

Как Глисон,
но лучше

4

ESOU17 —
тенденции
определяются

6

Цитология,
общее и частное

10

Ожирение почек
как фактор риска

17

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

С удовольствием представляем очередной номер газеты «Урология сегодня». В нем — актуальные вопросы, озвученные на конгрессе ESOU и связанные с новыми научными публикациями.

В качестве основной темы мы представляем материал о биопсии предстательной железы. Всего за полвека роль данного исследования, а также техника и методология его выполнения прошла удивительный путь: от открытого способа и трансуретрального забора материала до прицельного изучения подозрительных участков.

Изменилась и осознанность процедуры: раньше мы шли ощупью, часто оступаясь, теперь появилась возможность проводить биопсию из заданного участка. Широкое внедрение технологий, увеличение их доступности и накопление опыта заставляют пересматривать рекомендации. Так, совсем недавно Американская ассоциация урологов (American Urological Association, AUA) и Общество абдоминальной урологии (Society of Abdominal Radiology, SAR) опубликовали консенсусное мнение о применении МРТ и МРТ-прицельной биопсии при необходимости проведения повторной биопсии. Проведение прицельной биопсии предписывается в том случае, если балл по шкале PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015 Version 2) составил 3–5.

В качестве наиболее надежного метода в консенсусе фигурирует биопсия с применением

fusion-технологий, в особенности при необходимости получения биоптата из труднодоступной локализации или при малом размере подозрительного очага.

В текущем номере мы приводим собственный клинический случай, он демонстрирует значимость применения fusion-технологий. Однако до сих пор для широкого клинического использования сохраняются барьеры: помимо необходимости в материально-техническом оснащении встает вопрос присутствия в клинике высококвалифицированного радиолога и уролога. Справедливо акцентируя внимание на данном вопросе, авторы консенсуса отмечают: без этих активов [специалистов] МРТ-биопсия не только бесполезна, но и опасна.

В отмеченном контексте важно время проведения биопсии и МРТ: врач должен видеть нативную железу, поэтому место МРТ — до биопсии, при которой нарушается анатомичность и появляются кровоизлияния, что впоследствии может затруднять диагностику распространенности опухоли. Мы считаем, что при наличии возможности пациенту серой зоны по ПСА должно быть проведено МРТ-исследование, позволяющее составить так называемый «паспорт» и объективно наблюдать состояние железы не только по биохимическим данным.

В данной теме нельзя упустить обновления ВОЗ по классификации опухолей предстательной железы, опубликованные в 2016 г. Их мы обсуждаем совместно с патологом.

Я думаю, что внедрение в клиническую практику прицельной биопсии и более глубокое изучение биологии РПЖ, отразившееся в обновлениях ВОЗ, в конечном счете поддерживают развитие фокальной терапии РПЖ, пока еще рассматриваемой в качестве альтернативы «классическим подходам».

Надеюсь, что каждый из опубликованных материалов найдет своего читателя и газета будет интересна не только урологам.

Тема номера

Движущая сила онкоурологии

Всего полвека назад биопсия предстательной железы (ПЖ) проводилась открытым способом или без адекватной анестезии... Даже сами врачи стремились избежать такую процедуру, предпочитая ставить диагноз только по пальцевому ректальному исследованию (ПРИ). Шли годы, совершенствовались инструменты и методы, и сейчас положение кардинально иное. Об эволюционных вехах биопсии — в материале УС.



**Искандер
Ильфакович
Абдуллин**

К.м.н., хирург-онколог,
уролог, руководитель
Центра лечения
заболеваний простаты
Европейского
медицинского центра
(ЕМС)

В середине XX в. половина пациентов, прошедших простатэктомию, на самом деле имели доброкачественные изменения ПЖ. «Неразумно переходить к радикальному лечению, не имея заключения гистопатологического исследования», — утверждал Colby, представив в 1953 г. данные исследования материалов простатэктомии по 100 пациентам.

По мнению Colby, в середине прошлого века хирургическое лечение проводилось на основании диагноза, поставленного только по ПРИ.

Интересно, что в упоминаемое время уже проводилась биопсия: были разработаны протоколы промежуточной игольчатой

и аспирационной биопсии, трансректальной биопсии и открытой техники. Однако «золотым стандартом» до 30-х гг. считалась техника, предложенная Hugh Hampton Young, и она пугала не только пациентов.

По методике Young биопсия проводилась из промежностного доступа открытым способом: обнажалась задняя поверхность ПЖ, иссекался подозрительный участок. Такая процедура проводилась только кандидатам на хирургическое лечение, которое, кстати, после описанной процедуры осложнялось фиброзом и появлением ректоуретральных свищей.

«Гистопатологическая диагностика должна быть точна более чем в 95%, хотя сохраняется риск недержания мочи и эректильной дисфункции. Вследствие этого не было техники, которую можно было бы использовать массово, требовалась общая анестезия и длительная госпитализация», — отметили Peirson and Nickerson в 1943 г.

Эра биопсии

Началом «эры» считается 1989 г. — тогда Hodge et al. впервые предложил сектантную

Продолжение на с. 2 ▶

РООУ
Российское общество онкологов

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ
В ПРЕДСТОЯЩИХ МЕРОПРИЯТИЯХ РООУ!

9 июня 2017 г., Нижний Новгород
КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ В ПРИВОЛЖСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

5 – 6 октября 2017 г., Москва
XII КОНГРЕСС РООУ
Тезисы принимаются до 1 июня 2017 г.
Подробнее на сайте www.roou-congress.ru

1 декабря 2017 г., Барнаул
КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ В СИБИРСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

9 ИЮНЯ 2017

КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ

В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: Г. НИЖНИЙ НОВГОРОД

С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ ROOU.RU
ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ВОПРОСОВ ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ К СОТРУДНИКАМ КОНГРЕСС-ОПЕРАТОРА «АБВ-ЭКСПО»
ТЕЛ./ФАКС: +7 (495) 988-8992 | E-MAIL: INFO@ABVEXPO.RU

Движущая сила онкоурологии

◀ Окончание, начало на стр. 1

биопсию. Однако этой эре предшествовали другие знаковые события.

В 1920–1930 гг. американский врач Barringer описал метод биопсии ПЖ с помощью чресспрежностной пункции. Тогда же Ferguson предложил тонкоигольную аспирационную биопсию — метод не отличался точностью, так как полученного материала было недостаточно для патогистологического изучения.

В 1937 г. Alejandro Astraldi предложил трансректальную биопсию ПЖ. Современники приняли метод скептически из-за «слепоты» исследования и недостаточности материала. «Вторую жизнь» метод получил в 50-х гг. благодаря развитию ультразвуковой диагностики и появлению трансректальных ультразвуковых датчиков.

Метод трансуретральной биопсии описан Denton et al. в 1967 г. В том же году Grabstald отметил, что трансуретральная биопсия информативна при поздних стадиях рака ПЖ (РПЖ) (Grabstald, 1967). Однако еще до появления трансуретральной биопсии Peirson et Nickerson (1943) и Kaufman et al. (1954) установили, что РПЖ чаще локализуется кзади и ближе к капсуле и, таким образом, не достигается резекционной петлей.

Поэтому «данный метод биопсии не может выполняться в качестве первичной биопсии, но он может быть полезен при трансуретральной резекции ПЖ», — отметили Kaufman et al. И действительно, Purser et al. показали, что образец ткани, полученный при игольчатой биопсии, более «надежен», чем материал, полученный при трансуретральной биопсии (Purser et al., 1967).

