синуса, вагинопластика.

У 72 пациентов (от 1 до 6 лет, в среднем 2,2 года) с НФП, проксимальными формами гипоспадии и крипторхизмом проведена этапная хирургическая коррекция по адаптации в мужском поле. Первым этапом выполняли низведение яичка или удаление дисгенетичных гонад одномоментно с выпрямлением полового члена и формированием уретральной площадки из слизистой щеки (первый этап операции Bracka). При оценке состояния гонад, расположенных в брюшной полости, производили лапароскопию, во время которой при сохранной анатомии гонад выполняли одномоментную или этапную орхиопексию по Fowler-Stephens. Через 6 месяцев осуществляли второй этап хирургического лечения – пластику уретры путем тубуляризации слизистого лоскута и пластику мошонки.

Результаты

Функциональные и косметические результаты оценивали в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде через 1 и 3 месяца, через 1 год и далее в возрасте 6,9, 12, 15 и 17 лет. У всех больных в результате этапного оперативного лечения внешний вид наружных половых органов соответствовал избранному полу.

После коррекции в женском паспортном поле оценивали внешний вид гениталий, глубину и диаметр входа во влагалище, наличие рубцов. У всех пациентов не было отмечено грубых рубцов на промежности. В связи с декомпенсацией по основному заболеванию у двух (6%) девочек отмечена повторная гипертрофия клитора, что потребовало повторной резекции. У трех (9%) девочек отмечен стеноз входа во влагалище, была выполнена вагинопластика с хорошим результатом.

После коррекции в мужском паспортном поле оценивали количество таких осложнений, как свищи уретры после уретропластики, которые составили 23,6% у 17 пациентов. Это потребовало операции по ушиванию свища уретры. Дефекты уретры потребовали повторной уретропластики у 9 (12%) пациентов. Стенозов уретры зафиксировано не было.

Косметические результаты оценивали по шкале HOPE в баллах. Хорошими косметическими результатами считались набравшие от 50 до 60 баллов. От 40 до 50 баллов – оценивались удовлетворительными, ниже 40 баллов – неудовлетворительными. Хорошими функциональными результатами считали расположение меатуса на головке полового члена, мочеиспускание широкой струей, без затруднений, а неудовлетворительными – наличие таких осложнений, как расхождение швов уретры, наличие свищей и дефектов.

Хорошие косметические результаты после уретропластики отмечены у 59 пациентов (82%), у остальных 13 мальчиков – удовлетворительные косметические результаты лечения.

Дискуссия

Согласно рекомендациям Европейского общества детских урологов, всем пациентам с проксимальными формами гипоспадии с одно- и двусторонним непальпируемым тестикулом либо с подозрением на половые органы промежуточного типа необходимо проведение полного цитогенетического и эндокринологического обследования сразу после рождения (для исключения нарушения формирования пола). Выбор метода оперативного вмешательства проводится только после установления варианта нарушения пола и выбора пола, в котором пациент будет адаптирован [1, 2].

Согласно современной классификации [2, 3], выделяют пять групп аномалий половой дифференцировки:

1. Нарушение дифференцировки гонад

Дисгенезия семенных канальцев

Синдром Кляйнфельтера

мальчики с кариотипом 46, XX

Синдром тестикулярной дисгенезии

Синдром Турнера

Чистая и смешанная дисгенезия гонад

Частичная дисгенезия гонад (мужской псевмогермафродитизм)

Двусторонний синдром регресии тестикул

2. Овотестикулярное нарушение формирования пола (истинный гермафродитизм)

3. 46, XX – нарушение формирования пола врожденная гиперплазия коры надпочечников (недостаток 21-гидроксилазы, 11b-гидроксилазы, 3b-гидроксилазы)

4. 46 XY – нарушение формирования пола

Агенезия клеток Лейдига

Нарушение биосинтеза тестостерона

Варианты врожденной гиперплазии коры надпочечников, влияющие на синтез кортикостероидов и тестостерона

Врожденная жировая гиперплазия коры надпочечников

Цитохром P450 оксидоредуктазная недостаточность

3b-гидроксистероидная оксидоредуктазная недостаточность

17b-гидроксилазная недостаточность нарушение биосинтеза тестостерона 17,20 дефицит лиазы

17b-гидрооксикостероидная оксидоредуктазная недостаточность

Нарушения андроген-зависимых тканей

Дефект андрогеновых рецепторов

Синдром полной (глубокой) андрогенной резистентности

Синдром частичной андрогенной резистентности

Средний синдром андрогенной резистентности

Нарушения метаболизма тестостерона на периферии

5a-редуктазная недостаточность

нарушения синтеза, секреции или ответ мюллеровой ингибирующей субстанции

Синдром персистирующего мюллерового протока

5. Неклассифицируемые формы

Синдром Рокитанского-Кюстера-Майера [2,3].

