

МКБ:
изменения

8

EAU наградила
лучших

12

Новый язык
онкоурологов

18

EAU
рекомендует PHI

20

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

С удовольствием представляем вам выпуск очередного номера «Урологии сегодня». Мы постарались максимально разнообразить темы публикаций и учесть интересы всех читателей, коснувшись как практических, так и фундаментальных вопросов.

Мы также предлагаем вашему вниманию новую рубрику, разработанную совместно с Ассоциацией онкопатологов (АОП), — «Патоморфология». На наш взгляд, лучше понимая заболевание, мы ближе подойдем к возможности персонализированного лечения.

Конечно, уже существуют эффективные возможности индивидуального тестирования лекарств на ксенографтах опухолей. Однако оплатить такую услугу способны немногие. Поэтому именно точный патологический анализ и тесное взаимодействие между специалистами должны обеспечить доступный персонализированный подход.

Так, немногим более десятилетия назад случайное определение HER2-генотипа опухоли позволило реализовать нестандартный подход: провести хирургическое лечение по поводу локального рецидива РМП после цистэктомии и назначить терапию герцептином. Пациент до сих пор жив, получает лекарство и продолжает профессиональную деятельность. Не так давно у другого больного раком полового члена противовирусная терапия

при подготовке к хирургическому лечению привела к полной ремиссии опухоли. Не исключено, что в данном случае опухоль была ассоциирована с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Случаи, ставшие хрестоматийными для отделения урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, по обновленной классификации ВОЗ описываются с применением иной терминологии. И этот язык патологов — подсказка к принятию клинического решения.

Именно поэтому в текущем номере мы обращаемся к новой классификации ВОЗ по опухолям мочевой системы и мужских половых органов. Она не вносит принципиальных изменений в описание преобладающих типов опухолей — тех, с которыми мы сталкиваемся ежедневно. Но, ориентируясь на новую классификацию ВОЗ, мы с большей уверенностью должны выделять пациентов для активного наблюдения, агрессивного хирургического вмешательства или системного лечения.

Будет пересматриваться и отношение к хирургии. Ведь достоверно показана эффективность метастазэктомии, и в настоящее время вопрос о ее роли становится более значимым. Это связано с техническим прогрессом и расширением возможностей за счет работы урологов в мультидисциплинарной команде. Одновременно понимание характеристик опухоли и прогнозирование ее поведения должны помочь в принятии взвешенного решения.

Я думаю, что именно комплексное понимание заболевания изменит наше мышление и научит подбирать оптимальные подходы или отказываться от избыточной терапии. В настоящий момент ключевыми должны стать плотное взаимодействие с онкопатологами и, вероятно, работа по совершенствованию морфологической службы. Пользуясь случаем, хочу пригласить вас на открытие XI Ежегодного конгресса РООУ, где будет прочитана лекция ведущих специалистов АОП.

Тема номера

ВРТ: взгляд уролога

По сравнению со сперматозоидами животных, человеческие — самые слабые и уязвимые. Биологи утверждают: низким качеством спермы человечество расплачивается за высокий уровень экономического роста, а с появлением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) эволюционный отбор «сильных» генов, связанных с рождаемостью, становится менее жестким.

С чем связано мужское бесплодие, как ВРТ влияет на сперматозоид, как сохранить «уязвимые» клетки и отразится ли неестественное зачатие на «качестве» потомства? О вопросах биологического отцовства — тема номера УС.

ЭКО-дети — это не Frankenbaby



**Александр
Александрович
Обыденнов**

Уролог-андролог,
репродуктолог,
генеральный директор
многопрофильной
медицинской клиники
«Кармента»

С помощью ВРТ во всем мире рождено около 6 млн детей. Ранее методы ВРТ воспринимались как терапия отчаяния, теперь даже бывают предпочтительнее естественной беременности. Об урологических аспектах ВРТ и качестве потомства бесплодных мужчин журналист УС беседовала с ведущими экспертами.

«Прибыла посылка — «Луизе Браун, ребенку из пробирки, Бристоль, Англия»... [...] Внутри были пролитая кроваво-красная жидкость, расколотая пробирка и пластмассовый эмбрион [...], прилагались «гарантия

на ребенка из пробирки» [...] и буклет с «нездоровыми вопросами и ответами». Один из них советовал содержать младенца в унитазе или аквариуме».

Так в Daily mail рассказывает Луиза Браун о шумихе вокруг своего рождения — ее мать столкнулась с волной оскорблений и угроз по поводу первого Frankenbaby. Сейчас женщине 38 лет, она имеет двоих естественно зачатых детей [1].

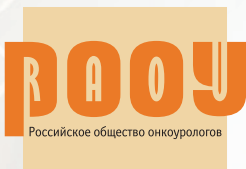
ВРТ

Потребность в ВРТ увеличивается: каждая 6-я пара сталкивается с нарушениями фертильности — ситуацией, когда беременность не наступает в течение года (при возрасте женщины до 35 лет) или полугода (при возрасте женщины старше 35 лет) регулярной половой жизни.

— Среди причин мужской фактор занимает 2-е место — после трубно-перинеального фактора, — рассказывает УС А.А. Обыденнов.

Продолжение на с. 2 ►

Коротко



XI КОНГРЕСС

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ

Москва, Олимпийский проспект, 18/1, AZIMUT Moscow Olympic Hotel

Уважаемые коллеги!

Обратите внимание: изменились даты и место проведения XI Ежегодного конгресса Российского общества онкоурологов (РООУ).

XI Конгресс РООУ состоится 29–30 сентября в AZIMUT MOSCOW OLYMPIC HOTEL, расположенном

по адресу: Москва, Олимпийский проспект, 18/1. Мы надеемся, что, изменив привычкам, РООУ удастся сделать конгресс не только насыщенным, но и более комфортным.

Нам также приятно сообщить, что XI Ежегодный конгресс РООУ пройдет при участии Ассоциации онкопатологов (АОП), — эксперты выступят с сообщениями об изменениях в классификации Всемир-

ной организации здравоохранения (ВОЗ) по опухолям мочевой системы и мужских половых органов. Формат работы членов АОП уточняется, однако точно определена цель — донести урологам ключевые изменения, которые в той или иной мере скажутся на ежедневной практике.

— Я считаю, что любые изменения должны подробно и многократно разбираться, в том числе совместно с клиницистами, — сказал президент АОП В.Н. Гриневич в интервью УС. — Только так мы придем к обоюдному пониманию принятых нововведений.

Редакция УС РООУ благодарит членов АОП за активную работу по взаимодействию

с урологами. Мы выражаем благодарность всем специалистам, принявшим участие в работе над материалами, опубликованными на страницах издания, а также урологам, поделившимся опытом получения грантов и участия в международных образовательных программах.

В 2016 г. все авторы публикаций получили бесплатную регистрацию на XI Ежегодный конгресс РООУ. Мы рады новым именам и с удовольствием рассмотрим предложения и идеи всех специалистов, желающих испытать себя в качестве автора статьи на страницах УС!

ВРТ: взгляд уролога

◀ Продолжение, начало на с. 1

— К сожалению, тенденций к снижению нет. К ВРТ относятся инсеминация (введение спермы в полость матки), экстракорпоральное оплодотворение яйцеклетки и прохождение начальных этапов развития эмбриона в лабораторных условиях (ЭКО), ИКСИ (введение одиночного сперматозоида непосредственно в цитоплазму яйцеклетки.), донорство спермы, яйцеклетки либо эмбриона и суррогатное материнство (плод носит другая женщина).

Как пишет ведущий научный сотрудник Института социально-экономических проблем народонаселения РАН Н.Е. Русанова, в 1987 г. в России была одобрена программа инсеминации спермой донора, с 1994 г. разрешены ЭКО и перенос замороженных эмбрионов. В 2003 г. к этим методам добавлены ИКСИ, донорство спермы и яйцеклеток, суррогатное материнство, предимплантационная диагностика наследственных болезней, а в 2007 г. — криоконсервация половых клеток, использование половых клеток умершего, внутриутробная редукция эмбрионов, манипуляции на презембриональной стадии, экстракорпоральное созревание эмбриона и терапевтическое клонирование [2].

— При ИКСИ для оплодотворения достаточно одного нормального сперматозоида, — поясняет УС А.А. Обыденнов. — Это прогрессивный метод ЭКО, показаниями к которому становятся именно факторы мужского бесплодия: недостаточное количество подвижных сперматозоидов, низкий процент морфологически нормальных сперматозоидов, использование тестикулярных сперматозоидов (при азооспермии) или наличие антиспермальных антител. Из всех процедур инсеминация — самая «простая», применяется при «легких» нарушениях фертильности.

— Относительно показаний к инсеминации рекомендаций в России нет, — отмечает А.А. Обыденнов. — По европейским рекомендациям, инсеминация возможна при концентрации морфологически нормальных сперматозоидов не менее 5 млн/мл. В нашей клинике мы применяем пробную обработку спермы: материал проходит подготовку к ЭКО, после чего эмбриологи оценивают, достаточно ли оставшегося материала для оплодотворения и дают рекомендации о целесообразности инсеминации.

Эксперты предупреждают: инсеминация и другие варианты ВРТ не взаимозаменяемы!

— При непроходимости труб или тератозооспермии никак нельзя пытаться заменить ЭКО/ИКСИ инсеминацией, — говорит А.А. Обыденнов. — Промедление может привести к абсолютной невозможности иметь собственных детей.

Когда только ВРТ

Выбор алгоритма лечения бесплодия определяется с учетом возраста супружеской пары, и в первую очередь — женщины.

— Это первый вопрос, который должен быть задан пациенту, обратившемуся к урологу, — подчеркивает А.А. Обыденнов. — При увеличении возраста снижается как эффективность лечения бесплодия, так и успешность ВРТ; нередко именно старший репродуктивный возраст женщины (38 лет и более) ставит под вопрос целесообразность лечения мужчины.

Например, нарушение фертильности мужчины может быть связано с варикоцеле — в таком случае пациенту показано хирургическое лечение. Проводить его или нет — зависит в том числе от супруги. Так, при

сниженном овариальном резерве предпочтение должно быть отдано незамедлительному проведению ЭКО, так как к моменту восстановления мужской фертильности женщина может полностью утратить способность к зачатию.

Важна и генетическая диагностика.

— Основное показание к генетическому обследованию — это снижение концентрации сперматозоидов менее 20 млн/мл, — говорит А.А. Обыденнов. — Сперматогенез кодируют около 15 тыс. генов, но стандартно проводится исследование кариотипа, AZF и CFTR. AZF — это участок Y-хромосомы, он отвечает за сперматогенез. Наличие делеции в этом участке может приводить как к снижению концентрации сперматозоидов, так и к азооспермии.

— При обнаружении AZF-делеции показано ЭКО-ИКСИ с предимплантационной диагностикой и отбором эмбрионов женского пола, — рассказывает Александр Александрович. — Это связано с тем, что участок AZF находится именно в Y-хромосоме — соответственно высок риск бесплодия у мальчиков следующего поколения.

CFTR-мутация — рецессивная, она определяет носительство муковисцидоза.

— Эта мутация вызывает как частичную, так и полную обструкцию семявыносящих путей, — объясняет А.А. Обыденнов. — Именно с такой мутацией будет связано отсутствие эффекта лечения и/или нарастающее ухудшение показателей спермограммы. Из-за обструкции сперматозоиды «застаиваются» и перезревают, в результате снижается концентрация сперматозоидов в эякуляте, увеличивается процент морфологически измененных форм.

При обнаружении CFTR-мутации можно надеяться на естественную беременность. При этом обязательно обследование супруги: при наличии такой мутации у женщины появляется риск рождения больного ребенка. Более того, пациенту обязательно показана криоконсервация спермы — при CFTR-мутации обструкция увеличивается и в конечном итоге может привести к азооспермии. Показанием к криоконсервации может быть гипернадотропный гипогонадизм, так как имеется тенденция к ухудшению спермограммы. Также рекомендуется криоконсервация в том случае, если пациент успешно пролечен.

— Необходимо понимать, что эффект лечения может быть временным, а попыток ЭКО, вероятнее всего, потребуются несколько, — отмечает А.А. Обыденнов.

Эксперт обращает внимание на то, что сейчас применение донорской спермы — это действительно крайняя мера.

— В этом есть необходимость, например, при сертоли-клеточном синдроме, — говорит А.А. Обыденнов. — Обструктивная азооспермия хорошо поддается лечению, и даже в случаях секреторной формы азооспермии все-таки удастся добиться наступления беременности.

Во всех случаях, когда возможно проведение стимуляции сперматогенеза, мы ее проводим.

Одна из новейших и востребованных сейчас методик — использование тестикулярной ткани — всего несколько лет назад не казалась перспективной.

— Считалось, что тестикулярная ткань «плохо замораживается и размораживается», — рас-

сказывает А.А. Обыденнов. — Сейчас если при обследовании в ткани яичка обнаруживается сперматозоид, то мы ее замораживаем. И по крайней мере за три года не было ни одного случая, чтобы эта ткань «не разморозилась», и мы потеряли клетки.

Кроме перечисленных показанием к консервации спермы может быть и просто ее хорошее качество. Дело в том, что «нормативные показатели» фертильной спермы одинаковы для любого возраста.

— Необходимо заморозить сперму, пока она хорошая, — замечает А.А. Обыденнов. — В будущем может пригодиться.

Качество детей

Как влияет искусственное зачатие на ребенка? Это один из вопросов пары, обратившейся по поводу ВРТ. И хотя все еще ощущается новизна проблемы — первые «дети из пробирки» достаточно молоды, — специалисты не видят серьезных обоснований отказаться от ВРТ из-за нарушений здоровья потомства. Если ребенок рожден в бесплодной паре, высоки риски и его собственного бесплодия — однако некоторые «дети из пробирки» уже завели собственные семьи. С. Dupont et al. в обзоре исследований результатов ВРТ выделяют несколько работ, в которых у субфертильных пар было отмечено небольшое увеличение хромосомных аномалий, особенно у представителей сильного пола.

у девочек грудь была менее развитой. Тем не менее у пубертатных девушек, рожденных в результате ЭКО, задокументированы увеличение роста костей, уровней дегидроэпиандростерона и лютеотропного гормона. А у мальчиков после ИКСИ показано снижение уровня тестостерона в сыворотке крови и изменение соотношения лютеотропного гормона к тестостерону при рождении и в 3-месячном возрасте.

Установленный факт — «дети из пробирки» при рождении имеют меньший вес. Но, как пишут Q. Zhan et al., это естественное следствие многоплодной беременности, вероятность которой при применении ВРТ выше [5].

Есть данные о повышенном риске болезней детского возраста, хирургических вмешательств и госпитализаций, указывают в обзоре Y. Lu et al. [4]. Но, как замечают С. Dupont et al., причинами этому может быть недоношенность и внутриутробное ограничение роста [3]. При этом в большинстве публикаций не отмечено различий в послеродовом росте и физическом развитии детей до 12 лет между искусственно и естественно зачатыми детьми [4].

Статистика по наличию врожденных пороков менее утешительна. Как указывают B. Fauser et al., риск серьезных мальформаций у детей, зачатых с помощью ИКСИ, несколько выше по сравнению с естественным зачатием [6].

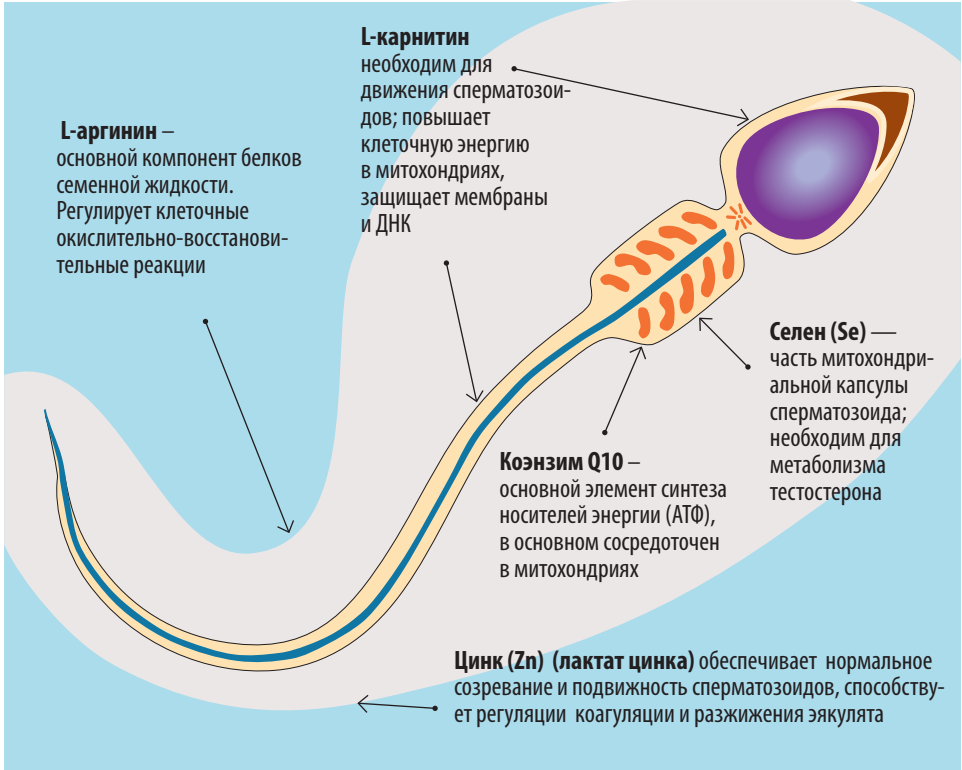


Рис. 1. Компоненты для фертильности

Аномальный кариотип обнаружили у 13,7% мужчин с азооспермией и 4,6% с олигозооспермией. Поэтому мужское бесплодие может повлечь за собой большее количество хромосомных аномалий сначала в сперматозоидах, а потом и у мальчиков после ИКСИ [3].

Развитие гонад у искусственно зачатых детей нормальное. С этим согласна и Мария Санчес-Серрано: она не сталкивалась с этой проблемой на практике. Исследования на эту тему освещаются Y. Lu et al. [4]. У большинства мальчиков, рожденных в результате ИКСИ, в возрасте 8–14 лет были нормальные показатели размеров яичек и полового члена, сывороточных концентраций антимюллерового гормона и ингибина В, уровня тестостерона в слюне.

В другой публикации у детей подросткового возраста, рожденных после ИКСИ, не было отмечено отклонений в менархе, половом развитии или лобковом оволосении, однако

Зато в популяционных исследованиях, проведенных в Австралии, Швеции и США, не было обнаружено различий в частоте пороков развития между младенцами, рожденными после свежего переноса или с использованием методов криоконсервации. Информация об увеличении частоты онкологических заболеваний довольно противоречива, для прояснения же ситуации относительно эпидемиологии онкологических заболеваний во взрослом возрасте необходимы долгосрочные исследования.

Поднимается вопрос об учащении случаев расстройств аутистического спектра. В целом, считают E. Conti et al., риски не повышаются, хотя и их все же не стоит сбрасывать со счетов [7].

Многие методы ВРТ еще молоды, поэтому и исследований социального, эмоционального и интеллектуального развития таких детей меньше, чем, например, физических параметров в первые годы жизни. Однако, видимо,

беспокоиться не о чем: по некоторым данным, «ВРТ-дети» даже менее агрессивны физически по сравнению с естественно зачатыми детьми.

Q. Zhan et al. отмечают, что больше половины авторов рассмотренных ими работ не обнаружили нарушений моторных навыков [5]. Правда, некоторые исследователи сообщают об ухудшении зрительно-моторных навыков или задержке развития опорно-двигательного аппарата в группе ВРТ. Есть опасения относительно увеличения количества детей с синдромами Беквита-Видемана, Прадера-Вилли или Ангельмана. Однако

Y. Shufaro et al. указывают, что даже при том, что действительно многими отмечается высокая распространенность синдрома Беквита-Видемана, вероятнее всего, этиология этого заболевания коренится в бесплодности родителей [8]. Мария Санчес-Серрано в интервью УС отметила, что она сомневается в способности ВРТ вызывать такие нарушения, поэтому для подтверждения этой гипотезы нужны серьезные и масштабные исследования.

Закключение

Параметры спермограммы за прошедшие три десятилетия изменились: раньше морфологи-

чески нормальных форм должно было быть около 30%, сейчас — всего 4%. Значит ли это, что «мужики измельчали»? Нет. Просто изменилась система оценки.

— Ранее исследовалась нативная сперма, сейчас оценивается окрашенная, — поясняет УС А.А. Обыденнов. — Причем и сами критерии оценки стали много строже, поэтому «хороший» сперматозоид сейчас уже может не войти в параметры нормы.

Тем не менее вклад родов, состоявшихся благодаря ВРТ, растет повсеместно, Россия — не исключение: 0,051% от общего

числа в 1997 г.; 0,387% — в 2006 г. и 0,81% — в 2011 г. К счастью, «детей из пробирок» перестали считать чудовищами, с чем столкнулась мать Луизы Браун. Можно в целом сказать, что они здоровы и мало отличаются от сверстников, зачатых естественным путем. Раньше это была терапия отчаяния, теперь ВРТ может быть даже предпочтительнее естественного зачатия.

«Если и существуют какие-то связанные с ВРТ изменения, то я не думаю, что они имеют достаточный вес для того, чтобы отнрвать от процедуры», — резюмирует Мария Санчес-Серрано.

Субфертильность как плата за цивилизацию

Елена Владимировна Касатонова
Научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (филиал ФГБУ «НМИРЦ») Минздрава России

Низкое качество спермы — расплата современного человека за высокий уровень экономического роста. Такова одна из гипотез распространяющегося мужского бесплодия. Если коснуться осязаемых биологических основ, то основная причина вырождения человеческих сперматозоидов — окислительный стресс. Грамотная подготовка пациента позволяет нивелировать вклад окислительного стресса в исходы ВРТ.

Один из немногих фактов, известных именно о человеческом сперматозоиде, — низкое качество по сравнению с большинством других биологических видов. По данным Всемирной организации здравоохранения, даже у здоровых мужчин до 96% сперматозоидов формируется аномально. Каких же тогда оценок достигают эти параметры у мужчин, которые не могут стать отцами?

Эта бесспорно актуальная тема изучена недостаточно. Однако мужское бесплодие диагностируется у каждого 20-го мужчины, а азооспермия наблюдается уже у 1% общего населения.

Окислительный стресс

Основная причина снижения качества спермы — это окислительный стресс. Еще в 1943 г. доктор Джон Маклеод показал, что в насыщенной кислородом среде сперматозоиды человека быстро теряют подвижность. Эти процессы могут быть остановлены добавлением каталазы, поглощающей перекись водорода. Также сперматозоиды могут генерировать активные формы кислорода (АФК), в частности перекись водорода, что было описано еще в 1946 г. J. Totic и A. Walton [9]. Позднее было обнаружено, что АФК нарушают акросомную реакцию, из-за чего слияние сперматозоида с ооцитом не происходит.

— Предполагается, что в 80% случаев идиопатического мужского бесплодия повреждающим фертильную функцию фактором становится воздействие окислительного стресса, который формируется в результате дисбаланса между АФК и антиоксидантной способностью эякулята, — рассказывает Е.В. Касатонова.

Умеренный окислительный стресс даже полезен, однако если уровень АФК резко повышается, то повреждается ДНК, окисляются аминокислоты белков и полиненасыщенные жирные кислоты липидов, меняется текучесть мембраны и нарушается работа клеточных ферментов. Поскольку концентрация ненасыщенных

жирных кислот в мембране высока, то сперматозоиды особенно чувствительны к перекисному окислению липидов. Исследователи также обращают внимание, что у дефективных человеческих сперматозоидов повышено содержание свободных полиненасыщенных жирных кислот, поэтому они особенно чувствительны к окислительному стрессу.