Как отмечено выше, в 1989 г. только началось изучение зонального строения ПЖ. K.K. Hodge впервые предложил сектант-

ную биопсию и опубликовал 2 статьи в «The Journal of Urology» (Hodge et al., 1989). В 1-й статье автор описал трансректальную биопсию ПЖ с аномалией при ПРИ и в 90% случаев с наличием гипоехогенных зон по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (Hodge K.K., 1989). Дополнительные биопсии были также взяты из изоэхогенных областей периферической зоны ПЖ и центральной зоны. Эти биопсии не носили систематический характер, но они оказались положительными в 66% случаев.

Во 2-й статье автор сравнил результаты трансректальной биопсии ПЖ, выполняемой при аномалиях при ПРИ и подозрительных зонах по данным УЗИ, выполненный забор материала носил систематический и случайный характер и включал биопсию 6 участков ПЖ: верхушка, середина и основание каждой доли ПЖ.

Биопсия выполнялась парасагиттально, забор материала производился из любого гипоехогенного участка. Данный протокол систематической сектантной биопсии ПЖ долгое время оставался «золотым стандартом».

Stamey изменил технику: он направлял биопсийную иглу латерально по отношению к середине сагиттальной плоскости в периферической зоне ПЖ, где чаще всего локализуется РПЖ (Stamey, 1995).

Курс на увеличение

Следующим этапом стал поиск оптимального количества точек и изучение переходной зоны, что должно было увеличить точность прогностических факторов РПЖ.

Исследователи интуитивно увеличивали количество биопсийных точек, но это делало процедуру болезненной и более опасной. От 65 до 90% пациентов испытывали боль и острую задержку мочеиспускания (Clements

et al., 1993), и эти осложнения были пропорциональны количеству биоптатов (Nash et al., 1996). Новаторский доклад, опубликованный Nash et al., наглядно показал эффективность местной инфильтрационной анестезии (Nash et al., 1996), при блокаде перипростатического нервного пучка стал возможным забор от 10 до 18 или даже до 20 биоптатов.

Djavan et al. в 1999 г. рекомендовали увеличить число биопсийных точек для пациентов с большим размером железы и для тех, у кого имелись предыдущие отрицательные биопсии ПЖ, но по-прежнему сохранялись клинические подозрения на РПЖ.

В 2000 г. Babaian et al. предложили выполнять забор материала из 12 точек. А годом позже появился термин, подразумевающий взятие биоптатов из 20 точек и более, — сатурационная биопсия (Steward et al., 2001).

Техника сатурационной биопсии, как правило, не рассматривается в качестве первичной биопсии, так как частота обнаружения РПЖ по сравнению со стандартной 12-точечной биопсией не имеет преимуществ (Taille et al., 2003).

Высокие технологии

Первую прицельную биопсию ПЖ из промежностного доступа описали в 2000 г. AV D'Amico et al.: пациентом был мужчина после проктоколектомии при язвенном колите. «Сохранялись подозрения на РПЖ, но пациент не мог быть кандидатом для ТРУЗИ-биопсии. Предшествующие попытки поставить диагноз с помощью трансуретральной биопсии оказались неудачными», — отметили авторы публикации об опыте биопсии с учетом данных МРТ, которые когнитивно сопоставлялись с данными УЗИ.

Karlan et al. в 2002 г. впервые описали прицельную биопсию с помощью слияния 2D-ультразвукового изображения и мультипараметрической МРТ ПЖ у 2 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ. Они использовали 6 точек сопоставления, которые

выступали в роли GPS-навигации. Программное обеспечение выполняло слияние 2 модальных изображений. Биопсия ПЖ выполнялась трансперинеальным доступом с помощью решетки для брахитерапии.

В 2003 г. Sing et al. описали ручную технику совмещения изображений МРТ T2 и 2D УЗИ благодаря программному обеспечению. Сопоставление 2 изображений в 3D реальном времени стало возможным с помощью датчиков сенсора положения при ротации ультразвукового зонда.

Тот же принцип с ручной регулировкой использован Su et al., которые применили программное обеспечение с опцией компенсации движения, чтобы сохранить качество регистрации, несмотря на перемещение ПЖ.

В настоящее время для выполнения fusion-биопсии ПЖ используется 6 основных платформ.

Заключение

При поддержке мультипараметрической МРТ прицельная биопсия улучшает обнаружение РПЖ. Несомненно, настоящие технологии — не «венец творения», они продолжают развитие, и главное в развитии — улучшение качества жизни пациентов. Прицельная биопсия с совмещением МРТ/УЗИ-изображений повышает уверенность при активном наблюдении или радикальном лечении.

Технология fusion-биопсии ПЖ, безусловно, служит для направленной фокальной терапии и может заменить обычную систематическую биопсию в целом.

Tine Hajdinjak в статье «Future of Prostate Biopsy: Who Will Get It and How?» называет биопсию ПЖ «входным билетом в вопросы лечения РПЖ» и «движущей силой онкоурологии». По мнению эксперта, в ближайшее время увеличится спрос на биопсию, и именно диагностические технологии определяют развитие клинической и фундаментальной медицины.

Табл. Платформы для fusion-биопсии.

Урологические платформы	УЗ: эндоректальный датчик/трансабдоминальный датчик	Метод получения УЗИ-изображения	Метод слияния изображения	Преимущества
UroNav (In Vivo/Philips), USA MPT: 3T Philips	Да/да	Ручное, 2D-изображения. Режим двухмерной реконструкции методом «свободной руки»	Ригидный/упругий	Имеется возможность выполнять трансперинеальную и трансректальную биопсии ПЖ. Интеллектуальный, интуитивный интерфейс способствует четкости и точности расстановки анатомических ориентиров и GPS-маркеров. Система сохранения 2D-биопсии ПЖ при отсутствии на момент выполнения операции данных мультипараметрической МРТ и возможность осуществить слияние двух изображений после. Имеется возможность регистрировать предыдущие результаты биопсии
Artemis (Eigen), USA MPT: 1,5–3T Siemens	Нет/нет	Ручное вращение вдоль неподвижной оси (ультразвуковой зонд на «руке слежения»)	Ригидный/упругий	Система принимает и читает информацию мультипараметрической МРТ и сочетает ее со стандартной ультразвуковой картиной. Имеет роботизированные принципы, что повышает точность и надежность выполняемой таргетной биопсии. Функция «компенсация движения» корректирует самостоятельно любое движение пациента. Точное слияние до 90% изображений МРТ и ТРУЗИ. Работает с любым программным обеспечением CAD. Нет ограничений в магнитном поле от 1,5 до 3,0 Тесла
Urostation (Koelis), France MPT: 1,5T Siemens 1,5 Siemens 3T Philips	Да/да	Автоматический поворот ультразвукового-зонда, с функцией компенсации движения	Ригидный/упругий	Имеется функция сохранения изображений. Ректальный зонд 3D позволяет получать реальный объем ПЖ. Каждый вкол биопсийной иглы отображается на экране, что позволяет регулировать и контролировать вход иглы. Автоматическое слияние 3D-изображения ТРУЗИ и МРТ. Регистрация биопсии; доступность любого региона ПЖ, а также при рецидиве РПЖ после радиотерапии. Магнитное поле — 1,5–3 Тесла
BiopSee (Pi Medical/MedCom), Germany MPT: 1,5–3T Siemens	Нет/нет	Выполненный на заказ биоплановый трансректальный зонд, установленный на степере	Ригидный/упругий	Автоматическое слияние 2D-изображения ТРУЗИ и МРТ. Наличие цветного доплера (нейроваскулярного расщепления), имеется система морфо-патологической визуализации: Histo Scanning; эластография, АКД. Регистрация биопсии; доступность любого региона ПЖ, а также при рецидиве РПЖ после радиотерапии. Магнитное поле 3 Тесла
Virtual Navigator (Esaote), France MPT: 1,5T Siemens 1,5T Philips	Да/да	Линейный трансректальный зонд «свободная рука» вращения зонда	Ригидный	Система принимает и читает информацию мультипараметрической МРТ и сочетает ее со стандартной ультразвуковой картиной. Полуроботизированный принцип работы имеет интуитивный интерфейс, с помощью которого достаточно легко выставлять границы и GPS-маркеры. Имеется 2 датчика для трансперинеального и трансректального УЗИ. Нет ограничений в магнитном поле от 1,5 до 3,0 Тесла