Следует отметить, что кариотип зачастую не определяет выбор пола. Так, девочки могут быть и с кариотипом **46, ХУ:**

- Синдром тестикулярной феминизации
- Синдром Сваера
- Синдром дисгенезии гонад
- Синдром рудиментарных тестикул с микропенисом
- Истинный гермафродитизм

Мальчики с кариотипом 46, XX:

- Синдром де-ля Шаппеля.
- 46, XX истинный гермафродитизм (крайне редко)
- 46, XX внутриутробная вирилизация неустановленного генеза [2].

Обязательным в таких случаях является кариотипирование не менее 30 клеток, молекулярно-генетическая диагностика: SRY, панельное секвенирование на основе платформы Ion Torrent, генетическое обследование на ВДКН [3].

Диагностика вариантов нарушения пола включает в себя эндоскопию половых протоков, диагностическую лапароскопию с целью оценки положения и состояния гонад, наличия дериватов мюллеровых протоков и при необходимости забора гистологического материала [3].

Рис. 1. Пациент Е., 12 лет. Проксимальная форма гипоспадии. Двусторонний крипторхизм

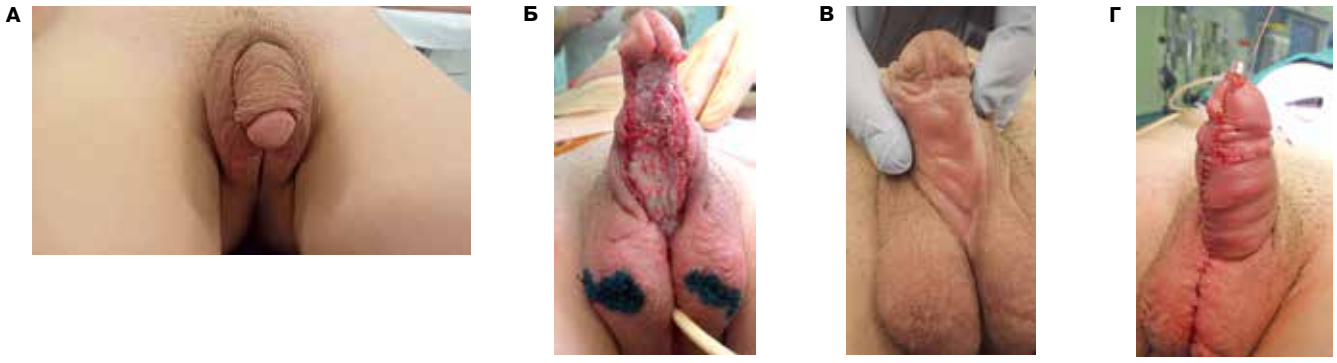


Рис. 2. Пациент Е., 13 лет. Проксимальная форма гипоспадии.
А. Двусторонний крипторхизм. Внешний вид до оперативного вмешательства.
Б. Состояние в конце первого этапа операции Bracka со слизистой щеки, орхиопексии с двух сторон.
В. Состояние через 6 месяцев после первого этапа операции Bracka со слизистой щеки.
Г. Состояние в конце оперативного лечения

Рекомендации по хирургическому лечению, согласно рекомендациям Европейского общества детских урологов [1, 2]:

• 46, XX внутриутробная вирилизация надпочечникового генеза подлежит адаптации в женском паспортном поле в связи с возможной хирургической коррекцией и адекватной репродукцией.

• Оперативное вмешательство проводится на фоне полной компенсации основного заболевания в связи с резким уменьшением размеров гипертрофированного клитора на терапии.

• В раннем возрасте проводятся фенотипически корригирующие операции с максимальным сохранением кавернозной части клитора и иннервации до 2 см.

• Дополнительные оперативные вмешательства проводят на фоне адекватных менструаций.