От перекисного окисления липидов изменяется подвижность сперматозоидов. Механизмы потери подвижности окончательно не известны, но считается, что повреждается аксонема и истощается внутриклеточный аденозинтрифосфат (АТФ). При ненарушенной же подвижности влияние АФК проявляется в том, что сперматозоид не может слиться с яйцеклеткой.

АФК появляются не только в зрелых половых клетках, но и на ранних этапах сперматогенеза. Судьба клеток и здоровье будущих детей в таком случае зависят от нескольких факторов. Если окислительный стресс очень сильный, то входящие в мейоз клетки просто уходят в апоптоз. Средний же уровень окислительного удара иногда может вызвать компенсаторные механизмы и выживание потомства, к примеру, через активацию теломеразы и увеличение длины теломера. Важно отметить, что повреждения генетического материала в выживших половых клетках могут передаваться потомству. АФК, присутствующие в эякуляте и фолликулярной жидкости в естественных условиях, вызывают дальнейший окислительный стресс при применении методов ВРТ.

вает шансы для генерации АФК и развития окислительного стресса.

— Повышение уровней АФК в культуральной среде коррелирует с нарушениями развития blastocysts и частотой оплодотворений, — продолжает эксперт. — Имитировать естественные условия эндогенной антиоксидантной системы репродуктивного тракта *in vitro* практически невозможно: концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше, чем в естественных условиях [12].

Получается, что при ВРТ количество факторов окислительного стресса увеличивается. Но помимо оптимизации самих методов ВРТ имеет значение и подготовка мужчины к окислительному удару.

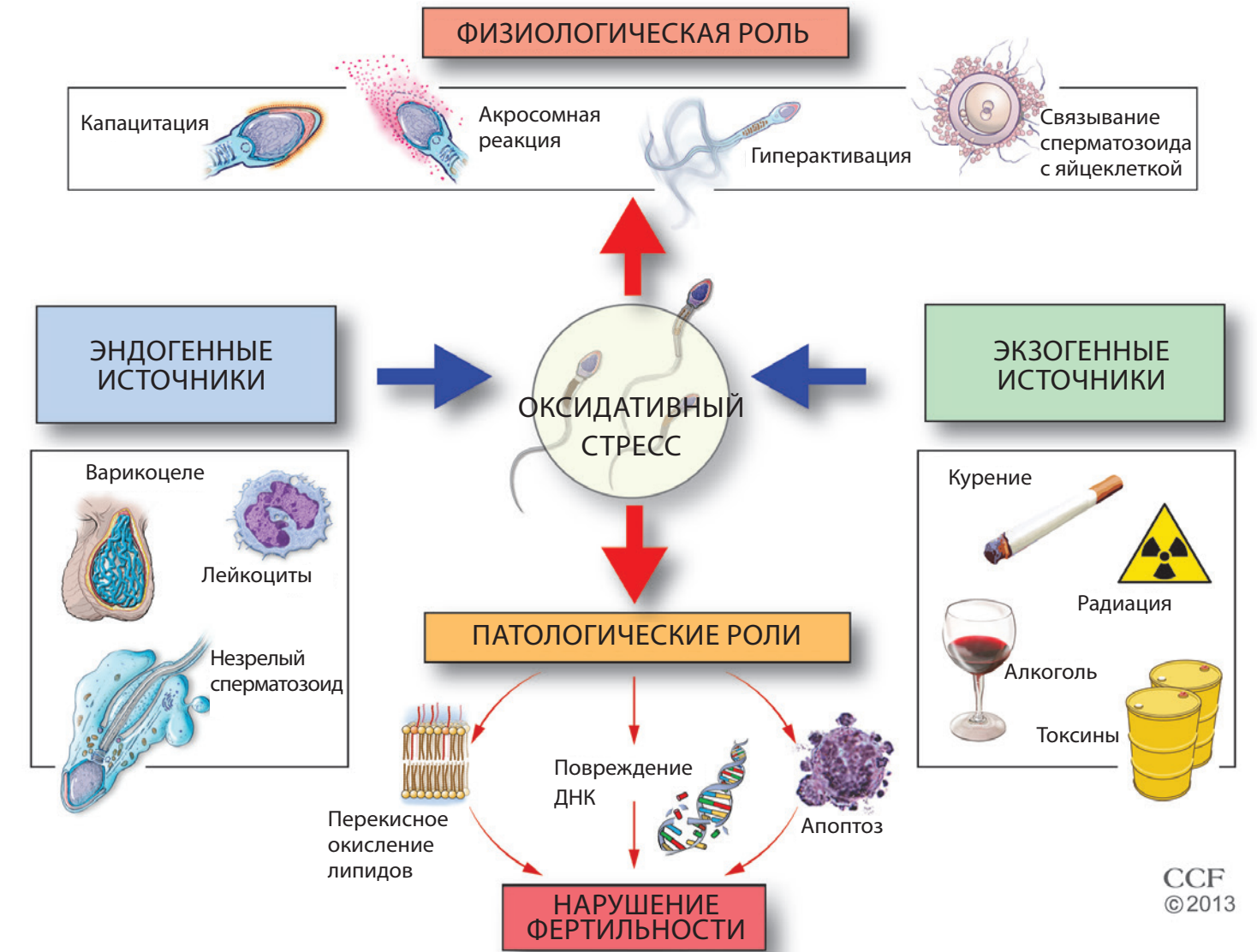


Рис. 2. Окислительный стресс в мужском репродуктивном тракте. Печатается с разрешения, Кливленд Клиника Центр врачебного искусства & Photography © 2013-2016. Все права защищены.

— Сверхобразование АФК может вызвать истощение энергетического буфера половых клеток и изменения в белках, липидах и ДНК [10], — продолжает Е.В. Касатонова. — Эксперты связывают эти изменения с увеличением сроков достижения беременности, нарушением эмбрионального развития, увеличением числа выкидышей, наличием хронических болезней у потомства и даже детских онкологических заболеваний [11].

— Интенсификация производства АФК происходит при инкубации, криоконсервации и оттаивании эякулята, воздействию факторов внешней и культуральной среды, — рассказывает Е.В. Касатонова.

При ИКСИ инкубационный период короче, что несколько уменьшает скорость продукции АФК. Но контакт сперматозоида с окружающей средой значительно увеличи-

ВРТ без окисления

Предупреждение окислительного стресса — ключевой фактор успешных исходов методов ВРТ [13]. По меньшей мере в половине всех случаев ВРТ в параметрах эякулята определяется окислительный стресс.

Каково влияние окислительного стресса на потери беременностей при применении ВРТ?

Высокие уровни АФК способствуют снижению митохондриального мембранного потенциала, активируя пути передачи сигналов апоптоза и повреждение ДНК [14]. Так как у сперматозоидов репарация происходит за счет белков ооцита, мутация может остаться и навредить здоровью ребенка: эти изменения в используемых гаметах могут привести к невынашиванию беременности и врожденным дефектам плода [11].

В исследовании М. Baker выявлена отрицательная корреляция между повышенным уровнем АФК в сперме и уровнем оплодотворений, качеством эмбрионов и достижением клинических беременностей [15]. В другой работе ученые наблюдали снижение темпов деления blastocysts в присутствии АФК с высоким индексом фрагментации ДНК эмбриона, что приводит к низкой частоте достижения клинической беременности [16].

— Повышение уровней АФК происходит за счет эндогенных или экзогенных факторов, — подчеркивает Е.В. Касатонова. — Производство АФК пагубно для эмбриона [17]. Поэтому при планировании беременности и подготовке к ВРТ влияние всех факторов, способных нарушить целостность антиоксидантной системы, необходимо свести к минимуму.

Как показали A. Santos et al., отказ от курения в течение 3 мес приводит к увеличению подвижности (79 против 33%), жизнеспособности (20 против 60% некротизированных) и количества высококачественных сперматозоидов (23 против 3 млн в эякуляте) [18].

Воспалительные реакции также связаны с окислительным стрессом, даже если они бессимптомные. Исследователи выделяют несколько механизмов негативного влияния воспаления на фертильность, отмечая, что эффект избирателен: в большей степени страдают сперматоциты и сперматиды, а сперматогонии — нет. С большой вероятностью воспаление индуцирует окислительный стресс посредством лейкоцитов: цитокины (TNF-α, IL-1A, и IL-1b) активируют ксантиноксидазу, которая восстанавливает кислород до супероксида и тем самым повышает содержание АФК в сперматозоиде. К тому же, выполнение фагоцитами своей прямой функции приводит к повышению потребления кислорода и выработки большего количества АФК.

— Показано, что выполнение варикоцелэктомии у больных с клинически выраженным варикоцеле до ИКСИ связано с улучшением исходов беременности, — отмечает Е.В. Касатонова.

Уровень АФК может быть уменьшен как за счет удаления этиологического фактора, так и путем увеличения антиоксидантного буфера семенной плазмы.

— Один из возможных способов снижения негативного влияния оксидативного стресса

при ВРТ включает пероральный прием антиоксидантов.

Сохранить для потомства
Оплодотворение яйцеклетки «плохим» сперматозоидом, как описывают R. Aitken et al., чревато невынашиванием, доминирующими генетическими мутациями и комплексом неврологических заболеваний, в том числе эпилепсии, спонтанной шизофрении, биполярного расстройства и даже аутизма [11]. При этом эффект антиоксидантной терапии, включающей витамины С и Е, цинк, глутатион, селен, коэнзим Q10, фолиевую кислоту, карнитин и каротиноиды, как и изменение образа жизни и питания, в большинстве исследований положителен.

На сегодня криоконсервация спермы — это единственный способ сохранить мужскую фертильность. Кроме того, очень перспективной становится терапия стволовыми клетками с созданием мужских гамет.

Правда, метод подойдет только для пациентов со «здоровой» ДНК. И хотя эти услуги в массовом сознании обычно связываются с онкологическими больными, заинтересованных в сохранении более здоровых половых клеток на будущее становится все больше.

— Необходимо увеличивать информированность мужчин и врачей о методах ВРТ и их доступности, — отмечает Е.В. Касатонова. — Необходимость стандартизированного подхода диктуют две крайности: гипердиагностика или ее полное отсутствие.

По словам эксперта, нередко случаи, когда мужчине с обструктивными формами бесплодия предлагают использование донорской спермы, тогда как шанс на собственный биологического ребенка высок.

— Врачи предлагают донорскую сперму и в случаях выраженной олигозооспермии, игнорируя эффективные методы стимуляции сперматогенеза, — продолжает Е.В. Касатонова, обращаясь к случаям из собственной практики. — Достаточно большое количество наблюдаемых нами мужчин с азооспермией прошли через диагностическую биопсию яичка для заключения о присутствии/отсутствии сперматозоидов, некоторые из них подвергались процедуре неоднократно. Такой подход в последующем создает большие технические трудности для повторных вмешательств и не становится заключительным, поскольку островки сперматогенеза при биопсии/аспирации в отличие от микрохирургических техник могут быть не обнаружены.

Биопсия яичка не должна проводиться только в качестве диагностической манипуляции, обращает внимание эксперт. Процедура должна выполняться с лечебно-диагностиче-

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо

ЗДОРОВОЕ
СЕМЯ





Сбалансированный
комплекс для улучшения
мужской фертильности

Позволяет нормализовать
параметры спермограммы ^{1,2}

Рекомендован в подготовке
к процедурам ЭКО-ИКСИ, ВРТ ²

Доказанная эффективность
в рамках многоцентрового
исследования ¹



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

1. Многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности многокомпонентного комплекса «АндроДоз», капсулы, у пациентов с патоспермией, 2013 г.

2. «Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности», д.м.н., проф. Неймарк А.И. / Андрология и генитальная хирургия — 2013 — №4 — С. 49-52

Название и адрес фирмы-изготовителя: ООО НПО «ФармВиллар», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115, Российская Федерация. Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей: ОАО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел.: +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13.

Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.005057.06.14 от 30.06.2014 г. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Дата выпуска рекламы — май 2016

скими целями в присутствии эмбриолога и с возможностью криоконсервации.

— В связи со значительным количеством вкладываемых в программу ВРТ энергии и ресурсов, первостепенной задачей для врача становится уменьшение любого вредного фактора, который потенциально может помешать успешному результату независимо от выбранной методики достижения беременности, — завершает интервью УС Е.В. Касатонова.

Заключение
Низким качеством спермы человечество платит за высокий уровень экономического роста — такую гипотезу подробно рассматривает R. Aitken [20]. Для бедных неразвитых стран с высокой младенческой смертностью, большим количеством детей и невысокими показателями выживаемости в репродуктивном возрасте, эволюционный отбор генов,

связанных с рождаемостью, будет неизбежно жестким.

В развитых же странах, напротив, с легкой руки врачей, такого давления почти нет. К тому же с развитием репродуктивных технологий для благополучного отцовства может потребоваться всего один сперматозоид. В такой ситуации следующее поколение получает отнюдь не самые «хорошие» гены. Поэтому широкое использование репродуктивных технологий в одном поколении неизбежно влечет за собой еще большее их использование у следующего. При таком сценарии информированность врачей сильной половины человечества о возможных проблемах, способах решения и необходимых этапах подготовки для рождения «качественного потомства» должна набирать обороты уже сейчас. УС

Подготовила Анна Петренко

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
ЗА РУБЕЖОМ

для работников здравоохранения

■ 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



МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

www.mctoday.ru

4

«Урология сегодня» № 2 (41) 2016 | www.urotoday.ru

Хирургия: собственный рейтинг

Даже для опытных специалистов Ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (European association of urology, EAU) — не просто встреча с партнерами. О хирургических работах, которые стоит взять на заметку, — в материале участника 31-го конгресса EAU.



Дмитрий Владиславович Перлин

Д.м.н., проф., главный врач Волгоградского областного уронефрологического центра, заведующий кафедрой урологии ВолГМУ, действующий член EAU

Обычно крупные научные мероприятия — это возможность встретиться, пообщаться и обменяться опытом с друзьями и партнерами; для меня, в первую очередь, — это J. Rassweiler, J.-U. Stolzenburg, E. Liatsicos, A. Mundy, I. Gill, A. Bachmann, A.-E. Hassan и многие другие. Однако на прошедшем 31-м Ежегодном конгрессе EAU отдельные работы заслуживают особого внимания.

В этом году 1-е место я бы разделил между несколькими докладами, посвященными лапароскопическим операциям при T3b почечно-клеточном раке с выполнением тромбэктомии из нижней полой вены (НПВ) (секция Challenging kidney surgery). В них были продемонстрированы различные технические приемы, используемые при удалении тромба и восстановлении НПВ, а также способы контроля кровотока по НПВ при выполнении процедуры. Три года назад на Конгрессе Всемирного общества эндоурологов (World Congress of Endourology, WCE) наша клиника представляла подобную методику (J Endourol, 2012, Suppl 1;26: A511), и тогда только одно аналогичное исследование продемонстрировали наши американские коллеги.

Несмотря на то что наше выступление было отмечено в качестве одного из наиболее запоминающихся, в дальнейшем было много дискуссий о целесообразности и безопасности лапароскопической методики, весьма простой даже для открытой хирургии. В этом году подобным работам была посвящена значительная часть конгресса EAU, что свидетельствует о перспективности подобных исследований. Традиционно EAU отмечает три лучших видеодоклада. В этот раз 1-й приз получил N. Doumerc за работу «A new surgical area opened in renal transplantation: a pure robot-assisted approach for both living donor nephrectomy and kidney transplantation using transvaginal route» (V47). 2-й приз достался R. Campi за доклад «Prospective evaluation of the Surface-Intermediate-Base (SIB) margin score for standardized reporting of resection technique during robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) in a high-volume center: a step-by-step tutorial» (V46); 3-й приз — N.-S. Vuong за «Benefit of the superselective clamping technique for multiple robot assisted tumorectomies» (V45).

Однако я бы расположил их в другой последовательности и отдал бы 1-е место выступлению N.-S. Vuong. Во-первых, этот доклад — продолжение целого ряда работ, посвященных возможностям уменьшения ишемического повреждения при лапароскопической резекции почки. Во-вторых, тема, выбранная автором, затрагивает серьезную проблему хирургического лечения мультифокального рака почки. Основой для большинства подобных исследований, в том числе и проведенного в нашей клинике, стала статья P. Shao et al. (Eur Urol, 2011), в которой описана лапароскопическая

методика пережатия сегментарных ветвей почечной артерии при резекции почки.

Позднее I. Gill et al. описали роботическую модификацию операции с суперселективным внутрипеченочным клипированием мелких ветвей почечной артерии, назвав ее «Zero-ischemia». Уже в 2011 г. мы также стали активно использовать локальную ишемию (как сегментарную, так и субсегментарную) при лапароскопической резекции почки и первые результаты представили на конгрессе WCE в 2012 г.

В отношении изъятия почки у живого донора пока не продемонстрировано преимуществ роботической операции по сравнению с лапароскопической донорской нефрэктомией с трансвагинальной экстракцией органа.

Накопленный к настоящему времени опыт выполнения более 150 подобных операций позволяет нам сделать однозначный вывод в отношении их преимуществ перед традиционным пережатием при резекции общей почечной артерии. Однажды нам удалось удалить таким образом три опухолевых узла в двух разных сегментах почки. N.-S. Vuong — автор доклада, занявший 3-е место на Конгрессе EAU, удалил шесть опухолей с максимальным временем ишемии сегмента около 17 мин. Это показывает не просто возможность увеличения числа опухолей, удаляемых лапароскопически, но может наметить новый подход к оперативному лечению мультифокального рака почки.

Возможность удаления множественных опухолевых узлов при роботической резекции была ранее показана Геннадием Братславским. Однако он не использовал для этого поосегментную ишемию.

В немногочисленных исследованиях была отмечена эффективность экстракорпоральной резекции почки по поводу мультифокального, в том числе билатерального, рака (В.Б. Матвеев соавт.). Противоишемическая защита методики надежно обеспечивается за счет холодовой консервации, но метод остается достаточно трудоемким. Возможно, дальнейшее развитие локальной ишемии позволит существенно расширить возможности лапароскопических и роботических операций при мультифокальном раке почки.

Видеодоклад, получивший 1-е место, — «A new surgical area opened in renal transplantation: A pure robot-assisted approach for both living donor nephrectomy and kidney transplantation using transvaginal route» — впечатлил прежде всего безупречной техникой выполнения полностью роботической трансплантации почки. Однако несколько лет назад подобное сообщение уже было представлено (P. Giulianotti et al. Am J Transplant. 2010;10(6):1478-82). В ряде статей упоминается S. Geffner из Saint Barnabas Medical Center (New Jersey, USA), выполнивший эту операцию в январе 2009 г., о чем данные не публиковались в научной печати.

Трансвагинальная инкорпорация донорского органа обеспечивает отличный косметический эффект. А при определенном развитии навыков в роботической хирургии время тепловой ишемии может существенно не отличаться от такового при открытых

операциях. Пожалуй, самым уязвимым моментом можно считать именно путь введения контейнера с почкой через даже тщательно обработанное антисептиками влагалище.

В отличие от процедуры трансвагинальной экстракции органа, когда почка извлекается из контейнера после его дополнительной обработки, не контактируя с тканями, при трансвагинальном введении контейнера с органом реципиенту, он непосредственно контактирует с зоной уже мобилизованных наружных подвздошных сосудов реципиента.

в некоторых клиниках (в том числе в нашей) лапароскопической донорской нефрэктомии с трансвагинальной экстракцией органа.

Работа, получившая 2-й приз, — «Prospective evaluation of the Surface-Intermediate-Base (SIB) margin score for standardized reporting of resection technique during robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) in a high-volume center: A step-by-step tutorial» — фактически не предлагает новой методики выполнения резекции почки, а содержит идею о стандартизации в описании и оценке органосохраняющих операций при почечно-клеточном раке. Тем не менее она может оказаться полезной в случае принятия предложенной системы во многих клиниках — во всяком случае мы, пожалуй, возьмем ее за основу. Тогда это позволит объективизировать давний спор об эффективности и безопасности так называемых резекций и энуклеаций при опухолях почки.

Будучи убежденным сторонником методик энуклеации, я буду приветствовать внедрение этой бальной системы в нашей клинике. Это необходимо для стандартизации оценки результатов и объективизации выводов, в особенности получаемых при мультицентровых исследованиях, при использовании различных методик органосохраняющих операций при раке почки. **УС**

Не держи камень в почках!

БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ №1 В ГЕРМАНИИ*

ОТПУСК БЕЗ РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН® растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*
- ✓ Оксалатные

+ Индивидуальный подход к дозированию
+ Поддержание необходимого водного баланса

* При содержании оксалатов менее 25%

esparma®

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru

Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама

** По данным компании IMS за 2013 год

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Стажировка в Университетской клинике Лёвена (Бельгия)

В настоящее время ведущие урологические сообщества предоставляют множество возможностей для профессионального развития и расширения клинического кругозора, и при наличии желания и целеустремленности участие в них вполне реально. В преимуществах одной из таких программ в рамках Европейской урологической стипендиальной программы мне посчастливилось убедиться на личном опыте.



Егор Андреевич Соколов
К.м.н., врач-уролог,
ГБУЗ «ГКБ им.С.П.Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы

«Бурное развитие информационных технологий дает возможность держать руку на пульсе наиболее важных медицинских открытий и принимать участие в конференциях, находясь за тысячи километров от места их проведения. Однако ни одно видео, статья или презентация не дадут полного представления о реальной работе ведущих клиник — повседневная больничная жизнь состоит из множества нюансов, и принципиальное значение для функционирования такого сверхсложного механизма имеет каждая деталь.

Именно поэтому время, проведенное «внутри» передовых коллективов, трудно переоценить — это уникальный шанс не только увидеть и осмыслить организационные и технические аспекты их работы, но и по-новому взглянуть на собственную практику и реализовать потенциальные возможности сделать ее лучше.

European Urological Scholarship Programme (EUSP)
Европейская урологическая стипендиальная программа (EUSP) — образовательный проект Европейской ассоциации урологов (EAU). Участие в проекте доступно врачам по всему миру. В настоящий момент в рамках EUSP имеется три курса, связанных с обучением в странах Европейского союза: стипендия для участия в клинических и фундаментальных исследованиях (годовая программа с опцией продления до двух лет); короткий визит (2-3 нед) возможен только в качестве подготовки к годовой стипендии или clinical

fellowship; клинический визит — продолжительностью от 6 нед до 3 мес.

Требования к участникам, список необходимых документов и финансовые условия при визите на срок от 6 нед до 3 мес представлены в таблице 1. Более подробная информация и онлайн-форма для подачи заявок доступны на официальном сайте EUSP: www.uroweb.org/education/scholarship. За 2015 г. согласно отчету EAU было одобрено 27 клинических визитов.

Университетская клиника Лёвена (Universitair ziekenhuis Leuven)

Лёвен также называют «бельгийским Оксфордом» — это красивый исторический город, и с 1425 г. «дом» для одного из старейших и наиболее известных университетов Европы. В свое время здесь обучался «отец» современной анатомии — Андреас Везалий. В настоящий момент Университетская клиника Лёвена состоит из пяти кампусов и считается крупнейшей клиникой в Бельгии, насчитывая практически 2,2 тыс. коек и 10 тыс. сотрудников. Общественные помещения урологического отделения производят нехарактерное для больницы впечатление: обилие дерева, растительности и картин создают приятную и уютную атмосферу, больше напоминающую загородный отель или санаторий. При этом клиника оснащена по последнему слову техники — от доступа к Wi-Fi на всей территории и системы автоматизированной выдачи униформы до ПЭТ/МРТ сканера и новейшей роботической системы da Vinci Xi®. Единый операционный блок включает в себя 33 зала, два-три из которых ежедневно отданы под урологические вмешательства. Еще восемь отдельно расположенных операционных предназначены для хирургии «одного дня», в том числе и для малых урологических манипуляций.