Fusion: негативная уверенность



Искандер Ильфакевич Абдуллин
К.м.н., хирург-онколог, уролог; руководитель Центра лечения заболеваний простаты Европейского медицинского центра (ЕМС)



Екатерина Олеговна Баранова
Уролог, эндоуролог, урогинеколог; руководитель Центра женской урологии Европейского медицинского центра (ЕМС)

Два, казалось бы, одинаковых пациента потребовали абсолютно различных подходов в лечении. Отличить злокачественную опухоль позволила прицельная биопсия. О роли fusion-биопсии и консенсусе, опубликованном в январе текущего года, — на примере собственной клинической практики.

Когда негативную биопсию действительно можно считать негативной? Поднимая этот вопрос, Stacy Loeb в январской публикации Journal of Urology 2017 г. отмечает, что традиционная случайная биопсия не позволяет быть уверенным в негативности негативного ответа.

По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), почти 12% пациентов с негативной биопсией в течение года потребовалось проведение повторной биопсии; почти 40% — повторить процедуру пришлось в течение 5 лет.

Более того, даже полученный положительный результат биопсии достаточно часто недооценен. Так, более чем у трети пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) низкого или очень низкого риска при проведении повторной биопсии или простатэктомии в течение 6 мес оценка по шкале Глисона была увеличена.

И если еще пару лет назад ученые ставили вопрос о том, какими же методами все-таки дифференцировать пациентов для лечения и активного наблюдения, то в 2017 г. они пришли к консенсусу: AUA и SAR рекомендуют для пациентов с первой негативной биопсией, но растущим или высоким уровнем простатического специфического антигена (ПСА), выполнять мульти-параметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ), если PI-RADS находится в пределах от 3 до 5, пациентам показана повторная прицельная fusion-биопсия.

Одинаковые пациенты

В урологической клинике ЕМС введен и выполняется метод fusion-биопсии предстательной железы (ПЖ). Наш опыт недостаточен для проведения статистических исследований, однако предлагаемые клинические примеры наглядно демонстрируют эффективность и необходимость ее внедрения в клиническую практику.

Итак, в урологической клинике ЕМС обследование прошли 2 пациента, сопоставимых по возрасту, уровню общего ПСА, индексу здоровья ПЖ (Phi), а также выявленному при МРТ диаметру матологического очага. Один

из пациентов, у которого впоследствии был выявлен РПЖ (Глисон 9, 4+5), ранее перенес сатурационную биопсию ПЖ из 32 точек с отрицательным результатом. Обоим пациентам выполнена случайная и таргетная биопсии. По результатам 1-й биопсии оба пациента имеют аденокарциному со степенью злокачественности по шкале Глисона 6 (3 + 3) и распределены в группу низкого риска РПЖ.

Однако при выполнении таргетной биопсии из подозрительных очагов, по данным мпМРТ, пациентам поставлены различные диагнозы: одному — доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), а другому — аденокарцинома со степенью злокачественности по Глисон 9 (4+5).

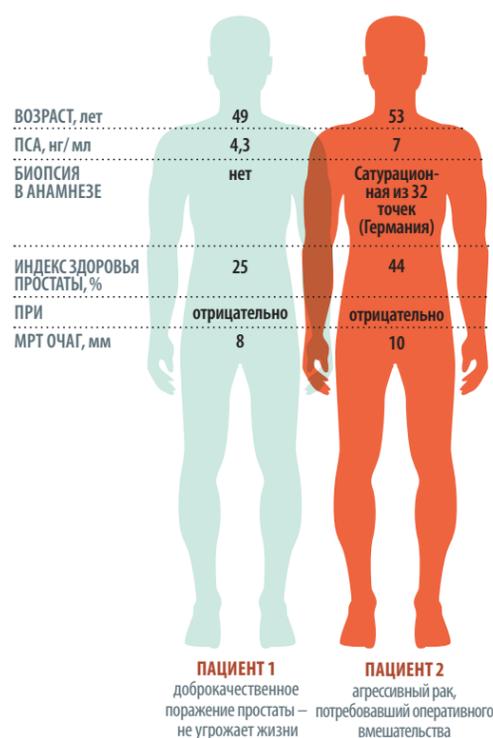


Рис. Fusion-биопсия позволила определить тактику лечения.

Таким образом, выполнение мпМРТ и прицельной биопсии существенно изменило не только оценку гистологической природы опухоли, но также дифференцировала тяжелый случай рака от неактивного, клинически незначимого, что полностью изменило тактику лечения и ведения пациента.

Биопсия: вехи и прорехи

Пациентам с РПЖ среднего и высокого риска радикальная терапия улучшает показатели выживаемости. Поэтому точное диагностирование РПЖ и определение степени риска имеет решающее значение в выборе лечебной тактики. Ошибочное определение степени риска РПЖ может привести как к избыточному лечению, так и к недостаточному, в том числе к упущению так называемого «окна излечимости».

Постепенный переход к рекомендациям о повышении числа биопсийных точек более 12 не позволили существенно улучшить чувствительность метода, высший уровень которого достигает 30%. В прошлом основной локализацией РПЖ в 85% случаев считалась периферическая зона кзади от мочеиспускательного канала, и только 15% случаев обнаружено в передней области. Отмеченные данные, вероятно, не представляют истинную распространенность заболевания в различных анатомических областях ПЖ, а результат основан на случайных биопсиях под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) ПЖ.

Начиная с 2000-х гг. для повышения как чувствительности метода, так и рентабельности биоптатов ПЖ выбраны и изучены 2 основных подхода:

- улучшение качества биопсийного материала путем увеличения числа биопсий и их распределение в частях ПЖ: сатурационная биопсия; трансперинеальная биопсия через решетку;
- повышение адресности биопсии в стремлении установить потенциальные раковые области.

В настоящее время все усилия направлены на улучшение точности диагностики при РПЖ для обеспечения большей уверенности, с которой врач и пациент будут принимать решение о вариантах лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМНОЙ БИОПСИИ

	ПАЦИЕНТ 1	ПАЦИЕНТ 2
РАНДОМНАЯ СТАДИЯ	В одном столбике аденокарцинома (Глисон 6, 3+3)	В двух столбиках аденокарцинома (Глисон 6, 3+3)
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	T2a	T2a

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ БИОПСИИ

	ПАЦИЕНТ 1	ПАЦИЕНТ 2
ИЗ МРТ ОЧАГА	ДГПЖ	В двух столбиках аденокарцинома (Глисон 9, 4+5)
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	T1c	T2a
ГРУППА РИСКА	Низкий, клинически незначимый рак	Высокий риск
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ	Active surveillance	Радикальная простатэктомия, расширенная тазовая лимфаденэктомия

томография (МРТ) признается прямым и неинвазивным методом для предварительной оценки наличия РПЖ. Сочетание анатомических изображений (высокое разрешение T2-взвешенных изображений) с функциональными методами визуализации, включая диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамически контрастированную томографию (DCE) и МР-спектроскопию (то есть мпМРТ), значительно улучшает точность диагностики РПЖ, позволяя обнаруживать опухоль и ее локализацию. Многие исследователи сообщили, что у пациентов с повышенным уровнем ПСА и отрицательными систематическими биопсиями под ТРУЗИ-наведением — исследование МРТ повышает обнаружение РПЖ от 21 до 52%.

