

РООУ:
хорошее начало!

стр. 6

Ни пациент, ни врач
не сомневаются
в РНП

стр. 8

Урология:
экстремальные
практики

стр. 12

мПКР:
таргетная терапия
до хирургии

стр. 18

От редактора



**Баходур
Камолов**

К.м.н., врач-уролог,
главный редактор
газеты «Урология
сегодня»

Уважаемые коллеги!

Во всем мире урологи обсуждают, насколько целесообразно выполнение органосохраняющих операций при различных объемах поражения почечной паренхимы и как исходные показатели почечной функции и времени ишемии влияют на отдаленные функциональные результаты. Так, в этом году на конгрессе EAU, прошедшем в Мадриде, лучшей работой по клиническому исследованию была признана публикация Emil Scosyrev. Он показал, что при раке почки сохранность нефронов не увеличивает выживаемость пациентов: при резекции уменьшается количества случаев снижения скорости клубочковой фильтрации легкой и умеренной степени, но это никак не сказывается на смертности от всех причин. Аналогичные данные получены и в других исследованиях, в том числе отечественных.

Тем не менее, если есть возможность, хирурги стараются провести органосохраняющую операцию. И один из возможных, но пока далеко не самых популярных методов подготовки и планирования — это предоперационное компьютерное 3D-моделирование.

Несмотря на привлекательность этой методологии и заявленные в теории преимущества, отношение мирового сообщества к ней — как правило, скептическое. Так, американские исследователи не находят преимуществ в проведении

рутинных (!) операций с применением компьютерного моделирования и считают данную методику пригодной скорее для обучения. За рубежом популярность моделирования невысока, это связано с ограничением применения контрастных веществ у пациентов, для которых предоперационное моделирование относительно актуально.

Чтобы разобраться в теме, к участию в обсуждении мы пригласили специалистов, применяющих 3D-моделирование или использующих другие возможности. И, похоже, здесь столь же актуальным оказался принцип простоты, который предложил в XIV веке Уильям Оккам: «Не нужно множить сущности без необходимости». И я не могу не согласиться с тем, что именно простота делает не только идеи, но и технологии массовыми и доступными. Мы предлагаем вам, уважаемые читатели, ознакомиться с различными точками зрения, представленными в очередном номере УС.

Я также хочу поздравить всех коллег и подписчиков с 10-летним юбилеем РООУ.

Мне приятно отметить, что за прошедшие годы изменился «портрет» онкоуролога — появились молодые, умные и активные специалисты, квалификация которых не остается незамеченной и за рубежом. В региональных клиниках онкоурологи научились решать проблемы, которые они ранее доверяли только федеральным центрам. Сформировался постоянный костяк клиницистов, которые регулярно приезжают на конференции с серьезными докладами. А статьи, публикуемые в журнале «Онкоурология», вышли на достойный уровень: журнал популярен и читается не только среди урологов, но и среди онкологов.

Все это — результат разумной работы руководства РООУ, поддерживающего дискуссии и плюрализм мнений среди коллег. Именно поэтому я хочу не только поздравить всех с первым юбилеем, но и поблагодарить за проделанную работу.

Тема номера

Виртуальная хирургия

Компьютерное моделирование при болезнях почек — направление новое и пока знакомое немногим. Специализированных курсов обучения работе с программой пока нет. А в Pubmed по соответствующим запросам отыскиваются единичные статьи, обобщающие опыт 3D-моделирования в лучшем случае у нескольких десятков пациентов с гидронефрозом, нефролитиазом или опухолью. В основном же публикации датируются 2014–2015 годами.

За рубежом компьютерное моделирование и основанный на нем 3D-принтинг рассматриваются как обучающие технологии, причем прежде всего в тренинге консольных хирургов. Эксперты считают, что в рутинной практике моделирование не должно проводиться всем и каждому — оно требует дополнительной траты времени и лишь незначительно облегчает работу хирурга.

Более того, при 3D-моделировании для построения качественных ангиограмм необходимо применение больших доз йод-содержащих контрастных препаратов.

Российские урологи, применяющие моделирование на практике, напротив, уверены, что виртуальная проработка операции необходима практически каждому пациенту и полезна не только начинающему хирургу и не только при лапароскопических и/или роботических операциях.

Специалисты НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека и клиники им. Р.М. Фронштейна используют компьютерное моделирование с 2009 г., опыт применения технологии у 420 больных обобщен в монографии «3D-технологии при операциях на почке: от хирургии виртуальной к реальной» под ред. П.В. Глыбочко и Ю.Г. Аляева.

Какие преимущества дает предоперационная тренировка на виртуальной модели? Оправдано ли компьютерное моделирование или ведущую роль все-таки играют интраоперационные методы визуализации? На эти и другие вопросы УС отвечали российские и зарубежные эксперты.

Продолжение на с. 2 ▶

Коротко

Конференция «Вопросы нейроурологии»

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в международной конференции «Вопросы нейроурологии», которая состоится 30 ноября 2015 года в г. Москва.

Данное мероприятие проводится по инициативе Комитета по содействию в области нейроурологии Международного Общества по Удержанию мочи совместно с Российским Национальным Исследовательским институтом имени Н.И. Пирогова, а также при поддержке

Российского общества урологов и Общества нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания. Программа конференции включает доклады ведущих и зарубежных специалистов по основным вопросам общей и частной нейроурологии. Планируется обсуждение и разбор клинических случаев. Надеемся, что представленные на конференции доклады и примеры клинической практики будут интересны не только для урологов, но и для врачей других специальностей (неврологов, педиатров, реабилитологов, травматологов, нейрохирургов).

Место проведения:

Центральный Дом Ученых (Большой зал).
Адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16.
Проезд: м. Кропоткинская, выход из 1-го вагона по направлению от центра, тролл. 5, 15 до остановки «Дом ученых» или пешком по улице Пречистенка 5 мин.

Участие в конференции бесплатное.

По всем вопросам участия обращаться:
Кривобородов Григорий Георгиевич (Москва, Россия), тел. +7(903) 105-00-00.
dr.krivoborodov@yandex.ru.

Prof. H. Madersbacher (Инсбрук, Австрия)
Helmut.Madersbacher@tilak.at, info@icsoffice.org



Город проведения: Москва
Мероприятие состоится: 30.11.2015

3D: виртуальная хирургия почечно-клеточного рака



Петр Витальевич Глыбочко

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России



Юрий Геннадьевич Аляев

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, председатель РОУ, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Как выяснили в 2015 году M. Knoedler et al., данных нефрометрической шкалы R.E.N.A.L. и стандартных снимков компьютерной томографии (КТ) может быть недостаточно для полноценного понимания анатомических особенностей опухоли. И, как отметил M. Kuczyk на конгрессе Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) в текущем году, «имеется связь между суммой баллов по шкале R.E.N.A.L. и частотой осложнений при резекции почки».

Для того чтобы помочь хирургу составить план операции и избежать ошибок, ученые разрабатывают 3D-модели для конкретного пациента. Позволяет ли современная визуализация сохранить орган, сократить период ишемии и увеличить прецизионность работы хирурга?

О том, когда и кому действительно необходима 3D-визуализация, журналисты УС беседовали с отечественными и зарубежными экспертами.

До начала 90-х годов стандартным подходом в лечении рака почки была нефрэктомия. Сейчас EAU и Американская ассоциация урологов (American Urological Association, AUA) рекомендуют выполнять органосохраняющую резекцию почки всем больным со стадией T1a и T1b, если это технически возможно. К основным противопоказаниям эксперты относят наличие опухолевого тромбоза почечной вены, инвазию почечных сосудов и сомнительную онкологическую радикальность.

И хотя практически все опухоли T1 и T2 могут быть удалены при резекции, эксперты рекомендуют полноценно оценивать параметры опухоли и вычислять объем остающейся паренхимы. Значит, необходимо получить информацию обо всех интратрениальных структурах и их взаимоотношении с опухолью, наличии аномалий строения почечных сосудов, определить отношение новообразования к поверхности почки.

Виртуальная операция

Компьютерное моделирование (КМ) — это виртуальная прорисовка опухоли. И хотя ее нельзя потрогать как прототиповую модель, все же она позволяет провести тренировочную операцию и посмотреть, что из этого получится.

— Компьютерное моделирование дает информацию обо всех интратрениальных структурах и их взаимоотношении с опухолью,

наличии аномалий строения почечных сосудов, позволяет определить отношение новообразования к поверхности почки, — рассказывает УС проф. П.В. Глыбочко. — Благодаря 3D-моделированию появилась возможность виртуально удалить опухоль, определив сложные моменты операции у конкретного больного. 3D-моделирование применимо и при прорастании опухоли в другие органы, когда стоит вопрос о технической возможности выполнения резекции en bloc.

— Разобченность сведений по четырем фазам контрастного компьютерного исследования не позволяет судить об истинной внутриорганической анатомии опухолевого процесса, не всегда возможно сделать окончательный вывод о взаимоотношении опухоли с крупными сегментарными сосудами и элементами чашечно-лоханочной системы, — отмечает проф. Ю.Г. Аляев. — 3D-визуализация, напротив, дает возможность персонализированно оценить особенности строения верхних и нижних мочевыводящих путей.

Специалисты клиники им. Р.М. Фронштейна и НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека сообщают о результатах операций более чем у 400 больных с новообразованиями почек, которым перед выполнением оперативного вмешательства было проведено компьютерное 3D-моделирование. В итоге снизился объем кровопотери (300 против 500 мл, $p < 0,001$) и повысилась радикальность операций, но статистически значимой разницы во времени ишемии и продолжительности операции получено не было.

Однако для оперативных вмешательств на почках время ишемии имеет ключевое значение. Так, по мнению F. Ropriglia et al. (BJU Int. 2015 Apr), при тепловой ишемии более 25 мин в 6,5 раз чаще наблюдается значительное снижение функции почки — ученые не выявили достоверного различия в послеоперационном снижении функции почки в группе без ишемии (– 5 %) и с ишемией менее 25 мин (– 5 %).

— Действительно, сокращение времени ишемии — один из основных вопросов органосохраняющих операций на почках, — отмечает проф. Ю.Г. Аляев. — На примере открытых резекций почек мы не получили статистически достоверных различий по времени ишемии между группами с применением и без применения КМ. Однако при применении КМ нам удавалось чаще выполнять резекцию почки без пережатия магистрального почечного кровотока — 6,7 vs 4,8 %. Как правило, это происходило за счет селективной деваскуляризации участка паренхимы почки с опухолью, реже — за счет пальцевого сдавления пораженного участка. По мнению исследователей, более частое выполнение резекции почки с опухолью на фоне неполного пережатия кровотока связано со знанием детальной внутривисцеральной топографической анатомии, а также с подробной информацией об особенностях гемодинамики, полученной по результатам компьютерного 3D-моделирования.

— Данная информация особенно полезна и актуальна при выполнении резекции у больных с единственной функционирующей почкой, — продолжает проф. Ю.Г. Аляев. — Тем не менее стремление к защите от тепловой ишемии путем селективной деваскуляризации или пальцевого сдавления участка паренхимы почки с опухолью не должно превышать риски интраоперационной геморрагии. Иными словами, при нормально функционирующей противоположной почке и при технической трудности сегментарного пережатия почечного кровотока решение должно быть принято в пользу наложения зажима на магистральную почечную артерию.

Специалисты НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека и клиники им. Р.М. Фронштейна также сравнили возможности КМ, в частности индивидуальных полимерных шаблонов, и интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) в определении линий резекции на поверхности почки.

— Индивидуальный твердотельный шаблон заранее создается по 3D-модели почки, после чего интраоперационно накладывается на почку и показывает проекцию границ опухоли на поверхности почки, — рассказывает УС проф. Ю.Г. Аляев. — Модель преимущественно применяется в тех случаях, когда большая часть опухоли или вся опухоль находится интратрениально.

— По нашему опыту применение шаблонов повышает точность резекций, что позволяет следовать принципам абластики, — рассказывает Д.Н. Фиев.

По результатам выполнения 25 органосохраняющих операций при полностью интратрениальной локализации опухоли почки был проведен статистический анализ. Все больные на дооперационном этапе были обследованы по стандартному алгоритму, включающему УЗИ, мультиспиральную КТ (МСКТ) органов брюшной полости с контрастированием, а в основной группе было дополнительно проведено КМ патологического процесса. Для интраоперационного ориентира границ резекции и определения линии разреза в 1-й группе ($n = 14$) использовался навигационный шаблон, а во 2-й группе ($n = 11$) — УЗИ с применением микроконвексного и линейного датчиков.

— Медиана времени резекции с применением шаблона оказалась, пусть и недостоверно, но меньше, чем при использовании УЗИ (14,5 vs 16,8 мин, $p = 0,066$), — рассказывает

УС Д.Н. Фиев. — Достоверно меньше оказалось время самой операции в группе больных с использованием индивидуальных шаблонов-навигаторов (158 vs 211 мин, $p = 0,001$). По мнению исследователей, большие временные затраты в группе, где для определения ориентиров резекции использовалось УЗИ, связаны с применением аппаратуры УЗИ и линейными измерениями от полюса почки до предполагаемого опухолевого узла.

При планировании операции по поводу опухоли почки моделирование позволяет оценить виртуальную раневую поверхность и прогнозировать повреждение какой-либо внутренней структуры. Если эта информация будет воспринята своевременно, можно запланировать действия, позволяющие избежать осложнений, говорят специалисты, использующие моделирование на практике.

Как же строится виртуальная модель и что для этого необходимо? На основании данных МСКТ, полученных в формате изображений DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) с толщиной среза не более 1 мм, и с помощью программного обеспечения AMIRA строится единое изображение всех структур почки. Надо сказать, что существует множество программ, предназначенных для 3D-моделирования на основании DICOM-изображений (3DMed, Medical Imaging Toolkit, 3Dview и так далее), и выбор в использовании того или иного программного обеспечения зависит чаще от предпочтений специалиста.

Детализация R.E.N.A.L.

С 2009 года во многих урологических клиниках мира используется нефрометрическая шкала R.E.N.A.L., рассчитывающая комплексность строения и резектабельность почечных новообразований по данным КТ.

Операция до операции

В 2014 году Джонатан Силберштейн (Jonathan Silberstein) et al. из Медицинской школы Университета Тьюлейн (Tulane University School of Medicine) создали 3D-модели почек для пяти пациентов с опухолями почки. Прозрачный полимер использовался для печати здоровой паренхимы, темно-красный — для опухоли. Сквозь прозрачную паренхиму можно было оценить взаимоотношения опухоли с интратрениальными структурами, поэтому, как отметили авторы публикации в Urology, трехмерная модель помогает хирургу спланировать операцию, а самому пациенту понять свое заболевание и ход лечения.

Другой пример использования 3D-печати модели почки опубликован в Journal of Surgical Education в 2014 году группой авторов под руководством Carling L. Cheung. Модель почки из силикона потребовалась для отработки лапароскопической пиелопластики у детей. В целом, применение 3D-принтинга почки рассматривается как обучающая опция для молодых хирургов, начинающих осваивать лапароскопические методы операций, и как тренировочная модель для опытных специалистов. Как отмечают авторы 3D-проектов, совершенствование материалов для печати позволит по-настоящему отрабатывать сложные операции и предупреждать осложнения.



Рис. 1. Dr. Jonathan Silberstein держит 3D-модель почки. Фото опубликовано в *Understanding your kidney cancer in 3D*, автор Paula Burch-Celentano (Tulane University, USA)

Опухоль единственной почки

Пациентка Н., 64 года, поступила в клинику 11.09.2011 г. с диагнозом: опухоль левой почки T3aN0M0, врожденная аплазия правой почки. Проконсультирована в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализирована для оперативного лечения.



Рис. 2. МСКТ почек с контрастированием. Маркерами отмечено образование левой почки

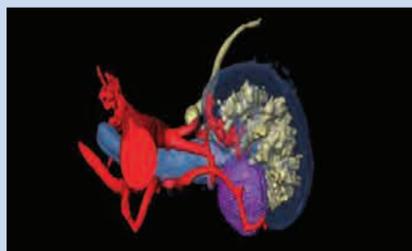


Рис. 3. КМ в режиме послойной тканевой прозрачности; левая почка, вид сверху; определено место деления на сегментарные стволы основной почечной артерии.

На основании данных КМ на предоперационном этапе были визуализированы дополнительная артерия верхнего сегмента почки, раннее деление основной почечной артерии на два ствола, один из которых находился в непосредственной близости от медиального края образования. Пациентке выполнена атипичная резекция левой почки. После выделения почки из паранефральной клетчатки, ориентируясь на данные КМ патологического процесса, было выполнено выделение почечной вены и сегментарных стволов почечной артерии. Используя пальцевое сдавливание, выполнена резекция почки — как почечная вена, так и сегментарная артерия, располагающиеся в непосредственной близости от опухоли, оказались интактными. При ревизии зоны резекции опухолевой ткани не выявлено, вскрытые элементы чашечно-лоханочной системы ушиты.

Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный светлоклеточный рак. Контрольные анализы без отклонений от нормы. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Через 2,5 года после операции больная жива, данных о рецидивах нет.

Однако в июне 2015 года М. Knoedler et al., в Urology опубликовали результаты исследования, сравнивающего полноту понимания резидентами в урологии анатомических

особенностей опухоли по шкале R.E.N.A.L. по стандартным КТ-снимкам и напечатанной 3D-модели. Оказалось, что по трем из четырех численно оцениваемых показателей

Изменить мнение

Пациентка Н., 47 лет, поступила в клинику урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 18.11.2013 г. с диагнозом: опухоль правой почки T3aN0M0. Проконсультирована в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализирована для оперативного лечения.

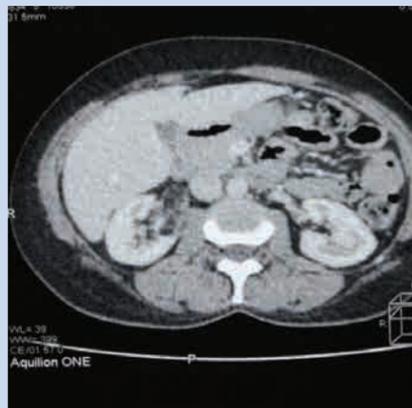


Рис. 4. МСКТ почек с контрастированием.



Рис. 5. КМ, вид с латерального контура, режим виртуального удаления паренхимы правой почки — отмечается интимное прилегание внутренней поверхности опухоли к лоханке почки.

Ориентируясь на данные УЗИ и МСКТ почек с контрастированием, создавалось впечатление о невозможности технического выполнения резекции правой почки с опухолью из-за ее центрального расположения. Учитывая результаты лучевых методов диагностики, планировалась нефрэктомия справа. Однако, принимая во внимание молодой возраст пациентки, имелись элективные показания к органосохраняющей операции (ОСО).

По данным КМ, у пациентки визуализировались три ствола почечных артерий, один ствол почечной вены. Отсутствие крупных сосудистых веток на дне кратера резекции, по данным режима виртуального удаления опухоли, позволяло надеяться на безопасную резекцию (частичную энуклеацию опухолевого узла) правой почки.

Сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. составила 9 и соответствовала среднему уровню сложности предстоящей резекции почки.

Пациентке выполнена ретроперитонеоскопическая атипичная резекция правой почки с опухолью. Во время операции, после мобилизации почки, была обнаружена опухоль размером до 4 см, расположенная в воротах почки. Опухоль отделена тупым путем от лоханки, зажим «бульдог» наложен на две почечные артерии. Резекция произведена в пределах здоровых тканей. Рана почки обработана биполярным коагулятором. Дно резекции тамponировано гемостатической ватой «Серджисел».

Таким образом, возможность полипозиционной оценки с различного ракурса, с применением режима прозрачности и полупрозрачности паренхимы, а также применение режима виртуального удаления опухоли позволили сделать заключение в пользу ОСО, что казалось слабо выполнимым, если ориентироваться только на данные УЗИ и МСКТ почек с контрастированием.

шкалы R.E.N.A.L. (размер опухоли, близость к собирательной системе и ее расположение) были получены статистически значимые лучшие показатели при использовании моделирования. К тому же повысился коэффициент согласованности в оценке параметров опухоли: с 0,28 при оценке КТ-снимков до 0,72 при оценке 3D-моделей.

Ранее некоторые эксперты уже отмечали, что в настоящем виде возможностей R.E.N.A.L. недостаточно для полного понимания анатомических особенностей опухоли — стандартные поперечные мультипланарные изображения не позволяют в полной мере оценить экзо- и эндофитный рост опухоли, а также ее близость к чашечно-лоханочной системе. Специалисты НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека предлагают модифицировать существующие критерии шкалы, а именно: дополнить критерий А разделением почки не только по горизонтали, но и по вертикали на три равные части — медиальную, центральную и латеральную.

Это, считают эксперты, позволит четко описать расположение опухоли в том или ином сегменте, определяя показания к конкретному виду резекции. КМ может улучшить оценку таких параметров, как R (размер опухоли), E (эндофитное расположение) и N (близость к собирательной системе почки). Оценка размера опухоли (параметр R) не всегда проводится достаточно точно по данным стандартной КТ, поскольку опухоль очень редко имеет правильную шаровидную форму.

К тому же, специалисты считают, что наиболее полное представление о резектабельности опухоли дает не ее наибольший размер, а объем, который можно достоверно оценить, используя только КМ.

— Более того, возможно распространение опухоли по внутривенным венозным сосудам внутри опухолевого узла, — обращает внимание проф. Ю.Г. Аляев. — Органосохраняющее пособие в такой ситуации чревато оставлением опухолевых масс в пересеченных сосудах. Именно использование КМ гарантирует выявление интравенального опухолевого тромбоза.

Сами же авторы шкалы R.E.N.A.L. считают, что чрезмерная детализация шкалы уменьшает простоту ее использования, что определяет возможность ее широкого применения.

Селективная деваскуляризация

Пациентка Д., 46 лет, поступила в клинику урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с диагнозом: опухоль правой почки T1aN0M0. Проконсультирована в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализирована для оперативного лечения.

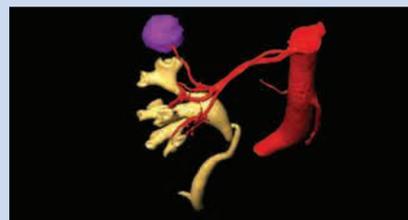


Рис. 6. КМ, правая почка (вид спереди и сверху) — режим виртуального удаления паренхимы почки. Видна верхняя сегментарная артерия, питающая опухоль почки.