Отделение урологии рассчитано на 65 коек, ежегодно оперативное лечение проходят около 2 тыс. пациентов, в поликлинике



Рис. 1. Основной корпус Университетской клиники Лёвена.

выполняется более 20 тыс. консультаций. Штат состоит из семи урологов, одного консультанта, семи резидентов, двух ассистентов и более 75 медицинских сестер. Также в клинике постоянно находятся субординаторы, желающие в дальнейшем связать свою судьбу с урологией. В отделении выделено пять направлений: функциональная урология, эндоурология и лапароскопическая урология, онкоурология, реконструктивная урология и детская урология. Кроме того, имеется связанная с отделением лаборатория экспериментальной урологии, основная деятельность которой состоит в изучении рака почки, предстательной железы (ПЖ) и мочевого пузыря.

Отдельного упоминания заслуживает урологическое подразделение в отделении радиологии, в котором помимо различных визуализационных исследований выполняется радиочастотная абляция опухолей, брахитерапия и биопсия предстательной железы. На сегодняшний день клиника практически полностью отказалась от рандомных биопсий ПЖ — в подавляющем большинстве случаев выполняется таргетная биопсия путем совмещения магнитно-резонансной томографии и трансректального ультразвукового исследования.

Урологическая специализация в Бельгии занимает шесть лет, два года из которых посвящаются общей хирургии. В процессе обучения резиденты по очереди участвуют в работе всех направлений клиники. Интересный момент — на протяжении месяца один из резидентов, с помощниками в лице субординаторов, постоянно отвечает за ведение пациентов и заполнение медицинской документации. Это дает возможность остальным полностью сконцентрироваться на операциях и консультациях, улучшая

качество работы и исключая вероятность ошибок в расписании. При этом клиника отказалась от ежедневных коллективных обходов, врачи посещают своих пациентов индивидуально, а состояние больных на утренней конференции докладывается ответственным резидентом. Сделано это в целях оптимизации времени и отчасти объясняется тем, что у отделения горизонтальная структура управления, в которой каждый из штатных врачей развивает свое отдельное направление.



Рис. 2. После робот-ассистированной радикальной простатэктомии с профессором S. Joniau.

На протяжении многих лет отделение возглавлял известный профессор H. van Poppel. В настоящий момент проф. H. Poppel — заместитель генерального секретаря EAU по вопросам образования. После его ухода на пенсию в конце 2015 г. (в 65 лет, согласно

Памятка стипендиата

Условия для подачи заявки	Список необходимых документов	Финансовая поддержка
- Для участия в программе допускаются урологи и резиденты/ординаторы в урологии - Максимальный возраст — 40 лет - Обязательно членство в EAU в течение минимум 6 мес - Принимающая клиника должна быть сертифицированным учебным центром European Board of Urology - Заявка подается на английском языке	- Резюме - Лист публикаций за последние 5 лет, индексированных в PubMed (требуется минимум одна публикация) - Копия паспорта - Мотивационное письмо - Два рекомендательных письма от урологов из страны стипендиата - План расходов В первую очередь нужно связаться с принимающей клиникой и составить программу визита, после чего подать заявку на сайте EUSP	EUSP покрывает следующие расходы: - Жилье - Перелет - Страховка - Виза - Ограниченная сумма расходов на проживание Максимально доступная сумма — 4000 евро на 3 мес поездки

бельгийским законам и внутренним правилам клиники) отделение возглавил проф. Dirk De Ridder, специализирующийся на функциональной и женской урологии. Онкологическое и реконструктивное направление клиники курирует ученик Н. van Roppel — проф. Steven Joniau, с которым я проработал на протяжении всего визита, с января по март 2016 г.

Наблюдения и впечатления

Рабочий день клиники начинается в 7:45 со встречи персонала и обсуждения пациентов. Консультации стартуют в 8:00, операционный блок открывается в 8:30 и заканчивает свою работу в 17–19 ч. Каждый врач два-три дня в неделю проводит в операционной, посвящая оставшиеся дни консультациям. Один раз в 2 нед проводятся вечерние мультидисциплинарные встречи с участием урологов, онкологов, лучевых терапевтов и патологов для обсуждения и решения текущих вопросов. Грамотная организация рабочего процесса, бережное отношение ко времени и распределение труда — очень сильная сторона клиники, существенно уменьшающая количество «околомедицинских» раздражителей.

На протяжении клинического визита мне удалось увидеть и поучаствовать в большом количестве оперативных вмешательств (n = 77). Среди них робот-ассистированные операции: радикальная простатэктомия, расширенная тазовая лимфаденэктомия,

резекция почки, забрюшинная лимфаденэктомия; а также лапароскопическая нефрэктомия, открытая нефрэктомия и резекция почки, радикальная цистэктомия с различными вариантами отведения мочи, резекция полового члена с паховой лимфаденэктомией, имплантация искусственного мочевого сфинктера, операция Боари, различные виды уретропластики и так далее. Роботическая система оснащена двумя хирургическими консолями со встроенными тренировочными модулями, что позволяет обучающимся интегрироваться в процесс операции в качестве консольных хирургов, а в свободное время дает возможность отрабатывать навыки и оперативную технику.

За время моего пребывания в клинике радикальная простатэктомия была выполнена лишь нескольким пациентам с раком предстательной железы низкого риска. В основном, такой группе больных рекомендуется тактика активного наблюдения. Пациентам промежуточного и высокого риска выполняется робот-ассистированное вмешательство; позадилоная радикальная простатэктомия используется только у больных крайне высокого риска при наличии выраженного местно-распространенного процесса. В то же время в отношении хирургии рака почки клиника придерживается достаточно консервативного подхода: примерно в половине случаев нефрэктомия или резекция почки выполняются открытым путем, что лишь



Рис. 3. Основной корпус Университетской клиники Лёвена.

отчасти можно объяснить сложностью клинических случаев или наличием противопоказаний к минимально-инвазивным методикам.

Радикальная цистэктомия с последующим отведением мочи осуществляется на высочайшем техническом уровне — вся операция занимает около 3 ч и сопровождается относительно небольшим количеством осложнений в послеоперационном периоде. В ближайшее время планируется внедрение робот-ассистированной радикальной цистэктомии.

Заключение

Международная стажировка дает отличную возможность получить крайне важный опыт и позволяет завести интересные и полезные знакомства, которые в последующем могут вылиться в плодотворное клиническое и научное сотрудничество.

Я могу искренне порекомендовать участие в EUSP всем молодым урологам, заинтересованным в профессиональном росте и развитии. 

ИНГОСТРАХ
Ingosstrakh

Страхование

В ответе за ошибку

Даже самый опытный и квалифицированный врач может совершить ошибку, цена которой — здоровье или жизнь пациента, репутация конкретного специалиста и медицинского учреждения в целом. Во всем мире для компенсации таких рисков успешно используются механизмы страхования. Подробнее о них рассказывает Сергей Архангельский, начальник отдела страхования финансовых и профессиональных рисков СПАО «Ингосстрах».



Сергей Юрьевич Архангельский
Начальник отдела страхования финансовых и профессиональных рисков СПАО «Ингосстрах»

По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования, за последние годы число судебных разбирательств между клиниками и их пациентами значительно возросло. Последние ежегодно предъявляют порядка 1,5 тыс. исков к медицинским учреждениям. Большая часть судебных решений выносится в пользу пациентов. Известный на сегодня максимальный размер выплаты составляет 15 млн рублей. Именно такую сумму суд взыскал с Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в пользу пациентки, у которой, как было установлено в ходе судебного разбирательства, после неправильно выбранной тактики ведения родов на свет появился мальчик с необратимым повреждением головного мозга и через два года умер.

7 млн рублей получила пациентка частного роддома в Новосибирске: по вине врачей она потеряла ребенка и осталась бесплодной.

Во всем мире применение механизмов страхования в медицинской сфере признается цивилизованным способом защиты финансовых и репутационных интересов клиник и пациентов. В Европе и Америке каждый частнопрактикующий врач страхует свою ответственность. У нас в стране страхование профессиональной ответственности врачей пока носит добровольный характер, им охвачено не более 5% всех лечебных учреждений.

С начала 2010 г. СПАО «Ингосстрах» зарегистрировало более 230 событий, имеющих признаки страхового случая в отношении страхования профессиональной ответственности медицинских учреждений (врачей) на общую сумму более 38 млн рублей. При этом по итогам 2015 г. было заявлено более 90 претензий, что в два раза превысило количество заявленных претензий в 2014 г. и в три раза количество претензий, заявленных в 2013 г.

В 2014 г. «Ингосстрахом» был оплачен один из крупных убытков, который в том числе включал возмещение морального вреда

в размере 950 тыс. рублей. Основной причиной стало некачественное оказание медицинских услуг при проведении пациенту хирургической операции (циркумизии), после которой у него развился кавернозный фиброз и эректильная дисфункция, приведшие к необратимым последствиям, связанным с потерей функций органа.

В настоящее время на рынке представлен целый ряд программ по страхованию профессиональной ответственности врачей, однако далеко не каждый договор на практике может обеспечить реальную защиту. Ряд компаний, например, применяет при страховании ответственности врачей общие правила страхования ответственности за качество работ, услуг. Это свидетельствует не только об отсутствии у компании специализированного страхового продукта, но и о некачественной проработке вопроса страховой защиты профессии врача. Сегодня порядка 95% исков в медицинской сфере связаны с компенсацией морального вреда, однако договоры некоторых страховых компаний не предусматривают возможность такого возмещения. В этой связи и медицинскому учреждению, и конкретному врачу необходимо внимательно относиться к выбору страховщика, удостовериться в наличии у него реального страхового покрытия

в отношении всех рисков, которые могут наступить при осуществлении врачебной деятельности.

Страховая компания и медицинское учреждение в большинстве случаев заинтересованы в досудебном урегулировании возникающих конфликтов. В этом случае по соглашению сторон устанавливается факт виновности или невиновности врача с привлечением независимых экспертов. В случае обоснованности претензии определяется размер возмещения, подлежащий выплате пострадавшему пациенту. Он равен сумме затрат на лечение. В случае спорного момента или несогласия одной из сторон решение принимается в судебном порядке. При этом все судебные издержки медицинского учреждения возмещаются за счет страховой компании независимо от того, наступила ответственность медицинского учреждения или нет. Это должно быть предусмотрено договором.

Сегодня правительством Российской Федерации инициирована разработка законопроекта об обязательном страховании профессиональной ответственности медицинских работников. Будем надеяться, что это поможет создать в стране эффективный механизм возмещения вреда, причиненного жизни и здоровью пациента.

МКБ: изменения

В неонкологической части рекомендаций Европейской ассоциации урологов наибольшие изменения коснулись мочекаменной болезни. Об их сути и влиянии на клиническую практику — в материале с ведущими экспертами.

EAU усомнилась в эффективности альфа-блокаторов

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) снижен класс доказательности (GR) для лекарственной экспульсивной терапии, в течение десятилетия остававшейся неоспоримым стандартом уrolитиаза. Мнения экспертов разошлись: одни считают, что экспульсивная терапия должна исчезнуть, другие — что в нынешнем виде эта правка никак не повлияет на ежедневную практику. Об этом — в материале с ведущими экспертами из России и Европы.



Франческо Монторси/ Francesco Montorsi
Проф., отделение урологии Университета Витта-Салюте, госпиталь Сан-Рафаэль (Милан, Италия)



Лука Вилла/ Luca Villa
Проф., отделение урологии, Университета Витта-Салюте, госпиталь Сан-Рафаэль (Милан, Италия)



Игорь Артемович Абоян
Д.м.н., проф., главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье», главный внештатный уролог г. Ростова-на-Дону и Ростовской обл.

Уверенность европейских экспертов в эффективности лекарственной экспульсивной терапии пошатнулась — в новой редакции рекомендаций EAU по уrolитиазу GR снижен с А до С. Причиной тому стала публикация 2015 г.: R. Pickard et al. показали, что альфа-адреноблокаторы (тамсулозин) и стабилизаторы кальциевых каналов (нифедипин) не приводят к снижению необходимости в каких-либо дальнейших манипуляциях.

Новость оказалась действительно новой — лекарственная экспульсивная терапия была неоспоримым стандартом лечения уrolитиаза с 2007 г.

«Мы активно применяем экспульсивную терапию у пациентов с дистальной локализацией конкрементов мочеточника», — ответил проф. Ф. Монторси на вопрос УС о собственной клинической практике.

«Экспульсивная терапия используется достаточно широко уже в течение многих лет», — подтверждает и проф. И.А. Абоян, апеллируя к отечественному опыту применения.

Впрочем, и сами составители рекомендаций не прощаются с экспульсивной терапией. «Мы отметили, что применение тамсулозина

или нифедипина может быть неэффективным как в отношении улучшения пассажа конкремента, так и в снижении болевого синдрома. При этом утверждение о множестве исследований, указывающих на эффективность консервативной терапии, остается в силе», — отмечает проф. Кристиан Зейтц, поясняя на 31-м Конгрессе EAU изменения рекомендаций.

Лекарственная экспульсивная терапия все еще остается одним из вариантов лечения уrolитиаза. «Однако она может «пойти по пути динозавров», — считает проф. С. МакКлинтон, соавтор работы, подорвавшей доверие к экспульсивной терапии.

Не догма
Были ли прежние рекомендации догмой? Эксперты отвечают: «Нет!»

— В более ранних данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и метаанализах, показывались противоположные результаты, особенно при локализации конкремента в нижней трети мочеточника [1, 2], — объясняют проф. Ф. Монторси и Л. Вилла. — Однако, как мы подметили в одной из недавних публикаций в журнале The Lancet, при интерпретации новых данных следует учитывать некоторые разночтения в критериях включения в исследования [3].

Рекомендации обоснованы крупными метаанализами, которые, однако, имеют существенные недостатки. Первый, результаты которого учтены при составлении международных рекомендаций, был опубликован J. Hollingsworth et al. [4]. Авторы пришли к выводу о том, что альфа-блокаторы и нифедипин на 65% повышают вероятность спонтанного пассажа конкремента.

На основании девяти РКИ по альфа-блокаторам и пяти РКИ по нифедипину ученые заключили: лекарственная терапия — приемлемая альтернатива хирургическому вмешательству у пациентов с уrolитиазом. Однако наряду с ключевыми выводами исследователи отметили необходимость в более крупных сравнительных работах.

Такие же выводы сделаны при анализе 29 РКИ по альфа-блокаторам и девяти РКИ по нифедипину с общим числом пациентов более 3 тыс. [5].

«Вновь была продемонстрирована эффективность лекарственной терапии», — отмечает в лекции EAU проф. К. Зейтц, первый автор отмеченного исследования. — Однако доказательность наших заключений снижает большое количество одноцентровых РКИ с маленькой выборкой, включенных

в метаанализ. Необходимы мультицентровые плацебо-контролируемые РКИ».

Последний метаанализ, опубликованный сообществом Cochrane, включил уже 32 РКИ по альфа-блокаторам с общим числом пациентов более 5,8 тыс. [6]. И здесь авторы также заключили, что большинство исследований проводились с участием небольшого количества пациентов, были одноцентровыми и значимо различались по методологии.

«Только семь исследований были слепыми или оценивали силу своих данных, 28 были одноцентровыми и проводились на относительно малых группах пациентов, пассаж камня оценивался по компьютерной томографии (КТ) только в трех исследованиях, а время достижения эффекта зачастую определялось самим пациентом», — комментирует проф. С. МакКлинтон выводы Кохрановского анализа, подчеркивая, что все это снижает силу данных.

Получается, что на протяжении почти десятилетия исследователи «бегут по кругу»: профессиональное сообщество рекомендует терапию, отмечая низкое качество исследований и необходимость перепроверить данные проспективно.

Табл. 1. Антитромботическая терапия при удалении камней (только при взаимодействии с кардиологами)

Препарат	Риск кровотечения	Риск тромбоземболических осложнений		
		Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Варфарин Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Вмешательство малого риска	Терапию можно продолжать; МНО на уровне 2	Bridge-терапия	Bridge-терапия
	Вмешательство высокого риска	Терапия может быть временно прекращена. Рекомендуется переход на bridge-терапию	Bridge-терапия	Bridge-терапия
Аспирин	Вмешательство малого риска	Терапию следует продолжать	Терапию следует продолжать	При плановой операции: отложить проведение операции При срочной операции: продолжить терапию
			При плановой операции: отложить проведение операции	При плановой операции: отложить проведение операции
	Вмешательство высокого риска	Терапию следует прекратить	При срочной операции: продолжить терапию, если это возможно	При срочной операции: продолжить терапию
Тienoпиридины (блокаторы P2Y12-рецепторов)	Вмешательство высокого риска	Терапию следует отменить за пять дней до операции, возобновить спустя 24–72 ч после операции путем введения нагрузочной дозы	При плановой операции: отложить проведение операции	При плановой операции: отложить проведение операции
			При срочной операции: терапию следует отменить за пять дней до операции, возобновить спустя 24–72 ч после операции с введения нагрузочной дозы	При срочной операции: терапию следует отменить за пять дней до операции, возобновить спустя 24–72 ч после операции с введения нагрузочной дозы
			Bridge-терапия — при отмене аспирина перейти на прием блокаторов GPIIb/IIIa	Bridge-терапия — перейти на прием блокаторов GPIIb/IIIa

«Я считаю, что если вы приходите к выводу о необходимости более крупных и высококачественных исследований, то далее нужно проводить только такие крупные исследования и не возвращаться назад, снова делая плохую работу», — полагает проф. С. МакКлинтон, соавтор крупного мультицентрового плацебо-контролируемого РКИ SUSPEND [7].

SUSPEND

SUSPEND — первое многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности экспульсивной терапии тамсулозином и нифедипином. В SUSPEND включены почти 1,2 тыс. пациентов с уролитиазом. При планировании РКИ исследователи учли все прорехи предыдущих исследований. Вопреки ожиданиям, результаты показали отсутствие экспульсивного эффекта у тамсулозина и нифедипина, также подверглось сомнению положительное влияние экспульсивной терапии на выраженность боли.

«Почти по всем сравниваемым показателям не было получено различий, в том числе при раздельном анализе в зависимости от положения и размеров конкремента, — отмечает проф. С. МакКлинтон. — Некоторые преимущества лекарственной терапии были выявлены в случае ее применения при крупных камнях (>5 мм) и при их расположении в дистальной трети мочеточника».

Это факт был подмечен и по результатам проведенных метаанализов: эксперты EAU считают, что ввиду высокой вероятности спонтанного прохождения камней размером <5 мм эффект от лекарственной терапии в общей группе пациентов может быть менее выражен. «В некоторых исследованиях, не показавших преимуществ лекарственной терапии, у большинства пациентов лечение проводилось по поводу камней малого размера (3-4 мм)», — рассказывает проф. К. Зейтц.

«В целом SUSPEND демонстрирует значимые доказательные данные в пользу того, что экспульсивная терапия с малой долей вероятности может быть полезна в рутинной клинической практике», — резюмирует проф. С. МакКлинтон.

Но махом принять абсолютно противоположные данные, не удостоверившись в их справедливости, профессиональное сообщество не может.

«Одним из первично оцениваемых результатов было отсутствие необходимости в инвазивных вмешательствах, что, возможно, отнюдь не точный маркер истинной эффективности лекарственной терапии, — считает проф. К. Зейтц. — Также, вполне вероятно, более точную оценку достижения пассажа камней следовало бы проводить с помощью КТ».

Поэтому в обновленных рекомендациях EAU 2016 г. все еще с классом доказательности Ia остается утверждение о том, что лекарственная экспульсивная терапия ускоряет пассаж конкрементов. При этом эксперты отмечают, что существуют более свежие данные крупного многоцентрового высококачественного РКИ об отсутствии эффекта тамсулозина и нифедипина как на увеличение частоты пассажа конкрементов, так и на выраженность болевого синдрома.

«Альфа-блокаторы можно рассматривать как одну из опций лечения, но пациента необходимо информировать о возможном отсутствии эффекта, а также о рисках терапии», — отмечает проф. К. Зейтц.

Новейшие данные

В рекомендациях EAU 2016 г. отмечено только исследование SUSPEND. Однако в январе 2016 г. J. Furgy et al. опубликовали результаты крупного РКИ (более 400 человек) по изучению эффективности тамсулозина [8]. Ученые оценивали время достижения эффекта (экспульсии) с помощью КТ и не выявили

каких-либо преимуществ в случае применения терапии у пациентов с дистально расположенным камнем размером до 10 мм. В подгруппе пациентов с крупными камнями (5–10 мм) терапия тамсулозином значительно чаще приводила к пассажу конкремента (83,3% vs 61,0%).

пульсивная терапия может повышать вероятность спонтанного пассажа камня и снижать риск инвазивных манипуляций с незначительным повышением риска развития серьезных побочных явлений, в том числе за счет высокой селективности доступных лекарств (например, силодозина), которые

Альфа-блокаторы в действии

За сокращение гладкой мышечной ткани мочеточников и возникновение перистальтической волны ответственны несколько внутриклеточных механизмов, в частности повышение уровня внутриклеточного кальция.

«Альфа-блокаторы ингибируют высвобождение кальция, вследствие чего снижается базальный тонус мышечной ткани, интенсивность перистальтических движений и сокращений мочеточника, — объясняют проф. Ф. Монторси и Л. Вилла. — Блокаторы кальциевых каналов (а именно нифедипин) останавливают поступление кальция в клетку, вызывая такой же эффект [8].»

В результате релаксации гладкомышечной ткани мочеточника облегчается спонтанный пассаж конкремента.

«В США сейчас проводится набор пациентов в другое многоцентровое РКИ, результаты которого, скорее всего, будут опубликованы в конце этого года», — сообщает проф. С. МакКлинтон.

И если будут получены результаты, то «лекарственная экспульсивная терапия в своем нынешнем виде может последовать по пути динозавров», таков комментарий NIH американского исследования. Пока же, несмотря на разногласия и неопределенность в эффекте экспульсивной терапии, ее популярность в ежедневной практике вряд ли снизится, считают эксперты, ответившие на вопросы УС.

«Мы все равно активно применяем экспульсивную терапию у пациентов с дистальной локализацией конкрементов мочеточника», — отметил проф. Ф. Монторси.

«По нашим убеждениям, ее эффективность превышает риски, — продолжает Л. Вилла. — Экс-

сводят риск сердечно-сосудистых побочных явлений практически к нулю».

Проф. И.А. Абоян обращает внимание, что в исследовании R. Pickard et al. у пациентов с камнями нижней трети мочеточника и при размере камня >5 мм отмечена тенденция в пользу преимущества тамсулозина перед плацебо, хотя и статистически незначимая.

«В этой группе больных мы, вероятно, будем продолжать назначать альфа-блокаторы, — предполагает проф. И.А. Абоян. — Также необходимо подчеркнуть, что мы рекомендуем терапию альфа-блокаторами не только для улучшения отхождения камней — нам известно их влияние на дизурическую симптоматику, которая появляется у пациентов с камнями дистального отдела мочеточника».

Останутся ли эксперты при таком же мнении или лекарственная экспульсивная терапия пойдет по пути динозавров — покажет наступивший год.