Достаточное количество серийных исследований указывают на важность использования МРТ/ультразвукового слияния при выполнении fusion-биопсии для активного наблюдения пациентов с РПЖ низкого риска. Уолтон Диас и др. сообщили о небольшой когорте пациентов, перенесших вначале систематические биопсии, а в последующем fusion-биопсию. Прицельная повторная биопсия привела к пересмотру гистологической шкалы Глисона и снижению степени злокачественности (GS менее 7) у 22% пациентов на основе только МРТ-ультразвукового слияния.

Кроме того, Delongchamps и его коллеги продемонстрировали обнаружение рака в группе пациентов, имеющих fusion-биопсию, по сравнению с систематической 12-точечной ТРУЗИ-биопсией (76% против 33% пациентов, $p = 0,0016$). Результаты Рудь и других также подчеркивают, что более высокое подозрение МРТ поражения имеют большую склонность содержать РПЖ в прицельных биоптатах.

Теперь не только по данным литературы, но и по собственному опыту мы можем говорить о том, что fusion-биопсии ПЖ позволяют существенно повысить выявляемость клинически значимых форм РПЖ и использование fusion-биопсии в клинической практике будет способствовать выработке оптимальной и индивидуальной тактики лечения пациентов с РПЖ.

Таргетная биопсия

Техника выполнения таргетной биопсии заключается в использовании сенсора положения, прикрепленного к датчику, что позволяет импортировать объемные данные в формате DICOM разных модальностей, в нашем случае с мпМРТ ПЖ и совмещать с полученными ультразвуковыми изображениями. В результате врач видит ультразвуковое изображение в реальном времени одновременно с соответствующим срезом изображения, полученным на мпМРТ. Далее любое изменение положения ультразвукового датчика автоматически изменит картинку среза объемного изображения. Выполнение прицельной биопсии состоит из нескольких этапов.

Этап №1 — подготовка. Для работы с объемной навигацией требуется рядом с ультразвуковым аппаратом создать магнитное поле. Для этого излучатель магнитного поля располагается на стойке непосредственно рядом с кушеткой. Далее при помощи специальной скобы магнитные сенсоры (приемники) крепятся на ультразвуковой датчик. Эти сенсоры определяют положение датчика в пространстве относительно пациента. Излучатель и оба приемника подключаются к передней панели ультразвуковой системы.

Этап №2 — импорт изображений. Требуется загрузить трехмерный объем данных. Эти данные могут быть получены на МРТ, а также при 3D/4D УЗИ. Главное условие — формат DICOM. Импорт возможен как по сети, так и с внешнего носителя (CD/DVD, USB). После активации опции и загрузки 3D-снимков на экране появится похожее изображение.

Этап №3 — работа с изображениями. Теперь необходимо справа выбрать томографический срез и получить слева такой же срез ультразвуковым датчиком. После этого изображения помечаются как эквивалентные. Далее любое изменение положения ультразвукового датчика автоматически изменит правую картинку среза объемного изображения.

РПЖ: переосмысливая Глисона

Изменения в классификации опухолей предстательной железы (ПЖ), принятые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г., сделали градирование рака предстательной железы (РПЖ) проще и надежнее. Такое заключение делают эксперты-патологи, урологи и сами пациенты, услышавшие о своем диагнозе по-новому. О том, как «звучал» РПЖ, какие находки удивили экспертов и на что урологам стоит обращать особое внимание, — в интервью с лидером изучения онкопатологии мочеполовой системы.



Нина Андреевна Горбань

Врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России, доцент кафедры патологической анатомии ИПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

«Для пациентов системы Глисона — существенный источник путаницы (significant source of confusion), и большинство предпочитают новую классификацию РПЖ», — отметила Stacy Loeb. Эта работа — первая объективная оценка отношения пациента к диагнозу, представленному в баллах Глисона. Прежде эксперты говорили то же самое, но ссылались на собственные впечатления.

Глисон по Кафке

Со времен Broder выполнено несколько попыток градировать аденокарциному ПЖ на основе морфологических признаков, и система Глисона общепризнана и наиболее удачна, к тому же она динамично развивается. С 2004 г. ВОЗ рекомендует использование системы Глисона в рутинной практике.

Но развитие системы всегда происходило в тесной связи с прогрессом научных взглядов и клинической практики. Система Глисона появилась в 1966 г., в эру «еще до выделения ПСА». И уже через 8 лет претерпела серьезные изменения в связи с открытием этого антигена. Так как тогда 86% опухолей выявляли на распространенных стадиях, на исследование брали всего 2 столбика ткани (этого было достаточно!); кроме того, еще не было иммуногистохимии. Шаг за шагом в систему вносились все новые правки. Среди последних существенных можно назвать предложенные в 2005 г., когда согласительная конференция Международной ассоциации уропатологии (The International Society of Urological Pathology, ISUP) приняла положения о роли градации 1 и 2 по Глисону (и соответственно о сумме Глисона менее 6) в формировании диагноза. Тогда же поднимались вопросы о роли первичной и вторичной градации, а кроме того, градирования вариантов ацинарной аденокарциномы (Erstein J.I. et al. — Am. J. Surg. Pathol., 2005). В 2010 г. внесено несколько существенных дополнений, касающихся криброзных структур, которые независимо от их размера предложено относить к градации 4.

В 2014 г. достигли договоренности по другим спорным вопросам градирования РПЖ по системе Глисона, а кроме того, Международной ассоциацией уропатологии была предложена, а в 2016 г. ВОЗ принята новая система градирования РПЖ, основанная на системе Глисона. Теперь РПЖ может быть отнесен к одной из 5 групп.

— На самом деле новая система — это переосмысленная система Глисона, —

говорит Нина Андреевна Горбань. — И тут невольно вспоминается Франц Кафка: «При ближайшем рассмотрении мне вообще становится ясно, что те перемены, которые как будто наступают с ходом времени, по сути никакие не перемены: меняется только мой взгляд на вещи».

Действительно, поменялся взгляд: объединили все опухоли с суммой Глисона 6 и менее, а вот опухоли с суммой Глисона 7 разделили на 2 категории на основании преобладания градации 3 или 4.

Опухоли, отнесенные по новой системе к 1-й или 2-й группе, имеют превосходный и хороший прогноз; они редко метастазируют, а пациенты могут быть кандидатами для активного наблюдения.

РПЖ, отнесенный к 3–5-й группам, требует более пристального внимания и серьезного лечения.

Градация 5. Отсутствие явной железистой дифференцировки, опухоль состоит из солидных пластов, тяжелей или единичных клеток. Комедо-карцинома с центральными некрозами, окруженная папиллярными, криброзными или солидными массами.

— Но техническая сторона градирования осталась той же, — отмечает эксперт. — После модификации системы Глисона 2014 г. увеличилось совпадение суммы баллов при игольной биопсии и последующей радикальной простатэктомии в силу того, что схема упростилась, стала более воспроизводимой.

Новизна нового

По мнению Ferran Albaga, новую систему все же можно назвать «шагом вперед». Этому вопросу он посвятил отдельное выступление на конгрессе Европейского общества онкологов (EAU Section of Oncological Urology, ESOU), прошедшем в январе текущего года.

относительно права на существования этой категории.

— Интрадуктальная карцинома — распространение простатической аденокарциномы внутри протоков и ацинусов — ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, — поясняет Нина Андреевна Горбань. — В текущей работе возникают ситуации, когда крайне сложно разграничить интрадуктальную карциному простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН) высокой степени или интрадуктальную карциному и протоковый рак, хотя в классификации ВОЗ 2016 г. даны четкие критерии для диагностики интрадуктальной карциномы. Внутрипротоковой карциноме не присваивается балл по шкале Глисона.