3D не для рутинной практики

Построение 3D-модели происходит примерно в течение суток, в сложных ситуациях процесс может занять 2–3 рабочих дня. Как отмечают специалисты, моделирование позволяет оценить объем паренхимы. Интересно, что, по мнению С. Tobert (The Journal of Urology, 2014), интраоперационно оцененный хирургом объем паренхимы не отличался существенно от объема, вычисленного методами визуализации, в том числе 3D-моделированием, требующим больше времени.

Тем не менее в отдельных ситуациях затраты на 3D-моделирование просто необходимы, уверены специалисты НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека и клиники им. Р.М. Фронштейна.

— Метод показан в сложных случаях, когда техническое исполнение операции ставится под сомнение, — говорит проф. П.В. Глыбочко. — Например, при распространенном опухолевом процессе, когда «стираются» обычные анатомические ориентиры между соседними анатомическими областями, в случаях опухоли единственной почки или при двухстороннем раке почек, когда каждый сохранный участок паренхимы почки(ек) имеет значение в будущем для поддержания гомеостаза в целом. В таких ситуациях операция накладывает на хирурга двойную ответственность в связи с имеющимся риском перевода пациента в ренопривное состояние.

При выполнении операции компьютер располагается в непосредственной близости от операционного стола, что позволяет в любой момент согласовать свои действия с данными исследования.

В других случаях по данным УЗИ и КТ почек с контрастным усилением создается впечатление о малой реальности выполнения резекции при центральном расположении опухолевого узла. Однако имеются наблюдения, когда данные моделирования позволили сформировать иную точку зрения и выполнить резекцию почки с опухолью.

Исследователи обращают внимание, что МСКТ не позволяет оценить соотношение опухоли с сосудами 2-го, 3-го и 4-го порядков.

— Например, на первый взгляд опухоль может кровоснабжаться сосудами из нижнесегментарной артерии, однако в режиме полупрозрачности

При КМ, благодаря режимам послойной тканевой прозрачности и виртуального удаления паренхимы, установлено, что зону паренхимы почки с опухолью, расположенной по задней поверхности верхнего сегмента, кровоснабжает крупная верхняя сегментарная ветка почечной артерии, которая отходит от основной почечной артерии преимущественно экстраартериально.

Сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. — 7, соответствует среднему уровню сложности предстоящей резекции почки.

Пациентке выполнена резекция правой почки без перекрытия магистрального почечного кровотока. Используя информацию, полученную при КМ, интраоперационно удалось выделить верхнюю сегментарную ветвь основного ствола почечной артерии и наложить на нее сосудистый зажим, выполнив при этом селективную деваскуляризацию зоны паренхимы почки с опухолью. Отмечалась зональная ишемия почечной ткани с опухолью. После резекции почки с опухолью на дне плоскости резекции была обнаружена культя крупной ветки сегментарной артерии, на которую на момент резекции дополнительно был наложен сосудистый зажим. В дальнейшем с целью надежности гемостаза наложена лигатура на культю артерии в ране почки. Рана почки ушита узловым разнонаправленным швом.



2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015

Публикации о возможности дооперационного планирования с помощью 3D-моделирования (H. Endo et al., 2002; I.H. Derweesh et al., 2003). Однако эти работы не удается обнаружить в Pubmed.com

V.E. Knudsen et al. создал виртуальную модель почки с множественным опухолевым поражением. «Это первый шаг к применению виртуальной реальности в реальной хирургии», — отметили авторы публикации в Urology. В этом же году J. Fuchs применил 3D-моделирование для планирования операции у ребенка.

В Pubmed.com обнаруживаются разрозненные единичные публикации, обобщающие опыт применения 3D-моделирования при опухолях почки.

Сравнил результаты 157 операций, выполненных 13 хирургами в различных центрах, S. Toberg et al. пришли к выводу о том, что сохранность паренхимы при использовании 3D-моделирования и без одинакова, при этом оба метода оказались сравнимо эффективны в оценке почечной функции. Затратное по времени компьютерное моделирование авторы исследования рекомендуют применять для научных целей, а не в рутинной практике (AUA-2015, MP84-09).

Нефрэктомия vs резекция

Говоря о выборе между тем или иным объемом операции, следует принимать во внимание данные исследований, изучивших отдаленные функциональные результаты резекции почки в сравнении с нефрэктомией. Имеющиеся данные исследований I уровня доказательности показывают, что в группе пациентов с нормально функционирующей контрлатеральной почкой нефрэктомия, как минимум, не хуже ОСО по общей отдаленной выживаемости и частоте тяжелой почечной дисфункции. По данным исследования EORTC30904, пациентам с нормально функционирующей контрлатеральной почкой и размером раковой опухоли менее 5 см выполнялась либо резекция почки, либо нефрэктомия. Несмотря на то что у пациентов, перенесших нефрэктомию, чаще наблюдалось умеренное (<60 мл/мин/1,73 м²) и выраженное (<45 мл/мин/1,73 м²) снижение скорости клубочковой фильтрации, частота тяжелого снижения (<30 мл/мин/1,73 м²), развития почечной недостаточности (<15 мл/мин/1,73 м²) и темпы снижения функции почки не отличались от группы, в которой выполнялась ОСО.

– Выбор между ОСО или радикальной нефрэктомией заставляет полноценно взвесить все риски и преимущества каждой операции для конкретного больного, — говорит в интервью УС А. Кутиков. — Перед операцией всегда встает вопрос — превосходит ли потенциальное преимущество сохранения ткани почки повышенные риски ОСО? Однозначного ответа на все случаи не существует. Современные данные показывают, что при сложном расположении опухоли и сохранной функции противоположной почки у пациентов, которым дополнительная сложность операции может принести множество осложнений, нефрэктомия является вполне оправданным вариантом операции. Тем не менее при относительно простом расположении опухоли небольшого размера и отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний резекция почки в разных вариантах должна оставаться стандартом, тем самым страхуя пациента от возможного в будущем снижения почечной функции и развития опухоли в противоположной почке.

рачности становится видно, что от верхнесегментарной артерии отходит крупная ветвь, также питающая зону опухоли, — говорит Евгений Валерьевич Шпот, обращаясь к данным собственного опыта. — Конкретно

в этом случае интраоперационно был осуществлен временный гемостаз путем наложения сосудистого зажима на нижнесегментарную ветвь и артерию, отходящую от верхнесегментарной артерии, питающую

зону опухоли; верхний сегмент почки продолжал кровоснабжаться, резекция прошла в условиях практически сухой раны почки, — продолжает Е.В. Шпот.

Полная информация об экстра- и интратрансуретральной гемодинамике, полученная благодаря КМ с использованием режима послойной тканевой прозрачности, позволяет достоверно наложить зажим на сегментарную почечную артерию внеоргано, питающую участок паренхимы с опухолью и выполнить резекцию почки без перекрытия основного кровотока, что служит мерой профилактики постишемических осложнений органа.

– Наши хирурги используют КМ и виртуальное планирование операций преимущественно при резекциях почек по поводу опухоли, — завершает проф. Ю.Г. Аляев. — Это позволяет хирургу облегчить интраоперационную ориентировку, оценить взаимоотношение опухолевого узла с важнейшими внутривисцеральными анатомическими структурами, определиться с особенностями индивидуальной сосудистой анатомии почки, тем самым выбрать правильную лечебную тактику и снизить риск интраоперационных осложнений.

В целом, возможностям визуализации в урологии посвящено немало работ, но тем не менее компьютерное 3D-моделирование при опухолях почки пока распространено незначительно:

– Оно достаточно редко используется в повседневной практике урологических клиник США, — рассказывает УС Александр Кутиков из Fox Chase Cancer Center (Филадельфия, США). — Считается, что в этом нет необходимости, так как опытные хирурги могут понять анатомические взаимоотношения по стандартным мультисрезовым изображениям. К тому же, многие пациенты, нуждающиеся в 3D-моделировании, имеют значительное снижение функции почек, что для них ограничивает проведение КТ-исследования с большими дозами йод-содержащих контрастных препаратов, необходимых для построения качественных артериограмм при КМ.

Специалисты отмечают, что наиболее важно применение КМ при планировании высокотехнологичных сложных операций, например лапароскопических резекций почки. По словам экспертов, именно моделирование позволяет точно спланировать и выполнить операцию с наименьшим количеством осложнений.

– Мы используем результаты КМ в обучении студентов, это позволяет достаточно наглядно и правдоподобно доводить информацию об имеющемся патологическом процессе в почке и мочевых путях, — отмечает проф. Ю.Г. Аляев. — Также считаем необходимым рекомендовать широко использовать метод молодым специалистам, которые только начинают свою хирургическую деятельность. **УС**

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

ЗА РУБЕЖОМ

для работников здравоохранения

www.mctoday.ru



■ ИНДИВИДУАЛЬНО РАЗРАБОТАННЫЕ КУРСЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ – ОТ СЕСТЕР И ВРАЧЕЙ ДО РУКОВОДИТЕЛЕЙ КЛИНИК И СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКОНОМИКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

■ КУРСЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВЕДУЩИМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ
■ УЧАСТИЕ В ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИК

■ СТАЖИРОВКИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ЗАЯВКУ НА ОБУЧЕНИЕ МОЖНО ОФОРМИТЬ по телефону: +7 495 419 02 99, по e-mail: info@protiv-raka.ru

Ключевые роли принадлежат интраоперационным методам визуализации



Дмитрий Владиславович Перлин
Д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФПК ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»

Все методы предоперационной визуализации и планирования существенно облегчают работу хирурга и в ряде случаев могут позволить избежать ошибки. Однако ключевые роли принадлежат интраоперационным методам визуализации и протекции функции почки.

Мы живем и работаем в трехмерном пространстве, и компьютерное 3D-моделирование повторяет и упрощает процесс представления взаимоотношений опухоли и окружающих структур в виде объемной картинки на основании двухмерных изображений. Компьютер делает то же самое, что и воображение хирурга, но, возможно, быстрее.

Основной целью моделирования должна быть выработка плана оперативного действия. И здесь самое главное — это правильно использовать информацию. Прежде всего, при использовании компьютерного моделирования (KM) важно получить информацию о том, как проходят кровеносные сосуды.

Эту информацию нужно использовать для повышения онкологической безопасности операции, уменьшения кровопотери и предотвращения существенного снижения функции почки. Возможность выбора диагностических методов есть у очень небольшого числа клиник. Можно, например, выполнить перед операцией селективную эмболизацию сосуда, питающего зону опухоли. Эта опция используется в некоторых клиниках, но ввиду большого количества используемого контраста неблагоприятно сказывается на функции почки, что существенно ограничивает действие данной опции, особенно если у пациента одна почка или вторая скомпрометирована каким-либо заболеванием.

Более эффективно, с моей точки зрения, — выделение во время операции питающей опухоль артерии и ее клиппирование либо временное пережатие сегментарной или субсегментарной артериальной(ых) ветви(ей) на время выполнения резекции. Это, с одной стороны, существенно уменьшает кровопотерю и обеспечивает четкую визуализацию границы опухоли, а с другой — предотвращает в значительной мере снижение почечной функции по сравнению с пережатием почечной артерии, к чему все еще прибегают в большинстве случаев.

В нашей клинике эта методика применяется при лапароскопических операциях на почке с 2011 года. Ключевой момент в данном случае — выделение нужной артериальной ветви, а для этого пока еще недостаточно иметь даже качественную 3D-реконструкцию, так как довольно легко совершить ошибку.

Поэтому мы обязательно контролируем зону кровоснабжения «подозреваемой» выделенной ветви с помощью интраоперационного доплер-картирования, используя для этой цели лапароскопический ультразвуковой датчик.

Стоит отметить, что первоначальное предположение в отношении кровоснабжающей зоны опухоли ветви далеко не всегда подтверждается. Тогда мы выделяем и проверяем следующую сосудистую ветвь и так далее. С моей точки зрения, ключевой момент заключается именно в этом, во всяком случае на сегодняшний день.

Предоперационное 3D-моделирование — очень наглядный и полезный метод визуализации, но он не имеет прямого отношения к лечению, в отличие от интраоперационного доплер-ультразвукового контроля при непосредственном контакте датчика с поверхностью органа, что к тому же существенно уменьшает помехи и, соответственно, ошибки.

Еще один бонус участия в операции непосредственного ультразвукового контроля — его незаменимость при полностью внутривисцеральной локализации опухоли, в особенности при ее центральном расположении. Это позволяет нам делать абсолютное большинство таких операций эндоскопически.

Если говорить о давнем споре о размере «необходимого» отступа от края опухоли,

то в эру широкого применения эндоскопических операций (в частности, в нашей клинике их доля составляет около 85%) при отличной визуализации опухоли, благодаря 15–16-кратному увеличению и высокому разрешению эндоскопического оборудования, нет необходимости в отступлении от опухоли на 3–5–10 мм, как считалось традиционно.

Мой аргумент — за последние пять лет мы лишь однажды получили положительный хирургический край резекции и практически не наблюдали местных рецидивов опухоли после резекции. В большинстве случаев мы стараемся выполнять энуклеацию опухоли, что позволяет наиболее четко (с учетом большого увеличения) определять ее границы опять же непосредственно при выполнении операции.

Я считаю, что все методы предоперационной визуализации и планирования, включая 3D-моделирование, безусловно, существенно облегчают работу хирурга и в ряде случаев могут позволить избежать ошибки.

Однако ключевые роли в получении результата принадлежат интраоперационным методам визуализации с помощью эндоскопического оборудования с высокой разрешающей способностью и дополнительному контролю доплер-ультразвукового исследования. Помимо повышения онкологической безопасности это позволяет добиться максимальной протекции функции почки посредством минимизации локальной ишемии.

Клинический случай

Пациентка Н., 44 года, при обследовании, по данным УЗИ, выявлено объемное образование правой почки. При мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием подтверждено наличие интрапаренхиматозного опухолевого образования размером 29×26×21 мм, расположенного по передней поверхности



Рис. 1. Стандартная мультиспиральная томография, подтверждено наличие интрапаренхиматозного опухолевого образования

правой почки. По результатам нефросцинтиграфии выделительная функция правой почки — 47%, левой почки — 53%. Данных о наличии отдаленных метастазов нет.

10.10.2013 г. выполнена лапароскопическая резекция правой почки, в ходе оперативного вмешательства выделены сегментарные ветви почечной артерии. Интрапаренхиматозная опухоль дополнительно полностью визуализирована при помощи интраоперационного ультразвукового исследования лапароскопическим датчиком. Сегментарная артерия, предположительно кровоснабжающая зону опухоли, пережата при помощи сосудистого зажима типа «бульдог». Отсутствие кровотока в опухоли подтверждено доплер-картированием. Паренхима над опухолью рассечена холодными ножницами, опухоль энуклеирована. Гемостаз достигнут с помощью биполярной коагуляции и наложения отдельного шва на крупный венозный сосуд. Артериальный кровоток в сегменте восстановлен. Крово-



Рис. 2. Выделение интрапаренхиматозной опухоли с помощью лапароскопического ультразвукового датчика

снабжение остальной части паренхимы было сохранено в течение всех манипуляций.

Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный почечно-клеточный рак с инвазией в капсулу. Край резекции без признаков злокачественного роста. Клинический



Рис. 3. Энуклеация интрапаренхиматозной опухоли

диагноз: рак правой почки T1aN0M0. В настоящее время данных за наличие локального рецидива и отдаленного метастазирования нет. По данным нефросцинтиграфии, через 6 мес после операции функция правой почки составила 44%, левой почки — 56%.

Мероприятия Российского общества онкоурологов в 2016 г.

ВИД МЕРОПРИЯТИЯ	НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
Конгресс	XI Конгресс Российского общества онкоурологов	5–7 ОКТЯБРЯ	г. Москва, пр-т Мира 150, ГК «Космос»
Конференция	Конференция в Южном федеральном округе	22 АПРЕЛЯ	г. Ростов-на-Дону
Конференция	Конференция в Сибирском федеральном округе	2 ДЕКАБРЯ	г. Омск

Более подробная информация о мероприятиях, а также условиях регистрации на сайтах www.roou.ru и www.abvexpo.ru.

РООУ: хорошее начало!



Михаил Иванович Давыдов

Академик РАН, профессор, Президент Ассоциации онкологов России, директор ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России



Дмитрий Юрьевич Пушкар

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, главный внештатный уролог Минздрава России



Маурицио Браузи/ Maurizio Brausi

Профессор, зав. кафедрой урологии Герiatricкого медицинского университета, председатель Европейского общества онкоурологов (ESOU), председатель группы по лечению рака мочевого пузыря Итальянского общества урологов (SIU) (Италия)



Ричард Гринберг/ Richard Greenberg

Профессор, заведующий кафедрой онкоурологии Онкологического центра Фокс Чейз (США)

Первая конференция РООУ была похожа на биржевую торговлю научными результатами. Так о своем опыте общения с РООУ рассказали УС зарубежные коллеги. Что изменилось за десять лет и в каком направлении должно развиваться общество?

— РООУ — это одно из обществ, которое пошло по правильному пути, — говорит УС Дмитрий Юрьевич Пушкар. — Вы спрашиваете, что было бы, если бы не было РООУ... Такого быть не могло — оно бы все равно появилось! В РООУ была потребность всего научного и медицинского сообщества. Такая же, как когда-то в автомобиле... Как и без авто, без РООУ мы жили бы в другой эпохе.

Надо сказать, что первую конференцию «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний» организовали в 1994 году Олег Борисович Карякин и Борис Павлович Матвеев, задолго до появления профессиональной ассоциации онкоурологов. В организации следующей конференции (1996 год) уже принял участие Игорь Георгиевич Русаков. Так объединились усилия трех крупных онкоурологических отделений страны.

— Да, общие урологи занимаются хирургией онкоурологических заболеваний, — говорит Михаил Иванович Давыдов. — Однако лечение местно-распространенных и метастатических форм, как и герминогенных опухолей — это прерогатива онкоурологов,

которые сочетают «большую хирургию» с лучевой, иммуно- и химиотерапией.

Однако идея встретила сопротивление со стороны урологического сообщества.

— Академик Николай Алексеевич Лопаткин, возглавлявший тогда Российское общество урологов, был против, — вспоминает академик М.И. Давыдов. — Мы с ним даже немножко «пободались» по этому поводу, так как я всегда поддерживал РООУ. Но потом, спустя несколько лет он увидел результат и признал необходимость создания сообщества онкоурологов.

В 2005 году развитием профессиональной ассоциации занялись Всеволод Борисович Матвеев и Борис Яковлевич Алексеев.

Неслучайные гости

На ежегодные конгрессы РООУ приезжают зарубежные коллеги — опинион-лидеры EAU и AUA. Они — не случайные гости.

— В 2000 году я приехал ко Льву Вадимовичу Демидову, директору московского офиса Европейской Школы Онкологии (ESO) — тогда было запланировано несколько демонстрационных операций в ГКБ № 7, — рассказывает УС Ричард Гринберг. — В клинике не было оборудования, поэтому нас должна была поддержать компания Олимпас. Но они неожиданно исчезли.

Три дня в Москве делать просто нечего... Поэтому решено посетить РОНЦ.

— Это был понедельник, шел прием пациентов, и Михаил Иванович Давыдов тут же предложил ознакомиться с клиническими случаями в урологическом отделении, — продолжает Ричард Гринберг. — Так я познакомился с Борисом Павловичем и Всеволодом Борисовичем Матвеевыми.

Здесь Гринберг понял, что с этими коллегами он точно будет разговаривать на одном языке.

— Борис Павлович показал удаление тромба поллой вены, и я подумал, что если бы я находился в таких условиях, учитывая доступность оборудования, перевязочных и шовных материалов, то я бы сделал так же... И на тот момент, предложенные решения были лучшими, я не мог возразить и тем более винить в чем-то... Все, что я увидел, было чрезвычайно сложно, но выполнено блестяще!

А в конце дня Гринберга спросили: «Вы можете показать нам, как проводить нервосберегающую открытую простатэктомию?»

— Я реально не понимал, на что я согласился, но я сказал «хорошо», — вспоминает доктор Гринберг, называя эту операцию стрессовой. — Даже одежда была непривычной, а сделав разрез, я обнаружил, что отсутствует необходимый шовный материал.

Уже на следующий день Гринберг ассистировал М.И. Давыдову.

— Они по-другому немножко работают, — поясняет М.И. Давыдов. — Мы более агрессивны как хирурги. И, должен сказать, что наши специалисты, как минимум те, кто работает в РОНЦ, имеют не только урологическую подготовку, но и большую хирургическую. Сегодня они могут выполнять сосудистые операции и объемные вмешательства при поражении соседних органов.

Как на бирже

На следующий год Ричард Гринберг вернулся в Москву с лекциями — был

организован альянс Fox Chase Cancer Center и РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

— Первый раз я попал в Москву на, как мне сказали, «небольшую встречу по онкоурологии» — попросили рассказать о формировании неопциста у женщин, — вспоминает Маурицио Браузи об одной из ранних конференций РООУ. — Но когда я вошел в зал, то понял, что на «небольшую встречу» приехало, как минимум, 1000 человек — я был ошеломлен.

Сейчас регулярно ежегодные конгрессы посещают около 1300 человек. А изначально «единомышленников» было немного — всего человек 300, которые приезжали на конгресс в Обнинск.

— Я вижу эти конференции регулярно, и я ощущаю развитие общества, — говорит Ричард Гринберг. — Честно скажу, сначала 2–3 конференции, мягко говоря, были не очень высокого качества. Я видел, как докладчики борются друг с другом и как на бирже торгуются научными результатами — если одни заявляли о 95% успешных случаев лечения, то тут же второй докладчик говорил, что в их клинике успешных случаев 97%. А я понимал, что такого быть не может, потому что во всем мире блестящим считается успех, например, в 50%. Всего через 2–3 года я увидел, что ваши результаты соответствуют общемировым тенденциям.

— Я помню всего несколько имен молодых урологов — Всеволод Матвеев, Дмитрий Перлин и Александр Зырянов, — вспоминает Ричард Гринберг. — Это были ребята, которые представляли такие доклады, к которым я привык здесь, в США. После я стал говорить своим коллегам, что с РООУ можно работать над общими проектами.