Уролитиаз по-новому

Повлияет ли изменение отношения к экспульсивной терапии на другие пункты рекомендаций и чем еще дополнены европейские гайдлайны? В каком направлении будет развиваться терапия уролитиаза? По мнению экспертов, «эпоха минералогии закончилась», теперь слово за технологиями.

Консервативная терапия уролитиаза получила должное развитие: урологи уже не надеются получить лекарство, которое в 100% случаев станет альтернативой инвазивному лечению.

— Мы стали чаще проводить активное лечение на ранних сроках, и это связано с расширением технических возможностей, — отмечает проф. И.А. Абоян, подтвердив тем самым, что основные надежды возлагаются на развитие технологий.

Литолиз и УВТ

— Пероральный литолиз частично обладает и экспульсивным эффектом за счет растворения камней, что достигается повышением уровня pH мочи. Ощелачивание мочи в комбинации с тамсулозином позволяет достичь наибольшей частоты пассажа конкрементов нижней трети мочеточника [9], — говорит проф. Ф. Монторси.

Однако, по мнению экспертов, данные о том, что тамсулозин не обладает значимым экспульсивным эффектом, не будут подвергать сомнению роль перорального литолиза.

— На самом деле, в вышеуказанном исследовании частота пассажа конкремента значимо различалась между группой плацебо по сравнению с группой, в которой применялся цитрат калия (26,1% vs 58,7%), — продолжает Л. Вилла. — Таким образом, если имеются показания, то необходимость проведения перорального литолиза не должна вызывать вопросы.



Деструкция камня в результате хемолиза

Эксперты считают, что не изменится отношение и к ударно-волновой терапии.

— Теоретически результаты исследования R. Pickard et al. могут привести к отказу от проведения экспульсивной терапии после литотрипсии, — объясняют проф. Ф. Монторси и Л. Вилла — Однако некоторые работы, специально посвященные этому вопросу, все-таки поддерживают ее проведение.

По мнению экспертов, достаточно сложно представить, что врачи начнут реже проводить литотрипсию из-за гипотетического риска отсутствия эффекта адыювантной терапии.

— Возрастающая роль ударно-волновой терапии связана с накоплением опыта, — говорит проф. И.А. Абоян. — По сути новое



исследование дает нам только информацию о том, что при выборе выжидательной тактики нет необходимости назначать альфа-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов.

Поэтому именно это исследование не повлияет на показания к дистанционному дроблению камней, по крайней мере, в настоящее время.

Другие изменения

Наиболее значимые изменения в рекомендациях EAU также касаются уретероскопии, роль которой стала значительно возрастать при лечении уролитиаза с локализацией камней в почке и мочеточнике.

Более ранние рекомендации EAU предлагали волновую литотрипсию в качестве основного метода лечения при камнях проксимальной трети мочеточника размером <10 мм, в то время как уретероскопия рассматривалась как метод лечения «2-й линии».

— Это было несколько неожиданным, поскольку практически нет достоверных данных по сравнению этих двух методов у таких пациентов, — поясняет проф. Ф. Монторси. — В новой версии рекомендаций эти различия отсутствуют, и теперь эффективность обоих методов рассматривается как равноценная.

Теперь уретероскопия имеет такой же уровень доказательности, как и волновая литотрипсия при камнях размером <10 мм любой локализации, а при камнях большего размера даже рассматривается как более эффективный метод.

— Более того, эффективность уретероскопии, в основном, была подтверждена в лечении камней размером до 2 см, особенно при их локализации в нижнем сегменте, в то время как применение волновой литотрипсии ограничено, — поясняет Л. Вилла.

Уролитиаз: изменение рекомендаций

Рекомендации EAU по лечению уролитиаза изменены. УС обобщила все обновления, комментариев по каждому из новшеств — в тексте, представленном экспертами.

- 1) Снижен уровень рекомендации для экспульсивной терапии по сравнению с рекомендациями 2015 г. (A→C).
- 2) Предложена стратификация риска кровотечения в зависимости от выполняемой процедуры.
- 3) Изменился приоритет в выборе методов лечения камней небольшого размера (до 20 мм), локализованных в верхних и средних отделах ЧЛС почки: методами выбора теперь считаются ударно-волновая литотрипсия и уретерореноскопия.
- 4) Расставлены приоритеты в выборе операции для извлечения камней, локализованных в мочеточнике:

а) При проксимально расположенных конкрементах:

i. Более 10 мм – 1. Уретерореноскопия (УРС). 2. Ударно-волновая литотрипсия (УВЛ) (были равнозначны).

ii. Менее 10 мм – оба метода (УРС или УВЛ) приемлемы (в приоритете была УВЛ).

б) При дистально расположенных конкрементах:

i. Более 10 мм — 1. УРС 2. УВЛ (без изменений).

ii. Менее 10 мм — УРС или УВЛ (без изменений).
- При этом следует информировать пациентов о более высокой частоте осложнений при выполнении УРС (GR: A)

Табл. 2. Рекомендации.

Рекомендация	LE	GR
У пациентов с асимптомными конкрементами лоханки почки и высоким риском тромботических осложнений может быть приемлема тактика активного наблюдения		C
У пациентов группы высокого риска решение о временной отмене антикоагулянтов или о переходе на bridge-терапию должно приниматься совместно с терапевтом/кардиологом	3	B
У пациентов, которым антитромботическая терапия не может быть отменена, при необходимости удаления камня наиболее предпочтительным методом становится ретроградная уретерореноскопия, поскольку она имеет меньший процент осложнений	2a	A*

**Дополнено на основании консенсуса панели экспертов.*

НИЗКИЙ РИСК кровотечения

Цистоскопия

Цистоскопия гибким цистоскопом

Катетеризация мочеточника

Удаление мочеточникового стенка

Уретероскопия

ВЫСОКИЙ РИСК кровотечения

Ударно-волновая литотрипсия

Чрескожная нефростомия

Чрескожная нефролитотрипсия

Также были разработаны более подробные рекомендации в отношении пациентов, получающих антитромботические препараты. Теперь в рекомендациях представлена шкала стратификации риска геморрагических и тромботических осложнений.

— Принимая во внимание свежие данные, становится ясно, что уретероскопия — это тот метод лечения, который может быть предложен большинству пациентов. Благодаря отсутствию повреждения почечной паренхимы, риск кровотечения минимален (по сравнению с чрескожной или волновой литотрипсией). Тем самым отпадает необходимость в отмене антитромботической терапии, — объясняют проф. Ф. Монторси и Л. Вилла.

Говоря о чрескожной литотрипсии, эксперты обращают внимание на систему доступа с меньшим диаметром в 4,85 Fg, что, возможно, позволит снизить риск кровотечения.

оценены в дальнейших исследованиях, считают специалисты.

Ожидания

Вряд ли в консервативной терапии появится что-то революционное, считают эксперты. Проф. Ф. Монторси отмечает, что за счет высокой селективности альфа-блокаторов риск сердечно-сосудистых побочных явлений снижен практически до нуля. Ожидать еще более совершенных препаратов вряд ли стоит.

Как полагает проф. И.А. Абоян, в клинической практике по-прежнему острым остается вопрос профилактики.

— Если мы не берем уратные камни, то в остальных случаях рекомендации довольно обтекаемые, необходимы новые исследования и, возможно, новые препараты, — уверяет он.

позволяют провести исследование с тем же качеством изображения и маневренности, что и многоразовые уретероскопы, при этом устраняя все недостатки, связанные с производительностью и обслуживанием многоразовых инструментов [10].

— Отпадает необходимость в обслуживании уретероскопа, дорогостоящем ремонте в случае его поломки, а также отсутствует ухудшение производительности, которое неизбежно возникает со временем при использовании многоразового инструмента, — перечисляют преимущества проф. Ф. Монторси и Л. Вилла. — Хотя, конечно, реальную экономическую эффективность необходимо проверить в исследованиях.

— Тенденция к расширению показаний к гибкой эндоскопии отразится в предложении этапного лечения, по крайней мере в отдельных группах больных, — считает проф. И.А. Абоян. — Уже сейчас мы видим преимущества у пациентов, принимающих антикоагулянты, — в таких случаях гибкая эндоскопия безопасна и эффективна.

По мнению экспертов, внимания заслуживают оптимизация эффективности лазерной литотрипсии и продолжительности этой процедуры, а также разработка возможности аспирации мелких фрагментов камней, что возникает во время лазерной фрагментации камня при ретроградных интратрениальных вмешательствах.

— Это особенно важно в случае фрагментации крупных камней, поскольку именно это ограничение представляет основное отличие от чрескожной литотрипсии, что все еще заставляет рассматривать чрескожное вмешательство как основной метод литотрипсии при размерах камня >2 см, — отмечают проф. Ф. Монторси и Л. Вилла

Проф. И.А. Абоян обратил внимание на неопределенность ситуации с камнями в почке размером 1-2 см.

— С появлением гибкой эндоскопии и мини-нефроскопов ситуация стала еще более запутанной — в реальной клинической практике мы видим абсолютно различные подходы без должной стандартизации, — сказал он.

Заключение

«Быть урологом в сердце и душе, но работать минерологом», — так Чарльз Пак, объяснивший механизмы литолиза, описал себя, посвятив изучению камней почти четыре десятилетия. Однако «эпоха минералогии» закончилась, теперь слово за технологиями — для научного и клинического развития урологам стоит обратить внимание именно на Hi Tech. **УС**

Философский камень уролитиаза

О мочекаменной болезни упоминали еще Аристотель и Гиппократ в IV-V вв. до нашей эры, а вся история урологии переполнена попытками создать универсальное средство для растворения и/или выведения камней.

Однако идея казалась столь же мифичной, как и поиск философского камня. Предлагая растворять камни с помощью кислот, ученые не могли подобрать безопасный реагент.

Статья Virtues of Lime-Water in the Cure of Stone, опубликованная в 1743 г. Робертом Виттом, обозначила начало научно-обоснованного развития консервативной терапии уролитиаза.

Цитраты растворяют уратные камни за счет ощелачивания мочи до pH 6,6-7,0. Также предотвращают образование новых уратных и оксалатных камней и приостанавливают рост уже существующих.

Однако реальная эффективность и преимущество этой мини-инвазивной системы по сравнению со стандартной чрескожной процедурой должны быть

Наибольший прогресс ожидается в развитии технологий. Так, эксперты единогласно обращают внимание на одноразовые гибкие уретероскопы, которые

Не держи камень в почках!
БЛЕМАРЕН®

Цитрат №1 в Германии

БЛЕМАРЕН® растворяет камни:

✓ Оксалатные

✓ Уратные

✓ Смешанные*

Индивидуальный подход к дозированию

Поддержание необходимого водного баланса

БЛЕМАРЕН®

Оксалатные камни

Уратные камни

Смешанные камни

esparma

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

10

«Урология сегодня» № 2 (41) 2016 | www.urotoday.ru

Соль науки



Ежегодный международный конгресс экспертов, посвященный проблемам диагностики и лечения почечно-клеточного рака (ПКР) (Conference of Renal Cancer Experts, CORE) в седьмой раз объединил новейшие результаты исследований ушедшего года и определил тренды развития. О самом интересном — по материалам докладчиков.



Проф. Бернард ЭСКУДИЕР,

Институт Густава Росси (Франция)

Иммунотерапия ПКР эволюционировала — от интерлейкина-2 и интерферона-альфа до вакцин и ингибиторов чекпойнтов. Большие надежды возложены на них и комбинацию с таргетными препаратами, оправдаются ли они — покажет время. Пока в клиническом исследовании (КИ) III фазы IMPRINT добавление вакцины IMA901 к сунитинибу в 1-й линии терапии метастатического ПКР (мПКР) не улучшило отдаленные результаты.

В КИ CheckMate-025 у пациентов с мПКР проводилась сравнительная оценка эффективности ниволумаба (ингибитор PD-1) и эверолимуса. Результаты показали значимые преимущества в общей выживаемости (ОВ) для ниволумаба и уже изменили рекомендации (см. UCS/2015 и UCS/2016 — прим. ред.). Однако 26% пациентов из группы ниволумаба в дальнейшем получали эверолимус, поэтому потребуются новые исследования. Поскольку экспрессия PD-1 не служит предиктором ответа, необходимо искать маркеры.

Отрицательный фактор ингибиторов PD-1 — высокая стоимость. Именно из-за стоимости Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) не одобрил ниволумаб для лечения немелкоклеточного рака легкого.



Проф. Давид МАК ДЕРМОТТ,

Гарвардская медицинская школа (США)

В КИ I фазы CheckMate-016 проводилась оценка комбинации ниволумаба (N) и ингибитора CTLA-4 ипилиумаба (I) в различных дозовых режимах: N3 мг/кг + I1 мг/кг (N3 + I1), N1 мг/кг + I3 мг/кг (N1 + I3) или N3 мг/кг + I3 мг/кг (N3 + I3).

Показано, что комбинация (N + I) позволяет повысить эффективность, однако при этом возрастает токсичность проводимого лечения. Набор пациентов в группу (N3 + I3) был прерван из-за крайне высокой токсичности. Уровень ответов и медиана выживаемости без прогрессирования в группах (N3 + I1) и (N1 + I3) составили 38 и 43% и 33 и 36 нед соответственно. Токсичность III-IV степени отмечена в 34 и 64% соответственно. Основные проявления токсичности были представлены колитами, диареей, повышением содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, липазы, амилазы крови (NCT01472081)*. Необходимо дальнейшее изучение данных режимов.

Завершено КИ I фазы, продемонстрировавшее эффективность и переносимость комбинации атезолизумаба (ингибитор PD-L1) и бевацизумаба. В настоящее время продолжается КИ III фазы по сравнению с комбинацией данных препаратов с сунитинибом (NCT02420821).

Идет набор для проведения КИ III фазы по сравнению с комбинацией авелумаба (ингибитор PD-L1) и акситиниба с сунитинибом (NCT02684006).

Предварительные результаты оценки эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба (ингибитор PD-L1/2) и пазопаниба продемонстрировали высокую гепатотоксичность — как следствие, необходим поиск другого режима. Комбинация пембролизумаба и акситиниба, напротив, продемонстрировала приемлемую токсичность и высокую эффективность [1].

Для разработки новых препаратов интерес представляют TIM3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain) и агонист MHCII - LAG3 (Lymphocyte Activation Gene 3), играющие ключевую роль в регуляции иммунного ответа.



Проф. Роберт МОТЗЕР,

Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга (США)

Существенный недостаток в прогностической модели Heng et al. (IMDC) — отсутствие в КИ когорты пациентов, леченных пазопанибом. В исследовании SPAZO подтверждена валидность модели относительно пациентов, получавших пазопаниб. Отмечена высокая эффективность и безопасность пазопаниба при применении в 1-й линии терапии мПКР [9].

В реальной практике пазопаниб и сунитиниб обладают сопоставимыми показателями выживаемости. Медиана ОВ с учетом IMDC-критериев составила 20,1 мес для сунитиниба и 23,7 мес для пазопаниба (p = 0,19) [10].



Проф. Майкл СТАЙЛЕР,

Университет Людвига Максимилиана (Германия)

При подаче высоких фракционных доз значимость стереотаксической радиохимиотерапии (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) значительно возрастает как при ведении пациентов с первичной локализацией ПКР, так и при солитарных метастатических очагах. Радиочувствительность SBRT основана на церамидном пути, который активируется только при подаче высоких фракционных доз. Помимо прямого действия SBRT может индуцировать иммунологически опосредованный абскопальный эффект. Его усиление возможно при комбинировании с таргетными препаратами. Доказано, что SBRT улучшает локальный контроль в сравнении со стандартными режимами фракционирования.



Проф. Суманта ПОЛ,

Национальный медицинский центр City of Hope (США)

ПКР характеризуется высокой гетерогенностью, генетические альтерации могут служить предикторами ответа. Отмечена ассоциация папиллярного ПКР I типа с альтерациями гена MET, папиллярного ПКР II типа — с NRF2-ARE и потерей гена CDKN2A [2].

При раке из собирательных трубочек наличие геномных альтераций NF2 может быть ассоциировано с чувствительностью к эверолимусу, а геномных альтераций SMARCB1 — с чувствительностью к ингибитору EZH2 [3].

В ходе КИ RECORD 3 было проведено незапланированное изучение корреляции выживаемости без прогрессирования и геномных альтераций в опухоли до начала лечения. Выявлена предиктивная значимость генов KDM5C и PBRM1 для сунитиниба и эверолимуса соответственно. Также установлено отрицательное прогностическое значение BAP1 для терапии сунитинибом и эверолимусом [4].

При терапии ингибиторами mTORC1 прогностическое значение имеют фоновые активационные мутации mTOR и инактивационные мутации TSC1/2 [5].

Высокий соматический мутационный статус коррелирует с лучшим ответом на ниволумаб, что может быть объяснено появлением опухолевых антигенов Neoantigens и MANAs и влиянием на микроокружение опухоли. Мутационный статус Neoantigens и MANAs обладает предиктивной значимостью для ответа на ниволумаб [6]. Сунитиниб увеличивает уровень AXL в клетках ПКР. Повышенная экспрессия AXL и MET коррелирует с худшими показателями ОВ. Ингибиторы AXL и MET могут помочь в преодолении резистентности вследствие длительного приема сунитиниба [7].

Исследуется новая мишень ангиогенеза (Activin Receptor-like Kinase 1, ALK1), вовлеченная в созревание и стабилизацию сосудов. В настоящий момент проходит рандомизированное исследование II фазы (DART) по изучению комбинации далантерцепта — белка, связывающего рецептор ALK1 с акситинибом в сравнении с акситинибом в режиме монотерапии у больных с мПКР [8].



Проф. Томас ПАУЭЛС,

Институт онкологии Бартса (Великобритания)

Необходимо титровать дозы препаратов. Показатели ОВ значительно выше в группе с титрованием дозы акситиниба в сравнении с фиксированной дозой акситиниба — 42,7 vs 30 мес соответственно [11].

В исследовании RESTORE показана большая эффективность и безопасность режима применения сунитиниба 2/1 (2 нед терапии, 1 нед перерыва) в сравнении с зарегистрированным режимом 4/2 [12]. Медиана времени до прогрессирования составила 12,1 и 10,1 мес соответственно.

К этим данным необходимо относиться аккуратно, поскольку в исследовании предусматривался переход с режима 4/2 на терапию в режиме 2/1. Так как исследование проводилось в трех центрах Южной Кореи, то, возможно, экстраполяция на другие этнические группы будет не вполне корректной.

*Приведены номера клинических исследований, зарегистрированного Национальным институтом здоровья США. Подробная информация об исследовании представлена на сайте clinicaltrials.gov

Список литературы находится в редакции

EAU наградила лучших



Ежегодно Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) отмечает лучшие научные работы — публикации ушедшего года, видеодоклады и тезисы. О наградах за лучшие тезисы по онкологическому и неонкологическому профилю, а также лучшие сообщения от резидентов — в материале УС.

ОНКОЛОГИЯ



Таксис к жиру

Ученые объяснили повышенную агрессивность рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ожирением и заодно предложили новое терапевтическое решение.

М. Юмиг (Institut Universitaire Du Cancer, Dept. of Urology, Toulouse, France) и соавт. пытались ответить на вопрос о роли перипростатической жировой ткани в распространении РПЖ у пациентов с ожирением.

Жировая ткань — это активный эндокринный орган, секретирующий хемокины, а опухолевые клетки отличаются гиперэкспрессией рецепторов к ним. Соответственно исследователи предположили, что именно обилие жировой ткани обуславливает более агрессивное течение опухолевого процесса у пациентов с повышенным индексом массы тела. В эксперименте были изучены опухолевые линии клеток: они экспрессировали множество рецепторов к хемокинам жировых клеток (адипоцитов). Один из них — CCR3 — был обнаружен в опухолевых клетках предстательной железы (ПЖ) впервые. Ингибирование этого рецептора снижало хемотаксис на 45–50%, тогда как воздействие на другие рецепторы не вело к существенным изменениям.

Кроме того, обнаружилось, что гиперэкспрессия CCR3 коррелирует с количеством баллов по шкале Глисона. Миграция опухолевых клеток была более интенсивной у мышей с большим количеством жировой ткани, а блокада рецептора CCR3 и моноклональные антитела против лигандов этого рецептора подавляли интенсивность миграции.

Исследователи делают вывод, что способность жировой ткани регулировать процесс инвазии опухолевых клеток должна стать объектом пристального внимания, а разрабатываемые на данный момент антагонисты CCR3 могут стать новой терапевтической опцией в лечении РПЖ.

Эта же работа отмечена первым призом за лучший научный тезис, представленный резидентом.

(Abstract 136)



Тромбоз как моносомия

Ученые построили филогенетическое древо рака почки и выяснили, что тромб нижней полой вены — хромосомная болезнь.

Расширив представление о геномном ландшафте светлоклеточного рака почки, ученые до сих пор не знают о роли генетических перестроек в распространении опухоли на нижнюю полую вену (НПВ). С учетом частоты возникновения этого события (до 10% пациентов) и ухудшения прогноза при распространении тромба вопрос особенно актуален. Поиском ответа занялись М. Старес и соавт. (The Francis Crick Institute, Translational Cancer Therapeutics Laboratory, London, United Kingdom).

Исследователи провели полноэкзомное секвенирование материалов, полученных из опухоли и областей, на которые распространился тромбоз. Во всех случаях были обнаружены инактивация VHL и потеря гетерозиготного состояния короткого плеча 3-й хромосомы, а также моносомия — отсутствие 2-й копии 14-й хромосомы. Встречались и дополнительные драйверные мутации: BAP1, KDM5C. В основном опухолевый тромб содержал те же перестройки, что и первичная опухоль: в некоторых случаях удалось установить специфический локус, из которого происходил опухолевый тромб. Первичная же опухоль развивалась разнонаправленно, и не все мутации наблюдались в каждом из локусов опухоли.

Ученые делают вывод, что тромбоз НПВ — это моноклональный процесс, развивающийся из одной конкретной части опухоли. Эти данные получены при проведении секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) по биоматериалам четырех случаев светлоклеточного почечно-клеточного рака с тромбом НПВ; полноэкзомный анализ проведен для 41 участка, включая 18 участков тромба НПВ. Исследователи уверены: изучение большого количества образцов позволит ответить на вопрос, будут ли потеря 14-й хромосомы и наличие мутации BAP1, KDM5C распространенным событием для этого патологического процесса.

(Abstract 221)



Метастаз метастазу рознь

Результаты генетического анализа при лимфогенном метастазировании РПЖ оставили больше вопросов, чем ответов.

Р.С. Салами (University of Michigan, Dept. of Urology, Ann Arbor, USA) и соавт. пытались найти источник лимфогенного метастазирования при мультифокальном РПЖ, используя технику NGS.

В исследование включали материал тех пациентов, которые перенесли оперативное лечение по поводу РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). Все биообразцы были пересмотрены патологом, специализирующимся на опухолях мочеполового тракта. Из каждого опухолевого узла и ЛУ был экстрагирован генетический материал, так же как из нормальной ткани ПЖ, которая служила контролем. В последующем было проведено секвенирование генетического материала для определения генетического профиля каждого из образцов.

Всего было проанализировано 27 опухолей и 10 ЛУ от семи пациентов. У одного из них только два опухолевых узла из четырех имели те же мутации, что и материал из ЛУ. У другого в материале было обнаружено большое количество различных мутаций, которое было одинаковым во всех опухолевых узлах и ЛУ.

Еще у одного пациента удалось верифицировать специфическую мутацию — делецию BIRC2, которая не была обнаружена в контрольном образце.

Ученые продемонстрировали обширные возможности технологии NGS и показали, что с ее помощью можно определять доминантный узел при мультифокальном РПЖ. Это может служить инструментом для получения информации о прогрессировании заболевания, а также создает перспективу развития диагностических техник.