В новой классификации ВОЗ описаны варианты ацинарной аденокарциномы, которые трудно диагностировать из-за сходства с доброкачественными опухолями.



Рис. Изменение шкалы Глисона: а — оригинальная; б — современная с изменениями, внесенными ISUP в 2014 г.

- ✓ Если хорошо сформированных желез менее 5%, то они не учитываются в определении группы, так же как и при определении суммы Глисона.
- ✓ Плохо сформированные/слившиеся/криброзные структуры учитываются независимо от их количества.

Сами же принципы градирования остались прежние, то есть основанными на морфологическом строении опухоли. По-прежнему система Глисона определяет 5 градаций с уменьшающейся дифференцировкой, а сумма Глисона составляется из градаций 2 преобладающих компонентов.

Градация 3 представляет собой дискретные железы переменных форм и размеров с инфильтрацией между или внутри неопухолевых простатических ацинусов.

Градация 4. Слившиеся мелкоацинарные железы, нечетко отграниченные железы с плохо сформированным просветом. Кроме того, все криброзные железы без комедо-некрозов, гломерулоидные структуры.

— Во-первых, новизна в том, что по сравнению с вариантом ISUP 2005 г. имеются более точные критерии принадлежности к той или иной градации по системе Глисона (см. рисунок 1 и таблицу 1), — говорит F. Albaga. — Во-вторых, эта система валидирована в нескольких исследованиях, результаты которых опубликованы в 2016 г. И в-третьих, показано еще одно важное дополнение ценности системы: генетические изменения, выявляемые при РПЖ, соотносятся с новой системой стадирования.

Кроме того, теперь классификация ВОЗ пополнилась 2 новыми вариантами ацинарной аденокарциномы ПЖ, и интрадуктальная карцинома наконец получила официальный статус. Более 40 лет велись дискуссии

На заметку урологу

Для адекватной патологической оценки каждый столбик должен быть сразу же помещен в отдельный контейнер с 10%-ным нейтральным забуференным формалином. Адекватный столбик должен быть длиной 1,5–2 см. Точная маркировка локализации даст более полное представление о заболевании.

К ним относятся атрофическая, псевдогиперпластическая (pseudohyperplastic), микроцистная аденокарциномы и аденокарцинома пенных клеток (foamy gland). Варианты ацинарной аденокарциномы с плохим прогнозом

Табл. Новая классификация РПЖ.

Группа	Описание и прогноз	5-летняя выживаемость без риска биохимического прогрессирования*, %
Группа 1 (сумма Глисона ≤ 6)	Только отдельные хорошо сформированные железы	97,5
Группа 2 (сумма Глисона 3 + 4 = 7)	Преобладают хорошо сформированные железы с небольшим компонентом плохо сформированных/слившихся/крибозных желез	93,1
Группа 3 (сумма Глисона 4 + 3 = 7)	Преобладание плохо сформированных/слившихся/крибозных желез с небольшим компонентом хорошо сформированных желез	78,1
Группа 4 (сумма Глисона 4 + 4 = 8; 3 + 5 = 8; 5 + 3 = 8)	Только плохо сформированные/слившиеся/крибозные железы или преобладание хорошо сформированных желез с небольшим компонентом в котором отсутствует железистая дифференцировка или преобладание структур с потерей железистой дифференцировки и небольшим количеством хорошо сформированных желез	63,6
Группа 5 (сумма Глисона 9–10)	Отсутствие железистых структур (или с некрозом) с или без плохо сформированных/слившихся/крибозных желез	48,9

* По данным Moch H, Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E., editors. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Ed. 4. Lyon: IARC; 2016.

по сравнению с обычной ацинозной аденокарциномой — это перстевидноклетчатая (signet ring-like), саркоматоидная и плеоморфная аденокарцинома гигантских клеток. Из перечисленных вариантов микроцистная и плеоморфная аденокарциномы гигантских клеток впервые появились в классификации в этом году.

— Микрокистозная (микроцистная) карцинома — это вариант ацинозной аденокарциномы, который не имеет прогностического значения, — поясняет Нина Андреевна Горбань. — Но важно знать о ней, так как этот вариант карциномы может имитировать кистозную атрофию.

— Плеоморфный гигантоклеточный вариант — исключительно редкий вариант аденокарциномы, — продолжает Нина Андреевна Горбань. — Он характеризуется наличием гигантских, причудливых, анапластических опухолевых клеток с плеоморфными ядрами и отсутствием веретенчатого компонента. Может напоминать плеоморфный уротелиальный рак. В настоящее время известно всего о 10 случаях, поэтому говорить об актуальности этой категории не приходится...

ВОЗ выделяет и новый вариант нейроэндокринных опухолей ПЖ — крупноклеточная нейроэндокринная карцинома. Ее гистологические характеристики сходны с аналогичными опухолями других органов, например легких.

— Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ПЖ (large cell neuroendocrine carcinoma of the prostate) — редкий тип новообразования с неблагоприятным прогнозом, — отмечает эксперт.

Недостатки и спорные вопросы

Тем не менее новая система не лишена недостатков. Прежде всего, специалисты сомневаются, что все пациенты, относящиеся ко 2-й группе (сумма Глисона 7 = 3 + 4), одинаковы. Так, в своем выступлении Ferran Albaga отметил, что у пациентов с крибриформными изменениями прогноз хуже, чем у пациентов без таких изменений. В 1-м случае 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 68%, в то время как во 2-м — 85%.

— Термин «крибозные структуры» связан с большим спектром процессов, как доброкачественных, так и высокозлокачественных,

например интрадуктальная карцинома или протоковый рак, — замечает Нина Андреевна Горбань, обращая внимание на необходимость урологов «быть настороже» в том случае, если такое описание фигурирует в заключении патологов.

— **Существуют ли различия в 5-й группе: меняет ли ситуацию наличие паттерна 5 (сумма Глисона 5 + 3 vs 3 + 5) по сравнению с относящейся к этой же группе сумме Глисона 8 = 4 + 4?**

— На мой взгляд, наличие градации 5 в биоптате отражается на прогнозе, — говорит Нина Андреевна Горбань. — Ведь при сумме Глисона 3 + 5 или 5 + 3 возможны 2 варианта. Первый — наличие третичного компонента градации 4, и в материале простатэктомии сумма Глисона может оказаться 9. Второй вариант — мультифокальные опухоли с разной суммой Глисона, в том числе 9–10.

По мнению Ferran Albaga, требует обсуждения и применимость данной системы при простатэктомии. Так, если сумма Глисона при биопсии совпала с таковой после радикальной простатэктомии, однако в 1-м случае крибриформных изменений не было, а во 2-м они выявились, безрецидивная выживаемость существенно ухудшалась по сравнению с группой пациентов с полным совпадением гистологии. Частота рецидивов у пациентов с отсутствием крибриформных изменений не отличалась от той, которая была при сумме Глисона 6 (ISUP 1).

— **Группу по классификации ISUP необходимо указывать в каждом столбике отдельно или в целом у пациента?**

— Конечно, это градирование на основании всего материала в целом, хотя сумму Глисона надо оценивать в каждом столбике отдельно, — отвечает на вопрос УС Нина Андреевна Горбань. — И здесь надо быть готовым к подводным камням, например при мультифокальных опухолях с разной суммой Глисона. Допустим, один узел имеет сумму 3 + 3, а другой — 4 + 4; при общей оценке — сумма 7, и 2-я или 3-я прогностическая группа, а если рассматривать как отдельные узлы, то, конечно, 4 + 4, и 4-я прогностическая группа.