Хорошее начало

Было ли что-то, чему зарубежные коллеги научились в России?

— Если честно, то нет, — отвечает Ричард Гринберг. — Но я был поражен объемом клинических ситуаций, которые вы делали лапароскопически, не имея робота, работать на котором гораздо проще.

— Я могу сказать, что я чему-то научился в России, — говорит Маурицио Браузи. — Так я был поражен теми знаниями и опытом, которые имеют российские онкоурологи в лечении рака яичек. Мы, признаюсь, не видим такого количества столь сложных случаев и не уверен, что с такой же виртуозностью смогли бы справиться с аналогичными ситуациями. Я запомнил Марию Игоревну Волкову, она меня поразила и знаниями, и опытом.

Единогласно и Ричард Гринберг, и Маурицио Браузи отмечают высокий уровень хирургического мастерства и признают, что в хирургии российские онкоурологи — сильнейшие соперники. И, как отмечает академик М.И. Давыдов, в крупных отечественных центрах один специалист владеет достаточными навыками и знаниями, чтобы выполнить сложную операцию самостоятельно, не привлекая узких специалистов.

— Однако немногие работают в мультидисциплинарных командах, хотя именно это мы сейчас популяризуем в Европе, — говорит Маурицио Браузи.

В недостаточности связей с другими специалистами, считает Ричард Гринберг,

часто кроются ошибочные научные результаты.

— Это — не важно, важен пациент! И, как мы говорим, надо объединять усилия для общего успеха, — завершает Ричард Гринберг. — Я поздравляю РООУ с хорошим началом, потому что 10 лет — это, действительно, всего лишь начало. Мне бы хотелось, чтобы РООУ продолжало развиваться и спустя 100 лет.

— Сейчас я хочу пожелать РООУ новых успехов и больше «молодой крови» — талантливых, активных и англоговорящих урологов, — говорит Маурицио Браузи, поздравляя РООУ с юбилеем. — Мы всегда рады участию российских урологов в конгрессах EAU и готовы приветствовать новых молодых специалистов.

От главного уролога

— Я не могу выделить какое-то одно достижение РООУ, я считаю, что самое большое достижение общества — это их ежедневная и постоянная работа, — говорит Д.Ю. Пушкар. — Регулярная, а не хаотичная.

РООУ выпускает журнал, среди членов РООУ распространяется газета «Урология сегодня», опубликованы номограммы и краткий справочник уролога — два издания уже вышло, третий готовится к выпуску. На конгрессе РООУ организована Секция молодых онкоурологов, также постоянно при поддержке РООУ ученые получают гранты.

— РООУ имеет огромное влияние на становление онкоурологии, которая по настоящее время бурно развивается, — уверен Михаил Иванович Давыдов. — Я рад, что лидер и идейный мотор РООУ — мой ученик Всеволод Борисович Матвеев. Я, по мере способностей, его поддерживаю и помогаю РООУ. Оно занимает огромную нишу: занимается образованием и научной деятельностью, проводит конгрессы и мастер-классы высочайшего уровня, готовит кадры для онкоурологии — по сути, решает государственные задачи. Я желаю коллегам не останавливаться на достигнутом, совершенствовать технологии, привлекая коллег из смежных специальностей, накапливать опыт — не только узкопрофильный, а в том числе и тот, который есть в абдоминальной хирургии, и внедрять это в разделы онкоурологии.

После выхода русскоязычной версии клинических рекомендаций EAU (в 2009 году — по онкоурологии, а в 2011 году — по всей урологии) количество членов РООУ увеличилось до 3000 человек. В дальнейшем расширенная база данных РООУ была использована в работе РОУ.

Работа РООУ видна не только по количеству подписчиков и участников конгрессов, но и по пациентам, которые поступают в федеральные центры из регионов. Сейчас уже многие региональные клиники стали справляться с такими задачами, которые всего 10 лет назад они доверяли только федеральным клиникам.

— Много сделано, и сейчас настало время научных проектов! Пожалуй, именно успехов в такой работе я и хочу пожелать коллегам и всем членам РООУ, — говорит Д.Ю. Пушкар. — Я всегда поддерживал, и буду поддерживать РООУ и надеюсь, что когда-нибудь, как и в других странах, онкоурологи станут частью одой урологической ассоциации — РООУ объединится с РОУ. **УС**

Болезненные вопросы антибактериальной терапии



Роман Сергеевич Козлов

Д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России



Сергей Борисович Петров

Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Полирезистентность уропатогенов — наиболее сложная проблема современной антибактериальной (АБ) терапии. О методах профилактики распространения полирезистентности и новых данных журналист УС беседовала с главным внештатным специалистом Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Р.С. Козловым и главным научным сотрудником ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» С.Б. Петровым.

В Российской Федерации проблема резистентности к антимикробным препаратам приблизилась к критическому уровню, особенно среди возбудителей внутрибольничных инфекций. Число нозокомиальных инфекций в нашей стране оценивается приблизительно в 2,5 млн случаев в год. Доля экстремально резистентных бактериальных инфекций, вызванных микроорганизмами, сохраняющими чувствительность только к антибиотикам одной или двух групп резерва, составляет более 28% (или более 700 тыс. случаев в год), а на долю панрезистентных инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми ко всем известным классам антибиотиков, приходится почти 0,8% (или 20 тыс. случаев в год).

— Развитие нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями, часто нивелирует результаты высокотехнологичных, дорогостоящих и жизненно важных вмешательств, — отмечает Р.С. Козлов.

Конечно, эти данные объединяют все инфекционные заболевания. Однако наиболее распространенными в амбулаторной практике остаются инфекции мочевых путей (ИМП).

В США на долю ИМП приходится 7 млн визитов ко врачу в год, из них около 2 млн по поводу цистита. По расчетным данным, распространенность острого цистита в России составляет 26–36 млн случаев в год. С одной стороны, остается доминирующей роль грамотрицательных микроорганизмов, с другой — становится более разнообразной структура возбудителей за счет снижения массовой доли *E. coli* и увеличения других представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

На сегодняшний день основная проблема в лечении больных — это полирезистентность, или множественная лекарственная устойчивость.

— Полирезистентные штаммы выявляются при всех ИМП. Но, в первую очередь,

проблема характерна для больных, которые длительное время имеют дренажи и нефростомы; часто госпитализируются по поводу ИМП, а также для пациентов с рецидивирующими инфекционными камнями почек, — отмечает С.Б. Петров.

В тех регионах, где широко применяются антибиотики, полирезистентность возникает путем нескольких повторяющихся циклов переноса генов и отбора устойчивых микроорганизмов. Устойчивость может возникать в результате мутации одного гена или генного комплекса. Так, устойчивость грамотрицательных бактерий к бета-лактамам антибиотикам и фторхинолонам связана с появлением мутации, вызывающей избирательное снижение проницаемости наружной мембраны.

— Существует такая проблема, как контаминационный способ передачи полирезистентности, — продолжает С.Б. Петров. — В определенной степени мы не соблюдаем правила асептики и антисептики, тем самым увеличивая число пациентов, имеющих полирезистентную флору.

Другой болезненный вопрос — это чрезвычайно частое использование эмпирического лечения ИМП в условиях стационара.

— Если говорить о стационаре, то мы исследовали чувствительность уропатогенов у пациентов с осложненными ИМП, — рассказывает С.Б. Петров — Оказалось, что чувствительность к фторхинолонам составляет всего 56%, к цефалоспорином 3-го поколения — 50%, к цефалоспорином 4-го поколения резистентны 46% уропатогенов, а 16% возбудителей относились к продуцентам бета-лактамаз расширенного спектра. Если коротко, то в стационаре эмпирическая терапия эффективна только у каждого второго больного. Пока высокая чувствительность отмечается к фосфомицину (96%) и к карбапенемам (100%). Но если в стационарах сохранится необдуманное назначение таких антибиотиков резерва, как карбапенемы, то мы можем получить ситуацию, схожую с фторхинолонами и цефалоспорином... В то же время, в стационаре нередко приходится сталкиваться с пациентами, которые уже приобрели полирезистентность, имея длительную историю амбулаторной АБ терапии. Получается, что эмпирическое назначение терапии ИМП рано или поздно приведет к тому, что через какое-то время лечить пациентов с осложненными инфекциями просто будет нечем.

— Болезненным вопросом амбулаторного применения АБ препаратов при ИМП остается отсутствие строгого следования Российским национальным рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, — говорит Р.С. Козлов. — Если речь идет об остром цистите без предшествующего применения антибиотиков, то прежде всего необходимо использовать фосфомицин и некоторые нитрофураны.

— Действительно, основная стратегия сдерживания АБ резистентности при эмпирическом назначении терапии — это следование рекомендациям. Если на амбулаторном этапе врачи начнут широко применять фторхинолоны и цефалоспорины, к чему нас подталкивают некоторые фирмы, то мы получим очень печальную картину в отношении даже неосложненных ИМП, — говорит С.Б. Петров.

Как единогласно отмечают эксперты, вывод на рынок нового антибиотика — чрезвычай-

но длительный и дорогостоящий процесс. Поэтому в настоящее время помимо контроля над рациональным использованием АБ препаратов разворачиваются исследования по возможности применения «старых» антибиотиков для лечения ИМП, вызванных полирезистентными уропатогенами.

Как отметили в новой работе Asfia Sultan et al. (Urology Annals, 2015), потенциальный интерес в отношении резистентных уропатогенов представляет фосфомицин. В этом исследовании было изучено около 2 тыс. образцов мочи, из них 99% полирезистентных изолятов были чувствительны к фосфомицину. И хотя увеличение использования любого АБ препарата приводит к нарастанию резистентности к нему, в отношении фосфомицина подобные риски минимизированы, отмечают авторы работы. «Резистентность к фосфомицину приобретает за счет хромосомных мутаций, которые распространяются гораздо сложнее, чем другие механизмы формирования устойчивости к АБ препаратам», — пишут авторы.

В другом новом исследовании ученые в очередной раз подтвердили, что продуценты бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) чувствительны к фосфомицину. Seok Chung et al. проанализировали почти 30 тыс. результатов посева мочи, полученных с января 2008 по декабрь 2013 года в Chonnam National Hwasun Hospital, Корея (Abstract MP20–11, AUA 2015). В целом было выделено 869 штаммов БЛРС-продуцентов. Из них ученые определяли АБ чувствительность основных возбудите-

лей ИМП — *E. coli* и *Klebsiella*. Среди выделенных изолятов 87,7% были чувствительны к фосфомицину. Наиболее высокая чувствительность была характерна для *E. coli* — 94,9%; для *Klebsiella* этот показатель составил 61,7%.

БЛРС-позитивные изоляты от урологических и неврологических пациентов показали одинаковый профиль чувствительности к антибиотикам. Правда, госпитальные штаммы (*hospital-acquired*) имели чрезвычайно сниженную чувствительность ко всем антибиотикам. «Фосфомицин может быть альтернативной терапевтической опцией при ИМП, вызванных БЛРС-продуцирующими *E. coli*», — заключают авторы, обращая внимание на то, что чувствительность к нему снижается, если инфекция была приобретена в госпитале.

Завершая обсуждение, эксперты отмечают, что только серьезное отношение специалистов к проблеме и следование рекомендациям позволят если не изменить ситуацию, то, по меньшей мере, контролировать ее.

— Я также считаю, что даже при неосложненных ИМП подход должен быть комплексным. Наряду с антибиотиком пациенту должны быть рекомендованы физиопроцедуры, обильное питье, симптоматическая терапия для снижения болевых ощущений, препараты на основе клюквы и прочее, — говорит С.Б. Петров. — Именно комплексный подход позволяет повысить эффективность терапии и предупредить развитие сложных клинических ситуаций. [УС](#)

МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИН ТРОМЕТАМОЛ



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ
терапии инфекций нижних мочевых путей
в условиях снижения чувствительности к применяемым группам антибактериальных препаратов и росту БЛРС

Рекомендован:
Российскими экспертами
Экспертами EAU
Экспертами IDSA (USA)

- ▶ Сохраняет высокую эффективность против основных возбудителей*
- ▶ Чувствителен к *E. coli*, продуцирующей БЛРС*
- ▶ Не способствует росту резистентности бактерий*
- ▶ Не провоцирует рост БЛРС в отличие от цефалоспоринов*



000 «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7
Тел.: (495) 933-38-30/32, факс: (495) 933-38-31



Ни пациент, ни врач не сомневаются в РНІ



**Дэвид Кроуфорд/
David Crawford**

Профессор,
университет
Колорадо
(University of Colorado)



**Стаси Лоеб/
Stacy Loeb**

Профессор,
университет
Нью-Йорка
(NYU; New York
University)

Индекс здоровья простаты (prostate health index, РНІ) позволяет оценить риск наличия рака предстательной железы (РПЖ), прогрессию при выборе тактики активного наблюдения и возможность развития биохимического рецидива (БР) после простатэктомии. Клиническая чувствительность и специфичность РНІ не зависят от возраста и объема простаты. Согласно новым данным Индекс не утрачивает свою предикативную ценность, даже если пациенты принимают ингибиторы 5-альфа редуктазы (5-АР). О клинической значимости РНІ и новых данных журналист УС беседовала с мировыми экспертами.

РНІ в три раза более специфичен при выявлении РПЖ, чем простатический специфический антиген (ПСА) (W.J. Catalona, 2011). Преимущество РНІ перед ПСА и расчетом доли его свободной фракции в том, что РНІ учитывает концентрацию [-2]проПСА — изоформы, накапливающейся в клетках РПЖ и определяемой в сыворотке крови.

Отличительная биохимическая характеристика [-2]проПСА состоит в высокой стабильности

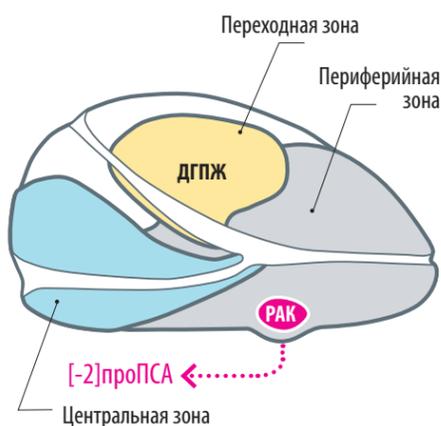


Рис. 1. [-2]проПСА синтезируется в зоне злокачественного образования

соединения, его раковой специфичности и прямой корреляции со степенью злокачественности РПЖ. Эти особенности делают его более ценным диагностическим маркером по сравнению с ПСА, который дает ложноположительные результаты из-за неспецифичности (повышается при воспалении или доброкачественной гиперплазии предстательной железы) и ложноотрицательные вследствие того, что некоторые агрессивные формы РПЖ не синтезируют значительного количества общего ПСА.

— К настоящему времени во всех исследованиях показана связь РНІ с высокой агрессивностью РПЖ, — рассказывает в интервью Стаси Лоеб.

— Более того, РНІ позволяет оценить риск прогрессии при выборе тактики активного наблюдения (Tosonian et al., 2012; H. Hirama et al., 2014).

Также РНІ достоверно связан с риском развития метастатической болезни у пациентов с БР после простатэктомии (A. Sottile et al., 2012). Однако проблемным оставался вопрос диагностической ценности Индекса у пациентов, принимающих ингибиторы 5-АР.

— В этом году у нас появилась ясность, теперь мы знаем, что РНІ может быть использован даже на фоне лечения данными препаратами, — говорит Стаси Лоеб.

E.D. Crawford et al. показали, что РНІ имеет предикативную ценность, даже если пациенты принимают ингибиторы 5-АР, их работа была отмечена Американской ассоциацией урологов (American Urological Association, AUA) как лучшее исследование (Abstract MP6-06).

Всего было отобрано 47 пациентов с отрицательным результатом трансректальной биопсии или выявленным РПЖ низкого риска. Перед проведением биопсии все пациенты принимали ингибиторы 5-АР. У каждого мужчины определяли уровень общего ПСА, долю свободного ПСА и РНІ — эти показатели в среднем составили 7,4 нг/мл, 6,32%, и 37.

Ученые сравнивали данные трансректальной и трансперинеальной биопсии — при изменении результатов по шкале Глисона ≥ 1 пересматривалась злокачественность заболевания, пациентов распределяли в группу «upgraded». При изменении данных о распространенности патологического процесса (обнаружение билатерального РПЖ при повторной биопсии или увеличение количества положительных столбиков до ≥ 3) исследователи пересматривали стадию заболевания, включая пациентов в группу «upstaged». Из 47 пациентов 15 были включены в группу «upgraded», у этих больных РНІ увеличился в среднем с 28,21 до 46,32 ($p = 0,0029$). Более того, 25 пациентов были распределены в группу «upstaged», что также сопровождалось повышением РНІ (с 24,54 до 45,33; $p = 0,0001$).

— Индекс точно выделяет пациентов с РПЖ высокого риска, несмотря на то что они принимают ингибиторы 5-АР, — отметили в интервью УС авторы работы.

Единственным ограничением объективности данного исследования остается относительно небольшая выборка пациентов. Однако, как отметили ученые в интервью УС, они намерены продолжить работу с более обширной когортой пациентов.

Новые данные

В следующем докладе, представленном на конгрессе AUA, E.D. Crawford et al. показали высокий уровень корреляции РНІ у пациентов с клинически значимой формой РПЖ (46 vs 31, $p = 0,02$) и степенью злокачественности новообразования (41,8 vs 26,6; $p = 0,0016$). Медиана РНІ также отличалась в том случае, если сумма баллов по шкале Глисона была ≥ 7 или < 7 (52,7 vs 39,7; $p = 0,04$). Приводя данные этого исследования, ученые обратили внимание на то, что специфичность РНІ превосходит таковую при определении уровня общего ПСА и доли свободного ПСА (Abstract MP60-08).

Стоит отметить, что связь Индекса с высокой агрессивностью и клинической значимостью РПЖ показана во многих более ранних исследованиях.

На конгрессе AUA Claire de la Calle et al. представили данные многоцентрового

Партнерская программа Beckman Coulter: стоимость на исследование РНІ не более 3000 рублей

1. Москва и филиалы по России.

Сеть лабораторий «Группа компаний KDL».
www.kdllab.ru. Тел.: 8 (800) 700-60-40

2. Москва. «Научный Центр ЭФИС»,
www.efis.ru. Тел.: (495) 916-29-39

3. Санкт-Петербург и города СЗФО

Северо-Западный Центр доказательной медицины.
www.cdmed.ru. Тел.: (812) 600-42-00

4. Новосибирск и города СФО

«Центр лабораторной диагностики».

www.centerld.ru. Тел.: (383) 205-02-50

5. Екатеринбург. Екатеринбургский
Консультативно-диагностический Центр
(ЕКДЦ). www.ekdc.org.

Тел.: 8 (912) 223-08-45

6. Ярославль. МЦ «ДНК-клиника».

www.dnk-k.ru. Тел.: (485) 220-70-30

7. Чита. Читинская Государственная

Медицинская Академия. www.chitgma.ru.

Тел.: (3022) 21-00-74

Исследование РНІ

вы по-прежнему можете выполнить в следующих лабораториях:

1. Москва и регионы. Независимая

лаборатория ИНВИТРО www.invitro.ru
8 (800) 200-363-0, Москва (495) 363-0-363

2. Москва. ЦКБ с поликлиникой

Управления Делами Президента России
www.cchp.ru. Тел.: (495) 530-08-91

3. Центр лабораторных исследований

(Диагностический Центр) Департамента
здравоохранения г. Москвы.

Тел.: (499) 725-43-68

4. Санкт-Петербург. МЦ «Адмиралтейские Верфи».

www.verficlinic.ru. Тел.: (812) 714-80-80

За одно взятие крови при исследовании РНІ, в выписке вы получаете комбинацию самых актуальных лабораторных параметров:

- РНІ
- [-2]проПСА

- Общий ПСА (ПСА, оПСА)
- Процент свободного ПСА (%свПСА)

исследования, включившего более 950 человек (Abstract PD46-02), ранее не проходивших биопсию. При обнаружении РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 РНІ в среднем составил 74,6 и 32,2, если сумма баллов была < 7 . «При чувствительности 95% специфичность РНІ достигала 36,0% против 17,2 и 19,4% при определении общего ПСА и доли свободного ПСА, соответственно, — отмечают авторы работы. — Оптимальное пороговое значение для РНІ составило 24 и позволило избежать 41% ненужных биопсий».

— Необходимо четко выделять пациентов, которым требуется проведение биопсии, — говорит в интервью УС Стаси Лоеб, активный исследователь в области диагностики и скрининга РПЖ, обращаясь к данным этого и других исследований.

Как отмечают эксперты, гипердиагностика и «избыточное» лечение неагрессивных форм РПЖ может достигать уровня $> 50\%$, а до 30% случаев РПЖ могут быть обнаружены при уровне общего ПСА < 4 нг/мл, причем среди



**ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ (РНІ)
УНИКАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ ДЛЯ ЛУЧШЕЙ
ВЫЯВЛЯЕМОСТИ РАКА ПРОСТАТЫ**



Чтобы получить брошюру для пациентов по РНІ или методические рекомендации для врачей по применению РНІ, пришлите запрос по адресу: beckman.ru@beckman.com

**В 3 раза более специфичен, чем ПСА
Больше уверенности в выборе
решения о биопсии**

ООО «Бекмен Култер»
Тел.: +7 (495) 228-67-30
www.beckmancoulter.com

PHI и БР

Связь Индекса с риском БР показана в одном из последних исследований, опубликованных в текущем месяце. G. Lughezzani et al. анализировали PHI как предиктор раннего БР у пациентов после роботизированной радикальной простатэктомии (Urol Oncol., 2015). В одноцентровое исследование было включено 313 пациентов. Оказалось, что двухлетняя выживаемость без БР составила 97,7% у пациентов с предоперационным уровнем PHI <82 по сравнению с 69,7% у пациентов с уровнем PHI ≥82. В этом исследовании PHI оказался независимым предиктором БР.

них — до 10% случаев агрессивных форм (R. Postma, et al., 2005; F.H. Schröder et al., 2012). И, как выяснили ученые по данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), до 7% мужчин в течение 30 дней после биопсии вынуждены госпитализироваться из-за осложнений процедуры — кровотечений, инфекционных воспалений, сепсиса/бактеремии и пр.