(Abstract 142)

ВСЕ, КРОМЕ ОНКОЛОГИИ



Варикоцеле снижает фертильность

При варикоцеле снижается концентрация сперматозоидов и нарушается гормональный фон.

Данные о влиянии варикоцеле на фертильность основаны на данных изучения профильных пациентов. Поэтому объективно оценить вклад варикоцеле в изменения репродуктивного статуса невозможно.

Ю. Джонсон (Roskilde Hospital, Dept. of Urology, Denmark) и соавт. подошли к проблеме по-новому. В исследование были включены более 7 тыс. пациентов из шести европейских стран, у которых в рамках исследования изучалась не только семенная жидкость, но и уровень половых гормонов в крови.

Оказалось, что с увеличением степени варикоцеле снижается качество семенной жидкости. Варикоцеле I степени было связано со снижением концентрации сперматозоидов и их подвижности. При III степени сперматозоидов было почти в два раза

меньше, чем у здорового мужчины. У пациентов с этим заболеванием обнаруживался больший уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также меньший уровень ингибина В. Уровень тестостерона существенно не отличался в изучаемой и контрольной группах.

Исследователи заключают, что варикоцеле негативно влияет на функцию яичек, снижая качество семенной жидкости. Это может быть причиной увеличения времени до возникновения беременности или даже infertility. Тем не менее требуется дальнейшее изучение вопроса о необходимости раннего выявления и лечении варикоцеле.

(Abstract 176)



Рецепторы цистита

Прояснен механизм интерстициального цистита — ключевую роль играют рецепторы иммунного ответа.

Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) необходимы для иммунного ответа против вирусов и бактерий. А TLR-7 еще и задействованы в патогенетическом механизме развития синдрома Шегрена, ассоциированного с интерстициальным циститом. В исследовании К. Ичихара (The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Dept. of Continence Medicine, Tokyo, Japan) и соавт. изучили экспрессию TLR-7 в слизистой мочевого пузыря.

Биопсия слизистой мочевого пузыря была получена у пациентов с интерстициальным циститом типа Ханнера и у пациентов с раком мочевого пузыря (из части мочевого пузыря, не охваченной злокачественным процессом). Экспрессия TLR-7 была существенно выше у больных с исследуемой патологией по сравнению с контролем.

В экспериментальной части с животными были изучены клинические проявления экспрессии TLR-7 и влияние на них. Так, на третий день после инстилляции локсорибина (селективного агониста TLR-7) экспрессия TLR-7 была значительно увеличена. При осмотре была отмечена отечность, переполненность мочевого пузыря, а также воспалительная инфильтрация. Кроме того, инстилляция локсорибина увеличила частоту мочеиспусканий.

Исследователи заключают, что уровень TLR-7 значительно повышен у пациентов, страдающих интерстициальным циститом, и его активация ведет к увеличению сигнальной активности чувствительных и ноцицептивных путей.

(Abstract 419)



Вирусы нефропатии

Проспективно изучены урологические осложнения аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Каждый год в мире выполняется около 50 тыс. трансплантаций стволовых клеток, более того — имеется тенденция к росту этого показателя. В ретроспективных исследованиях указывается на увеличение частоты инфекционных осложнений, тем не менее данных недостаточно.

В проспективном исследовании проф. Л. Шнейдевинд (University Medicine Greifswald, Dept. of Urology, Greifswald, Germany) проанализировал частоту инфекционных осложнений мочевых путей после проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток 36 взрослым пациентам. Острые инфекции мочевых путей встречались в 11% случаев, уросепсис и геморрагический цистит — почти в 3%. ВК-вирус (один из видов полиомавируса человека) определялся в 16% образцов до трансплантации и в 22% после ее проведения, JC-вирус (один из видов полиомавируса человека) — в 27,8 и 16,7% соответственно. ВК-вирурия была достоверно связана с развитием почечной недостаточности. Обнаружение обоих вирусов в моче после трансплантации было связано с худшими исходами. Так, при обнаружении вируса ВК возрастало число мукозитов, увеличивалась потребность в использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и переливании эритроцитарной массы, а также усиливалась почечная токсичность. В заключение авторы отмечают, что при трансплантации стволовых клеток ВК-вирус может приводить к нефропатии. Как ВК-, так и JC-вирусы остаются существенной проблемой в этой популяции, особенно учитывая тот факт, что такие пациенты находятся в глубокой иммуносупрессии. Это создает необходимость в дальнейшем изучении урологических осложнений аллогенной трансплантации стволовых клеток, тем более что патофизиологические особенности упомянутых вирусов недостаточно изучены и на данный момент не существует специфической терапии.

(Abstract 269)

1 место

Таксис к жиру

Ученые объяснили повышенную агрессивность рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ожирением и заодно предложили новое терапевтическое решение.

2 место

Молодые превзошли

Молодые специалисты превзошли опытных коллег. Но необходимо более тщательное следование рекомендациям EAU.

3 место

ПЭТ для фиброза

ПЭТ помогает выявить злокачественный процесс при наличии ретроперитонеального фиброза

ЛУЧШИЕ ПУБЛИКАЦИИ РЕЗИДЕНТОВ

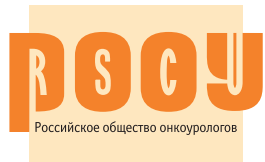
Е. Ксилинас и соавт. проверили соответствие принятой урологической практики среди европейских специалистов по отношению к мышечно-неинвазивному раку мочевого пузыря с актуальными стандартами EAU. Всего в исследование было включено около 500 практикующих урологов из девяти европейских стран. Несмотря на хорошее знание стратификации рисков заболевания и показаний для проведения повторной ТУР, необходимо более тщательное следование рекомендациям в области адьювантного лечения и контрольного обследования.

(Abstract 216)

Нет единого мнения относительно алгоритма определения степени злокачественности, системной распространенности, времени для начала терапии стероидами и ее продолжительности при ретроперитонеальном фиброзе. Степень метаболической активности, определенной по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с 18-фтор-дезоксиглюкозой (18-ФДГ ПЭТ/КТ), может помочь ответить на эти вопросы, считают А. Фернандо и соавт. Такой вывод сделан по результатам проспективного исследования, включившего более 100 пациентов.

(Abstract 27)

ЮФО: Резерв для развития есть



Старейшее медицинское учреждение юга России приняло более 250 гостей — 22 апреля в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (РНИОИ) прошла конференция Российского общества онкоурологов (РООУ) в Южном федеральном округе (ЮФО). Коротко и о самом интересном — в материале участника.



Кирилл Александрович Ширанов

Врач-уролог МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону

За незначительный период времени специалисты ЮФО достигли значительных успехов. И именно такие мероприятия позволяют объективно проанализировать работу и определить направления для дальнейшего развития, отметил зав. отделением урологии клинко-диагностического центра (КДЦ) «Здоровье» С.В. Грачев.

Коротко о главном

Проф. И.А. Абоян, главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье», рассказал о реализации программы «Онкоурология» по организации помощи жителям Ростовской области. В КДЦ «Здоровье» разработаны алгоритмы обследования больных раком предстательной железы (ПЖ), а также создан онкологический консилиум, на котором определяется тактика лечения в соответствии с современными рекомендациями. Оптимальному оказанию помощи способствует широкий выбор методов лечения: робот-ассистированные вмешательства, высокointенсивный сфокусированный ультразвук, криоабляция, электропорация ПЖ и другие. За год в этом муниципальном учреждении выполнены более 1 тыс. биопсий ПЖ и более 100 робот-ассистированных радикальных простатэктомий.

Проф. В.Л. Медведев, первый в России выполнивший лапароскопическую радикальную простатэктомию в 1999 г., рассказал

о своем опыте теперь уже роботической простатэктомии. «Кривая обучения на роботической системе «Да Винчи» короче, особенно при опыте выполнения лапароскопических вмешательств», — отметил эксперт.

Удобство для хирурга, хорошие функциональные результаты, онкологическая безопасность — бесспорные преимущества роботической хирургии. Но, как отметил проф. В.Б. Матвеев, при выполнении робот-ассистированных радикальных простатэктомий число осложнений не меньше, чем при использовании открытого доступа. Хотя в литературе накоплен огромный опыт по робот-ассистированным операциям, до сих пор в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) отсутствуют данные по их превосходству перед открытыми и лапароскопическими вмешательствами.

Учитывая это, участники дискуссии согласились в следующем: хирург должен предлагать ту операцию, в выполнении которой он наиболее уверен. И самое главное — не метод, а конечный результат, онкологический и функциональный, отметил проф. О.Б. Карякин. Именно он должен стоять во главе угла.

Сотрудник КДЦ «Здоровье» к.м.н. С.Л. Слюсарев представил доклад о результатах промежуточной радикальной простатэктомии. Такой доступ дает много преимуществ перед классическим, позадилономным, но, как заметил проф. Б.Я. Алексеев, имеет существенный недостаток, о котором необходимо помнить — трудность лимфодиссекции. Пациентам с узким тазом сложно гарантировать достаточный объем удаления лимфатических узлов, отметил эксперт.

Сообщение С.Н. Димитриади из РНИОИ о паранефральной новокаиновой блокаде как

о методе защиты функции почек во время резекции стало поводом для бурного обсуждения. Во время дискуссии снова была отмечена актуальность проблемы ишемии, особенно учитывая значительное расширение показаний к органосохраняющей хирургии как по размеру опухоли, так и по ее локализации.

Специалисты из Волгограда представили несколько докладов, включая опыт лапароскопической цистэктомии с интракорпоральным созданием кишечного резервуара. Проф. Б.Я. Алексеев довольно скептически отнесся к предложенному методу выполнения цистэктомии, отметив, что не видит никаких преимуществ, которые оправдывали бы разницу во времени. «Мы делаем некоторые этапы быстрее лапароскопически, чем открыто», — ответил проф. Д.В. Перлин. После просмотра видеоролика стало очевидным, что это действительно возможно.

Следует отметить, что не так давно специалисты отнеслись с не меньшим скептицизмом и по поводу лапароскопической простатэктомии.

Волгоградские хирурги также представили доклад по лапароскопическому лечению почечно-клеточного рака Т3b. Проф. В.Б. Матвеев акцентировал внимание на разных типах тромбов и особенностях их удаления. И хотя флотирующие тромбы опаснее с точки зрения тромбоэмболических осложнений, их намного легче удалить ретроградно, чем тромбы, плотно спаянные со стенкой нижней полой вены, при которых лапароскопический доступ может иметь довольно высокие риски, отметил эксперт.

Проф. В.Б. Матвеев представил несколько докладов по лечению метастатического рака, затронув основные локализации первичной опухоли — ПЖ, почка, мочевого пузыря.

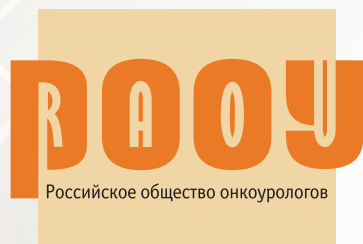
И хотя в нашей стране такие пациенты проходят лечение у онкологов, в Европе схемы лечения зачастую выбирают именно урологи, подчеркнул докладчик. Он обратил внимание на несомненный прогресс в лечении метастатического рака почки, однако фактически преимущество в выживаемости для новых препаратов составляет всего несколько месяцев. В отсутствии большого количества сравнительных исследований трудно определить точные схемы и последовательности, говорят эксперты. Как считает проф. М.И. Коган, «...нужно вначале оценить эффективность проведенной терапии, а уже в случае рецидива планировать продолжение».

Заключение

В состав президиума вошли президент РООУ проф. В.Б. Матвеев, главный внештатный уролог МЗ Ростовской области проф. И.А. Абоян, зав. кафедрой урологии Ростовского государственного медицинского университета проф. М.И. Коган, и директор РНИОИ проф. О.И. Кит. В работе конференции также принимал участие один из основоположников онкоурологии в Ростове-на-Дону — проф. В.В. Красулин, а также проф. О.Б. Карякин, проф. И.Г. Русаков, проф. Б.Я. Алексеев.

Теплая коллегиальная атмосфера царила в течение всего дня. Да, дискуссии порой были горячие, но они позволили глубже понять проблемные вопросы и услышать мнение корифеев. Наверное, именно поэтому, отвечая на вопрос проф. М.И. Когана: «Хотели бы присутствующие, чтобы Ростов-на-Дону снова стал местом проведения конференции РООУ?», все дружно подняли руки.

«Проделана огромная работа, но у нас еще есть резервы для роста и развития», — отметил в начале конференции зав. отделением урологии КДЦ «Здоровье» С.В. Грачев. И в завершении стало очевидным, что резервы действительно есть! **УС**



XI КОНГРЕСС

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ

Москва, Олимпийский проспект, 18/1, AZIMUT Moscow Olympic Hotel

29-30 СЕНТЯБРЯ 2016

www.roou-congress.ru

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в XI Конгрессе

Российского общества онкоурологов, который состоится **29-30 сентября 2016 г.**

ВНИМАНИЕ! ИЗМЕНИЛОСЬ МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

МОСКВА, ОЛИМПИЙСКИЙ ПРОСПЕКТ, 18/1, AZIMUT MOSCOW OLYMPIC HOTEL.

ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ НА ТО, ЧТО УЧАСТИЕ В КОНГРЕССЕ ПЛАТНОЕ.

С подробной информацией о мероприятии вы можете ознакомиться на сайте

www.roou-congress.ru

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»:

Тел./факс: +7 (495) 988-8992, моб. тел.: +7 (962) 954-0119

E-mail: info@abvexpo.ru

www.abvexpo.ru

Эффективный шаг или ложная надежда?

«Искусный хирург в предприимчивый век
От смерти избавит тебя, человек...»
Расул Гамзатов

Помимо хирургического мастерства, что еще улучшает онкологические результаты хирургического лечения при метастатических заболеваниях и кого можно «избавить от смерти»? О новых данных по диагностике и лечению метастатической болезни — в обзоре участников конгресса Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU).



Александр Константинович Носов

К.м.н., зав. отделением онкоурологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



Сергей Александрович Рева

К.м.н., врач отделения онкоурологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

При олигометастатических онкоурологических заболеваниях наиболее оптимальным мультимодальный подход. Однако хирургия приобретает все более значимое значение. Если судить по представленным тезисам, то наиболее обсуждаемой темой в дискуссиях о роли циторедуктивной хирургии остается метастатический рак предстательной железы (мРПЖ). Менее представлены, но столь же интересны и дискуссионны вопросы хирургии при раке мочевого пузыря (РМП) и почечно-клеточном раке (ПКР). Среди докладчиков EAU самым обсуждаемым в этом году также оказался РПЖ.

Тезисы

Проблема диагностики локорегионарного рецидива была освещена в работе D. Murphy et al. В предыдущих исследованиях была выявлена большая чувствительность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), выполняемой с помощью биохимического зонда 68Ga-PSMA, по сравнению с препаратами холина в отношении выявления рецидива в тазовых лимфатических узлах (ЛУ). В последнем докладе автор отметил неудовлетворительную диагностическую роль ПЭТ/КТ среди пациентов с низкими показателями простат-специфического антигена (ПСА) и незначительную частоту ответа (биохимический ответ после спасительной операции только у одного из 14 пациентов) (abstract V15).

А вот исследование ПСМА-ПЭТ/КТ привело к изменению тактики лечения у 60% пациентов (для большей части из них — спасительное хирургическое лечение). При использовании данного метода анализируется наличие простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) — специфического маркера на поверхности опухолевых клеток. В работе S. Albisinni et al. у 81% пациентов с повышением ПСА после радикального лечения был выявлен клинический рецидив (abstract 547).

A. Fodor et al. оценили эффект спасительной томотерапии у 81 пациента с рецидивом, выявленным при помощи ПЭТ/КТ с 11C-холином. Все пациенты получили дозу 51,8 Гр на тазовые и парааортальные ЛУ с бустом

до 65,5 Гр. При мочеполювой токсичности III и более высокой степени трехлетний локальный контроль над заболеванием составил 89,8%, клинического рецидива не отмечено у 61,8% больных, а общая выживаемость (ОВ) составила 80%, что позволило авторам сделать вывод об эффективности данного метода (abstract 553).

Сразу две группы авторов представили работы, в которых была оценена эффективность выявляемых метастазов с помощью ПСМА-меченых трейсеров предоперационно и подтвержденных интраоперационно гамма-зондом (T. Maurer et al., K. Schaal et al.). В первой работе K. Schaal et al. показали различия в количестве удаленных и метастатических ЛУ при спасительной лимфодиссекции с и без гамма-зонда; количество полностью удаленных метастазов было выше при интраоперационной оценке. Во второй работе использование гамма-зонда позволило достичь снижения ПСА на более чем 50% у 16 больных и на более чем 90% у 10 из 21 пациента; у 12 больных эффект сохранился в среднем в течение 10 мес наблюдения. В обеих работах авторы сделали вывод о том, что интраоперационное подтверждение определяемых очагов позволяет увеличить эффективность спасительной тазовой лимфаденоэктомии (abstract 438, 551).

На конгрессе было представлено несколько работ, посвященных хирургии олигометастатического процесса при других локализациях, в частности уротелиального рака. В одной из них G. Gakis et al. на примере 154 больных показали эффективность хирургического лечения и лучевой терапии уротелиального рака. По данным авторов, при рецидиве уротелиального рака дополнение химиотерапии (лучевым воздействием на метастатические очаги или их удалением) повышает трехлетнюю ОВ, приравнявая ее к выживаемости при безрецидивном течении процесса (86,7%). При этом показано, что на эффективность оказывает влияние локализация рецидива (ОВ при рецидиве в уротелии — 74,5%, при неуротелиальных рецидивах — 41,7%) и не оказывает влияния метод адъювантной терапии (84,9% — при хирургическом лечении, 80% — при лучевой терапии, 80% — при комбинации) (abstract 629). Кроме того, несколько авторов отметили эффективность удаления метастатических очагов при ПКР как при проведении таргетной терапии (abstract 531), так и без нее при условии полноценного выполнения циторедукции (abstract 532).

Доклады

Проблемам лечения олигометастатического рака была посвящена отдельная секция EAU — Oligometastatic cancer: Yet another disease stage?

Большинство представленных докладов касалось РПЖ. Так, N. Suardi в своем выступлении сделал акцент на определении и этиологии олигометастатического рака. Докладчик подчеркнул, что согласно работе Uppal et al. (2014) метастатическое прогрессирование может либо идти из первичного очага параллельно в небольшом или массивном объеме поражения, либо распространяться из уже развившихся опухолевых метастатических очагов. Такая возможность подтверждена в экспериментальной работе Reyes et al. (2015). Клинически это проявляется в неоднократно цитированном на конгрессе исследовании

G. Gundem G. et al. (2015), выявившем схожие с имеющимся в ранее развившихся очагах клоны опухолевых клеток (отличные от первичного очага) в новых метастатических очагах. На сегодняшний день имеется восемь исследований, посвященных олигометастатическому РПЖ, и большинство из них использует в качестве определения наличие менее пяти опухолевых очагов, исключая головной мозг и, в ряде случаев, печень.

G. Meerleer напомнил, что необходимо различать синхронный олигометастатический процесс (когда первичное поражение выявляется одновременно с отдаленными метастазами) и метакронный — так называемый олигометастатический рецидив. В последнем случае согласно работе Ost et al. (2014) пациенты должны всесторонне обследоваться. Идеальные кандидаты для удаления метастатических очагов — больные с одним метастатическим очагом и временем удвоения ПСА более 3 мес (пятилетняя раково-специфическая выживаемость (PCB) — 100%), в то время как PCB при быстром росте ПСА и >1 очага — 8%. До конца 2016 г. ожидается завершение исследования STOMP, результаты которого, возможно, позволят нам сделать правильный выбор между гормональной, лучевой терапией, хирургическим лечением и наблюдением.

Лечение олигометастатического РМП подробно рассмотрел P. Gontero. Докладчик отметил, что по отношению к РМП термин «олигометастатический» на сегодня не определен, и немногочисленные исследования используют любое клиническое проявление заболевания за пределами мочевого пузыря и потенциально подходящего для курабельного лечения.

В целом только до 20% пациентов с N+, хорошим статусом и функцией почек могут получить хороший ответ на стандартную терапию (H. Maase, 2005). При этом частота полного ответа со стороны ЛУ составляет 21% и только 6,8% при висцеральных метастазах. Кроме того, 50% пациентов с распространенным РМП не признаются кандидатами для проведения адекватной химиотерапии (M. Galsky, 2011). Серий, показывающих эффективность только хирургического лечения у этих больных, на сегодняшний день нет. Более того, на момент первичного лечения выявление клинически неустановленной распространенности — крайне неблагоприятный признак: пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составляет 33 и 26% соответственно (S. Madersbacher, 2003). Таким образом, распространенный РМП остается летальным заболеванием (W. Abida, 2015). Докладчик напомнил, что концепция хирургического лечения висцеральных метастазов была внедрена в 1982 г., когда Cowles доложил о пятилетней выживаемости после выполнения операции по поводу метастатических очагов РМП. С тех пор в различных сериях появляются сообщения о единичных подобных больных (не более 10), в основном с метастазами в легкие, с ограниченным эффектом (T. Abe, 2014; J. Lehmann, 2009).

Впервые результаты мультимодального подхода при РМП (химиотерапия с последующей резекцией немногочисленных метастатических очагов) у таких больных представил H. Herr (2001). В этой работе PCB составила 30%,

она была значительно выше, чем у пациентов, не получивших хирургическое лечение. Однако основной интерес вызвала информация о наличии резидуальной опухоли у 1/3 больных с полным ответом на химиотерапию.

В последующих сериях было показано преимущество мультимодального подхода при менее распространенном (олигометастатическом по сравнению с мультиметастатическим) и более благоприятно расположенном (ЛУ по сравнению с висцеральными метастазами) (R. Svatek, 2009), а также у больных с клиническим (Ho PL, 2015) и морфологическим (R. Meijer, 2014) ответом на химиотерапию. В то же время, у пациентов, не ответивших на химиотерапию, прогрессирование отмечалось не позднее чем через 7 мес. Несмотря на то что приблизительно у одного из трех оперированных пациентов будут значимые преимущества выживаемости, сегодня представляется логичным сочетание химиотерапии и хирургического вмешательства у больных с олигометастатическим РМП. Докладчики отмечают: следующим шагом должно быть выявление предикторов оптимального ответа на системное лечение с выявлением кандидатов для операции. С этой позиции новые варианты системной иммунотерапии могут оказаться перспективными у больных с олигометастатическим РМП.

Обсуждение олигометастатического ПКР открыл доктор O. Voerman с докладом о роли современных технологий в диагностике метастазов. Анализ современной литературы подчеркнул перспективность таких методов, как ImmunoPET с 124I-girentuximab, уже показавшим высокую эффективность в этом направлении, ImmunoPET с 124I-anti-CAIX (чувствительность — до 86–94%, специфичность — до 85–100%) и ImmunoPET с 89Zr-girentuximab (возможно, еще более чувствительный метод) (Divgi et al., исследование REDECT).

Что касается хирургического лечения олигометастазов при ПКР, то несмотря на то, что из всех перечисленных нозологий данная локализация наиболее исследованная (пятилетняя ОВ — до 45%), проспективных исследований до сих пор нет (J. Loh, 2014).