Маркеры

Как указано в новой классификации ВОЗ, определение уровней таких маркеров, как ПСА, PAP (prostate-specific acid phosphatase), цитокератины высокой молекулярной массы,

рб3 и AMACR остаются важными для диагностики некоторых случаев ацинозной аденокарциномы ПЖ.

Добавлены и новые маркеры: простейн (prostein, или P501S) и НКХ3.1. Например, ПСА, PAP, простейн и НКХ3.1 — хорошие маркеры для диагностики метастатической аденокарциномы ПЖ, чувствительность каждого из них более 94%. Кроме того, иммуногистохимическое исследование НКХ3.1 полезно при дифференциальной диагностике уротелиальной карциномы для подтверждения ПСА- и/или PAP-отрицательной карциномы ПЖ и для диагностики метастатической аденокарциномы ПЖ.

Классификация будущего

В будущем новая классификация по РПЖ может полностью вытеснить шкалу Глисона. Сейчас во избежание путаницы ВОЗ и эксперты рекомендуют одновременно использовать обе. Также в классификации ВОЗ представлена модель для молекулярной классификации РПЖ. Она пока не применяется на практике, но отражает более глубокое понимание молекулярного патогенеза РПЖ и указывает на потенциальные будущие мишени терапии. Пожалуй, именно молекулярная классификация станет настоящей переменной, а не «изменением взгляда» по Кафке.

Крибозные структуры

Название «крибриформные изменения/крибозные структуры» отражает морфологическое строение структур, напоминающее решето (от лат. cribrum – решето). Однако за этим термином скрывается большой спектр процессов.

Крибозная гиперплазия ПЖ — доброкачественный процесс с наличием крибозных структур; нормальные железы центральной зоны могут иметь крибозное строение. Но чаще за крибозными структурами скрывается ПИН, инвазивная карцинома либо внутрипротоковый/интрадуктальный рак. И каждый из этих процессов имеет свое клиническое значение. Например, если все крибозные структуры представлены высокой ПИН, то сумма Глисона оказывается 6 (3 + 3), и тогда пациент будет отнесен в 1-ю прогностическую группу. Если же крибозные структуры представлены инвазивным раком, то этот компонент градируется по Глисона 4, то есть сумма Глисона не менее 7, а прогностическая группа не менее 2. Но здесь кроется еще одна проблема: крибозные структуры инвазивного рака могут представлять ацинозный рак и протоковый рак. Последний хоть и градируется как 4, но имеет неблагоприятный прогноз: у этих пациентов опухоль быстро становится кастрат-резистентной и развивается агрессивнее. Если же крибозные структуры представляют собой интрадуктальный рак, то, несмотря на то что этот процесс неинвазивный, он указывает на плохой прогноз и быструю прогрессию заболевания. В материале простатэктомии интрадуктальная карцинома ассоциирована с высокой суммой Глисона, большим объемом опухоли, экстрапростатическим распространением и позитивным хирургическим краем.

18 лет

Витапрост
ЭКСПЕРТ
в лечении простаты

STADA

Универсальный инструмент
в лечении заболеваний простаты

Витапрост®
простаты экстракт

АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, г. Нижний Новгород,
Бокс-459, ул. Салганская, д. 7. Дата выпуска рекламы: февраль 2017

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Показания к применению линейки препаратов Витапрост составляют более 90% от всех заболеваний простаты - доля простатита и ДГПЖ по отношению ко всем заболеваниям простаты составляет до 95,74% (Аполихин О.И., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карлухин И.В., Пучкин А.Б., Семёнычев Д.В., Кочкин А.Д. Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области / Экспериментальная и клиническая урология, Номер №3, 2013: http://euro.ru/node/2907)
2. По данным PIndex Ipsos Comcon 2006–2016
3. Содержание простаты экстракта в препарате Витапрост суппозитории – 50 мг, в пересчете на водорастворимые пептиды – 10 мг. Содержание простаты экстракта в препарате Витапрост Форте – 100 мг, в пересчете на водорастворимые пептиды – 20 мг.

ESOU17: углубленный курс

Ежегодно уникальная образовательная программа STEPS* (Sessions To Evaluate Progress in the management of urological cancers) собирает 20 стипендиатов со всего мира. В текущем году участником от компании «Ипсен» стал Евгений Евгеньевич Бакуров. Об опыте дискуссии «в узком кругу» — в материале УС.

Программа STEPS* проводится при поддержке компании «Ипсен» во время конгресса Европейского общества по онкологической урологии (European Society of Oncological Urology, ESOU). Российские специалисты участвуют в ней регулярно. Например, в прошлом году от компании «Ипсен» мероприятие посетил К.Б. Колонтарёв, несколько ранее участие принял С.А. Рева. (К слову отметим, оба они входят в число авторов нашей газеты.) Причем А.В. Говоров — не только сопредседатель ESOU, но также участвует в модерировании встреч STEPS*.

Вместе с тем, программа STEPS* действительно очень персонализирована: за 7 лет ее посетили всего около 100 человек. Видимо, именно из-за камерности образовательной встречи многие не знают о возможности принять участие в ней и о коллегах, которые уже это сделали.

— Я посещаю конгресс ESOU** ежегодно, уже 5-6 лет подряд. Однако в программе STEPS* участвую впервые, — рассказывает журналисту УС Евгений Бакуров.

Как консилиум

— Ощущение такое, словно ты попал на консилиум по сложному пациенту, — делится впечатлениями Евгений Евгеньевич. — На самом деле, так оно и есть, ведь в течение почти 3 ч за круглым столом 2 модератора и 5 участников проводят подробный разбор по всего лишь одному пациенту.

Историю болезни участники STEPS* получают заранее. Но найти правильное решение удастся только во время дискуссии, когда появляются дополнительные данные. Ценен этот опыт и тем, что разбор проходит через призму новых данных и, что едва ли не более важно, с учетом личного опыта мировых лидеров в области онкоурологии.

— Мы вместе с экспертами пересматривали наши «решения клинической задачи», — продолжает Евгений Бакуров. — То есть в каком-то смысле проводили работу над ошибками.

В текущем году клинический случай, представленный на STEPS*, касался пациента, который

изначально был кандидатом для активного наблюдения, но за достаточно короткий промежуток времени опухоль стала метастатической и кастрационно-резистентной.

— Лично для меня ценным оказалось мнение руководителей секции о том, что после радикальной простатэктомии (РПЭ) при наличии положительного хирургического края пациентов низкого и среднего риска можно наблюдать и переходить к проведению лучевой терапии отсроченно, при повышении ПСА, — рассказывает Евгений Бакуров. — Так как пациентам высокого риска выполнение лучевой терапии показано в раннем периоде после РПЭ (3-6 мес) и до начала повышения ПСА, стратификация по группам риска имеет большое клиническое значение.

Другой момент касался проведения биопсии и МРТ.

— Важным было замечание модераторов сессии о необходимости выполнения МРТ до биопсии, — обращает внимание Евгений Бакуров. — Очевидно, что врач должен видеть нативную предстательную железу до выполнения биопсии, при которой нарушается анатомичность, появляются кровоизлияния, что впоследствии может затруднять диагностику распространенности опухоли.

Из других (не в ходе STEPS*) дискуссий на конгрессе Евгений Бакуров выделил дискуссию о том, что может быть целесообразно выполнение РПЭ при олигометастатическом заболевании.