— Идеального теста нет, но с PHI меньше шансов получить ложноположительный результат. Я бы сказала, что PHI — это улучшенная версия привычного всем ПСА, — говорит в интервью УС Стаси Лоеб. — PHI имеет чувствительность 80–95% и большую специфичность, чем общий ПСА или доля свободного ПСА, — AUC составляет 0,708, 0,516 и 0,648 соответственно. Принимая во внимание данные исследования, важно иметь в виду, что у мужчин со стабильно высоким уровнем PHI с большей вероятностью имеется РПЖ, чем у пациентов с колеблющимся баллом.

Более высокая специфичность PHI в выявлении РПЖ и корреляция со степенью злокачественности опухоли подтверждены результатами российского исследования, выполненного в клинике урологии МГСМУ им А.И. Евдокимова под руководством проф. Д.Ю. Пушкаря. Российские данные опубликованы в журнале «Урология», №1/2015, и включены во 2-е издание методических рекомендаций по клиниче-

PHI — ЭТО ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ МУЖЧИН:



скому использованию PHI (май 2015 года). На основании российских результатов можно говорить о приемлемости порогового значения PHI-25 при калибровке Hybritech или PHI-28 в случае калибровки ВОЗ.

Конкурирующие маркеры

PHI появился в практике врача не так давно. Однако, как отметили эксперты в интервью УС, его использование становится «глобальным»:

Индекс одобрен FDA в 2012 г. и уже получил одобрение регуляторных органов более чем в 50 странах. PHI рекомендован в качестве диагностического маркера в руководстве по урологии Французской ассоциации урологов. Согласно пункту 3 Мельбурнского консенсуса мировых экспертов по раннему выявлению РПЖ для лучшей стратификации риска, снижения гипердиагностики и последующего лечения клинически незначимого РПЖ рекомендуется использовать комплексный многофакторный подход, включающий в том числе PHI.

В 2014 году в гайдайнах Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) PHI и ПСА3 были отмечены в качестве тестов, которые позволяют увеличить специфичность диагностики РПЖ. Однако ученые рассматривают ПСА3 как менее «комфортную» опцию для пациентов и чаще — как исследование для принятия решения о повторной биопсии.

— В сравнении с ПСА3 PHI — менее дорогостоящий анализ, не требующий проведения пальцевого ректального исследования, что делает его более привлекательным как для пациента, так и для самого доктора, — отмечает Стаси Лоеб в обзоре, опубликованном в Nature Reviews Urology в 2015 году.

По данным последних работ, диагностическая ценность PHI превосходит ПСА3. Так, T. Seisen et al. в 2014 г. сравнили PHI и ПСА3 в качестве тестов, позволяющих предположить наличие РПЖ в общем и оценить его клиническую значимость. В исследовании приняли участие 138 мужчин. Оказалось, что при выявлении клинически значимого РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥7, при выявлении более трех позитивных столбцов или >50% опухоли в столбце) точность PHI превзошла ПСА3 (AUC составил 0,80 vs 0,55 соответственно; p = 0,03).

— Наибольшая проблема — это выявление не просто РПЖ, а заболевания, которое требует своевременной диагностики и лечения, — повторяет УС Стаси Лоеб.

Более того, ранее в программе активного наблюдения John Hopkins было показано, что

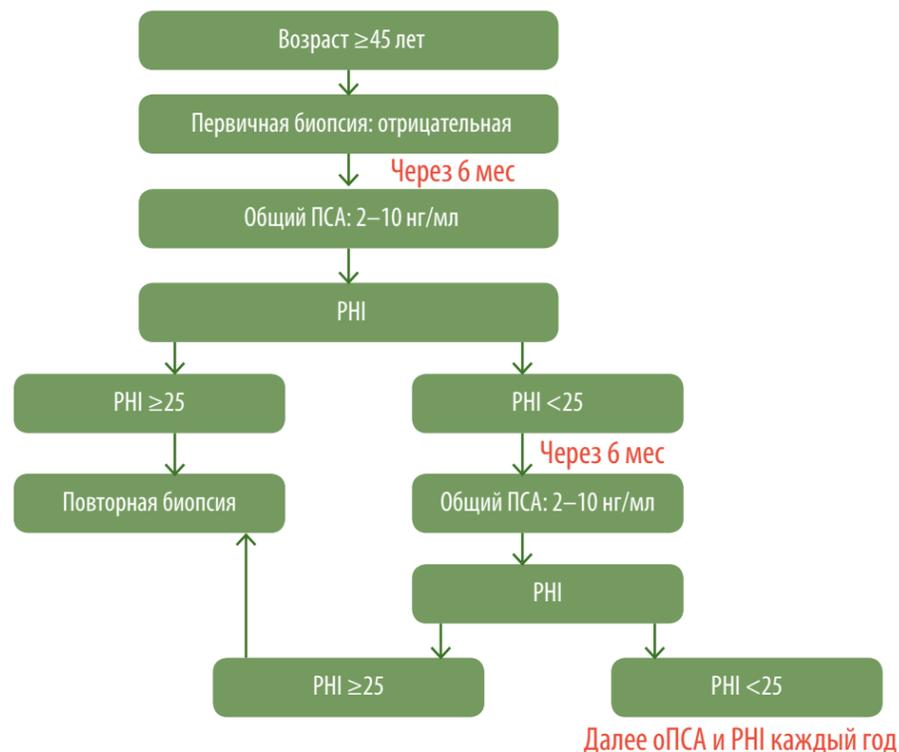


Рис. 2. Алгоритм использования PHI при повторной биопсии (калибровка Hybritech)

PHI позволяет судить о наличии патологической прогрессии при проведении наблюдательной биопсии, тогда как ПСА3 нет. Так как повторная биопсия традиционно применяется при активном наблюдении, то возможность заменить ее у ряда пациентов на менее инвазивный диагностический метод необходима и востребована как пациентами, так и специалистами, считают эксперты.

Экономическая выгода

На первый взгляд проведение исследования PHI дорого. Однако эксперты считают, что его более широкое применение даст видимые клинические и экономические результаты.

— Я могу предположить это исходя из многочисленных и подтвержденных данных о связи Индекса с агрессивностью РПЖ, риском прогрессии и риском рецидива, — говорит УС Дэвид Кроуфорд. — Все-таки гораздо проще и «выгоднее» лечить РПЖ высокого риска на ранних стадиях, при этом не предлагая пациентам излишние диагностические и терапевтические опции в том случае, если в них нет необходимости.

— Использование PHI в скрининге было показано экономически целесообразным, — отмечает Стаси Лоеб, ссылаясь на данные математических моделей.

Так, E. Heijnsdijk et al. рассчитали, что на этапе выполнения лабораторных исследований

затраты увеличиваются на 30%. Однако при этом снижается количество отрицательных биопсий на 29%, а затраты на диагностику — на 21%; эффективность суммарных затрат с учетом качества жизни увеличивается на 12% (Br. J. Cancer, 2009). Аналогичные выводы сделал M.B. Nichol et al.: при скрининговом обследовании мужской популяции общей численностью 100 тыс. человек в возрасте 50–75 лет в течение одного года было показано, что при использовании PHI в сочетании с определением общего ПСА снижение ожидаемых затрат на выявление РПЖ при пороговом значении общего ПСА 2 нг/мл составило \$ 356,647, а при значении 4 нг/мл — \$ 94,219 (Prostate Cancer Prostatic Dis., 2011).

— На мой взгляд, мы также можем говорить об экономическом преимуществе PHI перед магнитно-резонансной томографией (МРТ), — замечает Стаси Лоеб. — Учитывая стоимость МРТ, доступность исследования и влияние человеческого фактора, мне видится целесообразным сначала определение PHI, и в случае наличия риска и сомнений в необходимости биопсии — МРТ.

Завершая интервью, эксперты отметили, что PHI широко применяется в США. И единственным ограничением остается доступность данного исследования в конкретной клинике. В целом же ни пациент, ни врач не сомневаются в PHI и необходимости его использования. **УС**

Подготовила Алла Солодова



Ассоциация специалистов консервативной терапии в урологии

Дорогие друзья!

Ассоциация специалистов консервативной терапии «АСПЕКТ» в урологии имеет честь сообщить вам о том, что 16 октября 2015 года в Ялте, Республика Крым, состоится Второй Межрегиональный дискуссионный образовательный клуб (ДОК) «АСПЕКТ», посвященный теме «Различные аспекты урологии».

В рамках научной программы ДОК «АСПЕКТ» — вопросы хронической тазовой

боли, синдрома болезненного мочевого пузыря, интерстициального и хронического цистита, хронического простатита, эректильной дисфункции и новейших технологий в лечении этих состояний; различные аспекты нарушения мочеиспускания и возможности применения новейших комбинированных лекарственных препаратов для их коррекции.

Будут также представлены результаты международных и российских клинических исследований последних лет, изменивших тактику лечения больных, и многое другое.

В качестве докладчиков, которым вы можете задавать вопросы, высказывать согласие или несогласие, доказывать свое видение проблем, выступают ведущие урологи — профессора России: Любовь Александровна Сняжкова, Андрей Владимирович Зайцев, Игорь Алексеевич Корнеев, Константин Леонидович Локшин, Андрей Зиновьевич Винаров, Халид Сулейманович Ибишев,

Павел Геннадьевич Шварц и не менее известные лидеры отечественной урологии — Леонид Григорьевич Спивак, Сергей Валентинович Стойлов и Екатерина Викторовна Ларцова.

Мы приглашаем вас принять участие в Дискуссионном образовательном клубе «АСПЕКТ», который постараемся сделать интересным и полезным. Также надеемся, что несколько дней во время бархатного сезона в Ялте позволят соединить возможность получить полезную научную информацию с приятным уикендом.

Программа ДОК «АСПЕКТ» Крым-Ялта будет в ближайшие дни представлена на сайтах: **www.aspect-rou.ru** и **www.ooorou.ru**

От лица Ассоциации специалистов консервативной терапии «АСПЕКТ» в урологии, Президент ассоциации «АСПЕКТ», профессор Андрей Зиновьевич Винаров.

Контактные лица по организации мероприятия:

Александр Чамов: +7 (919) 960-98-30, abc20_09@mail.ru
Анастасия Даркова: +7 (903) 750 32 21, sales1@d-mice.ru



Пациент-ориентированный подход к лечению неосложненной инфекции мочевых путей



Константин Леонидович Локшин

Д.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением урологии Клинического госпиталя «Лапино»

Обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) не оставляют выбора — в 1-й линии эмпирической терапии при остром неосложненном цистите осталось три препарата, один из которых не зарегистрирован в России, к другому — крайне высокая резистентность возбудителей (комбинация триметроприма и сульфаметоксазола). О преимуществах и особенностях системных антибиотиков, исключенных из 1-й линии, корреспондент УС беседовал с д.м.н. К.Л. Локшиным.

ИМП: социально значимая проблема

Инфекции мочевых путей (ИМП) — наиболее распространенные инфекционные заболевания, ежегодно поражают более 150 млн человек по всему миру. В 2007 г. в США с симптомами ИМП было связано 10,5 млн посещений врачей и около 2–3 млн случаев обращений за экстренной медицинской помощью. Ежегодная социальная стоимость ИМП, включая лечение и пропущенные рабочие часы, в США составляет \$3,5 млрд (L. Ana Flores-Mireles et al., 2015). Достоверно уровень заболеваемости острым циститом (ОЦ) и другими ИМП в России неизвестен, но, учитывая численность населения России и США, можно предполагать ежегодную частоту обращений по поводу ОЦ в России в пределах 4,5–5 млн и более. Учитывая случаи самолечения, эта цифра окажется существенно выше.

— Какие проблемы терапии циститов наиболее актуальны?

— Даже 1-й эпизод потенциально склонен к рецидивированию. До 30% женщин отмечают рецидив в течение 6 мес после 1-го эпизода, а примерно у 50% происходит хотя бы один повторный эпизод в течение года после спонтанного разрешения ОЦ.

В 2010 г. Международный консультативный совет по урологическим заболеваниям (International Consultation on Urological Diseases, ICUD) совместно с EAU предложил новую классификацию урогенитальных инфекций, учитывающую факторы риска: рецидивирования, наличия экстрагенитальных заболеваний, почечной недостаточности, мочекаменной болезни. Классификация ICUD/EAU позволяет индивидуализировать диагноз, но она, к сожалению, пока не стала общеприменимой в России. Поэтому ОЦ может включать совершенно разные заболевания.

— В чем принципиальные различия острого и рецидивирующего цистита и есть ли отличия в лечении?

— Острое течение характерно как для первичного, так и для рецидивирующего

цистита. Если эпизоды цистита повторяются чаще двух раз за полгода или ≥ 3 раз за год и исключены осложняющие факторы (отсутствуют анатомические, структурные или функциональные нарушения), мы можем говорить о рецидивирующей инфекции мочевых путей (РИМП).

Существуют и различия: если в случае 1-го эпизода ОЦ достаточно антибактериальных препаратов (АБП), продолжительно создающих высокие концентрации в моче, то в случае РИМП ситуация гораздо сложнее и требует комплексного подхода. На 1-м этапе необходимы АБП, накапливающиеся в тканях органа-мишени, далее должна проводиться, в частности, иммунопрофилактика рецидивов ИМП.

— Какова тактика лечения пациенток с ОЦ, если они обратились к врачу на 3-й день заболевания и позже?

— Если выбранной женщиной АБП согласуется с рекомендациями, данными по региональной резистентности, и представлениями специалиста о лечении, а также отсутствуют осложняющие факторы, то при положительной динамике вносить коррективы нецелесообразно. Если же пациентка применяла только неантибактериальные препараты (фитопрепараты, НПВС и т.д.) или не лечилась вовсе, то целесообразно назначение системного АБП, способствующего эрадикации патогена как в просвете, так и в слизистом и подслизистом слоях мочевыводящих путей. Учитывая риск наличия резистентной микрофлоры, бактериологическое исследование мочи показано всем пациенткам с ИМП и предпочтительно до начала антимикробной терапии (АМТ).

Также необходимо помнить, что длительность цистита в течение 7 сут и более, а также отсутствие эффекта от трехдневного курса адекватной АМТ — клинические признаки осложненной инфекции.

Если же АМТ не начата в первые три дня, а заболевание прогрессирует или по выраженности клинических симптомов находится на стационарном уровне, то наступает неоднозначная ситуация: формально нельзя констатировать осложненную инфекцию, однако очевиден риск более глубокого проникновения бактерий в слизистую оболочку. Этот факт следует учитывать при выборе тактики АМТ.

— В чем опасность самолечения ИМП в целом и цистита в частности?

— Во-первых, нужно разделить самостоятельную назначенную терапию на антибактериальную и неантибактериальную. С одной стороны, возможность довольно точной самодиагностики 2-го и последующих эпизодов цистита несомненна, и это позволяет женщине провести лечение по той же схеме, что и при 1-м эпизоде. И все же, несмотря на корректную диагностику цистита, пациентка едва ли может отличить осложненную инфекцию от неосложненной. Кроме того, проведение самостоятельной АМТ сопряжено с риском роста резистентности и с точки зрения действующего законодательства не всегда правомерно (ограничение отпуска рецептурных АМП). Лечение цистита на амбулаторном этапе всегда начинается эмпирически, но одно правило должно соблюдаться неукоснительно — во всех случаях необходимо ориентироваться на результаты эпидемиологических исследований. При рецидивах и/или повторном приеме системных АМП — обязательно проведение микробиологического исследова-

ния мочи. Без этого исследования диагноз РИМП вообще не может быть установлен. Особенно опасно самостоятельное лечение в тех случаях, когда пациентки используют неантибактериальные препараты при остром инфекционном процессе. Как результат — возможная хронизация и развитие РИМП.

— Допустимо ли неантибактериальное лечение ОЦ?

— Kurt Naber и Florian Wagenlerner, модераторы Европейских клинических рекомендаций по ИМП, сообщили об исследовании, сравнивающем лечение уроантисептиком нитрофурантоином макрокристаллическим и ибупрофеном. Клиническая эффективность препаратов оказалась одинаковой. При лечении ибупрофеном клиническое улучшение и излечение, как и спонтанная эрадикация возбудителя, достигнуты у каждой 3-й пациентки, что полностью подтверждает более раннее наблюдение (С.Е. Mabeck et al., 1972). Очевидно, существует категория больных, которым можно назначать не АБП, а противовоспалительные препараты (J. Bleidorn, 2010; I. Gágyor, 2012; I. Vik, 2014). Но где критерии, которые позволили бы выделить данную группу пациенток? Возможно, отсутствие АБП и является фактором риска рецидивов у каждой 3-й женщины (С.Е. Mabeck et al., 1972). В связи с этим во избежание как рецидивов, так и осложненной текущей инфекции врач вынужден назначать АБП практически в каждом случае. Что касается назначения при ОЦ фитопрепаратов, то пока они могут быть использованы только как средство сопутствующей терапии в дополнение к АБП и, при необходимости, нестероидным противовоспалительным средствам.

Преимущество системных антибиотиков

Уропатогенная *E. coli* способна формировать покоящиеся, невирулентные внутриклеточные резервуары (*quiescent intracellular reservoirs, QIRs*), проникая вглубь слизистой мочевого пузыря. Обычно *QIRs* содержат всего 4–10 нереплицирующихся и невирулентных бактерий, которые месяцами могут сохранять жизнеспособность, а при благоприятных условиях — активизироваться, приводя к рецидиву ИМП. M.G. Blango et al., PLoS ONE, 2014.

Феномен формирования фагоцитированных, но нелизолированных внутриклеточных колоний, как и феномен формирования маловирулентных сесильных (покоящихся) форм существования бактерий в биопленках, имеет большое практическое значение. В эксперименте показано, что раннее применение АБП препятствует формированию биопленок, возможно, поддерживающих повышенный риск рецидивов, — если это так, то ее влияние на изменение тактики АМТ и необходимость раннего назначения АБП с тканевой пенетрацией не следует недооценивать (L. Gandee et al., 2015).

— Есть ли преимущество у системных антибиотиков?

— Основное преимущество — это способность проникать в ткани, в том числе в стенку мочевого пузыря, и это важное отличие — *E. coli* проникать вглубь слизистой оболочки. Однако АБП,

рекомендуемые EAU в 1-й линии для лечения неосложненного ОЦ, не способны накапливаться в тканях. Создавая высокую концентрацию в моче, они эффективно воздействуют на планктонные микроорганизмы в просвете мочевого пузыря и на поверхности слизистой, но не на микробы, проникшие в слизистый и подслизистый слой.

На мой взгляд, наличие гематурии в общем анализе мочи и/или рецидивов в течение последнего года может служить показанием для назначения именно системных АБП, в частности цефалоспоринов или фторхинолонов. Эта позиция находит подтверждение в фармако-экономическом исследовании (Т.М. Hooton et al., JAMA 1995), где наглядно продемонстрировано преимущество системных АБП, в том числе амоксициллина, перед характеризующимся 100% микробиологической активностью *in vitro* уроантисептиком. Показано, что применение системного АБП — бета-лактама — обеспечивает, в случае чувствительного возбудителя, отсутствие персистенции. Применение же уроантисептика в ряде случаев неспособно предотвратить персистенцию чувствительной уропатогенной *E. coli*.

— Существуют ли клинические ситуации, требующие дополнительного внимания?

— До половины всех случаев цистит сопровождается гематурией микро- или, реже, макроскопической. Современные клинические рекомендации, однако, не дифференцируют лечение цистита в зависимости от гематурии, что связано с крайне малым количеством исследований. Мы провели открытое рандомизированное проспективное исследование по анализу эффективности АМТ в плане предотвращения рецидивов ОЦ у женщин детородного возраста (К.Л. Локшин и соавт., 2012). Были выявлены статистически значимые отличия по частоте рецидивов между группами, получившими фосфомицин или левофлоксацин: более частое рецидивирование наблюдалось в группе фосфомицина.

Интересно, что выводы нашей работы согласуются и с зарубежными, цитируемыми как в объединенном Североамериканском и европейском клиническом руководстве, так и на официальном сайте FDA, где мы находим указание на повышенный риск рецидивов при лечении ОЦ фосфомицином по приведенной в инструкции препарата схеме однократного назначения.

В нашем исследовании в группе фосфомицина отмечена тенденция к большей вероятности рецидива именно у пациенток с гематурией. Логическое объяснение данной тенденции может быть следующим: наличие гематурии, особенно макрогематурии, вероятно, говорит о серьезном повреждении слизистой и о глубоком проникновении бактерий вглубь стенки мочевого пузыря. Пока из-за малой выборки мы не можем доказательно утверждать, что гематурия увеличивает риск рецидива. Но именно у пациенток с геморрагическим и/или рецидивирующим циститом применение системных АБП наиболее оправдано в первую очередь с точки зрения профилактики рецидивов.

— Каковы цели и задачи терапии рецидивирующего цистита?

— Они отражены в клинических рекомендациях EAU. Прежде всего, это эрадикация возбудителя и ликвидация болевых симптомов. Следует максимально быстро избавить пациентку от воспаления и связанных с ним

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ЦИСТИТА

Заболеваемость ОЦ в России — 26–36 млн случаев в год¹

Заболеваемость у женщин — 0,5–0,7 эпизода на одну женщину в год²

Пик заболеваемости в возрасте 20–24 года — 18,6–27%^{3,4,5}

Заболеваемость у мужчин — 6–8 эпизодов на 10000 (в возрасте 21–50 лет)

↑ после 50 лет

У лиц 70–75 лет приближается к заболеваемости у женщин⁶

¹О.Б. Лоран. Материалы симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». Москва, 1999. С. 5–8; ²T.M. Hooton et al., N Engl J Med. 1996;335:468–74; ³Foxman B. Am J Med. 2001;113:68–138; ⁴Foxman B. et al., Dis Clin North Am 2003;17:13–9; ⁵Jolleys JV. Br J Gen Pract 1990;40:335–7; ⁶T.M. Hooton et al., Infect Dis Clin North Am. 1997;11:551–81

проявлений, используя максимально короткий, но в то же время достаточный курс АМТ. Учитывая, что в ряде случаев при РИМП не удается достичь полного выздоровления, то одной из основных задач, наряду с эрадикацией возбудителя, становится увеличение безрецидивного периода и улучшение качества жизни пациенток.

— Есть ли альтернативные способы лечения рецидивирующего цистита?