• Вагинопластики проводятся не ранее чем в 15 лет или могут быть отложены до 20 лет – достижения полной комплаентности пациентки.

• 46, ХУ варианты нарушения формирования пола оперируют в общепринятые для гипоспадии и крипторхизма сроки на фоне компенсации основного заболевания.

Клинический пример – пациент Е., 14 лет.

При рождении был установлен женский пол на основании осмотра в родильном зале. Эндокринологическое и урологическое обследование не проводилось. В возрасте 12 лет отмечено увеличение размеров клитора, наличие в паховых областях гонад (рис. 1). После госпитализации в отделение эндокринологии выявлено нарушение формирования пола, кариотип 46 XY. Выявлено наличие тестикулов в паховых областях – крипторхизм. Проксимальная форма гипоспадии. При лапароскопии матка и яичники не определяются.

Пациенту было выполнено этапное хирургическое лечение – ортопластика, первый этап операции Bracka со слизистой щеки с одномоментной орхиопексией с двух сторон (рис. 2А, 2Б). В дальнейшем, через 6 месяцев (рис. 2В), произведен второй этап операции Bracka – уретропластика, пластика мошонки (рис. 2Г). В связи со сменой паспортного пола и места жительства отсутствуют фотографии отдаленного результата, однако со слов пациента, мочеиспускание широкой струей из отверстия уретры, расположенного на головке полового члена, половой член не искривлен. По данным урофлоуметрии максимальная скорость мочеиспускания составила 10 мл/сек.

Этот клинические пример иллюстрирует ошибку в установлении половой принадлежности при рождении.

Заключение

Лечение пациентов с вариантами нарушения формирования пола должно проводиться при тесном взаимодействии специалистов нескольких областей: детских урологов-андрологов, эндокринологов, медицинских генетиков, психологов. Соблюдение междисциплинарного подхода, этапности обследования и лечения, позволяет своевременно установить вариант нарушения пола, определить пол, в котором показана адаптация пациента, выполнить хирургическую коррекцию порока развития гениталий и правильно провести медицинскую реабилитацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. P Mouriquand, A Caldamone, P Malone, J D Frank, P Hoebeke The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of Sex Development (DSD). J Pediatr Urol 2014 Feb; 10(1):8–10.
2. P. Mouriquand , D. Brindusa Gorduza , C. Gay , et all. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? J Pediatr Urol 2016 Jun;12(3):139–49.
3. Володько Е. А., Латышев О. Ю., Окулов А.Б. и др. Нарушение формирования пола: современное состояние проблемы. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2022; 18(2):58–67.

ПОДПИСКА
КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ
www.bionika-media.ru
Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.
Стоимость подписки на 2023:
Годовая подписка
1 672 руб.
Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru
или обратившись по телефону: 8 (495) 786-25-41
и по e-mail: podpiska@bionika.ru
Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.
Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:
В каталоге «Почта России»
ПА801 Полугодовая
В объединенном каталоге «Пресса России»
83960 Полугодовая
И в альтернативных подписных агентствах:
ООО «Урал Пресс» http://www.ural-press.ru
ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ» http://presskiosk.ru
16+ Реклама
bionika media КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

ПОДПИСКА
УРОЛОГИЯ
www.bionika-media.ru
Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.
Стоимость подписки на 2023 год:
Годовая подписка
3 198 руб. 00 коп.
Первое полугодие
1 779 руб. 00 коп.
Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru
или обратившись по телефону: 8 (495) 786-25-41
и по e-mail: podpiska@bionika.ru
Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.
Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:
В каталоге «Почта России»
П9484 Полугодовая
В объединенном каталоге «Пресса России»
43117 Полугодовая
И в альтернативных подписных агентствах:
ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru
ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://presskiosk.ru/
16+ Реклама
bionika media УРОЛОГИЯ

Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие[1]

1

КАПСУЛА в день[1]

2

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы[1]
- хронический простатит[1*]

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ НЕ ОГРАНИЧЕНА[1]

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

* Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 31.03.2022.

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно (МНН: пальмы ползучей плодов экстракт). **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях – дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). **Способ применения и дозы:** Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и тоже время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Условие отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 31.03.2022.
Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-04-2022-v01-print. Утверждено 06.07.2022.

РЕКЛАМА

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,
123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01
http://www.berlin-chemie.ru