— Такое заключение сделано в 2016 г. по результатам исследования, проведенного А. Heidenreich (А. Хендерайх), — продолжает Евгений Бакуров. — Согласно этим данным, циторедуктивная простатэктомия при олигометастатическом заболевании увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВВП) и время до установления кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) увеличивается на треть. Она дает наибольшие преимущества при лечении пациентов, отвечающих на неoadъювантную терапию и имеющих минимальные костные метастазы.

К настоящему моменту эксперты не достигли согласия в данном вопросе. Однако лидеры единогласно считают: удаление основного массива опухоли биологически обоснует улучшение прогноза.

STEPS*, шаги нового

В прошлом году в центре внимания STEPS* в секции по РПЖ было активное наблюдение. Отвечая на вопрос о его безопасности, ученые уверенно говорили: «Да!» Ведь по известным на тот момент данным те, кому потребовалась терапия, отсрочили ее на 8,5 лет — при медиане наблюдения 15 лет; общая выживаемость составила 69%, раково-специфичная выживаемость — 99,9%.

— Мне кажется, что STEPS* никогда не исчерпает себя, — делится своим мнением Евгений Бакуров. — Онкоурология слишком динамично развивается... И если в прошлом году говорили о безопасности активного наблюдения, то спустя всего лишь год появились новые данные ProtecT (защита): общая и раково-специфичная выживаемость не была одинаковой в группах лечения и в группе активного наблюдения; однако более чем в 2 раза чаще регистрировалось прогрессирование заболевания, включая появление метастазов.

Эти данные хотя и не меняют в корне представление о РПЖ, но, вероятнее всего, повлекут изменения рекомендаций о том, для кого все-таки активное наблюдение можно считать безопасным.

Сейчас EAU рекомендует активное наблюдение (active surveillance) при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет, а выжидательную тактику (watchful waiting) — при наличии факторов, снижающих ожидаемую продолжительность жизни.

— Также в этом году уже по-новому обсуждали РПЖ — с учетом правок, принятых ВОЗ в новой классификации онкоурологических заболеваний, — рассказывает Евгений Бакуров. — К сожалению, пока эти новшества не всем понятны и не везде приняты в практику, но они будут иметь важное значение, в том числе при стратификации риска и выборе тактики лечения.

Как принять участие

Спонсор STEPS* — компания «Ипсен» — ежегодно направляет образовательный грант, но никак не влияет на отбор специалистов.

Процедура подачи заявки проста — требуется заполнить специальный опросник, указав свои научно-клинические интересы с учетом тематик круглых столов, предоставить резюме и письмо от руководителя клиники/кафедры, одобряющего ваше участие в программе.

К заявке необходимо приложить список публикаций и тезисов, представленных на конгрессах, а также данные об участии в онкоурологических образовательных программах или тренингах.

Предполагается, что молодые специалисты в программе STEPS* в перспективе должны вырасти до уровня лидеров онкоурологии.

— Я благодарен компании «Ипсен» за всестороннюю поддержку программы STEPS*, — завершает свой рассказ Евгений Бакуров. — Приятно, что компания регулярно вкладывает средства в обучение и продвижение молодых специалистов. Я рекомендую коллегам обратить внимание на наличие такой возможности и принять участие в будущих программах.

*STEPS — Sessions To Evaluate Progress in the management of urological cancers — сессия по оценке прогресса в ведении рака в урологии.

**ESOU — European Society of Oncological Urology — Европейское сообщество онкоурологии.



Издательский дом «АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
 ИКВАЛИФИЦИРОВАННОЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ЖУРНАЛ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
 Научно-практический рецензируемый журнал

ОПУХОЛИ **ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**
 Научно-практический рецензируемый журнал

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
 Научно-практический рецензируемый журнал

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
 Научно-практический рецензируемый журнал

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ
 Научно-практический рецензируемый журнал

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
 Научно-практический рецензируемый журнал

Российский Биотерапевтический Журнал
 Российский Биотерапевтический Журнал

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
 Научно-практический рецензируемый журнал

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
 Научно-практический рецензируемый журнал

КЛИНИЦИСТ
 Научно-практический рецензируемый журнал

Онкология Сегодня
 Специализированное издание для онкологов

Урология сегодня
 Специализированное издание для урологов

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
 Специализированное издание для неврологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
 Специализированное издание для кардиологов

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства, а также в мобильных приложениях



ESOU17: вершины и горизонты



ESOU17 | 20-22 January 2017
Barcelona, Spain

eau European Association of Urology

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Иммунотерапия на пике

«Рак мочевого пузыря (РМП) имеет большую мутационную нагрузку, и это важно», — начал свое выступление А. Нооп. По его мнению, именно лечение РМП в ушедшем и наступившем году «имеет шанс стать одной из самых инновационных тем за год».

Наиболее «инновационной» тема лечения РМП стала в основном благодаря внедрению ингибиторов PD1/PDL1 в стандарты терапии распространенного РМП.

Опубликованные работы показали эффективность препарата во 2-й линии после стандартной цисплатин-содержащей терапии и в 1-й линии у пациентов, не подходящих для терапии цисплатином, потеснив при этом из стандартов карбоплатин, ранее применявшийся в этих целях (Balaz A.V. et al. — Lancet, 2016; Raisenberg J. — Lancet, 2016). В последнем случае в исследовании IMvigor 210 показана взаимосвязь эффективности препарата и уровня экспрессии PDL1.

Итогом 2016 г. в системной терапии распространенного РМП можно считать худшие результаты неиммунных методов лечения. Для выбора препарата в этом случае понадобится жесткий отбор пациентов с помощью оценки биомаркеров.

Два перспективных препарата — афатиниб (ингибитор ТКИ/ErbB) и лапатиниб (ингибитор VEGF) — исследованы соответственно во 2-й и 3-й фазах для применения после прогрессирования на фоне цисплатин-содержащего лечения. Первый показал улучшение ВВП при определенных молекулярных альтерациях (ERBB3), лапатиниб же не показал улучшения ОВ по сравнению с плацебо (Powles T et al. — J. Clin. Oncol., 2017) вне зависимости от статуса HER, который по теоретическим предпосылкам должен был стать биомаркером.

Немало работ посвящены оценке эффективности ЛАЭ. Опубликовано мультицентровое проспективное исследование, показавшее преимущество расширенной ЛАЭ перед цистэктомией (ЦЭ) в отношении БРВ — с 50 до 65% (Gschwend J.E. et al. — J. Clin. Oncol., 2016). Кроме того, показано улучшение 5-летней РСВ с 66,2 до 77,5%. Роль клинически пораженных лимфатических узлов (cN+) и их влияния на тактику лечения оценена в исследовании Galsky M. et al.

При сравнении только ЦЭ, только ХТ, ЦЭ с адьювантной и ЦЭ с неoadьювантной ХТ, последняя показала достоверное улучшение 5-летней ОВ — 31%, что более чем в 2 раза выше, чем только ХТ — метод лечения с худшими результатами ОВ — 14%; комбинированное лечение оказалось эффективнее монотерапии в любом ее

варианте (Galsky M. et al. — J. Clin. Oncol., 2016).

В отличие от РМП, системной терапии рака верхних мочевых путей (ВМП) в 2016 г. посвящено значительно меньше работ. В одной из них оценена эффективность адьювантной ХТ после нефроретерэктомии у пациентов с местным распространенным процессом и/или PN+.

Преимущество (в виде улучшения ОВ) системного лечения по сравнению с наблюдением в послеоперационном периоде показано для всех категорий пациентов независимо от возраста, пола, стадии, коморбидности, хирургического края (Seisen T. et al. — J. Clin. Oncol., 2016).