— Безусловно. Это применение пробиотиков и препаратов клюквы, и даже интравезикальные инстилляции препаратов гиалуроновой кислоты. Однако в соответствии с клиническими рекомендациями EAU, опубликованными в 2015 году, с позиций доказательной медицины единственный эффективный метод неантибиотической профилактики обострений РИМП — иммунопрофилактика Уро-Ваксомом®. Препарат имеет наивысшую степень рекомендаций EAU, снижает вероятность новых рецидивов ОЦ более чем вдвое. У 20% женщин вообще исчезают повторные эпизоды. Исследования показывают снижение симптомов при последующих рецидивах после курса иммунопрофилактики, а также продолжительность самих обострений. Для достижения максимального эффекта длительность иммунопрофилактики Уро-Ваксомом® должна быть не менее 3 мес. Согласно рекомендациям EAU, при профилактике рецидивирующего цистита в первую очередь нужно использовать не антибиотики, а менять гигиенические навыки и применять пероральную иммунопрофилактику. Основная цель такого подхода — минимизировать риск формирования резистентной микрофлоры и, одновременно, повысить сопротивляемость организма по отношению к уропатогенам.

— Насколько оправдано применение фторхинолонов при лечении ОЦ?

Фторхинолоны — один из широкоиспользуемых урологами классов АБП для терапии ИМП. В клинических рекомендациях EAU фторхинолоны, как и цефалоспорины, рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии для лечения острого неосложненного пиелонефрита и альтернативных препаратов для лечения неосложненного ОЦ. Почему они вместе с цефалоспоринами попали в категорию «альтернативных»? Потому что неэффективны? Совсем нет! Дело в том, что в большинстве стран, включая Россию (исследования ARES, ДАРМИС (И.С. Палагин и соавт., 2012), отмечен постепенный рост резистентности уропатогенов к фторхинолонам, что следует признать прямым проявлением так называемого коллатерального ущерба от широкого использования препарата. Значит ли это, что мы должны отказаться от фторхинолонов при ОЦ? Нет — я убежден, что они должны оставаться в нашем арсенале! Однако в контексте возможного параллельного ущерба они представляют класс препаратов, требующий индивидуализированного подхода при назначении по данному показанию.

ИМП и беременность. Бессимптомная бактериурия

Серьезными последствиями ИМП остаются частые рецидивы, пиелонефрит с сепсисом, повреждение почек у детей, преждевременные роды и осложнения, связанные с частым использованием АБП.

L. Ana Flores-Mireles et al., 2015

— Какова тактика при бессимптомной бактериурии у беременных?

— Бессимптомная бактериурия у беременных требует проведения эрадикационной АМТ. В то же время, в обновленных клинических рекомендациях EAU указано, что нет убедительных данных, демонстрирующих предупреждение или снижение вероятности пиелонефрита у этой категории пациенток.

Мы назначаем АМТ, так как существует 20–40% риск развития пиелонефрита, связанной с низкой массой тела плода и опасностью преждевременных родов. В настоящее время завершается проспективное сравнительное исследование среди беременных с бессимптомной бактериурией, одна группа которых получала стандартную АМТ, другая — нет.

Предварительные данные, озвученные проф. В. Wult на конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии-2015», говорят об отсутствии статистически значимых различий между клиническими исходами в двух группах. Но все же до окончательного решения вопроса о необходимости эрадикационной терапии мы должны следовать рекомендациям, требующим раннего обследования и лечения этих пациенток.

Препараты выбора у беременных пациенток с бессимптомной бактериурией — это аминопенициллины (при установленной чувствительности), фосфомицин, макрокристаллический нитрофурантоин (не продается в России и противопоказан в 3-м триместре и при дефиците глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы) и конечно же цефалоспорины (в частности, цефиксим).

— Какие АБП могут использоваться для лечения инфекций нижних мочевых путей у беременных?

— Выбор крайне ограничен: фактически в нашем распоряжении есть пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим), фосфомицин и амоксициллин/клавулановая кислота. Правда, обычно этих АБП достаточно.

— Существуют ли особенности прегравидарной подготовки у женщин с рецидивирующим циститом?

— Проводить антибиотикопрофилактику перед наступлением беременности нецелесообразно, в то время как лечение острого эпизода должно быть выполнено обязательно

с тестом на излеченность — контрольным бактериологическим исследованием мочи через 7–10 дней после окончания АМТ. Пациентки с РИМП, в том числе и пиелонефритом, минимум за 3 мес до планируемой беременности могут пройти иммунопрофилактику Уро-Ваксомом®.

При наступлении беременности у этой категории женщин следует проводить регулярный мониторинг на предмет бессимптомной бактериурии. Европейские рекомендации требуют проведение двух посевов мочи с промежутком не менее 1 сут; бессимптомная бактериурия устанавливается при одновременном выявлении одной и той же культуры в двух посевах.

«Нельзя так обезоруживать урологов»

В текущем году обновлены рекомендации EAU и Национальные российские рекомендации. Противоречий нет, так как Национальные рекомендации формируются на основании рекомендаций EAU с учетом профилей резистентности уропатогенов и наличия АБП в России.

Если обратить внимание на рекомендации EAU по АМТ пиелонефрита, то цефалоспорины — препараты 1-й линии эмпирической терапии при условии распространения бета-лактамаз расширенного спектра действия <10% в популяции страны.

Однако фторхинолоны (у небеременных и кормящих) и цефалоспорины (для всех категорий пациенток) остаются в клинических рекомендациях EAU в качестве альтернативных схем при неосложненном ОЦ. Отдельно оговорено наличие риска роста резистентности — параллельного ущерба.

В настоящее время только два препарата могут быть использованы для эмпирической терапии 1-й линии у лиц с первым (!) эпизодом ОЦ — это нитрофурантоин и фосфомицин. Отмечу, что нитрофурантоин макрокристаллический, имеющий существенные преимущества по биодоступности, в сравнении с микрокристаллическим, в России не зарегистрирован и экстраполяция данных о его эффективности на другие формы препарата не корректна.

Я считаю неправильным так обезоруживать урологов — лечить все заболевания под одним диагнозом «острый цистит» одним препаратом. Правильное стремление сохранить чувствительность ко всем системным антибиотикам не может подменяться тезисом «Цистит — нежизнеугрожающая и, следовательно, несерьезная болезнь».

К ОЦ следует относиться серьезно. Я считаю обязательным выполнение посева мочи всем пациенткам с подозрением на ОЦ, а не только при неэффективности вроде бы адекватной АМТ. Это позволяет не только выявить резистентные штаммы, но и остается единственным способом анализа эпидемиологической ситуации по распространенности и резистентности возбудителей ИМП. Систематический регулярный анализ результатов посевов мочи, выполненных у пациенток, непосредственно обращающихся за амбулаторной помощью, позволяет разработать индивидуализированную и целенаправленную АМТ. Конечно, такой подход — идеальный вариант, но к нему стоит стремиться, поскольку это единственный эффективный способ успешной борьбы с инфекциями и снижения роста резистентности к АБП. **УС**

Подготовил
Андрей Киричек

Инъекционная эффективность в таблетках*

при циститах и пиелонефритах²

Супракс® Солютаб®

цефиксим

Препарат выбора для терапии неосложненных ИМП в условиях растущей резистентности к фторхинолонам^{3,5}

- Высокая активность в отношении E. coli⁴⁻⁶
- Высокая концентрация в моче и тканях⁷⁻⁹
- Удобный режим дозирования 1 раз в день²



* Яковлев С. В., Дроздов Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6.
1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначению врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследовании, проведенном ООО «Синвейт Коммонс» и действительна по состоянию на апрель 2014 года.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс® Солютаб® (ЦФР-000995/10 от 25.06.2010). С инструкцией можно ознакомиться на сайте www.astellas.ru, или по телефону 8-800-555-554.
3. Синькова Л. А., Косова И. В. Антибактериальная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Сопилит медицинс. 2014;1(6): МР, с. 29–33.
4. Антибактериальная терапия и профилактика инфекций мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. 2014 г. с. 38–39.

5. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидорова С. В. и соавт. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Москва: Издательство «ТриТри», 2014. 121 с.
6. Палагин И. С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевых путей в России. Клин микробиол антибиотикотер 2012, Том 14, №4, с. 280–302.
7. Гайдиш К. К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Урология, 2013, №3, с. 84–91.
8. Stone J. W. et al. Cefixime: in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1989) 23, 221–228.
9. Lertoy A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995. 39 (6): 1240–1242.

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях. Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юрп Б.В.» (Нидерланды) 1091147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д.16. Тел.: +7(495)737 07 55. Факс: +7 (495) 737-07-53.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Урология: экстремальные практики

«Это случается не с каждым, но если уж произойдет, то не забудется», — говорит в интервью УС Таппер Стивенс, куратор выставки «Экстремальная урология: на краю практики», прошедшей на конгрессе в Новом Орлеане (май, 2015). О странностях профессии журналист УС беседовала с хранителем исторической коллекции. Американская Ассоциация Урологов (AUA) приглашает российских специалистов к участию в других ежегодных выставках.

Урологические странности

Вирт Брэдли Дакин «коллекционировал» необычные случаи. За 15 лет они сложились в целую книгу «Урологические странности» (Urological Oddities), которая была издана в 1948 году. «Цель книги — представить полную коллекцию необычных случаев в качестве медицинского пособия, перемежающегося забавными историями, — пишет автор в предисловии. — Хирурги, врачи разных специальностей практически всех стран земного шара предоставляли эти материалы [...]. Хотя большинство историй поведано урологами, в ней прямо или косвенно участвуют врачи почти всех профилей».

Кроме того, в книге представлена самая обширная коллекция инородных тел, обнаруженных в мочеполовой системе. «Поражает число «странных» взрослых в мире, — пишет Вирт Б. Дакин. — Конечно, проблемы так или иначе решаются в каждом конкретном случае, но они не обсуждаются в печати». И так, с какими же странностями сталкивались урологи 70 лет назад? «Коллекция Вирта Брэдли Дакина ценна не только самими случаями, но и прекрасной графической документацией», — отметила в интервью УС Таппер Стивенс, куратор выставки «Экстремальная урология».

«Экстремальная урология»

Спустя десятилетия AUA снова вернулась к курьезной практике. Что изменилось? «Странных» меньше не стало. Самой обширной остается коллекция инородных тел, попавших в мочеполовой тракт: там застревают проволоки, градусники, серьги, кольца, молнии, детские погремушки, карандаши и прочие предметы.

И, как отмечают организаторы выставки, коллекция Вирта Б. Дакина в этом отношении одна из крупнейших (212 объектов), но не первая. С подобными случаями урологи сталкиваются как минимум на протяжении шести веков, причем зафиксированы случаи как с детьми (4 года), так и со стариками (76 лет).

Однако и современные «Урологические странности» — это не просто «печатная» кунсткамера. «Вне зависимости от того, насколько, казалось бы, странна и необычна ситуация, врач должен помочь пациенту не только своими научными медицинскими знаниями, но и сопереживающим сердцем», — говорят организаторы выставки.

Более того, некоторые клинические случаи могут быть интересны с точки зрения дальнейших научных исследований.

Пишущая ручка

В нашу клинику обратился работавший на флоте счетовод с микрогематурией и симптомами раздражения. Мой коллега сделал уретрограмму, которая выявила в бульбозном отделе уретры металлическое инородное тело. Доктор рассмотрел нечто, напоминающее пишущий конец ручки. Коллега отправил пациента на обследование под наркозом и цистоскопическое извлечение. Утром в день операции стажер показал мне снимки и спросил о белом пятне выше лобкового симфиза. Я ответил, что это, возможно, просто пятно, но для проверки посоветовал ему сделать еще рентген почек, мочеточников и мочевого пузыря. Оказалось, что это был большой камень, образовавшийся вокруг инородного объекта в мочевом пузыре. Во время операции выяснилось, что это был наконечник ручки с образовавшимся камнем, крепко зацепившийся за заднюю стенку мочевого пузыря, другой конец ручки застрял в мочеиспускательном канале. Мне пришлось практически разрезать мочевой пузырь по средней линии, чтобы извлечь ручку. Насколько я помню, она все еще работала. Эта ручка до сих пор у меня.



Случай предоставлен: Майкл Маккарти (Michael McCarthy), д.м.н. Карлсбад, Калифорния.

Прогулка с собачкой (Wirt B. Dakin, Urological Oddities)

Как рассказала пациентка, ее собака на прогулке подралась с дикобразом. Пока хозяйка разнимала животных, несколько игл вонзились ей в ногу. Одна игла дикобраза была извлечена из мочевого пузыря при промывании. Анализ, проведенный в лаборатории Калифорнийского университета (University of California), показал, что это была не просто игла, а игла из хвоста зверя. Чтобы подтвердить заключение, были представлены две иглы для сравнения.

Albert M. Meads, Oakland, Calif.
M.D.

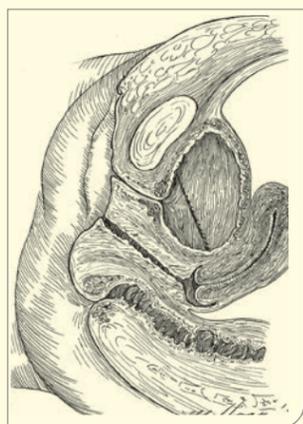
1. A porcupine quill was evacuated from the bladder during irrigation.



2. The patient explained that while out for a walk with her dog he engaged in a battle with a porcupine.

3. In her endeavor to separate the animals she received several quills in her leg.

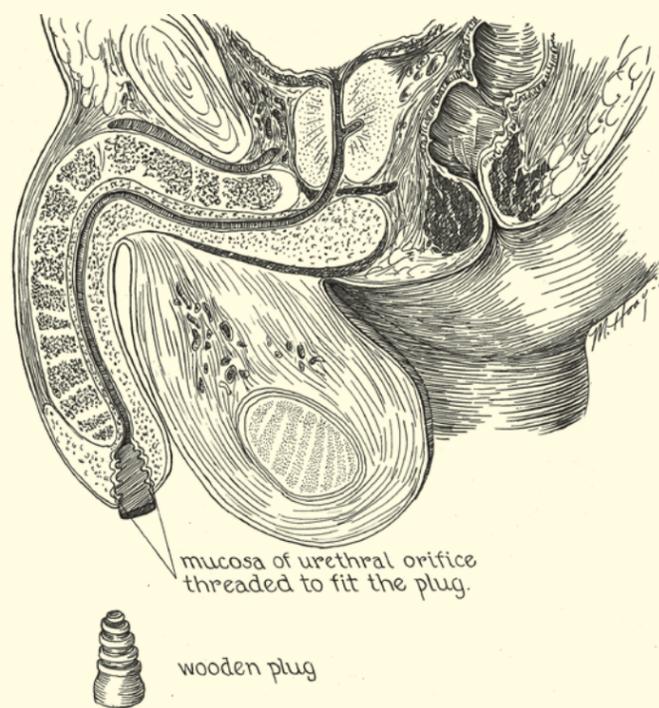
(the University of California Biological laboratory stated that it was not only a porcupine quill, but one from the tail of the beast)



Случай предоставлен: Альберт М. Мидс (Albert M. Meads), д.м.н. Окленд, Калифорния.

Пробка (Wirt B. Dakin, Urological Oddities)

Пациент с недержанием мочи 12 лет отказывался использовать мочеприемник. Он затыкал внешнее отверстие мочеиспускательного канала деревянной пробкой, которую сам и вырезал.



A patient with incontinence for twelve years refused to wear a urinal and had used a wooden screw in the external urethral orifice. This orifice was thick and threaded to fit the wooden plug.

Dr. William G. Exton, New York City

Случай предоставлен: Уильям Дж. Экстон (William G. Exton), Нью-Йорк.

Так, Мишель Маккарти (Michael McCarthy) рассказал, как он дважды сохранил пациенту гениталии. Впервые молодой парень обратился с некрозом мошонки, сообщив о том, что его укусила паука. И пока доктора ломали голову над тем, как спасти парня, жена самого пациента в это время отвлеченно читала Cosmo и не проявляла интереса ни к врачам, ни к пострадавшему. «Неужели пока у мужа отваливается мошонка, жена может сидеть и спокойно читать журнал, а не заламывать себе руки и пытаться узнать, что же будет и как можно помочь?» — удивился доктор Маккарти и заставил коллег провести паре психиатрическую экспертизу. Оказалось, что супруга желала однополых отношений и самостоятельно перевязала мужу половой член и мошонку в надежде на то, что «все само отвалится».

Паре помогли урологи и психиатры. Но спустя 15 лет Мишель Маккарти случайно увидел в клинике этого же мужчину, на этот раз пожелавшего провести билатеральную орхидэктомия. Резиденты уже подготовили пациента к операции, были проведены все исследования, в том числе психиатрические, назначено время кастрации... «Мой коллега попросил помочь во время операции, как я подумал, по поводу РПЖ, — рассказывает Мишель Маккарти. — Но это не был РПЖ, и я не поверил, что у нас есть все основания, чтобы оставить 37-летнего мужчину без яичек...»

Доктор решил навестить пациента самостоятельно. Когда мужчина увидел старого знакомого — доктора Маккарти, — он просто попросил разрешения уйти без объяснений.

Санджив Банди (Sanjeev Bandi), например, представил случай инфекции мочевых путей (ИМП), резистентной к оральным антибиотикам. Как выяснилось, ИМП возникла в результате нестандартной сексуальной практики — *Enterobacter sakazaki*, чувствительная к гентамицину, была занесена вместе с «морковкой», которая и застряла интравезикально. И хотя инородное тело в мочевом пузыре 49-летней женщине не мешало, все же оно было удалено.

Подобные случаи в большей степени должны быть поучительными для пациента, а решать их зачастую приходится не без помощи психиатра. «В течение полутора лет у пациента из уретры и мочевого пузыря было извлечено 18 инородных тел, — рассказывает Джудит Хагедорн (Judith C.Hagedorn) о своем

опыте. — Удивительно, но после всего этого уретра пациента оставалась без стриктур. Даже после психиатрического лечения пациент продолжал наносить себе увечья».

Но, как отмечают организаторы выставки, в экстремальной практике есть и случаи, в прямом смысле поучительные для самого врача. Так, Ричардс Лайон (Richards Lyon) сообщает о пациентке, которая постоянно страдала геморрагическим циститом, сопровождавшимся высокой температурой и обширной болью. «Молодая женщина принесла мне сульфизоксазол и сказала, что если она прекращает прием препарата, то в течение 24 ч у нее начинается болезненный геморрагический цистит, — рассказывает доктор Лайон, самостоятельно убедившийся в правдивости слов пациентки. — При внутривенной пиелографии не было обнаружено никаких отклонений, кроме изгиба левого мочеточника, и это была первая подсказка». В дальнейшем врачи не обнаружили ни пузырно-мочеточникового рефлюкса, ни каких-либо нарушений со стороны почек.

«Если мы найдем мочеточник, заключенный в фиброз, который может включать волокна симпатической нервной системы, то это будет лучшее, чем мы можем объяснить ваше состояние», — сказал доктор настойчивой пациентке, не желавшей уходить без решения проблемы. Во время операции предположение доктора оправдалось. «Мы деликатно выделили мочеточник [...], — рассказывает доктор Лайон. — Уже на следующий день пациентка не испытывала боли, а через неделю отказалась от сульфизоксазола».

В свой последний визит женщина сообщила о том, что теперь она еще и опорожняет мочевой пузырь свободно — цельной и стабильной струей, что стало для нее настоящим сюрпризом. Этот клинический случай вызывает только уважение в отношении того, на что способна эта изменчивая симпатическая нервная система».

О другой неожиданной находке рассказывает Уильям-Роман-Торреарт (William Roman-Torreguitart), у его пациентки причиной рецидивирующих ИМП были кальцифицированные волосы (!). Откуда они взялись в мочевом пузыре, так и осталось загадкой.

Армен Дикраниан (Armen Dikranian) сообщает о слиянии селезенки и яичка, обнаруженном у годовалого пациента.

Кальцифицированная киста матки

Женщина, 44 лет, с почечно-каменной болезнью и 10-летней хронической болезнью почек провела 2 года на гемодиализе — стадия болезни была терминальной. В ожидании пересадки почки она подверглась двусторонней простой нефрэктомии. Кроме того, ей была назначена цистолитотомия, поскольку при компьютерной томографии обнаружили большой камень в мочевом пузыре. Как оказалось, это была кальцифицированная киста матки. Пациентка прошла успешную реоперацию и в удовлетворительном состоянии была выписана, находится в ожидании запланированной трансплантации.

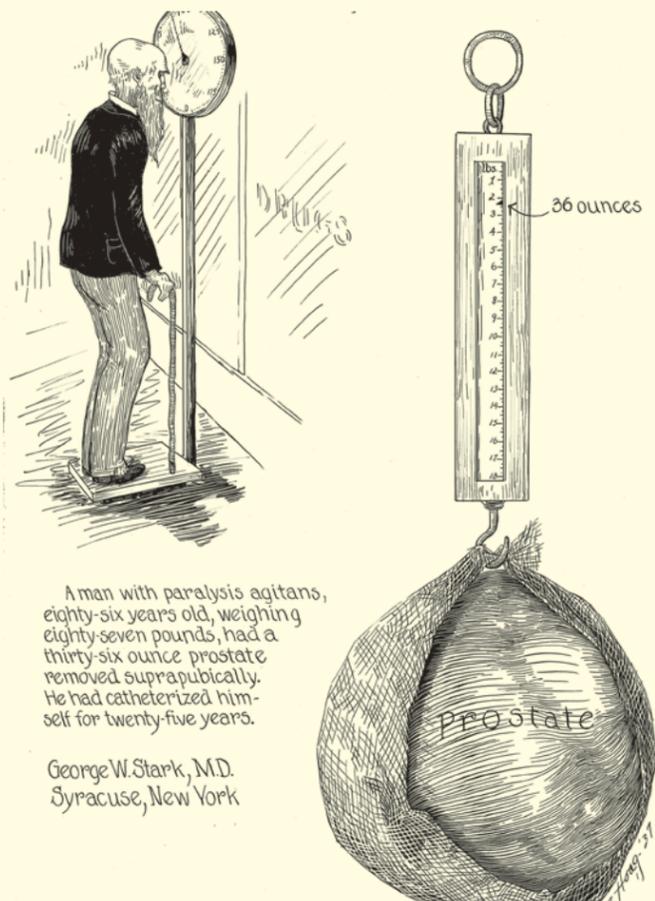
На полуострове Юкатан показатели заболеваемости гипопаратиреозом и случаев образования камней в почках очень высокие — это вторая по значимости после сахарного диабета причина болезней почек терминальной стадии.