В последнее время появляются данные о роли стереотаксического облучения тела при олигометастатическом процессе ПКР. В докладе подчеркнуто, что данный метод носит не паллиативный характер, как ранее предполагалось для лучевой терапии: частота локального контроля составляет 70–90%, и ПКР, по современным данным, не радиорезистентный к стереотаксической аблативной терапии (Loh J, 2014). Показан сопоставимый локальный контроль этого метода с хирургическим лечением, возможность их комбинирования (например, при очагах разных размеров и локализации) и потенциальное усиление иммунного ответа (так называемый абскопальный эффект) (P. Cheung, 2014).

Единое резюме экспертов: данных о преимуществе какого-либо одного метода лечения при заболевании любой из этих локализаций на сегодняшний день недостаточно. Оптимальным остается мультимодальный подход, в котором хирургия играет все более значимую роль. **УС**

СНМП без парадоксов

Парадоксально, но у пациентов при терапии альфа-блокаторами изменение показателя максимальной скорости потока мочи ($Q_{\max}$) зачастую клинически не столь значимо. Обратив внимание на уродинамические исследования при симптомах нижних мочевых путей (СНМП), ведущие эксперты в области урологии пришли к выводу — дело не в потоке, а в давлении мочевого пузыря. О результатах первого метаанализа по влиянию альфа-блокаторов на индекс инфравезикальной обструкции (ИВО) и о том, как меняется клиническая практика — в материале, подготовленном совместно с автором публикации и членом группы экспертов по составлению рекомендаций Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU).



**Паоло Верце/
Paolo Verze**
Проф. Университета Федерико II в Неаполе (School of Medicine and Surgery of the University of Naples Federico II), член рабочей группы по составлению рекомендаций (Италия)



Константин Борисович Колонтарев
Ассистент, зав. учебной частью ФДПО кафедры урологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Теория патофизиологии взаимосвязи СНМП и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) основана на механизме развития доброкачественной обструкции простаты (ДОП): облегчение симптоматики при применении альфа-блокаторов — результат расслабления гладкой мускулатуры предстательной железы (ПЖ).

Парадоксальные симптомы

Постулаты этой парадигмы ставятся под сомнение. Становится понятно, что параметры, которые используются для оценки по международной шкале простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS), максимальная скорость потока мочи при урофлоуметрии и ДОП слабо связаны друг с другом и отражают различные патофизиологические процессы.

Показано, что при применении альфа-блокаторов происходит выраженное улучшение симптоматики, при этом изменение $Q_{\max}$ не столь значимо, особенно при сравнении с группой пациентов после оперативного лечения.

— Патогенез СНМП длительное время был во многом упрощен, и только недавно предложена новая оценка, — говорит проф. П. Верце. — Нам необходимо более глубокое понимание сложной головоломки СНМП.

Помимо очевидных изменений урологи описали и «скрытые», но не менее важные патофизиологические механизмы.

— Объясняя положительный эффект при применении альфа-блокаторов в отношении СНМП, также отмечали положительное воздействие препаратов на рецепторы, расположенные вне ПЖ (мочевой пузырь и/или спинной мозг) [1], — отмечает К.Б. Колонтарев.

Описывая изменения в клетках мочевого пузыря, профессор кафедры урологии Университета им. Федерико II, (Неаполь, Италия) В. Мироне отметил: «Детрузор — невинная жертва инфравезикальной обструкции». Дело

в том, что клетки мочевого пузыря — механочувствительные: в ответ на раздражение и растяжение, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, изменяется нормальное функционирование детрузора. Как результат, искажаются ультраструктура и физиология клеточных мембран, цитоскелета, сократительных белков, митохондрий, внеклеточного матрикса и нейронных сетей [2]. В итоге происходит дезадаптация детрузора — возникают СНМП, в т.ч. самые тягостные симптомы накопления.

Как показали последние исследования, ИВО является ключевым патофизиологическим механизмом возникновения СНМП. Выраженность и наличие ИВО имеют значение и для принятия решения относительно консервативной терапии.

Диагностика ДОП

Для диагностики ДОП требуется исследование «давление/поток», которое было проведено в клинических исследованиях для всех существующих альфа-блокаторов. Получаемый при этом показатель — давление детрузора при максимальной скорости потока мочи ($P_{\det}Q_{\max}$) — используется для вычисления индекса ИВО. Индекс ИВО является расчетной величиной и выражает соотношение между $Q_{\max}$ и давлением детрузора ($P_{\det}$) во время мочеиспускания. Индекс ИВО комплексно описывает степень обструкции оттока мочи из мочевого пузыря (согласно положению Международного общества по проблемам недержания мочи) и рассчитывается по формуле: **индекс ИВО = $P_{\det}Q_{\max} - (2 \times Q_{\max})$** (табл. 1).

Табл. 1. Оценка степени обструкции оттока мочи из мочевого пузыря по значению индекса ИВО

Значение индекса ИВО	Трактовка
>40	Обструкция
>20–<40	Промежуточное состояние
<20	Отсутствие обструкции

— Хотя индекс ИВО — это ключевой показатель для определения степени обструкции, в большинстве работ, оценивающих эффективность альфа-адреноблокаторов, используются иные показатели: сумма баллов по шкале IPSS, количество остаточной мочи и $Q_{\max}$ [3, 4], — замечает К.Б. Колонтарев. — Индекс ИВО не оценивается в повседневной практике, это сложная в техническом отношении и дорогостоящая инвазивная процедура, для его определения требуется наличие датчиков в прямой кишке и в мочевом пузыре пациента (рис. 1).

Инфравезикальная обструкция является уродинамическим диагнозом. Индекс ИВО рассчитан для всех существующих альфа-адреноблокаторов в большом количестве клинических исследований. В 2016 г проф. Ф. Фуско и соавт. представили первый систематический обзор и мета-анализ клинических исследований,

посвященных оценке эффективности применения альфа-блокаторов у пациентов с СНМП с определением динамики индекса ИВО [5].

Работа проведена в соответствии с руководством PRISMA [6]. По базам PubMed, Scopus и Web of Knowledge авторы отобрали исследования, в которых было определено изменение индекса ИВО у пациентов с СНМП/ДГПЖ до и после применения различных альфа-блокаторов. Качество рандомизированных контролируемых исследований было оценено при помощи шкалы Джадада.

Из 320 публикаций в финальный анализ вошли 17 работ (656 пациентов). Семь публикаций — рандомизированные клинические исследования, три из которых включали контрольную группу и были работами наивысшего качества согласно шкале Джадада.



Рис. 1. Измерение уродинамических показателей в ходе клинического исследования

Оказалось, что эффективность альфа-блокаторов зависит от наличия обструкции при исходном обследовании. Иными словами, альфа-блокаторы эффективны только у тех пациентов, у которых действительно имеется обструкция. Было обнаружено значимое улучшение индекса ИВО у пациентов после терапии альфа-блокаторами по сравнению с исходным уровнем, при этом максимальное уменьшение индекса ИВО было отмечено при приеме силодозина (рис. 2).

«Данный метаанализ впервые продемонстрировал способность альфа-блокаторов оказывать значимый эффект на уродинамические показатели у пациентов с СНМП/ДГПЖ, уменьшая индекс ИВО», — сказал проф. Ф. Фуско в своем выступлении на сателлитном симпозиуме компании «Рекордати» в ходе 31-го конгресса EAU.

— Примечательно, что альфа-блокаторы снижают степень ИВО, и этот эффект тем более выражен, чем сильнее обструкция, — отметил в интервью У.С.П. Верце. — Одновременно мы выяснили, что влияние различных альфа-блокаторов на ИВО различно и объективно оценить влияние на обструкцию только по показателю $Q_{\max}$ не представляется возможным.

Метаанализ показал, что наибольшее снижение индекса ИВО демонстрирует силодозин, и, скорее всего, это связано с его необычайно высокой уроселективностью. Принципиально

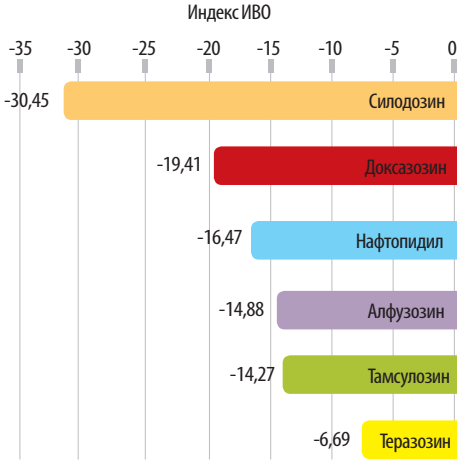


Рис. 2. Изменение индекса ИВО у пациентов с СНМП/ДГПЖ после приема альфа-блокаторов

важно то, что эффективное снижение ИВО дает возможность нормализовать работу мочевого пузыря.

Гипотеза для практики

Обобщив результаты, авторы выдвинули гипотезу, что в результате снижения ИВО уменьшается давление детрузора во время мочеиспускания. В таком случае становится понятным, почему при выраженном улучшении симптоматики, увеличение $Q_{\max}$ клинически не столь значимо [20, 24].

— Теперь мы можем говорить, что клиническая эффективность альфа-блокаторов обусловлена уменьшением давления детрузора благодаря снижению выраженности ИВО, — поясняет К.Б. Колонтарев. — В конечном итоге это приводит к снижению индекса ИВО и соответственно к эффекту лечения.

— Представленная гипотеза говорит о необходимости пересмотра подходов к методам оценки эффективности применения альфа-блокаторов и принятия во внимание новых данных при решении вопроса о назначении того или иного препарата, — единогласны в своем мнении эксперты. — При этом предпочтительным вариантом признан препарат, обладающий наибольшим влиянием на индекс ИВО.

В своем выступлении на сателлитном симпозиуме компании Рекордати на 31-м конгрессе EAU в Мюнхене проф. Ф. Фуско подчеркнул важность новых данных для изучения механизма действия альфа-блокаторов, а также при формировании рекомендаций по терапии пациентов с СНМП/ДГПЖ.

— Мы не ожидаем, что новые результаты будут немедленно учтены в клинических рекомендациях, — комментирует П. Верце. — Но мы уверены, что уже сейчас они помогут коллегам в их рутинной практике сделать правильный выбор при назначении альфа-блокаторов.

Отвечая на вопрос о том, когда следует проводить инвазивное исследование уродинамики, П. Верце обратил внимание на исключительность таких случаев.

— Такая процедура показана пациентам, ожидающим оперативного лечения, в том числе мужчинам с предшествующим неудачным инвазивным лечением или с выраженными жалобами на СНМП, преимущественно на симптомы опорожнения, — сказал он. — А также тем, кто не может опорожнить более 150 мл или в тех случаях, когда остаточный объем мочи (PVR) превышает 300 мл.

Закключение

Наиболее часто комбинированное уродинамическое исследование применяется для

диагностики различных заболеваний у женщин.

- Невозможно представить дифференциальную диагностику между различными видами недержания мочи без выполнения цистометрии наполнения и профилометрии уретры, — говорит К.Б. Колонтарев. — Гораздо реже уродинамические методы применяются в отношении мужчин, хотя наличие ИВО у мужчин диагностируется с предельной точностью при выполнении уродинамического исследования «давление/поток».

Можно ли на основании новых данных делать вывод о необходимости включения инвазивного уродинамического исследования в комплекс необходимых методов обследования пациентов с ИВО?

Эксперты единогласно отвечают: — Да.

Следует ли руководствоваться степенью воздействия на индекс ИВО при выборе альфа-блокатора для медикаментозной терапии больных с СНМП/ДГПЖ?

Эксперты снова едины в своем мнении: — Да.

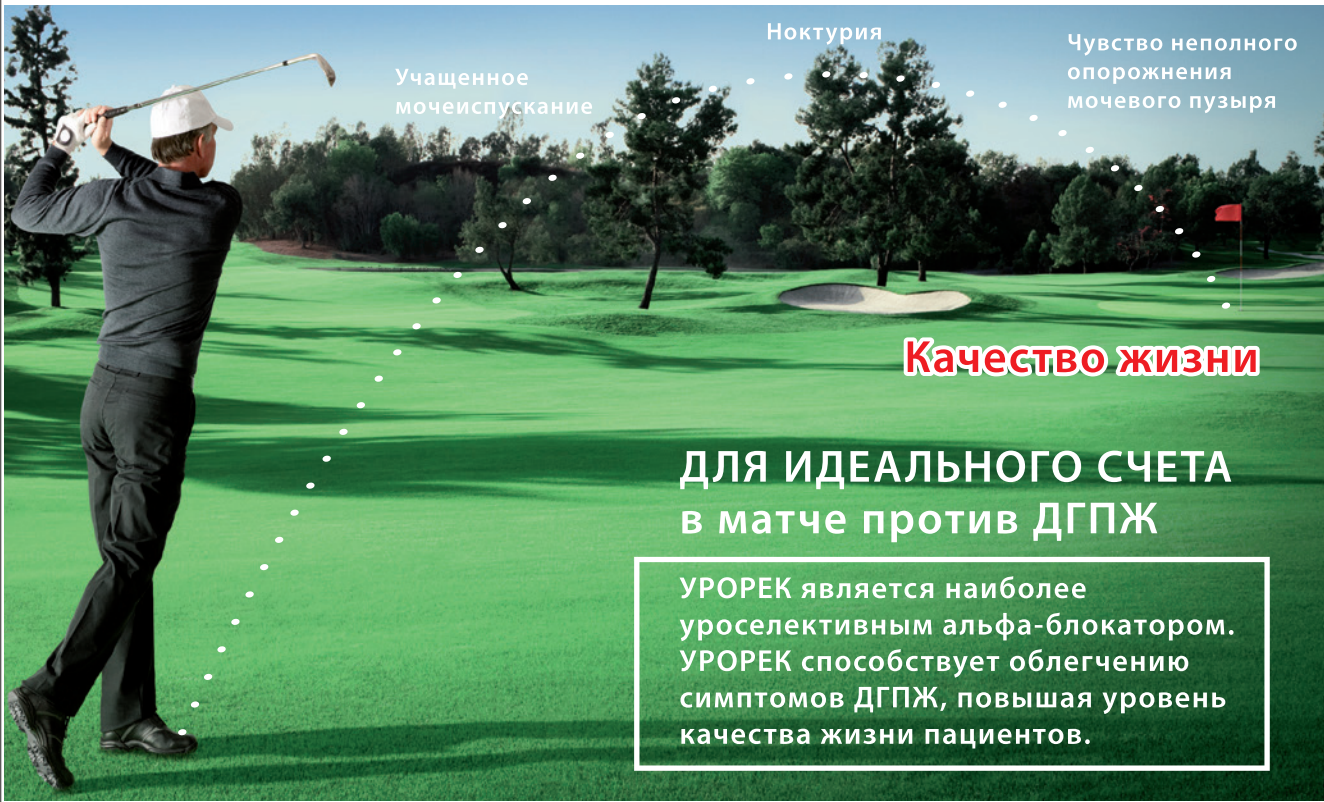
Пока инвазивные уродинамические методы исследования в рутинной практике широко не применяются. Прежде всего из-за отсутствия указания на их необходимость в клинических руководствах. Однако специалисты уверены, что в ближайшее время будут проведены большие исследования и современные руководства будут модифицированы. [УС](#)

Список литературы находится в редакции

Подготовила Алла Солодова

УРОРЕК

Силодозин 4мг; 8мг



Учащенное мочеиспускание

Ноктурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА в матче против ДГПЖ

УРОРЕК является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

Краткая инструкция по препарату Урорек (полная инструкция: см. инструкцию – вкладыш). Торговое название: Урорек. Лекарственная форма: капсулы 4мг и 8мг. МНН: Силодозин. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения доброкачественной гиперплазии простаты. Код АТХ: G04CA04. Фармакодинамика: Силодозин, высокоселективный конкурентный антагонист α1А-адренорецепторов, которые в основном расположены в простате, в тканях дна и шейки мочевого пузыря, капсуле простаты и простатической части уретры. Сродство силодозина к α1А-адренорецепторам, расположенным в мочевом пузыре, в 162 раза превосходит его способность взаимодействовать с α1В-адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов. Благодаря высокой селективности силодозин не вызывает клинически значимого снижения артериального давления (АД) у пациентов с исходно нормальным АД. Показания к применению: Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания к применению: Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость; Дети до 18 лет; Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Тяжелая печеночная недостаточность (недостаточно клинических данных). Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза - 8 мг однократно, одновременно с приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время суток. Побочное действие: очень часто: >10, часто: от ≥ 1/10 до < 1/10, нечасто: от ≥ 1/1000 до < 1/100, редко: от ≥ 1/10 000 до < 1/1000, очень редко: < 1/1000, частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту). Нарушения со стороны иммунной системы очень редко: аллергические реакции: ангионевротический отек лица, языка и гортани. Нарушения со стороны психики нечасто: снижение либидо. Нарушения со стороны нервной системы часто: головокружение, редко: потеря сознания, частота неизвестна: синкопе. Нарушения со стороны сердца нечасто: тахикардия, редко: ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов часто: ортостатическая гипотензия, нечасто: снижение АД. Нарушения со стороны ЖКТ часто: диарея, нечасто: тошнота, сухость во рту. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы очень часто: ретроградная эякуляция, анэякуляция, нечасто: эректильная дисфункция. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Организация, принимающая претензии:
ООО «Русфак», Россия. 123610 г.Москва, Краснопресненская наб., д.12.
Тел.: +7 (495) 225-80-01, факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfmc.com

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.

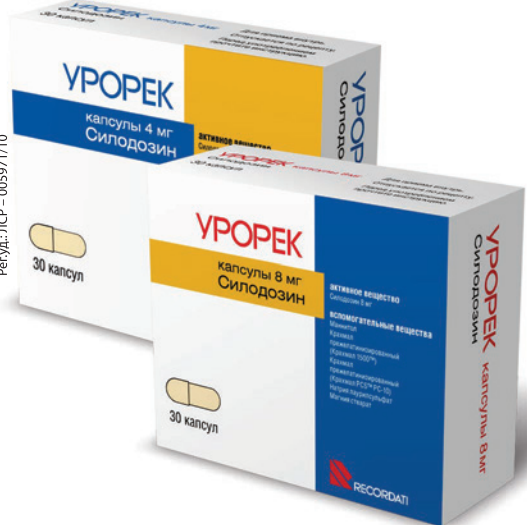
✓ **САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ** ^{1,2,3}

✓ **БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ**

(одновременно учащенное мочеиспускание, ноктурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином ⁴

✓ **ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ** ^{4,5}

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: S9-S13
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file



Новости

Новые тестикулярные протезы содержат тестостерон

Китайские ученые разработали новый вид силиконовых двуслойных тестикулярных протезов с контролируемым высвобождением тестостерона. Результаты их экспериментальной работы на мышцах опубликованы в журнале Asian Journal of Andrology.

Разработанная форма протезов позволяет достичь приемлемого косметического результата у пациентов с анорхией и в полном объеме обеспечить потребности в тестостероне. Как правило, после имплантации тестикулярных протезов пациенты нуждаются в постоянной гормонозаместительной терапии, что сопряжено с рядом существенных недостатков, связанных с фармакокинетикой. Так, пероральные и трансдермальные формы имеют довольно

короткий период действия и непредсказуемый спектр побочных эффектов. А формы для внутримышечных или подкожных инъекций, хоть и обладают более длительным периодом действия, могут вызывать ряд осложнений и выраженный болевой синдром.

Новые тестикулярные импланты содержат ундеканоат тестостерона в различных дозах – 10, 20 и 30 мг. По структуре протезы представляют собой ядро диаметром 9–11 мм, содержащее тестостерон с двуслойным покрытием для его контролируемого высвобождения. Фармакокинетические свойства такой формы тестостерона исследовали на кастрированных мышьях, которых разделили на 6 групп: первым трем группам мышья имплантировали протезы

с различной дозой тестостерона, четвертая группа получала тестостерон в пероральной форме, а две контрольные группы мышья подверглись кастрации без гормонозаместительной терапии или «ложной» операции без выполнения кастрации. В дальнейшем на 1-й, 4-й и 8-й неделе исследовали сыровоточные уровни тестостерона, ФСГ и ЛГ. Также проводилось исследование уровня интракавернозного давления.

В результате *in vivo* было показано, что протезы полностью биосовместимы, поддерживают такую же массу предстательной железы и семенных пузырьков, а также уровень интракавернозного давления, как и у некастрированных мышьях. Протезы со средней и высокой дозировкой тестостерона (20 и 30 мг) позволяли поддерживать

его физиологический сывороточный уровень в течение 8 недель, что не отличалось от контрольной группы, при этом средний уровень тестостерона был значительно выше, чем при пероральном приеме.

Поскольку при имплантации таких протезов требуется возобновить заместительную терапию после полного истощения запасов гормона, разработчики подчеркивают важность дальнейших разработок форм с более пролонгированным высвобождением препарата. Как говорят авторы исследования, уже сейчас они разрабатывают протез с поллой сердцевиной для возможности повторных инъекций тестостерона, что позволит использовать один протез в течение всей жизни. [УС](#)

Новый язык онкоурологов

Опубликована новая классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по опухолям мочевого системы и мужских половых органов. Заговорить на «новом языке» получится не сразу: по мнению самих составителей, классический морфологический анализ пока остается золотым стандартом, но все-таки клиническая практика приближается к персонифицированной. УС приводит краткое содержание ключевых изменений и мнения экспертов. Подробнее по каждому из них — в дальнейших выпусках газеты.



В марте 2015 г. в Цюрихе прошла конференция по классификации ВОЗ. Результат труда 110 специалистов из 20 стран — вышедшее в 2016 г. из печати 4-е издание книги «WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs».

— Любая классификация необходима для того, чтобы специалисты говорили на одном языке, — комментирует эту публикацию проф. Всеволод Борисович Матвеев, зав. отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — Предшествующее издание было опубликовано в 2004 г., в новой версии появляется не только иная терминология, что позволяет выделить новые формы опухолей на основе данных о роли вирусов, молекулярно-генетических характеристиках.

Опухоли половых органов
Большинство злокачественных изменений полового члена — плоскоклеточные карциномы. Обновленная классификация учитывает не только морфологические характеристики, но и вероятные этиологические факторы, например взаимосвязь рака полового члена с вирусом папилломы человека.

— Помимо того, что эти опухоли имеют различный прогноз и метастатическую активность, мы можем предположить возможность применения вакцинации для профилактики рака полового члена, — говорит УС проф. В.Б. Матвеев.

Большинство герминогенноклеточных опухолей развиваются в результате прогрессии внутриканальцевых зародышевых клеток, которые имеют морфологические и иммуногистохимические характеристики клеток семиномы. Ранее они были описаны как карциномы in situ (CIS) или неклассифицируемая внутриканальцевая герминогенноклеточная неоплазия (Intratubular Germ Cell Neoplasia Unclassified, IGCNU) — терминология, используемая преимущественно в Европе и Северной Америке соответственно. Существуют также другие термины, такие как «тестикулярная интраэпителиальная неоплазия» и «гоноцитомы in situ».

Основное возражение относительно применения термина «CIS» заключается в том, что злокачественные клетки, из которых развивается этот вид карциномы, не относятся к эпителиальным. Такая же претензия предъявляется к термину «тестикулярная интраэпителиальная неоплазия».

«Термин «IGCNU» имеет другие недостатки, очень длинный и «неклассифицируемый» означает, что мы не знаем, что диагностируем», — отмечает проф. Holger Moch, отделение патологии Университетской клиники Цюриха.

Классификация ВОЗ предлагает новое решение — герминогенноклеточная неоплазия In Situ (Germ Cell neoplasia In Situ, GCNIS). При этом ВОЗ настойчиво рекомендует более не использовать старые термины, перечисленные выше.