Случай предоставлен: Родриго Суарес (Rodrigo Suarez), Мериды, Юкатан.

Гигантская простата (Wirt B. Dakin, Urological Oddities)

86-летнему мужчине с дрожательным параличом, весом 87 фунтов (примерно 40 кг), удалили простату объемом 36 унций (около 1 кг) надлобковым доступом. Он проводил самокатетеризацию в течение 25 лет.



A man with paralysis agitans, eighty-six years old, weighing eighty-seven pounds, had a thirty-six ounce prostate removed suprapubically. He had catheterized himself for twenty-five years.

George W. Stark, M.D.
Syracuse, New York

Случай предоставлен: Джордж Старк (George W. Stark), д.м.н. Сиракузы, Нью-Йорк.

О выставке

Подготовка экспозиции «Экстремальная урология: практика на краю» началась за 16 мес до ее начала. «У нас собралось много историй про инородные объекты в мочевом пузыре, зажатые пенисы, татуировки, пирсинг, и поэтому мы решили, что должны включить темы по видоизменению тела и сексуальным практикам», — рассказывает УС Таппер Стивенс.

Организаторам даже довелось пообщаться с урологом, который реплантировал половой член пациенту Джону Боббитту (John Bobbit) 23 июня 1993 года. Семейная пара Боббиттов прославилась тем, что жена после домашнего насилия отрезала шинковочным ножом для мяса мужу пенис. Джеймс Шен (James Shen) и Дэвид Берман (David Bergman) успешно восстановили собственный орган мужчины. При работе над выставкой также удалось встретиться с врачами, служившими в Ираке. «После таких историй было решено добавить на выставке раздел по травмам, — рассказывает УС Таппер Стивенс. — Другой обширной и интересной темой стала гендерная идентичность. Для этого пришлось связаться с урологами-педиатрами и с участниками пока закрытых исследований по смене пола клиники Хопкинса (Hopkins gender reassignment clinic)».

В рамках выставки было проведено 12 лекций по различным аспектам экстремальной урологии. Обсуждение генитального пирсинга стало настолько популярно, что лекцию пришлось повторить на следующий день в аудитории, не оборудованной сидячими местами.

«Не менее успешной была и лекция «Урология зон военных конфликтов. Возможности и отдельные случаи» Марка Эдни (Mark Edney), доктора медицинских наук, работавшего над разработкой законодательства по этому вопросу совместно с отделом AUA, — рассказывает УС Таппер Стивенс. — Интерес вызвала и лекция «Урология за решеткой» Даррена Байко

(Darren Bieko), доктора медицинских наук, уролога, практиковавшего в Кингстонской тюрьме в Канаде (Kingston Prison in Canada)».

«Экстремальная урология» — одна из цикла ежегодных выставок конгресса AUA, проводимых Центром истории урологии Уильяма П. Дидаша (William P. Didusch, Center for Urologic History). В 2015 году с выставкой ознакомились более 2000 посетителей — это в два раза больше, чем обычно на таких же выставках, ежегодно проводимых Центром в рамках AUA. «Всего 26% членов AUA знают о существовании Центра Дидаша, еще меньше специалистов знают, что здесь представлена крупнейшая коллекция урологических инструментов», — говорит куратор выставки. В «сокровищнице» Центра хранятся коллекции рисунков, фотографий и документов, имеющих историческое значение для урологической науки. Многие из них экспонируются на выставках.

Кроме того, здесь имеются оригинальные рисунки Дидаша и множество инструментов, большинство из которых предоставлено музею урологами разных стран. В Центре есть и библиотека с ценными текстами, антикварными медицинскими книгами, архивами AUA. Центр активно сотрудничает со многими организациями и привлекает к работе студентов и известных профессоров.

В следующем году выставка будет посвящена медицинской диагностике, истории ее развития. «Мы будем рады урологам из всех стран, и особенно из России, поскольку с российскими урологами сотрудничества практически нет», — сказала УС Таппер Стивенс.

Редакция УС рада оказать содействие в контакте с организаторами выставки, а также уделить на страницах газеты большее внимание другим темам экстремальной урологии. Вы можете с нами связаться по e-mail: abv@abvpress.ru

Подготовила Анна Петренко

Фаллопротезирование: показания и риски



Хуан Игнасио Мартинес-Саламанка
Juan I. Martinez-Salamanca

Профессор, доцент кафедры хирургии Автономного университета Мадрида, хирург и ведущий научный сотрудник отделения урологии при Университетском госпитале Пуэрта де Йерро, действительный член Европейского совета по урологии (EUA), Американского общества хирургов (ACS), Правления Европейского общества сексуальной медицины (EISM)

Не более 5% потенциальных кандидатов соглашаются на фаллопротезирование — единственный способ восстановления эректильной функции в тех случаях, когда консервативные средства не помогают. О показаниях и осложнениях фаллопротезирования журналист УС беседовал с ведущим европейским экспертом в области генитальной хирургии и сексуальной медицины — доктором Хуаном Игнасио Мартинесом-Саламанкой.

В XVI веке Амбруаз Паре (Ambroise Pare) использовал деревянный фаллопротез для облегчения мочеиспускания (T.S. Hakky et al, Curr Urol Rep, 2014). Для восстановления эрекции фаллопротез впервые применил Н.А. Богораз — он имплантировал ребро в остатки кавернозных тел пациенту с ампутацией полового члена (Советская Хирургия №8, 1936 г.). Позже и другие хирурги устанавливали хрящевые структуры, которые, однако, оказались нежизнеспособными — имплантат деформировался в течение 18 мес и полностью абсорбировался в течение нескольких лет.

До появления действительно жизнеспособных пенильных имплантов разрабатывались силиконовые, надувные и даже металлические протезы: одни обеспечивали постоянную ригидность, другие бесконтрольно переходили в детумесцентное состояние (B. Le, A.L. Burnett, 2015). Сейчас один из лучших вариантов фаллопротезирования — гидравлические протезы, они используются в 98% случаев.

— Механическая поломка современных имплантов встречается крайне редко, в моей практике не более чем в 5–9% случаев, — рассказывает УС доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Преимущества гидравлических фаллопротезов серии AMS 700 заключаются в уже готовых предварительно соединенных компонентах, с полностью контролируемым растяжением цилиндров. Специальное ультратонкое покрытие из парилена значительно снижает фактор усталости и износ материала, а следовательно, уменьшает риск поломки.

Однако остаются клинические случаи, в которых эксперты рекомендуют полуригидные импланты.

— Я использую их, во-первых, у отдельных пациентов пожилого возраста, если предполагаю технические сложности при установке помпы, — рассказывает УС доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Во-вторых, они показаны мужчинам с выраженным фиброзом полового члена, в частности мужчинам с эректильной дисфункцией (ЭД) и недержанием мочи после комбинированного лечения рака простаты (радикальная простатэктомия, лучевая терапия), в этой ситуации я рекомендую симультантную операцию установки полуригидного импланта полового члена и искусственного мочевого сфинктера. Наконец, выбор в пользу полуригидных имплантов целесообразен при наличии инфекционных осложнений, когда установка 3-компонентного протеза представляет неоправданный риск. Существует заблуждение,

что полуригидные фаллопротезы всегда должны применяться в случае ожидаемых технических сложностей с имплантацией резервуара 3-компонентного устройства в позадилоное пространство Ретциуса, что наблюдается, например, у пациентов с ортотопической цистопластикой после радикальной цистэктомии. В таких ситуациях, в первую очередь, нужно стремиться выбрать альтернативный (эктопический) резервуар.

Тонкости протезирования

Самые «болезненные» вопросы фаллопротезирования — инфекционные осложнения, они остаются не только частой, но и наиболее серьезной проблемой у пациентов, перенесших пенильную имплантацию.

— Сейчас, в эру имплантов с антибактериальным покрытием, частота развития острой инфекции снизилась до 2–4%, — продолжает доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Намного чаще мы наблюдаем хроническое течение инфекционного процесса, которое всегда следует подозревать при появлении длительного болевого синдрома, а также в случае исчезновения характерной мягкоэластичной плотности помпы.

Преимущества гидравлических фаллопротезов серии AMS 700 заключаются в уже готовых предварительно соединенных компонентах, с полностью контролируемым растяжением цилиндров. Специальное ультратонкое покрытие из парилена значительно снижает фактор усталости и износ материала, а следовательно, уменьшает риск поломки.

Профилактика имплант-ассоциированной инфекции включает методы антисептики, а также стандартную антибиотикопрофилактику в виде внутривенного введения цефазолина в дозе 2,0 г непосредственно перед кожным разрезом. Согласно рекомендациям Американской ассоциации урологов, препаратами выбора становится комбинация аминогликозидов и цефалоспоринов 1-го и 2-го поколения; в качестве альтернативных средств возможно назначение защищенных пенициллинов. Антибиотикопрофилактика может быть продолжена в течение 48 ч после операции.

— Весьма успешно применение гидравлических имплантов с антибактериальным покрытием, — продолжает доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Например, протезы с покрытием InhibiZone содержат импрегнированные молекулы рифампицина и миноциклина, что создает устойчивую зону подавления любой микрофлоры вокруг импланта.

Ко второму по частоте осложнению относится перфорация кавернозных тел, которая может быть проксимальной или дистальной.

— Наиболее частая причина этого осложнения — неадекватное измерение длины каверноз-

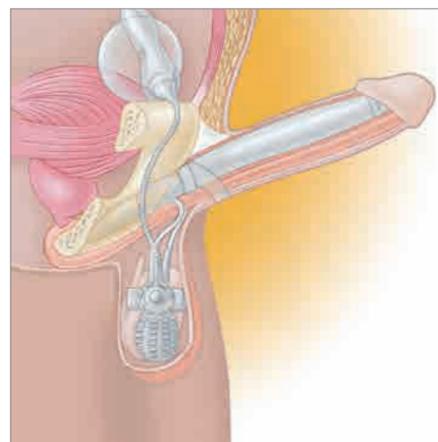


Схема трехкомпонентного фаллопротеза AMS 700

ного тела, — говорит доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Перед измерением, как правило, проводится интракавернозная дилатация: лишь в редких случаях этот этап операции пропускают. При выполнении дилатации кавернозных тел следует придерживаться принципа латерализации и возрастающего калибра дилататора (начиная с 9 мм и заканчивая 14 мм — стандартным размером для фаллопротезов). Неадекватно длинный цилиндр приведет к развитию болевого синдрома; при слишком коротком цилиндре будет наблюдаться гиперподвижность головки полового члена. Следует помнить, что ошибка на 1 см при измерении длины кавернозного тела достоверно повышает риск перфорации. Важно не только владение техникой операции, что предупреждает развитие перфорации, но и умение вовремя обнаружить это осложнение — вы можете совершить проксимальную перфорацию, но вы всегда обязаны обнаружить ее.

С увеличением опыта проведения фаллопротезирования были отработаны и различные хирургические подходы, позволяющие провести имплантацию минимально инвазивно — 3-компонентный протез может быть установлен пенископическим, инфрапубикальным и даже перинеальным доступом.

— Я предпочитаю пенископический доступ, так как он, при условии использования ретрактора Скотта, обеспечивает адекватную экспозицию операционной раны с возможностью осмотра ножек полового члена, при этом сохраняется в целостности дорзальная вена и риск миграции помпы сводится к минимуму, — говорит доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Следует помнить, что пенископический доступ может обеспечиваться посредством вертикального или горизонтального разреза.

Единственный недостаток пенископического доступа — это «слепая» установка резервуара в предузурное пространство Ретциуса. У пациентов после энтероцистопластики, радикальной цистэктомии следует выбирать инфрапубикальный доступ с полноценной визуализацией этапа установки резервуара. Для исключительных случаев разработаны методики альтернативной, или эктопической, установки резервуара.

При выборе пенископического доступа необходима предварительная установка уретрального катетера.

— Это позволяет улучшить интраоперационную идентификацию уретры и технически упростить этап установки резервуара, — поясняет доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Послеоперационный отек и кровотечение контролируются посредством дренирования раны. Удаление дренажа и уретрального катетера, как правило, осуществляется к концу первых послеоперационных суток.

Восстановление сексуальной активности наблюдается не менее чем у 85–90% мужчин, которым была выполнена имплантация гидравлических протезов. Проведение повторного фаллопротезирования может потребоваться при развитии в послеоперационном периоде фиброза кавернозной ткани с рубцовыми изменениями. Повторному оперативному вмешательству должен предшествовать 4-месячный курс растягивания полового члена по специально разработанной

программе с применением вакуумных устройств и пенильных стретчеров (J.I. Martinez-Salamanca, A. Mueller, 2011).

— С технической стороны повторное фаллопротезирование более сложная операция, — считает доктор Х.И. Мартинес-Саламанка. — Даже учитывая соблюдение всех необходимых нюансов — от выбора хирургического доступа до антибиотикопрофилактики и подбора импланта, такие операции разумно проводить исключительно в специализированных центрах, силами специалистов, владеющих данной методикой.

3-я линия лечения

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, фаллопротезирование — это 3-я линия лечения ЭД. В Европе и США фаллопротезирование выполняется преимущественно у пациентов после радикальной простатэктомии или радикальной цистэктомии. Прежде чем планировать хирургическое лечение, необходимо воспользоваться всеми возможными консервативными методами.

— По нашему опыту, 18 мес следует рассматривать как рубеж, после которого естественное восстановление эректильной функции сомнительно, равно как и ответ на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, — отмечает доктор Х.И. Мартинес-Саламанка.

Фаллопротезирование может быть выполнено и при болезни Пейрони, а также в случаях ишемического приапизма, длящегося более 72 ч, когда ЭД становится неизбежной. Вот почему до тех пор, пока не развился фиброз, пациенту также может быть предложено фаллопротезирование.

Несмотря на хирургический и технический прогресс, фаллопротезирование выполняется гораздо реже, чем могло бы. Так, в США ежегодно устанавливается около 300 тыс. имплантов груди и всего 25 тыс. фаллопротезов. По расчетам специалистов, учитывая в том числе эпидемиологию онкологических заболеваний среди мужчин и женщин, ежегодный спрос на импланты для груди и полового члена должен быть сопоставимым. «Безусловно, фаллопротезирование — более сложная операция, однако аргумент о несоответствии распространенности ЭД и частоты оперативного лечения неоспорим», — пишет В. Le и A.L. Burnett (2015). Как отмечают авторы, менее 5% потенциальных кандидатов соглашаются на оперативное вмешательство. Эксперты считают, что необходимо не только увеличение профессиональной компетенции, но и обеспечение коммуникации между врачами и пациентами. Зачастую мужчины просто не информированы о возможностях хирургического лечения ЭД и доступности данного вида помощи в своей стране/регионе.

Интервью записано в ходе открытых операций, проведенных в июне 2015 года в Клинике урологии им. Р.М. Фронштейна при Первом МГМУ имени И.М. Сеченова. Операции провел доктор Х.И. Мартинес-Саламанка и проф. Ника Джумберович Ахвледиани. **УС**

Подготовил **Андрей Киричек**

Подробную информацию о центрах фаллопротезирования в России (Москва и регионы) можно получить на сайте **www.medsovet.info**

AMS700
Three-Piece Penile Implant

Эректильная дисфункция: регулярное применение иФДЭ-5, по требованию и без



Николай Иванович Тарасов

Д.м.н., профессор урологии кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (г. Челябинск), заслуженный деятель науки РФ

Регулярный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), вне зависимости от намерения совершить половой акт, улучшает эректильную функцию даже при неэффективности применения «по требованию». О возможностях постоянного применения ингибиторов ФДЭ-5 журналист УС беседовал с профессором Н.И. Тарасовым — одним из авторов исследования по длительной монотерапии силденафила цитрата при различных формах ЭД, в котором также принимал участие д.м.н., зав. отделением В.Ф. Бавильский.

оказалась не полностью эффективной. Отобранные мужчины (24 — с функциональной ЭД, 62 — с органической ЭД) получали силденафила цитрата дважды в неделю в течение года.

— Неудовлетворенность пациентов при приеме силденафила цитрата «по требованию» связана, как правило, с выраженностью органической ЭД, — рассказывает УС Н.И. Тарасов. — Если при I стадии ЭД (компенсированной) применение препарата «по требованию» всегда дает хорошие результаты, то при более выраженных стадиях эффект от терапии снижается (стадия II, субкомпенсированная) или вовсе отсутствует (стадия III, декомпенсированная). Назначение даже максимальных доз препарата у таких пациентов будет нерезультативным. Мы предложили методики своевременной диагностики стадии ЭД с одновременным использованием Виагра-теста и иных тестов (интракавернозное введение раствора папаверина, ЛЮД-пробы). Методики были сопоставлены с результатами морфологических и морфометрических исследований белочной оболочки кавернозных тел и самих кавернозных тел полового члена.

терапию препаратами тестостерона, при сахарном диабете — препараты тиоктовой кислоты (Берлитион). Сопутствующая терапия, как правило, повышала эффективность лечения.

Чтобы оценить эффективность длительной монотерапии силденафила цитратом, регулярно проводилось анкетирование мужчин валидизированным опросником МИЭФ-5, выполнялись эходоплерографические исследования сосудов полового члена в динамике. Критерием эффективности проводимой терапии признавалось улучшение эректильной функции по данным МИЭФ-5 и результатам клинико-инструментальных исследований.

в подавляющем большинстве наблюдений. — Не было отмечено случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, — говорит Н.И. Тарасов.

Через год терапии удовлетворительные результаты были отмечены у 83% пациентов.

— Можно достоверно утверждать целесообразность длительной монотерапии у мужчин с выраженными стадиями ЭД, когда стандартная терапия «по требованию» недостаточно эффективна или вовсе не дает результата, — считает Н.И. Тарасов.

Хорошие результаты

При функциональной ЭД количество пациентов с удовлетворительными и нормальными ответами в анкете МИЭФ-5 достоверно возросло с 41,7 до 70%. При органической ЭД количество таких пациентов достоверно увеличилось с 29 до 67,4%. После завершения годичного курса 83% пациентов имели хорошие результаты лечения.

— После завершения годичного курса монотерапии силденафила цитратом наблюдение было продолжено у многих пациентов, — рассказывает Н.И. Тарасов. — Часть мужчин продолжили прием силденафила цитрата в прежнем режиме, другие перешли на прием препарата «по требованию», что наблюдалось, как правило, при хорошем результате от длительной монотерапии. Прием препарата ≥ 3 раз в неделю назначался в случае недостаточной эффективности двукратного приема. Как отметили авторы работы, переносимость длительной монотерапии силденафила цитратом была удовлетворительной

Продолжение терапии, несмотря на отсутствие эффекта при приеме «по требованию», вполне обосновано с биологической точки зрения. Улучшение эрекции происходит за счет достоверной активизации базального и стимулированного пенильного кровотока, что объективно подтверждается данными эходоплерографических исследований, проведенных в рамках протокола. Повышение эффективности медикаментозной терапии происходит за счет улучшения оксигенации кавернозной ткани. **УС**

Подготовил **Андрей Киричек**

Эпидемиология ЭД

По данным «Исследования старения мужчин в Массачусетсе» (1994), впервые было показано, что почти половина «здоровых» мужчин 40–70 лет на самом деле имеет ЭД. По данным 1-го масштабного эпидемиологического исследования, проведенного по инициативе Министерства здравоохранения России и главного внештатного уролога России Д.Ю. Пушкаря, почти половина «здоровых» россиян в возрасте 20–77 лет имеют признаки ЭД, средняя и тяжелая степень ЭД отмечена у 7,2% и 7,1% респондентов соответственно (2012–2014 гг.).

Исторически пероральные иФДЭ-5 назначались в режиме «по требованию», что позволяло лечить ЭД, избавляя пациента в первую очередь от симптомов. Тем не менее около 30% мужчин не отвечали на терапию вследствие психогенных и органических факторов. Всегда ли необходимо строго придерживаться принятой схемы назначения иФДЭ-5 и возможно ли изменение режима терапии? Мировые эксперты считают, что прием иФДЭ-5 может быть регулярным. «Увеличение частоты применения силденафила цитрата связано с более надежным улучшением эректильной функции», — отметили Y. Yang et al. в 2015 г., опубликовав данные по 1700 пациентам, принимавшим силденафил цитрат до семи раз в неделю. Поскольку иФДЭ-5 улучшают функции эндотелия кавернозной ткани и сосудов, а также миокарда, то регулярное применение может иметь и дополнительные преимущества. Имеются также данные о том, что постоянное применение иФДЭ-5 может повысить их эффективность при приеме «по требованию». Кроме того, силденафил цитрат влияет на концентрацию провоспалительных медиаторов и фибриногена, что может стать преимуществом для пациентов с ЭД и сердечно-сосудистыми рисками (С. Vlachopoulos et al., 2014).

По результатам исследования был сделан вывод о том, что длительная монотерапия более эффективно способствует возникновению и удержанию эрекции.

— Значимые различия обнаружены при лечении мужчин со II стадией органической ЭД: при регулярном систематическом приеме препарата эффективность была достоверно выше, чем при приеме по требованию, — рассказывает УС Н.И. Тарасов.

Двукратный прием в неделю силденафила цитрата был выбран эмпирически на начальном этапе исследования. В последующем специалисты рекомендовали сексуальную жизнь с двумя половыми контактами в неделю, к которым пациенты были адаптированы.

— У незначительной части пациентов наблюдалась недостаточная эффективность двукратного приема препарата, что потребовало повышения кратности приема до трех раз в неделю, — продолжает Н.И. Тарасов. — Эскалация режима терапии сопровождалась улучшением результатов лечения. Таким образом, единственным критерием для изменения режима приема препарата была клиническая эффективность.

Оксигенация

Регулярный прием иФДЭ-5 может улучшать оксигенацию кавернозной ткани и повышать эффективность медикаментозной терапии. Силденафил цитрат обеспечивает хорошую оксигенацию крови, что необходимо для синтеза оксида азота (NO) и простагландина E₁. Так, при приеме силденафила цитрата парциальное давление кислорода (P_{O₂}) в кавернозной крови достигает 79,5 мм рт. ст; при стимуляции эрекции интракавернозным введением вазоактивных препаратов — 85 мм рт. ст. При высоких значениях P_{O₂} ингибируется синтез E₁, что способствует усилению эрекции.