Теперь герминогенноклеточные опухоли (germ cell tumors) разделены на две принципиально разные группы: произошедшие от GCNIS и не связанные с GCNIS. Такая классификация избавляет от недостатков предшествующей полностью морфологической номенклатуры, в которой абсолютно разные опухоли были объединены одинаковыми терминами.

GCNIS-связанные опухоли имеют характерные особенности: нарушение сперматогенеза, перитубулярный склероз, незрелые клетки Сертоли и другие. Для группы характерна

Обсудить изменения совместно с патологами урологи смогут 29–30 сентября 2016 г. на XI Ежегодном конгрессе РООУ и в апреле 2017 г. на II Ежегодном конгрессе АОП.

амплификация на коротком плече 12-й хромосомы. Сперматоцитарные опухоли, отнесенные к GCNIS-несвязанным, имеют уникальные характеристики, такие как амплификация 9-й хромосомы.

Так как тератомы и опухоль желточного мешка могут развиваться из GCNIS и вне зависимости от нее, то теперь они определены как постпубертатные (GCNIS-связанные) и препубертатные (GCNIS-несвязанные) типы.

Но и такое разделение не вносит стопроцентной ясности.

Тератомы препубертатного типа не имеют генетических нарушений, а опухоли желточного мешка этого же типа характеризуются утратой нескольких хромосом, отличных от GCNIS-связанных опухолей. При морфологическом анализе пре- и постпубертатные типы опухолей желточного мешка практически не имеют отличий, но первые ведут себя менее агрессивно. В отношении тератом ситуация другая: препубертатные относятся к доброкачественным новообразованиям, постпубертатные вне зависимости от морфологического строения всегда расцениваются как злокачественные.

Препубертатные типы редко, но все-таки встречаются у взрослых пациентов, а постпубертатные типы могут появляться у детей с нарушениями полового развития. Поэтому, отмечают эксперты ВОЗ, есть необходимость выделить различия и для таких опухолей. Однако это, видимо, — работа для 5-го издания классификации.

Предстательная железа
ВОЗ выделила всего несколько новых гистологических групп, например простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) high grade) и внутрипротоковая карцинома NOS. Основное изменение — это замена шкалы Глисона на более современную.

«Главная из проблем шкалы Глисона в том, что баллы 2–5 в настоящее время уже не используются, — говорит проф. Holger Moch, представляя на конгрессе EAU изменения классификации. — Это особенно важно для пациентов, которые, «получив шестерку», логично, но неверно думают, что опухоль располагается в середине шкалы. Это усугубляет страх перед диагнозом, укрепляет веру в необходимость серьезного лечения».

Да и сама шкала в современном виде отличается от варианта, предложенного Дональдом Ф. Глисоном в 1966 г. Сейчас для опухоли с оценкой 6 по шкале Глисона прогноз лучше, чем для опухоли с такой же оценкой полвека назад.

Кроме того, разделение на три группы (6, 7 и 8–10) используется в терапевтических целях. Но «семерка семерке рознь», а прогнозы для опухолей с баллами 8 и 9–10 различны. Вдобавок в 2014 г. ISUP (International Society of Urological Pathology) снова пересмотрела шкалу: крибриформные и гломерулоидные структуры стали расцениваться как балл 4.

Новая система приводит к общему знаменателю все изменения; она стратифицирована в исследовании, объединившем более 26000

пациентов [1]. Теперь рак предстательной железы (РПЖ) может быть отнесен к одной из пяти групп, что позволяет более точно стратифицировать риск и снизить вероятность избыточного лечения.

В новейшей публикации 2016 г. M.A. Rubin et al. показал, что с увеличением порядкового номера группы увеличивается количество геномных альтераций. Если РПЖ, отнесенный к группе 1, остается гаплоидным, то в группах 2–5 увеличивается частота полиплоидии. По данным M.A. Rubin et al., группы 1–3 абсолютно разные с биологической точки зрения, в то время как 4–5 демонстрируют геномное сходство [2].

В будущем, полагают эксперты ВОЗ, новая классификация по РПЖ может полностью вытеснить шкалу Глисона. Сейчас во избежание путаницы рекомендуется одновременно использовать обе.

Опухоли почек
В этом разделе ВОЗ представила перспективы развития патоморфологического взгляда на опухоли почек — они выделены отдельно в Emerging Renal cell carcinomas.

«У нас не хватает данных об их поведении, прогнозе и информации о том, являются ли они настоящими опухолями, — отметил проф. Holger Moch в своем выступлении на конгрессе EAU. — Хочу особенно выделить почечно-клеточный рак с (ангио-)лейомиоматозными строматолитами — для него недавно была описана новая характеристика — мутация TCEB1».

Однако данных пока слишком мало, и эксперты не решаются заявить о том, что обозначенные таким образом опухоли — действительно новые.

Серьезные изменения коснулись и доминирующих типов опухолей. Так, вместо системы

Табл. 1. Новая классификация РПЖ

Группа	Описание и прогноз
Группа 1 (по шкале Глисона ≤ 6)	Только отдельные хорошо сформированные железы (well-formed glands). Превосходный прогноз, рекомендовано избегать оценки по шкале Глисона
Группа 2 (по шкале Глисона 3 + 4 = 7)	В основном хорошо сформированные железы с меньшей частью плохо сформированных/слитых/крибриформных желез (poorly-formed/fused/cirbiform glands). Хороший прогноз, метастазирование – редко
Группа 3 (по шкале Глисона 4 + 3 = 7)	В основном плохо сформированные/слитые/крибриформные железы (poorly-formed/fused/cirbiform glands) с меньшей частью хорошо сформированных. Прогноз значительно отличается от группы 2
Группа 4 (по шкале Глисона 8)	Только плохо сформированные/слитые/крибриформные железы (poorly-formed/fused/cirbiform glands), или преимущественно хорошо сформированные железы с меньшей частью отсутствующих желез, или железы преимущественно отсутствуют, или меньшая часть из хорошо сформированных желез. Прогноз лучше, чем при оценке по шкале Глисона 9–10
Группа 5 (Глисон 9–10)	Информации о железах не хватает (или некроз), с или без слабо сформированных/слитых/крибриформных желез. Отсутствует необходимость в различии между баллами 9 и 10

Табл. 2. Система патологии для светлоклеточного и папиллярного типов почечно-клеточного рака

Оценка	Описание
1	Ядрышки отсутствуют или незаметные и базофильные при увеличении 400*
2	Ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении 400*; видимые, но не бросающиеся в глаза при увеличении 100*
3	Ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении 100*
4	Яркий ядерный плеоморфизм, и/или многоядерные гигантские клетки, и/или палочковидная, и/или саркомоподобная дифференциация

Фурмана (Fuhrman) ВОЗ предлагает использовать новую разработанную Международным обществом урологических патологий (The International Society of Urological Pathology ISUP) совместно с ВОЗ. Она в основном опирается на характеристику ядрышек (nucleoli).

Также изменилась терминология. Теперь папиллярные аденомы — это неинкапсулированные опухоли с папиллярной или тубулярной архитектурой низкой степени ISUP/ВОЗ и диаметром в 15 мм или меньше. ВОЗ рекомендует проводить диагностику папиллярной аденомы на биопсии с особой осторожностью, поскольку визуализация капсул и степени разнородности может быть не оценена.

Наиболее важное в принятой правке — это отсечка в определении термина. Ранее образование размером 4 мм считалось аденомой, а 6 мм — уже раком.

— Морфологически эти образования не различаются, — поясняет проф. В.Б. Матвеев. — Внесение этого изменения основано на массиве клинических данных, свидетельствующих о том, что такие опухоли не дают метастазов.

Не только патологи будут писать по-новому, но и на научно-образовательных мероприятиях и в публикациях тоже будет использоваться измененная терминология. А значит, необходимо принять современную классификацию, хотя официально такого обязательства нет.

Изменено название многокамерного кистозного рака почки (multilocular cystic renal cancer) на многокамерное кистозное новообразование почек с низким злокачественным потенциалом (multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential). По словам составителей классификации, правка связана с тем, что «в целом они ведут себя как доброкачественные опухоли».

Кроме того, выделены абсолютно новые типы опухолей. Так, появились почечно-клеточный рак, связанный с приобретенной кистозной болезнью (Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma), и светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома — обе возникают спорадически на терминальной стадии хронической почечной недостаточности, вторая — при наличии VHL-мутации. Большинство таких опухолей индолентны, пишут эксперты ВОЗ.

Появилась карцинома почки с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы (SDH- deficient renal carcinoma). Ее очень легко диагностировать с помощью новых антител. В большинстве случаев прогноз хороший, но при наличии саркоматоидной дифференцировки и некроза менее благоприятный.

Рак мочевого пузыря

В этом разделе изменений гораздо меньше. Главные — появление нового термина «уротелиальная пролиферация неопределенного злокачественного потенциала (Urothelial Proliferation of Uncertain Malignant Potential,

UPUMP). Появление нового термина требует отдельной дискуссии, отмечают эксперты.

Также ВОЗ настоятельно рекомендует патологам предоставлять в отчетах количественную оценку различных структурных компонентов смешанной уротелиальной карциномы (mixed urothelial carcinoma) или частей уротелиальной карциномы с дивергентной дифференцировкой (divergent differentiation).

— Другая важная вещь, о которой надо не забыть в отчетах, — это гистологическая оценка, — говорит в своем выступлении Eva Comérat из университета Сорбонны, представляя на конгрессе EAU классификацию ВОЗ. — Классификация следующая: микропапиллярный; гнездный; плазмодитоидный; крупноклеточный, саркоматоидный, плоскоклеточный уротелиальный. Эти подтипы важны тем, что от них зависит прогноз, при этом особое внимание следует обратить на плазмодитоидный тип.

Среди перспективных направлений ученые отмечают возможность появления таргетных препаратов, нацеленных в том числе на мишени, для которых уже есть лекарства:

HER2/Neu, EGFR, KRAS, BRAF, ALK, BRAF, MSI и др.

— В диагностике данных альтераций нет никакой сложности, вопрос стоит только в обеспечении реактивами, — говорит проф. В.Б. Матвеев. — При наличии отмеченных мутаций появляются новые терапевтические возможности, в том числе уже имеющимися в практике препаратами.

Эксперты ВОЗ обращают внимание на фундаментальные различия между мышечно-неинвазивным РМП (НМИРМП) и мышечно-инвазивным РМП (МИРМП): у НМИРМП околодиплоидный кариотип, мало геномных изменений; при МИРМП кариотип в основном анеуплоидный, много альтераций.

— На самом деле групп гораздо больше: NMIBC pTaLG (low grade), pTa/pT1HG (high grade), pTa/pT1HG +Cis (high grade+carcinoma in situ) и MIBC pT2-4, — замечает Eva Comérat. — При молекулярном же анализе можно заметить, что не только у опухоли, но и у ее окружения и даже больших частей мочевого пузыря уже есть нарушения на молекулярном уровне, которые не видны при цистоскопии и гистологическом исследовании. Появление рекомендаций относительно выявления генетических изменений, характерных для инвазивного РМП, определенно меняет представление о диагностике, стадировании и прогнозе.

— Но нужно еще много времени для осмысления практического значения данного направления и применения этих знаний

Мнение эксперта

Не обязательно, но необходимо

Изучение «нового языка патоморфологии» — процесс добровольный и необязательный. Однако серьезным специалистам необходимо заговорить по-новому.



Вячеслав Николаевич Гриневич
К.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением МГОб №62 Департамента здравоохранения г. Москвы, президент Ассоциации онкопатологов

Патоморфологов новая классификация ничем не удивила: ведь внесение этих изменений обсуждалось длительное время на всех профильных конгрессах и конференциях. Да и фактически она была принята в 2015 г., но Международное агентство по исследованиям рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) опубликовало ее в январе 2016 г. лишь для того, чтобы издание не было воспринято как устаревшее.

Как таковой практики принятия классификации в нашей стране нет и не было. До 2000-х гг. использовались переводные версии, а 3-е издание, вышедшее в 2004 г., применяется в оригинале — на английском языке. Видимо, новая классификация будет в ходу у специалистов также в оригинальном виде, и не исключено, что понимать ее будут точно так же, как владеют языком, а не так, как есть на самом деле.

Необходимо ли использовать новую классификацию, каждое учреждение будет решать по своему усмотрению. Московская городская онкологическая больница (МГОб) №62 уже внедрила некоторые изменения в практику, не дожидаясь публикации в бумажном варианте. Например, с 2015 г. в МГОб №62 применяется новая классификация рака предстательной железы (РПЖ) с параллельным указанием терминологии, используемой ранее.

Патоморфологи ведут тесный диалог с урологами: врачи должны уметь читать заключения и принимать соответствующее клиническое решение. Конечно, в

большинстве случаев изменение терминологии кардинально не повлияет на лечение. Однако, например, обнаружение связи рака полового члена с вирусом папилломы человека может дать дополнительные возможности для проведения химиотерапии, как показано при лечении опухолей головы и шеи. Также необходимо быть осведомленным и о прогностической значимости новых структурных делений при раке почки и РПЖ.

И именно здесь остро встает вопрос не столько о приобретении книги или электронного доступа, сколько о возможности профессионального общения. Необходимо посещать крупные международные мероприятия по данной тематике либо проводить их в нашей стране, приглашая экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

На Первом конгрессе Ассоциации онкопатологов (АОП) патоморфологи совместно с урологами уже частично разобрали изменения в классификации опухолей мочевого пузыря. И в дальнейшем мы планируем проведение образовательных мероприятий. Так, в ходе XI Ежедного конгресса Российского общества онкоурологов (РООУ) (сентябрь 2016 г.) пройдет секция по патоморфологии. А в апреле 2017 г. на II Ежедном конгрессе АОП также будет организована секция по урологии, в рамках которой мы сможем обратиться к классификации ВОЗ.

Я считаю, что любые изменения должны подробно и многократно разбираться, в том числе совместно с клиницистами, — так мы придем к обоюдному идентичному пониманию принятых нововведений. Ведь не только патологи будут писать по-новому, но и на научно-образовательных мероприятиях и в публикациях тоже будет использоваться измененная терминология. А значит, всем серьезным специалистам все-таки придется принять современную классификацию, хотя официально таких обязательств нет.

для планирования лечения, — считает Александр Константинович Носов, зав. отделением онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — Лично я поймал себя на мысли, что стереотипы клинического мышления, заложенные со студенческих времен, сильно отличаются от подходов молекулярной биологии, что уже сегодня требует напряженного самообразования.

Заключение

Пока эти изменения не внесли ничего нового в рекомендации EAU, и в рутинной практике урологи продолжают пользоваться все теми же клиническими критериями.

— В России новая классификация пока не принята, — продолжает проф. В.Б. Матвеев.

— Потребуются определенные действия со стороны профессионального сообщества и Минздрава, чтобы мы стали пользоваться новой классификацией.

По мнению экспертов, представивших обновления, классический патологический анализ еще долго будет оставаться золотым стандартом.

Однако онкоурологи уже сейчас должны быть готовы принять «новый язык» патоморфологов, который приблизит клиническую практику к персонализированному лечению.

Подготовила Анна Петренко

Список литературы находится в редакции.

EAU рекомендует РНІ

Мужчины, не нуждающиеся в скрининге, все еще проходят его. О том, как подойти к диагностике рака предстательной железы (РПЖ) с умом, о новейших исследованиях и рекомендациях профессиональных ассоциаций — в беседе с А.В. Говоровым.



Александр Викторович Говоров

К.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума Европейского общества онкоурологов (ESOU)

До 75% биопсий простаты — «лишние». Причина — низкая специфичность общего простатического специфического антигена (ПСА). В США, несмотря на снижение общего числа биопсий простаты за последние четыре года, около 1/3 мужчин старше 75 лет и еще столько же пациентов старше 65 лет с высоким риском смерти в ближайшие девять лет (>52%) все еще продолжают проходить скрининг. Таковы новые данные, представленные M. Drazet et al. [1].

«Умный» скрининг

«Нам нужен «умный» скрининг», — сказал Ф. Саад на ежегодном конгрессе онкоурологической секции общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, Genito Urinary, ASCO GU). При этом эксперты не рассматривают магнитно-резонансную томографию (МРТ) как единственный способ принятия объективного решения о необходимости биопсии или при наблюдении после операции, а выступают за сбалансированный подход с учетом показателя «цена-качество».

Более того, специалисты единогласно отмечают проблематичность повсеместного применения МРТ: не в каждом, даже крупном центре есть урорентгенологи.

микроРНК, циркулирующих опухолевых клеток и других.

— Помимо хорошо известного ПСА3 уже сейчас в практике в разных клинических ситуациях использованы 4K score, Decipher, ConfirmMDX и другие исследования, — говорит А.В. Говоров, ссылаясь в том числе на рекомендации профессиональных ассоциаций.

Однако наиболее перспективным эксперты все-таки считают РНІ: он уже рекомендован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для определения необходимости биопсии при значениях ПСА в «серой зоне», так как способен предсказывать риск реклассификации биопсии во время активного наблюдения.

— Несомненное преимущество РНІ перед указанными тестами — его более низкая стоимость, — отмечает А.В. Говоров. — По-видимому, индекс еще может повести и о характеристиках опухоли, и о прогнозе после радикальной простатэктомии, а также может быть использован в комплексной оценке РПЖ для выявления распространенного процесса.

Синергизм методов

— У многих пациентов с РПЖ низкого риска на основании РНІ может быть принято решение о необходимости выполнения, например, МРТ до операции, если РНІ указывает на повышенный риск наличия местно-распространенного заболевания, — рассказывает УС А.В. Говоров, ссылаясь на экспертные сессии во время прошедших в 2016 г. конгрессов. — Среди больных

РНІ — ЭТО ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ МУЖЧИН:



Рис. 1. Показания к применению РНІ и интерпретация результата (калибровка Hybritech)

— Мы наблюдаем всплеск публикаций, свидетельствующих не о конкуренции двух методов исследования, а пользе их одновременного и/или последовательного применения, — отмечает в интервью УС А.В. Говоров. — Например, в текущем году на Ежегодном конгрессе Американской ассоциации урологов (American Urological Association, AUA) A. Glaser et al. при анализе группы из 103 пациентов продемонстрировали, что сочетание РНІ и МРТ обеспечивает максимальную достоверность при прогнозировании наличия клинически значимого РПЖ, то есть с суммой Глисона ≥ 7 (abstract MP16-05).

Аналогичные выводы о синергизме мМРТ и РНІ получены F. Porpiglia et al. в работе о роли отмеченных методов исследования при активном наблюдении мужчин после радикальной простатэктомии (EAU-2016, abstract 831).

Ассоциации рекомендуют

РНІ в несколько раз специфичнее ПСА, одобренного FDA вместе с пальцевым ректальным исследованием для скрининга РПЖ аж 22 года назад. Несколько лет назад FDA одобрило применение РНІ и ПСА3 — сейчас эти маркеры рассматриваются как основные конкуренты.

РНІ предназначен для выявления необходимости проведения биопсии в «серой» диагностической зоне: при ПСА 2/4–10 нг/мл и при отрицательном пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). В обновленных рекомендациях EAU (2016) его применение показано для принятия решения о необходимости проведения первичной биопсии (LE 3, GR C).

Тест ПСА3 одобрен FDA для выявления необходимости проведения повторной биопсии при отрицательных данных первичной биопсии. С таким же показанием упоминается в рекомендациях EAU исследование РНІ.

РНІ включен в несколько доступных онлайн-калькуляторов ERSPC. При добавлении в калькулятор риска РНІ значительно увеличивается специфичность по сравнению с базовой моделью (58 по сравнению с 40%) при чувствительности 95% (AUC = 0,80).

«Исследование должно быть рутинным и финансово доступным», — отметил Н. Фосатти, чья работа о роли индекса здоровья простаты (Prostate Health Index, РНІ) в прогнозировании патологической оценки РПЖ в 2016 г. была признана оргкомитетом Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) лучшей публикацией резидента в 2016 г.

На прошедшем в этом году ASCO GU, обсуждая «умный» скрининг, специалисты обратили внимание на новую панель STHLM3 объединила плазменные маркеры и генетические факторы и значимо превзошла стандартный тест ПСА (AUC для ПСА — 0,56, для STHLM3 — 0,74). Эта модель позволяет выделить РПЖ с оценкой по шкале Глисона более 6, снизить количество биопсий на 32% и избежать около 44% «доброкачественных» биопсий [2].

Кроме STHLM3 уже предложено немало способов улучшения стандартного теста ПСА: за счет изоформы proPSA, свободного ПСА (fPSA), исследования кинетики ПСА,

с «нормальным» МРТ определение РНІ позволит отобрать тех, которым все-таки показана биопсия.

Публикация по данной теме была представлена на EAU-2016 в Мюнхене: у половины мужчин с негативными данными по мМРТ на основании РНІ был заподозрен и обнаружен рак, у трети из них — с баллом по шкале Глисона ≥ 7 . При пороговом значении РНІ ≥ 35 было спрогнозировано наличие рака в 86% случаев отрицательного МРТ; при этом исследование РНІ обладало чувствительностью 86%, специфичностью 48% и негативной прогностической ценностью (negative predictive value, NPV) 80%. При выявлении только опухолей с баллом по шкале Глисона ≥ 7 при пороговом значении РНІ ≥ 35 чувствительность, специфичность и NPV составили 100, 48 и 100% соответственно. «Требуется валидизация полученных данных, однако уже сейчас мы можем предположить синергизм и комплементарность РНІ и МРТ», — пишут V. Gnanaapragasam et al., подводя итог работы (abstract 384).



BECKMAN COULTER

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

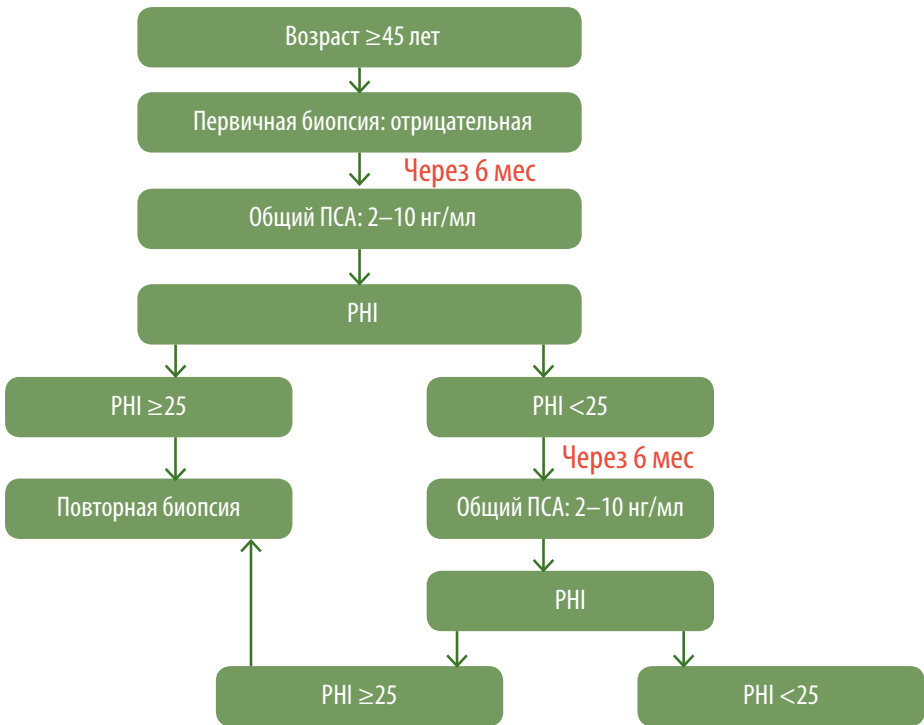


Рис. 2. Алгоритм использования РНИ при повторной биопсии (калибровка Hybritech). Методические рекомендации «Клиническое использование РНИ при диагностике РПЖ» под рук. Пушкаря Д.Ю., 2015, второе издание

Сравнивая РНИ и ПСА3, эксперты EAU отмечают бóльшую надежность РНИ как при принятии решения о проведении первичной и повторной биопсии, так и при прогнозировании обнаружения клинически значимого РПЖ [3, 4]. Интересно, что всего пару лет назад ПСА3 считался самым изученным и более перспективным, в том числе в отношении прогнозирования суммы баллов по шкале Глисона.

с помощью РНИ предсказывать агрессивность заболевания и прогноз после операции. Он помогает распознать по меньшей мере 95% агрессивного РПЖ, отмечают J. Morote et al. в публикации 2016 г. [6].

Установлена и связь между повышенными уровнями р2PSA и РНИ и клинической стадией Т2-3 РПЖ. Наконец, РНИ, видимо, может использоваться и для качественной

Табл. 1. Дополнительные исследования при отрицательных данных биопсии простаты*

Название теста	Исследуемый субстрат	Молекула	FDA-статус
Progensa	Моча после массажа предстательной железы во время ПРИ	lncRNA PCA3	Одобен
RNI	Сыворотка	Общий, свободный и р2PSA	Одобен
4Kscore Test	Сыворотка/плазма	Общий, свободный и интактный ПСА, hK2	Не одобрен
ConfirmMDX	Доброкачественный биоптат (Benign prostate biopsy)	Метилированный APC, RASSF1 и GSTP1	Не одобрен

*Изолированная простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, выявленная в одном или двух биоптатах, более не признается показанием для повторной биопсии.

— В исследовании, представленном на конгрессе AUA, A. Glaser et al. показали, что РНИ изменяется во времени, и на основании его динамики можно принимать решение о том, кому показана повторная биопсия простаты (PD26-06), — говорит А.В. Говоров, обращая внимание на расширение показаний для РНИ. — Это сочетается с данными российского исследования клинической значимости РНИ, проведенного в нашей клинике, в ходе которого был даже разработан алгоритм использования РНИ при повторной биопсии (рис. 2). РНИ входит в Российские клинические рекомендации по урологии (под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря), он упоминается в качестве метода дополнительного исследования при ПСА до 10 нг/мл как в предыдущем, так и в последнем издании Рекомендаций.

— Кроме того, на прошедшем конгрессе AUA G. Lughezzani et al. на основании Европейского протокола «PROMetheus» представили данные о том, что РНИ информативен и при значении общего ПСА более 10 нг/мл (abstract MP02-01), — продолжает А.В. Говоров. — Конечно, это предварительные результаты, но они снова демонстрируют тенденцию к расширению показаний для клинического применения РНИ.

Точный расчет

Помимо снижения количества ненужных биопсий специалисты рассчитывают

реклассификации биопсии для пациентов, находящихся на активном наблюдении [7].

— Частота использования активного наблюдения в западных странах неуклонно растет, и показатель РНИ все чаще используется для принятия решения о том, каких пациентов можно «продолжать наблюдать», а кому показаны контрольная биопсия или лечение, — отмечает А.В. Говоров. — Но пока что это индивидуальный опыт отдельных центров, и четких клинических рекомендаций о том, как использовать динамику РНИ при активном наблюдении нет. В России в данном контексте ситуация с активным наблюдением «особая» из-за иной эпидемиологии РПЖ, поэтому мы с интересом ожидаем новых публикаций и исследований.

РНИ и р2PSA связаны с вероятностью метастатического прогрессирования и биохимического рецидива после радикальной простатэктомии [8]. Одна из последних работ по этой теме была проведена G. Lughezzani et al. Они исследовали состояние 313 мужчин (возрастная медиана — 64 года) после радикальной простатэктомии на протяжении в среднем 2 лет и 4 мес. Результаты показали, что РНИ был независимым показателем биохимического рецидива [9].

— Это направление также перспективное, однако для его развития необходимо

накопить достаточную доказательную базу, — считает А.В. Говоров.

Зато уж с чем не поспоришь, так это с использованием РНИ в калькуляторах риска.

— РНИ включен в несколько доступных онлайн-калькуляторов ERSPC, — рассказывает УС А.В. Говоров. — Показано, что при добавлении в калькулятор риска РНИ значительно увеличивается специфичность по сравнению с базовой моделью (58% по сравнению с 40%) при чувствительности 95% (AUC = 0,80). Это позволяет существенно улучшить выявление агрессивных форм РПЖ и снизить количество необязательных биопсий [5].

интервалом в четыре года. Согласно результатам использование РНИ уменьшает количество ненужных биопсий на 23%, а это, в свою очередь, позитивно сказывается на общей стоимости обнаружения РПЖ и дальнейшего ведения пациента.

— В повседневной клинической практике урологической клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова мы используем РНИ достаточно давно для принятия решения о необходимости выполнить первичную биопсию простаты, — рассказывает УС А.В. Говоров. — Мы определяем РНИ у многих пациентов перед повторной биопсией, а зачастую и выполняем ее, ориентируясь именно на значение РНИ.

У пациентов с РПЖ низкого риска на основании РНИ может быть принято решение о необходимости выполнения, например, МРТ до операции, если РНИ указывает на повышенный риск местно-распространенного заболевания.

Рутина

В марте текущего года вышла работа Н.А. Heijnsdijk et al., в которой проанализировано, насколько оправдано по стоимости и эффективности проведение теста РНИ среди пациентов с повышенной концентрацией ПСА в сыворотке крови [10]. Для расчетов исследователи использовали модель, оценивающую количество РПЖ, отрицательных биопсий, смертей, добавленных лет жизни с поправкой на их качество (QALY) и соотношение затрат и эффективности ПСА (отсечка по 3 нг/мл) и РНИ (отсечка по 25) для населения Европы в возрасте 50–75 лет с

Мы также контролируем показатель РНИ у тщательно отобранных пациентов, которые выбрали тактику активного наблюдения. Пока что новые возможности РНИ изучаются, поэтому говорить о них, как о «рутинной клинической ситуации», преждевременно. Однако показания к применению РНИ расширяются. Уже сейчас профессиональные ассоциации рекомендуют его для принятия решения о первичной и повторной биопсии. Внесение правок в рекомендации относительно других возможностей РНИ — дело ближайшего будущего. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Табл. 2. Где можно сделать анализ на индекс здоровья простаты РНИ

ПАРТНЕРСКАЯ ПРОГРАММА BECKMAN COULTER: стоимость исследования РНИ не более 3000 руб.	
Москва и филиалы по России. Сеть лабораторий «Группа компаний KDL»	www.kdllab.ru Тел.: 8(800)700-60-40
Москва. «Научный центр ЭФИС»	www.efis.ru Тел: (495) 916-29-39
Санкт-Петербург и города СЗФО. Северно-западный центр доказательной медицины	www.cdmed.ru Тел: (812) 600-42-00
Санкт-Петербург и филиалы по России. Медицинская компания «ЛабСтори»	www.labstori.ru Тел: 8(800)333-33-84
Санкт-Петербург. «СМ-Клиника»	www.smclinic-spb.ru Тел:(812)618-99-72
Екатеринбург: Екатеринбургский консультативно-диагностический центр (ЕКДЦ)	www.ekdc.org Тел: 8(912)223-08-45
Ярославль. МЦ «ДНК-клиника»	www.dnk-k.ru Тел: (485)220-70-30
Чита. Читинская государственная медицинская академия	www.chitgma.ru Тел: (3022)21-00-74
Тула. «КонсультантФарм»	www.medcentr-tula.ru Тел: (4872) 701-391
Геленджик. МЦ «Авиценна Медика»	www.avicenna-ug.ru Тел:(86141)5-03-88
Исследование РНИ вы по-прежнему можете выполнить в следующих лабораториях:	
Москва и регионы. Независимая лаборатория «ИНВИТРО»	www.invitro.ru Тел: 8(800)200-363-0, 8 (495)363-0-363
Москва. ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента России	www.cchp.ru Тел: (495)530-08-91
Москва. МНИОИ имени П.А. Герцена	www.mnioi.ru Тел: +7 (495) 150-11-22
Центр лабораторных исследований (диагностический центр) Департамента здравоохранения г. Москвы	Тел: (499)725-43-68
Санкт-Петербург: Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова	www.med122.com Тел(812)363-11-22
Москва. ГВКГ имени Н.Н. Бурденко	www.gvkg.ru Тел:(495)974-18-88

За одно взятие крови при исследовании РНИ в выписке вы получаете комбинацию самых актуальных лабораторных параметров: РНИ, -2проПСА, общий ПСА, процент свободного ПСА

РМП: выживаемость не зависит от лечения



Александр Константинович Носов
К.м.н., зав. отделением онкоурологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак мочевого пузыря (РМП) — Золушка урологии. Так несколько лет назад сказал проф. А. Штенцль, указав на сравнительно небольшое количество публикаций и меньшие суммы грантов, выделяемых на изучение этого, безусловно, социально-значимого заболевания. Десятилетия парадигма лечения РМП остается практически неизменной. Изменят ли прорывные исследования практику? Об этом — в беседе с А.К. Носовым о знаковых сообщениях 31-го конгресса Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU).

Улучшение визуализации

ЗА Проф. А. Штенцль отметил, что первичная трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря до сих пор не отвечает всем требованиям, достаточно часто оказываясь неполной, оставляя после себя резидуальные или не выявленные опухоли. Помимо повторной резекции (ре-ТУР) и нововведений в технике вмешательства (резекция	en bloc), активно обсуждается место методик, улучшающих интраоперационную визуализацию во время первичной резекции. Собственно по поводу них и развернулась дискуссия. По мнению Т. Кея, игра не стоит свеч: фотодинамическая диагностика (ФДД) и узкоспектральная цистоскопия требуют существенных дополнительных затрат и улучшают только диагностиче-	ские возможности, а не исходы лечения. Основным предиктор качества ТУР — хирург; ценность же данных методик лишь предстоит продемонстрировать. П. Гюнтеро, напротив, считает, что польза очевидна уже сейчас. Несмотря на то что снижение частоты рецидивов невелико или вообще отсутствует, развитие данного направления способно существенно улучшить качество ТУР, а в ряде случаев потенци-	ально отказаться от повторной резекции. По мнению М. Крамера, изменить парадигму лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) поможет внедрение в эндouroлогию 4К-технологии, новой системы оптимизации изображения SPIES (Storz Professional Image Enhancement System) и развитие техники резекции en bloc.
ПРОТИВ Эти вопросы обсуждаются уже более 100 лет. И я думаю, что большинству понятно: здесь больше бизнеса и любви мужчин к красивым игрушкам. Ездить на «феррари» столь же приятно, как иметь 4К систему изображения SPIES, ФДД, биполярный резектоскоп, водоструйный диссектор и т.д. Но при этом результат один — мы доедем туда, куда нам надо, и, возможно, чем тише, тем дальше. Ряд экспертов, в том числе Т. Кей, не соглашались с тем, что узкоспектральная цистоскопия улучшает результаты ТУР, отмечая, что эти технические новшества увеличивают число интраоперационных находок, но никак не влияют на результат хирургического лечения. При этом сам П. Гюнтеро в заключительном слове сказал, что именно процедура ТУР остается оплотом диагноза и стадирования. Поэтому современные технические предпочтения важны, но не должны быть самоцелью. Для нашей действительности куда более важны осознание и внедрение в практику простых и отработанных алгоритмов выполнения ТУР. Во многих ли отделениях протокол этой операции планируется заранее на основании предоперационных факторов прогноза? Многие ли проводят вместе с ТУР рандомные биопсии, забор	материала из простатического отдела уретры, раздельный забор материала самой опухоли, дна резекции и ближайших участков слизистой? А ведь именно это — принципиально важно для стадирования и диагностики карциномы in situ, как фактора негативного прогноза. Если в США карцинома in situ диагностируется у 50% впервые выявленных больных, то у нас не более 2%. Конечно, это проблема не только урологов, но и патоморфологов, которые должны понимать важность полноценной интерпретации возрастающего объема операционного материала. По состоянию дел на конец 2015 г. мы использовали технику резекции en bloc у 30 пациентов. Из них в 1-й группе (11 человек) инстилляцию химиопрепарата не проводили; результаты лечения сравнили с пациентами 2-й группы (13 человек), которым была выполнена стандартная биполярная ТУР с инстилляцией. Все пациенты относились к группам низкого риска рецидивирования и прогрессирования, размеры опухоли были сопоставимы в обеих группах (среднее значение 1,7 и 2 см соответственно). Между группами не было различий в длительности вмешательства, катетеризации, госпитализации (30 мин, один день и три дня соответственно) и частоте осложнений (не было больных с осложнениями $\geq$ III степени по Clavien; осложнения с I и II степенью были отмечены у 7,7 и 9,1% соответственно, $p = 0,65$). При	средней длительности наблюдения 13 мес рецидивирование произошло у одного пациента в каждой группе — 7,7 и 9,1% ($p = 0,72$) — при 1-й цистоскопии (через 3 мес после операции) и дополнительно у 15,4% (два пациента) и 9,1% (один больной) при 2-й цистоскопии (6–9 мес после операции) в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,08$). Несмотря на небольшое число больных и относительно короткий период наблюдения, мы считаем, что ТУР en bloc — безопасная и эффективная процедура у больных с благоприятными клиническими данными; выполнение этой операции без введения однократной дозы химиопрепарата не приводит к увеличению частоты рецидивов в раннем периоде. Мы также используем ФДД с предоперационным внутрипузырным введением отечественного (ввиду недоступности на российском рынке зарубежного) препарата «Аласенс» (5-альфа-аминолевулиновая кислота, 5-АЛК). За два года (2012–2014) пролечено 68 пациентов с НМИРМП: 36 больным проведена ТУР с интраоперационной ФДД, а 32 — операция выполнена по стандартной технике, в «белом свете». Средняя длительность наблюдения составила 11,2 мес. Морфологически отсутствие инвазии в мышечный слой подтверждено у 30 (83,3%) больных в группе ФДД и у 28 (87,5%) больных в группе «белого света» соответственно. Осложне-	ний, связанных с использованием 5-АЛК, отмечено не было. В послеоперационном периоде активное лечение назначалось 14 (56,7%) и 9 (32,1%) пациентам с и без применения ФДД. Внутрипузырная БЦЖ-терапия чаще проводилась при использовании ФДД: семи (23,3%) и троем (10,7%) пациентам соответственно. Частота выполнения цистэктомии достоверно не различалась и была сделана семи (23,3%) пациентам после ТУР-ФДД и шести (21,4%) после ТУР в «белом свете». Среднее время до выполнения цистэктомии в этой когорте пациентов также не различалось и составило 62 дня (от 22 до 180) в группе без применения ФДД и 58 (от 16 до 158) сут при использовании 5-АЛК. В отличие от ряда предыдущих исследований мы выявили большую частоту проведения активного лечения после выполнения ТУР с ФДД, возможно, вследствие более точной и полной резекции измененных участков, в том числе карциномы in situ. По нашим данным, это различие достигнуто за счет более частого назначения нерадикального лечения (внутрипузырная иммунотерапия) без повышения частоты цистэктомии и без отсрочки ее выполнения.

Немедленная химиотерапия

ЗА Р. Сильвестер в 2016 г. опубликовал результаты системного обзора и метаанализа, включившего суммарно 11 рандомизированных клинических исследований и 2278 пациентов [2]. В целом однократное введение химиопрепарата приводит к меньшей	частоте рецидивов к 5-му году после ТУР — 58,8 и 44,8% соответственно ($p < 0,001$). При этом наибольшая эффективность наблюдается при первичном вмешательстве и риске развития рецидива по шкале EORTC от 0 до 4 баллов, в то время как при наличии более одного предшествующего рецидива в год и сумме по шкале	EORTC ≥ 5 эффект отсутствовал или был отрицательным. Кроме того, отметил автор публикации, немедленная однократная инстилляцией химиопрепаратов не влияет на прогрессию и время смерти от РМП. Таким образом, решение о введении химиопрепарата принимается с учетом наличия	и частоты предшествующих рецидивов, количества опухолей и диаметра наиболее крупного новообразования. Согласно обновленному гайдлайну EAU, вышедшему в 2016 г., химиотерапия показана только при низком (EORTC = 0) и промежуточном риске (EORTC ≤ 4).
ПРОТИВ Во-первых, введение химиопрепарата позволяет достичь существенного эффекта лишь при низком риске рецидива — при развитии, медиана диаметра рецидивных опухолей у таких пациентов составила всего 3 мм. Таким образом, с ними легко можно справиться фульгурацией под местной анестезией или вовсе наблюдать. Более того,	необходимо учитывать логистические и практические трудности, возможность побочных эффектов при введении химиопрепарата в раннем послеоперационном периоде, а также схожую клиническую эффективность проточной иригации обычным физическим раствором, которая снижает вероятность имплантации флотлирующих опухолевых клеток после ТУР. Исследование на эту тему также представлено	Y. Sugino et al. (abstract 204). Во-вторых, работа Р. Сильвестера продемонстрировала увеличение риска смерти пациентов с НМИРМП высокого риска после однократной инстилляцией на 26%. Хотя причины этого явления пока не вполне ясны. До момента получения дальнейшей информации к данному вопросу следует относиться со всей серьезностью. Тем более что во время первичной ТУР	неизвестна стадия и дифференцировка заболевания, а значит, отсутствует возможность точно определить риск по шкале EORTC. По мнению проф. Л. Тьюркери, польза от немедленной внутрипузырной инстилляцией не перекрывает возможные риски, что идет вразрез с основным врачебным принципом: в первую очередь, не навреди.

МКБ: уроки без эксперимента

Не всегда научные данные получены в результате спланированного эксперимента или исследования. О том, как ветеринария и бизнес внесли новое понимание в патогенез мочекаменной болезни (МКБ) — в исторической рубрике УС.



Уролитиаз — не исключительная болезнь приматов, им страдают кошки, собаки и в общем весь домашний скот. У всех представителей фауны — от моллюсков до слонов — могут сформироваться мочевые камни, но среди диких животных мочекаменная болезнь все-таки встречается реже.

Нечеловеческие камни
Патогенетический механизм МКБ не раскрыт окончательно. Однако для образования камня необходимо сочетание трех факторов: наличие матрицы, недостаточность ингибиторов кристаллизации и осаждение кристаллизованного вещества.

очевидной: например, для далматинов породная предрасположенность к МКБ описана почти 100 лет назад, то есть до изучения генома.

Специалисты считают, что эта особенность далматинов связана с недостаточностью ферментов, в результате чего при метаболизме пуринов происходит повышенное выделение мочевой кислоты, из кристаллов которой могут формироваться камни.

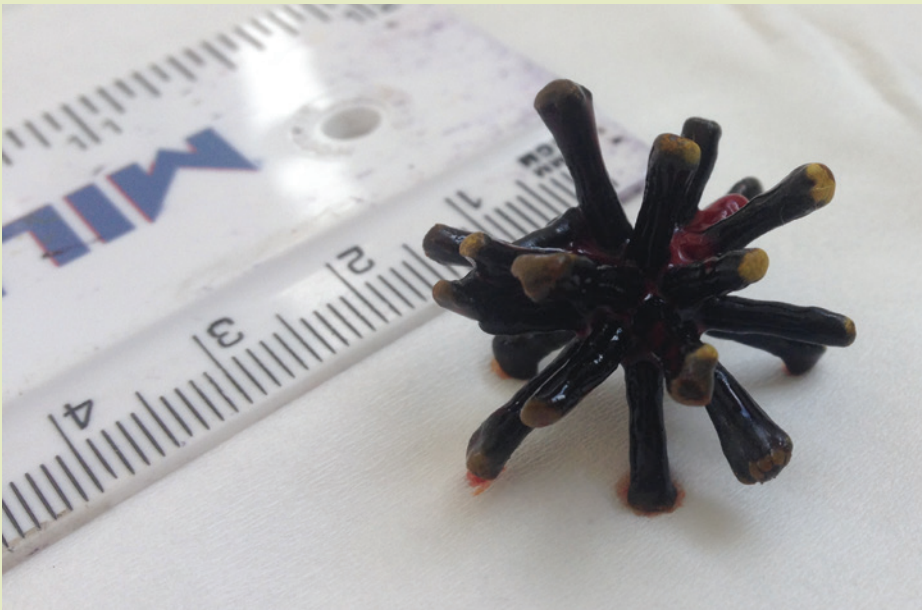
Поэтому если среди всех пород собак чаще всего (более 60%) встречаются камни струвиты, то среди далматинов — уратные камни, распространенность которых в общей популяции собак едва превышает 5%.

оксалатных камней у собак и кошек снижается при включении в рацион жидкой пищи и/или обогащении питания натрием.

На грани мошенничества
В 2007 г. в США мочекаменная болезнь домашних животных стала центром внимания. Причина — смерть более 4000 домашних кошек и собак из-за острой почечной недостаточности. Как выяснилось, причиной стало загрязнение корма меламином — азотсодержащим компонентом, который используется для придания полимерам огнеупорных свойств.

Так как стандартный анализ пищевых продуктов на содержание белка подразумевает измерение концентрации азота,

исходов. Как выяснилось в результате расследования, причиной также стало преднамеренное добавление меламина для имитации высокого содержания белка. Отреагировав на два крупнейших скандала, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отметила, что в целом меламин имеет низкую острую токсичность — для крысы средняя летальная доза при пероральном введении немногим больше, чем у поваренной соли. Однако при сочетании с другими нетоксичными азотсодержащими веществами меламин приводит к формированию камней. Как считает ВОЗ, нефротоксично именно совместное потребление меламина



Вносят вклад в обеспечение всех необходимых условий уролитиаза инфекции мочевых путей, питание, частота мочеиспускания, индивидуальные характеристики мочи (рН, перенасыщенность, температура) и другие факторы.

Предрасположенность играет не последнюю роль: описаны отдельные генетические характеристики, увеличивающие склонность к МКБ. А на примере животных она выглядит более чем

Впрочем, как утверждают ветеринары, домашние животные болеют чаще не из-за особенной генетики, а из-за приобщения к человеческому столу. Именно изменение питания признано основной причиной нарастающей распространенности МКБ среди домашних животных и скота. Как показано в эксперименте с кроликами, уролитиаз индуцируется при обогащении рациона щавелевой и мочевой кислотами, высокой концентрации протеинов и недостатке витамина B₆. А формирование

недобросовестные производители включают меламин в состав продуктов для повышения измеряемой при анализе концентрации белка.

Именно этим грешила компания Menu Foods Inc. (Онтарио, Канада) — крупнейший производитель кормов для животных.

Годом позже в Китае у тысяч младенцев, вскормленных искусственным питанием от Sanlu Group, были диагностированы камни в почках, и отмечено несколько летальных

и циануровой кислоты, которая также была обнаружена как в корме для животных, так и в детском питании.

До настоящего времени ВОЗ не дает окончательного заключения о роли меламина и подчеркивает необходимость дополнительных данных. Однако непреднамеренные эксперименты уже заставили по-новому взглянуть на патогенез МКБ.

Подготовила Алла Солодова

Урология сегодня | № 2 (41) 2016

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

Директор по рекламе:

Петренко К.Ю.
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. А.В. Говоров
К.м.н. Р.И. Гуспанов

К.м.н. Е.А. Султанова
К.м.н. В.А. Черняев
А.А. Киричек
А.С. Маркова
О.А. Плеханова

ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик:
Е.В. Степанова
Корректор: Л.С. Зимилова

ПЕЧАТЬ

ООО «Юнион Принт»
Заказ №161400
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 ПИИ №
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.