Российское исследование, опубликованное в 2009 г. (Н.И. Тарасов et al., Клиническая фармакология и терапия), представляет особый интерес, так как в протокол были включены пациенты, у которых терапия силденафилом цитратом за 50–60 мин до полового акта

При неудовлетворительных результатах монотерапии силденафила цитратом (17% пациентов) стратегия дальнейшего лечения строилась в зависимости от стадии органической ЭД. При дефиците андрогенов мы дополнительно назначали заместительную

НЕ ВСЕ иФДЭ-5 ОДИНАКОВЫ¹



Виагра® достоверно улучшает скорость пенильного кровотока в отличие от других иФДЭ-5¹, что приводит к большей оксигенации кавернозной ткани и восстановлению эректильной функции^{2*}.

*Адаптировано из Ferdinando Fusco et al 2010.²

Список литературы:
1. Jannini EA et al. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2009;6:2547-2560
2. Ferdinando Fusco et al. A new era in the treatment of erectile dysfunction: chronic phosphodiesterase type 5 inhibition. JOURNAL OF COMPLICATIONS 2010. BJU INTERNATIONAL | 105, 1634–1639 |

¹ Торговое название лекарственного средства: ВИАГРА® Международное непатентованное название: силденафил Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: силденафил цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила). Фармакологические свойства: силденафил — мощный селективный ингибитор циклооксигеназы (сОД) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). Показан к применению: лечение нарушенной эрекции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами дозы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку sildenafil угнетает гипотензивное действие нитратов. Безопасность и эффективность препарата Виагра® при совместном применении с другими средствами лечения нарушенной эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (пенуляция, кавернозная фиброз или болезнь Пейрони), заболевания, предопределяющие к развитию приапизма (гипертоническая анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитоз), заболевания, сопровождающиеся кровопотечением. Обострение язвенной болезни. Наследственный пигментный ретинит. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, переболевшие в последние 6 месяцев инфарктом миокарда, инсульт или кровоизлияние в мозг, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотензия (АД < 90/50 мм рт. ст.). Способ применения и дозы: внутрь, рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения — один раз в сутки. При легкой и средней тяжести степени почечной недостаточности (КК 30–80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) — дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Побочные действия: обычно легкие эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, vasodilatation (спермидин крови к коже лица). Частые побочные эффекты: головокружение, изменение зрения, затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету, эрихемия (краснота) и приливы, головная боль, изменение восприятия оттенков цвета, учащенное сердцебиение, ринит (заложенность носа), диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще. Особые указания: препараты, предназначенные для лечения нарушенной эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушенной эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Более подробную информацию см. в Инструкциях (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена Росздравнадзором от 12.08.09, с изменениями от 11.02.10, 30.08.11, 17.01.14, 12.11.14 и 22.05.2015).



ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел: +7 (495) 287 50 00, факс +7 (495) 287 53 00

WRUJVAAD15201

Мирабегрон в лечении гиперактивного мочевого пузыря



Григорий Георгиевич Кривобородов

Д.м.н., проф., кафедры урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Урологи получили принципиально новое медикаментозное средство для лечения гиперактивного мочевого пузыря. Можно надеяться, что клинический опыт применения мирабегрона в ближайшее время позволит определить его реальное место в терапии такой категории больных, что может существенно изменить принятый алгоритм лечения.

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) часто встречаются в клинической практике не только уролога, но и врачей других специальностей.

Выделяют следующие СНМП: ирритативные — симптомы нарушения наполнения мочи в мочевом пузыре; обструктивные — характерные для нарушения опорожнения мочевого пузыря; симптомы после мочеиспускания — ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и подкапывание после мочеиспускания.

Такие ирритативные симптомы, как частое мочеиспускание (ранее, чем через 2 ч после последнего), ургентное мочеиспускание (трудно воздержаться при позыве), вплоть до ургентного недержания мочи, и ноктурия (пробуждение для мочеиспускания во время сна) в большей степени по сравнению с другими негативно влияют на качество жизни больных. Ирритативные симптомы могут быть проявлением различных урологических заболеваний. В тех случаях, когда в результате обследования не удается выявить заболевания, которые могут проявляться ургентным и учащенным мочеиспусканием, следует предполагать особое состояние, получившее название гиперактивный мочевой пузырь (ГМП). Таким образом, ГМП — это диагноз исключения.

Эпидемиологические исследования показали, что ГМП входит в десятку самых распространенных заболеваний, опережая такие хорошо известные болезни, как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Значимость указанного заболевания определяется не только его высокой частотой, но и существенным снижением качества жизни больных. Кроме этого, с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных ГМП. По мнению ведущих экспертов, к 2020 г. число больных ГМП в мире составит 25,5 млн. Причиной ГМП является гиперактивность детрузора нейрогенного или идиопатического характера. Нейрогенная детрузорная гиперактивность — следствие неврологических заболеваний.

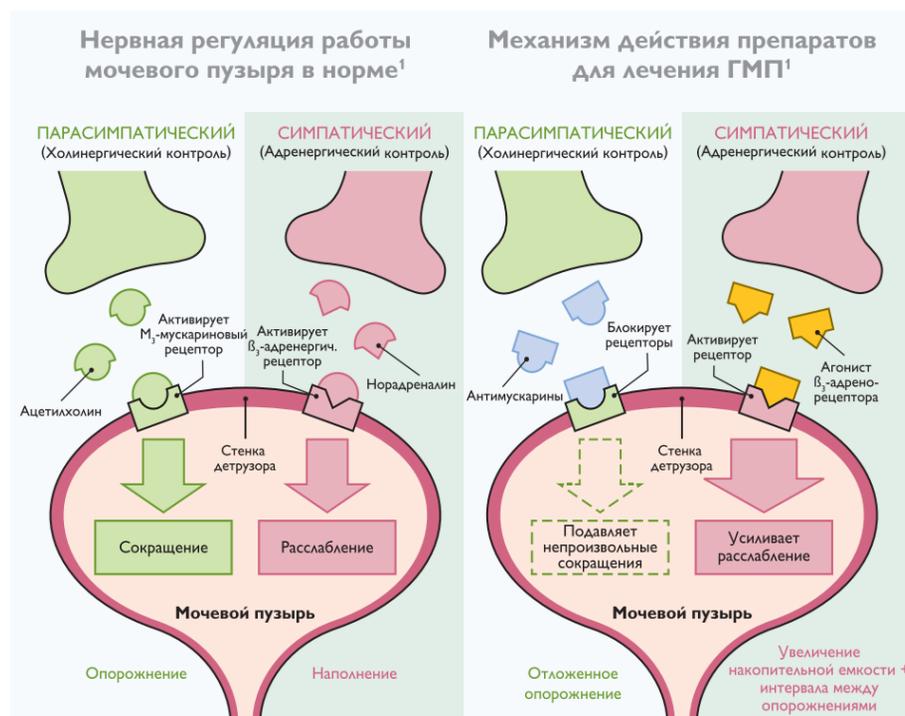


Рис. 1. Механизм действия препаратов для лечения ГМП

При идиопатической детрузорной гиперактивности причина произвольных сокращений не известна.

Примерно у 30–46% больных имеет место ГМП без детрузорной гиперактивности. Это такое состояние, при котором отмечаются симптомы ургентного, учащенного мочеиспускания, но по данным цистометрии наполнения произвольные сокращения детрузора отсутствуют. В последнее время в лечении больных ГМП были достигнуты определенные успехи в виде использования таких видов лечения, как внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А и тиббиальная нейромодуляция. Однако медикаментозное лечение антихолинергическими средствами остается методом выбора.

Антихолинергические средства (холиноблокаторы, холинолитики) — это вещества, которые ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами.

В основе механизма действия холинолитиков лежит блокада М-холинорецепторов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Считают, что при блокаде постсинаптических M₂ и M₃ холинорецепторов детрузора происходит подавление произвольных сокращений детрузора. Клиническим эффектом такого механизма действия является уменьшение ургентности и частоты мочеиспусканий.

Работу мочевого пузыря обеспечивает антагонистическое взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Симпатический отдел способствует удержанию мочи, а парасимпатический — опорожнению мочевого пузыря. Ацетилхолин выделяется из парасимпатических нервов и связывается с постсинаптическими мускариновыми рецепторами детрузора. К настоящему времени определено пять видов мускариновых рецепторов (M₁–M₅), тогда как в детрузоре имеются только два — M₂ и M₃. Стимуляция M₃-рецепторов вызывает сокращение детрузора. Стимуляция M₂-рецепторов приводит к ингибированию вызываемой симпатическими нервами (через β₃-адренорецепторы) релаксации детрузора. M₂-рецепторы и β₃-адренорецепторы взаимодействуют за счет

изменения активности аденилатциклазы и, соответственно, изменения концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Эти механизмы обеспечивают адекватное опорожнение мочевого пузыря и лежат в основе действия антихолинергических препаратов.

Принимая во внимание существующую точку зрения в отношении иннервации нижних мочевыводящих путей, многие исследователи указывали на отсутствие понятного механизма действия холинолитиков при ГМП.

Известно, что использование данной группы лекарственных средств в лечении такой категории больных связано со случайной находкой. Так, при клинических исследованиях препарата оксибутинин в качестве медикаментозного средства для лечения повышенной моторики кишечника было отмечено снижение ургентности и частоты мочеиспусканий. Это наблюдение послужило основанием для применения оксибутинина у больных с ургентным и учащенным мочеиспусканием начиная со 2-й половины предыдущего века. В последующем был предложен ряд других холинолитиков. Все холинотропные лекарственные средства различной специфичности и направленности действия по химическому строению принято делить на две группы: третичные и четвертичные аммониевые соединения. У этих групп различная гидрофобность, способность всасываться в желудочно-кишечном тракте и проникать через другие биологические барьеры (в том числе гематоэнцефалический). От этих свойств зависит тяжесть побочных эффектов. Среди М-холинолитиков, применяемых в урологии, представлены обе группы веществ.

В настоящее время для лечения ГМП используют так называемые уроселективные (избирательно блокирующие холинорецепторы детрузора) и неуроселективные холинолитики. Кроме этого, существуют препараты, требующие титрования дозы для получения максимального эффекта, и препараты с фиксированной дозой. Несмотря на определенные успехи холинолитиков в лечении ГМП, многие больные не удовлетворены их результатами как по причине низкой эффективности, так и вследствие побочных эффектов. Возможно, этими обстоятельством-

Пришло время подумать о чем-то еще

Первый агонист β₃-адренорецепторов для лечения ГМП¹⁻⁴

Бетмига

мирабегрон

Новый подход к лечению ГМП¹⁻⁴

- Принципиально новый механизм действия — стимуляция β₃-адренорецепторов¹
- Высокоэффективен для облегчения симптомов ГМП¹⁻³
- Отличная переносимость¹⁻⁴

Хорошо подходит для:

- Первичных пациентов¹
- Пациентов, прекративших лечение М-холиноблокаторами^{1,2,4}

Бетмига 50 мг
таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой мирабегрон

1. Betmiga Summary of Product Characteristics, 2012.
2. Khullar V et al. 2012; Eur Urol 2012; doi: 10.1016/j.euro.2012.10.016.
3. Chapple CR et al. 2012; Eur Urol 2012; doi: 10.1016/j.euro.2012.10.048.
4. Basra R, Kelleher C. Pharmacoeconomics 2007; 25: 129–42.

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва, 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7 (495) 737-07-55. Факс +7 (495) 737-07-53.

Свет, ведущий к жизни

ми можно объяснить тот факт, что примерно 50% больных ГМП прекращают лечение в течение 1-го года применения холинолитиков. Принимая во внимание, что сократительная способность детрузора во время наполнения мочевого пузыря ингибируется симпатической активностью подчревного нерва, предпринимался ряд попыток использовать агонисты β_3 -адренорецепторов (тербуталин и кленбутерол) при ГМП. К сожалению, они оказались безуспешными, в основном по причине выраженных побочных эффектов. Ситуация резко изменилась после получения первых результатов клинического исследования препарата YM178 (мирабегрон). Мирабегрон — это мощный и селективный агонист β_3 -адренорецепторов мочевого пузыря (рис. 1). Исследования *in vitro* показали, что мирабегрон расслабляет гладкую мускулатуру мочевого пузыря (ткани крысы и человека), увеличивает концентрацию цАМФ (ткани крысы) и оказывает расслабляющий эффект на детрузор у крыс. В моделях ГМП у крыс мирабегрон приводит к увеличению среднего объема мочеиспускания и снижает частоту сокращений детрузора. При этом он не оказывает влияния на детрузорное давление во время мочеиспускания и не увеличивает объем остаточной мочи. Также было отмечено снижение частоты мочеиспусканий при использовании

мирабегрона на клинических моделях ГМП у обезьян. Таким образом, экспериментальные исследования показали, что мирабегрон улучшает способность удержания мочи, стимулируя β_3 -адренорецепторы мочевого пузыря.

Эти и ряд других клинических исследований, которые были организованы и проведены в Японии, доказали эффективность препарата и создали возможность для вывода лекарства на местный фармакологический рынок в 2011 г. Ровно через год после этого мирабегрон был разрешен к применению в США под названием «Мирбетрик». И годом позже препарат был представлен в Европе, но под другим названием — «Бетмига».

Препарат выпускают в виде таблеток, и его следует принимать 1 раз в день в дозе 50 мг. Максимальная концентрация мирабегрона в крови достигается через 3–4 ч с момента приема лекарства. Имеет место также доза 25 мг, которую рекомендуют к применению у больных печеночной и почечной недостаточностью.

Мирабегрон оценивали с позиций эффективности и безопасности в шести широкомасштабных исследованиях, в которых приняли участие более 10 тыс. мужчин и женщин,

страдающих ГМП. По результатам этих исследований удалось установить оптимальную дозу препарата — 50 мг. Было показано, что более высокие дозы, а именно 100 и 150 мг, не имеют существенных преимуществ по сравнению с дозой 50 мг. Клиническая эффективность мирабегрона в виде уменьшения эпизодов ургентности, ургентного недержания мочи и частоты мочеиспусканий получила статистически значимое подтверждение по сравнению с группами больных, получавших плацебо.

Очень важен тот факт, что мирабегрон показывает хорошую эффективность у больных ГМП, которые ранее принимали холинолитики, но прекратили лечение вследствие их недостаточной эффективности или наличия побочных эффектов. Это обстоятельство, несомненно, открывает новые перспективы медикаментозного лечения такой категории пациентов.

Кроме этого, заслуживают внимания данные, указывающие на хорошую переносимость мирабегрона. В частности, во всех исследованиях было показано, что частота побочных эффектов при применении дозы 50 мг сопоставима с группой плацебо. Важно также то, что мирабегрон в отличие от холинолити-

ков не вызывает сухости во рту и кожных покровов (основная причина прекращения лечения холинолитиками), не приводит к увеличению объема остаточной мочи, а также может быть использован при глаукоме.

По результатам исследования TAURUS, показана хорошая эффективность и безопасность применения мирабегрона в течение 12 мес лечения. Это может указывать на отсутствие привыкания к препарату при его длительном применении.

Таким образом, урологи получили принципиально новый препарат, который расширил возможности медикаментозного лечения больных ГМП. Можно надеяться, что в ближайшее время мы получим опыт применения мирабегрона у разных категорий больных, а именно — у неврологических пациентов, мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ирритативными СНМП, а также у больных ГМП без детрузорной гиперактивности. Сочетанное применение мирабегрона с другими лекарственными средствами для лечения СНМП также требует отдельного и пристального изучения. [УС](#)

Работы, отмеченные наградами EAU



Тазовые лимфатические узлы: удалять или нет?

Расширенная тазовая лимфаденэктомия можете стать неотъемлемой частью простатэктомии, считают авторы проспективного рандомизированного многоцентрового анализа целесообразности удаления тазовых лимфатических узлов при РПЖ.

До сих пор точно не установлено, стоит ли проводить расширенную лимфаденэктомию при лечении РПЖ среднего и высокого риска — это вызвано в основном отсутствием проспективных рандомизированных исследований. Как раз такое было проведено Дж.Ф.П. Лестинги (J.F.P. Lestingi) et al. из Института рака в Сан-Пауло, Бразилия (Institute of Cancer of State of Sao Paulo — General Hospita — University of Sao Paulo, Dept. of Urology, Sao Paulo).

В нескольких центрах Сан-Пауло более 200 пациентов с РПЖ среднего и высокого риска,

проходивших лечение с мая 2012 по октябрь 2014 года, были рандомизированы на две группы: с расширенной (запирательные, наружные и внутренние подвздошные, общие подвздошные и пресакральные лимфатические узлы) и ограниченной тазовой лимфаденэктомией (запирательные лимфатические узлы). Исследователи хотели установить плюсы и минусы каждого из подходов.

Анализ данных показал, что расширенная лимфодиссекция привела к увеличению времени операции, количества интраоперационных осложнений, объема кровопотери и продолжительности нахождения пациента в стационаре. Тем не менее за то короткое время, которое прошло с момента начала исследования, невозможно прояснить все нюансы: так, до сих пор не установлено, есть ли достоверное различие в сроках безрецидивной выживаемости.

Биохимические показатели (ПСА) существенно не различались в двух группах, так же как и количество положительных краев резекции.

«Мы планируем продолжить наблюдение в течение как минимум 10 лет, — отметил Дж.Ф. П. Лестинги в интервью УС. — В настоящий момент мы представили данные промежуточного анализа, но продолжаем и наблюдение, и набор пациентов».

Как отметил автор исследования, в течение пяти лет ожидается значимое преимущество в группе пациентов, прошедших расширенную лимфаденэктомию. «С увеличением срока наблюдения за пациентами с РПЖ среднего и высокого риска мы ожидаем получить лучшие результаты по выживаемости без биохимического прогрессирования, времени до появления метастазов опухолево-

специфической выживаемости, — отметил в интервью УС Дж.Ф. П. Лестинги. — Если мы продемонстрируем лучшие онкологические результаты расширенной лимфаденэктомии, то она станет неотъемлемой частью простатэктомии».

«Расширенная лимфаденэктомия ассоциирована с большей летальностью. Тем не менее, есть ли преимущества у той или иной операции в долгосрочной перспективе, можно сказать только после более длительного срока наблюдения, в нашем же случае медиана наблюдения составляла лишь 13,4 месяца», — признается Дж.Ф. П. Лестинги.

Результаты наблюдения представлены в Extended vs limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer: A prospective randomized trial, Abstract 904.

Анализ крови поможет обнаружить метастазы

Всего две РНК необходимы, чтобы достоверно судить о наличии метастатического поражения при семиноме.

Семинома — одна из самых распространенных герминогенных опухолей человека, которая в 20% случаев имеет скрытые метастазы. На данный момент золотой стандарт диагностики метастазов — это компьютерная томография, которая, однако, не всегда может выявить мелкие очаги патологической ткани.

К.Г. А. Руф (Ruf C.G. A.) et al. из Госпиталя ВС Кобленца, Германия (Federal Armed Forces Hospital, Dept. of Urology, Koblenz) исследовали ткань опухоли и перифериче-

скую кровь больных семиномой на наличие РНК (в том числе и микроРНК). Сравнение полученных результатов ученые проводили в трех группах: больные без метастатического поражения, с лимфогенными метастазами, а также пациенты со скрытыми метастазами.

Всего удалось обнаружить экспрессию 137 микроРНК, среди них 11 присутствовали и в опухоли, и в периферической крови. Любое сочетание двух из них достоверно может свидетельствовать о наличии метастатического поражения. При этом, по данным ученых, лимфогенные и скрытые метастазы на молекулярном уровне ничем не отличаются друг от друга, то есть обнаружение обеих

групп метастазов не вызовет затруднений. Эти данные позволяют исследователям сделать вывод о том, что анализ периферической крови с большой достоверностью может определять наличие метастатических очагов при семиноме.

Это исследование — только 1-й шаг на пути обнаружение нового маркера. На данный момент К.Г. А. Руф et al. намерены подтвердить свою гипотезу на независимой группе из 100 пациентов. Свою цель ученые видят не только в том, чтобы подтвердить данные, но и в том, чтобы определить, какие же из 11 микроРНК — наиболее важные для диагностики. Если это удастся — в клинике может появиться новый метод определе-

ния метастатического, в том числе и скрытого, поражения органов.

«Важность нашей работы определяется, помимо прочего, контингентом пациентов: основная часть больных семиномой — это молодые, трудоспособные люди. Поэтому особенно важно искать новые способы как можно более ранней диагностики для того, чтобы не опоздать с лечением», — комментирует К.Г. А. Руф.

Результаты работы представлены в Discriminating metastasized from non-metastasized seminoma using small RNA-expression in tumor tissue and peripheral blood, Abstract 594.

мПКР: таргетная терапия до хирургии



Алексей Вячеславович Климов

Врач-онколог
отделения урологии ФГБНУ
«РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Когда при мПКР назначать лекарственные агенты — до или после циторедуктивной нефрэктомии, и нужно ли вообще хирургическое вмешательство? Сегодня тактика лечения не определена. Мы представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность комбинированного подхода, в котором на первом этапе использовалась таргетная терапия.

В лечении больных с метастатическим почечнопочечным раком (мПКР) произошел прорыв, когда в клиническую практику широко вошли таргетные агенты. Однако появились и новые вопросы: когда назначать лекарственные агенты — до или после циторедуктивной нефрэктомии, и нужно ли вообще выполнять хирургическое вмешательство? Известно, что цитокиновая терапия не влияет на первичную опухоль, и выполнение паллиативной терапии, у пациентов, которым планировалась иммунотерапия, являлось обязательным (Flanigan R.C. et al, 2001). Но необходимо ли циторедуктивное вмешательство кандидатам для таргетной терапии? Сегодня тактика окончательно не определена, нет четких рекомендаций относительно последовательности таргетной терапии и хирургического лечения. Однако, согласно большинству ретроспективных исследований, циторедуктивное хирургическое вмешательство на первом этапе может увеличивать частоту и продолжительность ответа на таргетную терапию и является

Сегодня тактика окончательно не определена, нет четких рекомендаций относительно последовательности таргетной терапии и хирургического лечения.

благоприятным фактором прогноза общей выживаемости (Choueiri T.K. et al, 2010).

Мы демонстрируем клиническое наблюдение, которое показывает эффективность комбинированного подхода с использованием таргетной терапии на первом этапе.

Клинический случай

В 2010 г. у пациента С. 55 лет при выполнении незначительной физической нагрузки появилась боль в правой ключице. При обследовании был выявлен патологический перелом (рис. 1).

Выполнена биопсия опухолевого узла, при гистологическом исследовании верифицирован почечнопочечный светлоклеточный рак.

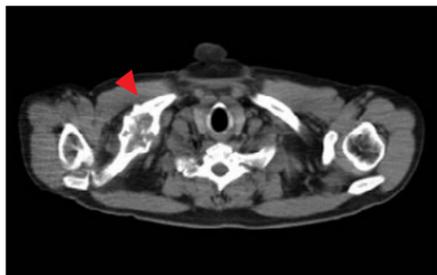


Рис. 1. Метастаз в правую ключицу



Рис. 2. Опухолевое образование левой почки



Рис. 3. Метастазы в надпочечники

Пациент прошел обследование в одной из столичных клиник: по данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, в левой почке выявлено опухолевое образование до 9,5 см (рис. 2), в обоих надпочечниках аналогичные образования, активно накапливающие контрастное вещество: слева до 2,5 см, справа два образования до 2,3 и 1,8 см (рис. 3).

В апреле 2011 г. с паллиативной целью проведена дистанционная лучевая терапия на область правой ключицы СОД = 25 Гр. Отмечено уменьшение болевого синдрома.

С мая 2011 г. на протяжении 35 мес проводилась терапия сунитинибом в стандартной дозе (50 мг): 28 дней с двухнедельными перерывами. Зафиксирован частичный ответ, лечение переносилось удовлетворительно, из побочных эффектов

отмечена токсичность I–II степени в виде анемии (снижение гемоглобина до 110 г/л) и астенического синдрома.

В марте 2014 г. для определения дальнейшей тактики лечения пациент обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При проведении МРТ костей верхнего плечевого пояса в области правой ключицы было выявлено опухолевое образование каменистой плотности размером 6,0 x 4,0 см. Диагноз подтвержден радиоизотопным исследованием, при котором определяется повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в области акромиального конца правой ключицы. В других отделах скелета очаговых изменений не выявлено. Для оценки первичного опухолевого очага пациенту было выполнено КТ органов брюшной полости с внутривенным усилением. При сравнении с исследованием от 2011 г. в левой почке определяется уменьшение опухолевого образования с 9,5 до 4,5 см в поперечнике; опухоль распространяется в синус почки без признаков тромбоза почечной вены и нижней полой вены (НПВ). В надпочечниках с обеих сторон также отмечено уменьшение гетероаскулярных узловых образований — слева до 1,5 см (2,5), справа 2,2 (2,3) и 1,0 (1,8) см — метастазы. Брюшинные лимфоузлы увеличены до 1,5 см (рис. 4).

2011 г.



2014 г.

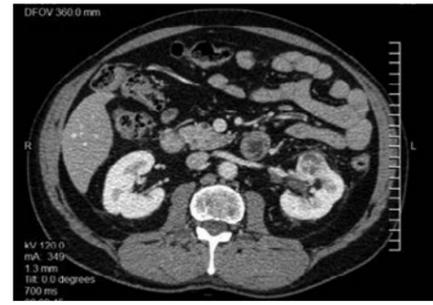


Рис. 4. КТ органов брюшной полости до (2011 г.) и после (2014 г.) лечения сунитинибом

Учитывая длительную стабилизацию опухолевого процесса на фоне лекарственного лечения, технически возможное удаление всех проявлений заболеваний, пациенту было предложено хирургическое лечение в объеме нефрэктомии слева, резекции правого надпочечника и правой ключицы.

В марте 2014 г. таргетная терапия была отменена, и 28 апреля 2014 г. в РОНЦ пациенту выполнено хирургическое вмешательство: нефрэктомия слева, резекция обоих надпочечников и правой ключицы. Продолжительность операции составила 190 мин, объем кровопотери 500 мл. Послеоперационный период протекал гладко. На 11-е сутки удалены страховые дренажи. На 16-е сутки пациент выписан из стационара.

По данным гистологического исследования № 16607/2014, опухоль почки размерами 2,5 x 2,5 см имеет строение светлоклеточного почечнопочечного рака II степени злокачественности (Gibrtanucleargrade) с выраженными вторичными изменениями (кровоизлияния, гиалиноз, некроз), без признаков прорастания в лоханку и фиброзную капсулу почки (рис. 5).

По краю резекции мочеточника без элементов опухоли. В правом надпочечнике

метастаз рака аналогичного строения. В левом надпочечнике узловых образований не выявлено. В пяти забрюшинных лимфоузлах без элементов опухолевого роста. В зубчатом веществе ключицы метастаз рака аналогичного строения.

Показатели азотистого обмена составили: креатинин 147 мкмоль/л, мочевины 6,5 ммоль/л. На момент выписки у пациента присутствовали клинические проявления надпочечниковой недостаточности, купированные синтетическими глюкокортикоидами. Анализы крови при выписке: Na 136 ммоль/л, K 4,39 ммоль/л, Cl 103 ммоль/л; кортизол 356 нмоль/л; АКГП (плазма крови) 15,2 нмоль/л.

Пациенту было выполнено хирургическое удаление всех определяемых опухолевых очагов и, учитывая отсутствие проявления заболевания, рекомендовано динамическое наблюдение. Однако при контрольном обследовании в августе 2014 г. (4 мес после хирургического лечения), по данным КТ, в оставшейся части левого надпочечника был выявлен узел размером 2,5 x 1,5 см (рис. 6).

По данным комплексного обследования, других проявлений заболевания выявлено не было. Принято решение о выполнении хирургического вмешательства — адrena-

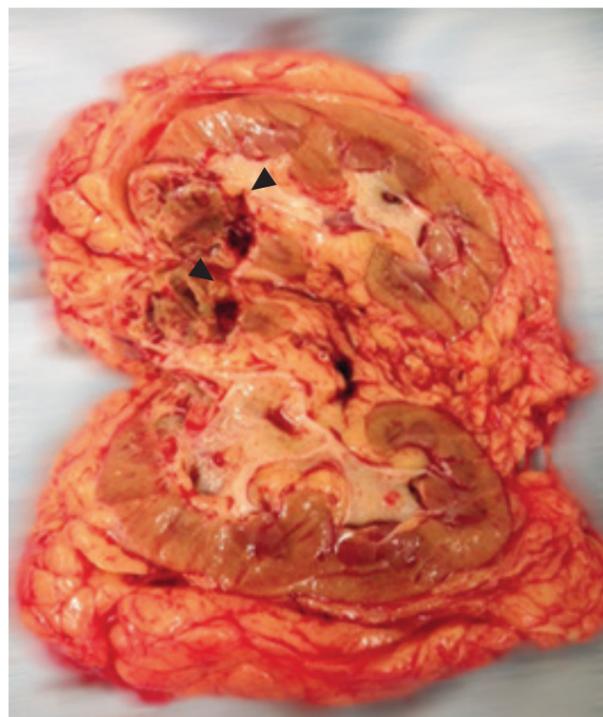


Рис. 5. Макропрепарат, удаленная левая почка на разрезе (стрелками обозначен опухолевый узел)



Рис. 6. Узел в культе левого надпочечника

лэктомии слева.

4 декабря 2014 г. пациенту выполнена адреналэктомия слева. Послеоперационный период осложнился надпочечниковой недостаточностью, которая проявлялась нестабильностью гемодинамики (гипотензия до 90/60 мм рт. ст.). Для купирования

надпочечниковой недостаточности проводилась медикаментозная терапия солумедролом и преднизолоном, на фоне которых артериальное давление стабилизировалось в пределах 125–130/80–85 мм рт. ст.

При гистологическом исследовании операционного материала № 44249/2014 — образование надпочечника имеет строение светлоклеточного почечноклеточного рака III степени злокачественности (Fuhrmannscoregrade), с прорастанием в капсулу надпочечника и жировую клетчатку. В краях резекции надпочечника элементов опухолевого роста не определяется.

Пациент был выписан в конце декабря 2014 г. без признаков надпочечниковой недостаточности на фоне гормонально-

заместительной терапии. С учетом объема выполненного хирургического вмешательства и отсутствия признаков диссеминации опухолевого процесса, по данным проведенных исследований, рекомендовано динамическое наблюдение.

Заключение

В данном клиническом наблюдении предложен комбинированный лечебный подход, где хирургическое вмешательство проведено после таргетной терапии, на фоне которой не было отмечено появления новых метастатических очагов, что и позволило полностью удалить все определяемые очаги заболевания.

Таргетная терапия на первом этапе повлияла как на первичную опухоль, которая уменьшилась с 9,5 до 2,5 см, по данным гистологиче-

ского заключения, так и на вторичные очаги заболевания в обоих надпочечниках и в ключице.

У данного пациента комбинированный подход оказался эффективным: длительность контроля над заболеванием составила около 4 лет, пациент выписан без признаков проявления заболевания.

Лечение больных диссеминированным раком почки — сложная проблема, требующая участия нескольких специалистов. Как показывает данное клиническое наблюдение, есть эффективные инструменты и для выбора окончательной стратегии лечения необходимо проведение исследований, направленных на уточнение роли палиативной нефрэктомии, сроков ее выполнения, определения последовательности и режимов таргетной терапии. **УС**

Работы, отмеченные наградами EAU



Эпигеномика рака полового члена

Из более чем 800 мутированных генов специфичным оказался один. Это данные наиболее полного изучения эпигеномики рака полового члена.

В развивающихся странах заболеваемость раком полового члена растет, но до сих пор нет никаких данных, которые освещали бы молекулярно-генетические аспекты развития этого заболевания. Для того чтобы изменить такое положение дел, ученые из Великобритании провели полное секвенирование генома пациентов, исследовав 27 образцов ткани карциномы.

А. Фебер (A. Feber) et al. из Института биологии рака, Лондон, Великобритания (UCL Cancer Institute, Dept. of Cancer Biology, London), представили на конгрессе EAU результаты работы, в которой они попытались идентифицировать возможные мутации, приводящие к развитию рака полового члена.

В результате было выявлено 810 генов, которые содержали мутации — в среднем по 30 на каждую опухоль. Количество и специфика мутаций не коррелировали с возрастом больных или стадией заболевания, однако обнаружилось, что при наличии ВПЧ-инфекции их общее количество в опухоли было достоверно меньше. Так,

ВПЧ-отрицательные образцы имели большее количество замен цитозина на тимин, что вело к меньшему метилированию ДНК. Это подтверждает тот факт, что сама по себе инфекция ВПЧ может являться триггером развития рака полового члена, не нуждаясь в дополнительном мутационном фоне.

В ДНК опухолей присутствовали мутации, которые можно обнаружить и в других видах опухолей: TP53, FAT1, то есть на первый взгляд не было специфичных альтераций. Однако внимание ученых привлек ген CSN1, который встречался в 11% образцов и влиял на процессинг miRNA.

«Это исследование на данный момент представляется наиболее полным изучением эпигеномики рака полового члена. Мутационный фон развития этого заболевания достаточно спокойный, что демонстрирует сложность развития этого рака. Обнаружение CSN1 мутации и понимание ее роли в развитии новообразования может помочь понять патогенез рака полового члена», — комментирует А. Фебер.

Данные исследования представлены в работе Epigenomics of penile squamous cell carcinoma, Abstract 702.

Рак предстательной железы: новый ген и новые возможности

По результатам анализа двух многоцентровых исследований ученые из Швеции обнаружили ген, который увеличивает риск развития рака предстательной железы в 3,5 раза.

С таким заявлением выступил Роберт Карлссон (R. Karlsson) из Каролинского института Стокгольма, Швеция (Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden) на конгрессе EAU. Он вместе с соавт. проанализировал два больших шведских исследования: CAPS (2001–2003 гг.) и Stockholm-1 (2005–2007 гг.).

В общей сложности в этих двух проектах приняло участие более 9 тыс. человек. Все мужчины были проверены на наличие миссенс-мутации G84E в гене HOXB13, поскольку именно ее некоторые авторы указывают как существенную в развитии РПЖ (Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med 2012;366:141–9).

По результатам анализа Р. Карлссон et al. установили, что данная мутация присутствовала у 2,7% в контрольных группах и у 8,9% у больных в исследуемых группах. По расчетам ученых до 1% наследственного РПЖ

для шведской популяции может быть объяснено наличием исследуемой мутации. Тем не менее нельзя говорить об ассоциации G84E с развитием рака какой-либо определенной степени риска, кроме того, он не коррелирует с уровнем ПСА. Интересен тот факт, что больные РПЖ, у которых была обнаружена мутация гена HOXB13, — это пациенты моложе 55 лет.

«Кумулятивный риск развития РПЖ у носителей этой мутации к 65 годам составляет 10%, а к 80 годам — 33%, в то же время у людей с нормальным генотипом эти числа равны 3% и 12% соответственно. Наличие этой

мутации драматически повышает риск развития РПЖ и у больных с другими генетическими факторами риска — с 19 до 48%», — резюмирует Р. Карлссон.

На данный момент существует много генов, которые могут увеличивать риск РПЖ. Среди них: CHEK2, NBN, PALB2, BRCA1/2, и анализ вклада каждого из них может пролить свет на этиологию наследственного рака.

Результаты исследования опубликованы в статье R. Karlsson et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. Eur Urol. 2014.

«Молодой» РПЖ связан с мутациями BRCA1/2

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 могут предсказывать развитие агрессивного рака предстательной железы — первые результаты многоцентрового исследования IMPACT.

Гены BRCA1 и BRCA2 — наиболее изученные генетические предвестники злокачественных новообразований, без которых уже немисливо ведение пациентов молодого возраста с раком молочной железы. Ученые также отмечают увеличение риска возникновения РПЖ у носителей мутаций в генах BRCA1/2. Кроме того, установлена ассоциация этих генов с вовлечением лимфатических узлов, большим

количеством отдаленных метастазов и худшим прогнозом заболевания.

Международная группа ученых из 62 центров и 20 стран, которую возглавила Э. Банкрофт (Elizabeth K. Bancroft, Institute of Cancer Research, London, United Kingdom), в рамках исследования IMPACT изучает возможность влияния этих генов на развитие агрессивного РПЖ. На конгрессе EAU ученые представили данные 1 года исследования.

В протокол включены почти 2500 мужчин в возрасте от 40 до 69 лет с мутациями в генах BRCA1/2, а также контрольная группа; у всех участников оценивали уровень ПСА.

Если его значение превышало 3 нг/мл, то исследуемым предлагали провести биопсию под контролем ТРУЗИ.

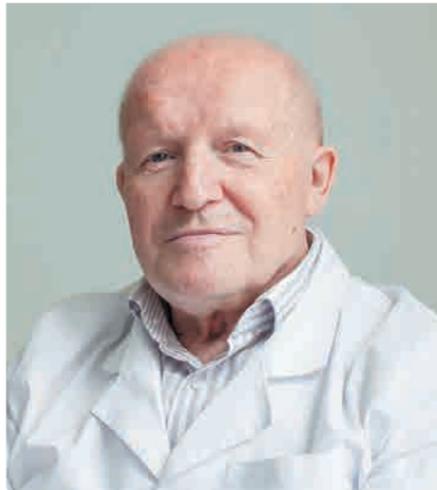
«Повышенный уровень ПСА выявили у 200 обследуемых, из них у 80% были взяты образцы ткани предстательной железы. Результаты почти 60 биопсий свидетельствовали о РПЖ, причем у большинства пациентов в группах с мутациями в генах BRCA1/2 это новообразование было средней и высокой степени риска. Для сравнения, в исследовании ERSPC только в четверти случаев выявили пациентов с суммой баллов по Глиссону >7», — сообщает Э. Банкрофт. Любопытным представляется и тот факт, что все пациенты моложе 50 лет,

у которых был диагностирован РПЖ, были носителями мутантных генов BRCA1/2.

Представленные результаты отображают лишь 1 год изучения этой проблемы, в дальнейшем предполагается как минимум пятилетний контроль над всеми пациентами, принимающими участие в исследовании. Подробнее узнать о дизайне и результатах исследования IMPACT можно на сайте: <http://www.impact-study.co.uk/>

E. Bancroft et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study, Eur Urol. 2014.

У выдающегося онколога России — юбилей



Выдающийся ученый-онколог, хирург, один из основоположников Российского общества онкоурологов, профессор И.Г. Русаков отметил 70-летие и в свой юбилейный год продолжает активную научно-практическую деятельность.

Игорь Георгиевич Русаков — не только прекрасный клиницист, хирург и умелый руководитель, но и талантливый ученый. Для многих поколений российских врачей Игорь Георгиевич — уважаемый, грамотный наставник и педагог. Нет ни одного онкологического диспансера в России, в котором бы имя профессора И.Г. Русакова было неизвестно. Лектории Игоря Георгиевича по-прежнему собирают полные аудитории, он хорошо знаком медицинскому сообществу не только как прекрасный педагог-оратор, но и организатор онкологической помощи на местах. За прошедшие годы благодаря Игорю Георгиевичу наше здравоохранение приобрело десятки замечательных врачей, многие из них получили возможность расти, пройти

хорошую практическую школу в столице, в отделении профессора И.Г. Русакова, куда наставник приглашал одаренных специалистов из регионов.

Наверное, можно было бы смело говорить и о собственной научной школе И.Г. Русакова, ведь под его руководством защищено более 20 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Но сам И.Г. Русаков скромно отмахивается, не считая это какой-то заслугой. Работать бок о бок со знающими, умными коллегами, соратниками — вот настоящее счастье, считает Игорь Георгиевич. Как и наблюдать преемственность поколений в российской медицине, в которую приходит множество творческих, одаренных, трудолюбивых и самоотверженных специалистов. И.Г. Русаков убежден, что будущее российской

медицины — за молодыми коллегами, и необходимо давать им возможность проявить себя. В свое время именно по этой причине, несмотря на уговоры, Игорь Георгиевич оставил пост заведующего отделением в Федеральном медицинском исследовательском центре (ФМИЦ) им. П.А. Герцена и передал в достойные руки своему ученику, профессору Борису Яковлевичу Алексееву.

Профессор Русаков прошел традиционный для отечественного ученого путь. Начал в глубинке. Постоянно самосовершенствовался, учился. После ординатуры в Иркутском медицинском институте впервые проявил себя как хороший организатор, став заведующим хирургическим отделением городского онкологического диспансера в Комсомольске-

на-Амуре. В МНИОИ он пришел уже зрелым врачом после 10 лет практической работы на периферии — в Сибири, на Дальнем Востоке. Оглядываясь назад, Игорь Георгиевич подчеркивает, что целый ряд замечательных ученых — клиницистов, экспериментаторов и теоретиков — серьезно повлияли на его профессиональное развитие. А встречу со своим непосредственным учителем, наставником, руководителем, академиком В.И. Чиссовым — блестящим клиницистом, хирургом, организатором здравоохранения, в течение многих лет возглавлявшим онкологическую службу всей страны, считает своей основной удачей в жизни.

В настоящее время Игорь Георгиевич — президент фонда «Вместе против рака», главный редактор специализированной медицинской газеты «Онкология Сегодня», заместитель главного редактора журнала «Онкоурология», вице-президент Российского общества онкоурологов. Он продолжает активную образовательную деятельность, выступая в различных регионах России с лекциями, участвует в конгрессах и конференциях всероссийского и международного значения. И.Г. Русаков отмечает, что в течение последних лет в нашей стране произошло существенное улучшение оснащения многих онкологических учреждений, что не может не повлиять на систему оказания помощи больным, а через это и на отечественную онкологическую науку. Конечно же, впереди еще множество открытий, годы упорного труда, новые научные достижения и неизменное движение вперед, ведь главное, подчеркивает профессор И.Г. Русаков, — это ежедневная квалифицированная помощь тысячам больным по всей стране. И это многого стоит! **УС**



И.Г. Русаков с коллегами ГKB № 57



Уважаемые коллеги!
Приглашаем вас принять участие в X Юбилейном Конгрессе Российского общества онкоурологов

01–02 октября 2015
Гостиничный комплекс «Космос», Проспект Мира, д. 150

ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ НА ТО, ЧТО УЧАСТИЕ В КОНГРЕССЕ ПЛАТНОЕ.
Полную информацию о стоимости регистрационного взноса и процессе регистрации вы можете получить на сайте www.roou-congress.ru
Обязательно проверьте наличие вашей фамилии в списке зарегистрированных участников!

Оплатить регистрационный взнос необходимо в указанные сроки.
В случае несвоевременной оплаты или оплаты на мероприятии регистрационный взнос для членов ROOU — 2000 рублей, для специалистов, не являющихся членами ROOU — 4000 рублей.

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
ООО «Конгресс-оператор «АБВ-экспо»

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА
Генеральный информационный партнер:
Проект «Жизнь без преград» РИА Новости

Информационные партнеры:
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»» (Журнал «Онкоурология», специализированное издание для урологов «Урология сегодня», специализированное издание для онкологов «Онкология сегодня»)

Категория взноса	Регистрация на Конгрессе	
	Члены ROOU	Прочие специалисты
Врачи-специалисты	2 000 Р	4 000 Р
	50 \$	80 \$
	40 €	60 €
Клинические ординаторы, аспиранты и студенты медицинских вузов	бесплатно	

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»
Тел./факс: +7 (495) 988-89-92, моб.тел. +7 (962) 954-01-19
E-mail: info@abvexpo.ru
www.abvexpo.ru

Урология сегодня | № 3 (37) 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор: к.м.н. Б.Ш. Камолов
Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: Л.Ю. Оробец
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Е.Л. Сухачёва
Фото: Ю.Ю. Бакланов-Елкин
Руководитель проекта: Е.В. Митрофанова
mitrofanova@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
К.м.н. А.В. Говоров
К.м.н. Р.И. Пуспанов
К.м.н. Е.А. Султанова
К.м.н. В.А. Черняев
А.А. Киричек
А.С. Маркова

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова

ПЕЧАТЬ
ООО «Тверская фабрика печати»
Заказ № 8073. Тираж 10 000 экз.

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-36927 от 21.07.2009
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.