В отношении немышечно-инвазивного рака (НМИРМП) А. Нооп упомянул 2 публикации. В одной представлен опыт применения пембролизумаба у пациентов с НМИРМП высокого риска и не ответивших на внутритрипузырную БЦЖ-терапию (Kamat A.M. et al. — J. Clin. Oncol., 2016), в другой — рандомизированное мультицентровое исследование BRAVO — попытка ответить на вопрос о сравнении эффективности радикальной ЦЭ и внутритрипузырной БЦЖ-терапии.

Протокол проводится в Великобритании и, по словам докладчика, намечает появление альтернативной стратегии в лечении НМИРМП.

Большое внимание в 2016 г. уделено «жидкой биопсии»: диагностическая ценность изучена в 2 работах по оценке генетических альтераций и мутаций (Birkenkamp-Demiroder K. et al., 2016; Christensen E. et al., 2016).

Здесь ученые показали, что свободная опухолевая ДНК может быть выявлена в большом количестве в плазме и моче даже в случае неинвазивного заболевания, что важно до прогрессии. Персональное генетическое тестирование может быть применено для индивидуального наблюдения.

Обозначая цели наступившего года, эксперт выделил увеличение изучения молекулярных мишеней для лечения РМП на различных стадиях, персонализацию лечения и определение возможных альтернативных стратегий для НМИРМП.

В 2016 г. в ведущих научных журналах появились сотни публикаций, отобрать лучшие — задача не из простых. Однако основная цель секции ESOU The best of uro-oncology in 2016 — не выделить «победителей», а обозначить тренды наступившего года.

Диферелин® — аналог гонадолиберина, дающий время, когда его нет

Диферелин® 11.25 мг
трипторелин

Надежная поддержка
на всем протяжении борьбы
с раком простаты

Со стабильными
и подтвержденными
характеристиками

ЭФФЕКТИВНОСТЬ*
ДОЗИРОВКА
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ФОРМЫ
ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ
КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ



Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Диферелин® является товарным знаком, зарегистрированным компанией «Ипсен Фарма» на территории РФ. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направьте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел. +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmanov@ipsen.ru; 8 (800) 700-40-25 (круглосуточные телефоны); 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения). При возникновении медицинских вопросов пришлите, пожалуйста, информацию: medical.information.russia.cis@ipsen.com

* Доказана в исследованиях: 1. Lundström EA, et al. Clin Drug Investig. 2009;29(12):757-65; 2. Botto H, et al. Prog Urol. 2007;17(2):235-9; 3. Ploussard G, et al. Future Oncol. 2013;9(1):93-102; 4. Bolla M, et al. N Engl J Med. 2009;360:2516-27; 5. NICE. Final appraisal determination. Degarelix for treating advanced hormone-dependent prostate cancer: Evidence Review Group's Report. April 2014.

RUS/DIP/16022017

ООО «ИПСЕН»
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 54 00; факс: +7 (495) 258 54 01
www.ipsen.ru

IPSEN
Innovation for patient care

РАК ЯИЧКА

Много о редком

«Год от года освещать главные работы становится легче — количество публикаций не критично, но ежегодно уменьшается, с 2012 г. — на 15%», — отметил M. Salagierski. Однако в 2016 г. произошел прорыв в изучении генетических характеристик герминогенных опухолей.

Опубликованы эпидемиологические исследования — анализ баз данных из Японии и Канады. Так, за последние годы отмечается рост заболеваемости при неизменной летальности (Shanmugalingam T. — *Clinical Epidemiology*, 2016). Среди европейских стран «лидеры» по числу заболеваний на 100 тыс. населения (> 0,2) — Норвегия, Германия, Чехия и Словакия (Huyhe et al. — *Eur. Urol.*, 2016).

Kawai T et al. показали, как меняется соотношение семинозных/несеминозных опухолей, а также выживаемость в зависимости от возраста; в частности, среди пациентов в возрасте 50 лет уменьшается как встречаемость несеминозных опухолей (около 25% из всех ГО в этой возрастной категории), так и выживаемость (в течение 4 лет — с 95 до 85% по сравнению с пациентами моложе 50 лет). Интересна работа Nayan M. et al. (*Can. Urol. Assoc. J.*, 2016), показавшая небольшое, но все же преимущество в выживаемости (около 5%) среди тех пациентов с несеминожными опухолями яичка, которым ОФЭ выполнялась в специализированных центрах.

Генетические характеристики герминогенных опухолей долгое время оставались проблемой без внимания. «В 2016 г. произошел прорыв в этой области», — отметил M. Salagierski. В одной из отмеченных им работ генетическое типирование способствовало выявлению резистентности к цисплатину. Причинами этого были потери аллелей и копии гена *p53* (Taylor-Weiner A. et al. — *Nature*, 2016). Аналогичную цель преследовали Bagrodia et al. (*J. Clin. Oncol.*), они выделили группу пациентов, получающих наименьшую эффективность от терапии цисплатином; прежде всего, это пациенты с мутациями генов *MDM2* и *TP53*. Кроме того, эти мутации чаще всего выявляются у пациентов с герминогенными опухолями плохой прогностической группы.

Помимо прогнозирования эффективности терапии активно велись поиски предикторов осложнений лечения, долгосрочный анализ которых приведен Gil et al. (*Mol. Clin. Oncol.*, 2016). Кроме прочего, отмечена высокая частота метастатических вторичных злокачественных поражений при химиотерапии по схеме ВЕР и лучевой терапии — в 2 раза

выше по сравнению с теми, кто подвергался активному наблюдению (Kier et al. — *JAMA Oncol.*, 2016).

Еще одно применение генетического исследования — прогнозирование частоты осложнений на фоне лечения, например взаимосвязь метаболического синдрома и полиморфизма в гене *5a-редуктазы* (Boer et al. — *Eur. J. Cancer*, 2016). Frisina R.D. et al. показали повышенную частоту нарушений слуха у пациентов, получавших терапию высокими дозами цисплатина. Авторы сделали вывод о необходимости аудиометрической оценки до начала терапии и контроля при наблюдении после нее (Frisina R.D. et al. — *J. Clin. Oncol.*, 2016).

Сразу 3 исследования в 2016 г. сообщили обновленные данные о риске рецидива герминогенных опухолей различных типов при длительном наблюдении. Риск рецидивирования при длительном наблюдении ниже у несеминомы, чем при семиноме. В отличие от краткосрочного наблюдения — в течение 5 лет — 5% при семиноме и 2,1% при несеминоме, в течение 10 лет — соответственно

1 и 0,3% (Mortensen et al. — *Eur. Urol.*, 2016). По данным Nayan et al. (*Eur. Urol.*, 2016), через 2 года наиболее часто — до 5,6% — рецидивируют семиномы с размером опухоли в яичке 3 см и более (по сравнению с аналогичными опухолями менее 3 см — 3,9%); рецидивы несеминомы, независимо от группы риска, не превышают 1%. Учитывая, что рецидивы через 2 года после лечения редки в принципе, пациенты, остающиеся без рецидива, не должны наблюдаться также интенсивно, особенно при несеминожном гистологическом варианте (Ko et al. — *J. Clin. Oncol.*, 2016).

Представлен новый перспективный биомаркер опухолей яичка — микроРНК *miR-371a-3p*, показавший значительно более высокую чувствительность при любом виде герминогенных опухолей. В целом 87% герминогенных опухолей экспрессируют этот маркер; чувствительность *miR-371a-3p* составила 88,7%, специфичность — 93,4%. Наибольшая ценность метода диагностики предполагается у пациентов с семиномой (Dieckmann et al. — *Eur. Urol.*, 2017).

РАК ПОЧКИ

Системная терапия без пределов совершенства

«Более 400 публикаций в ведущих научных журналах коснулись вопросов лечения почечно-клеточного рака», — начал свое выступление U. Carpitano (Италия). Мы выбрали те, что уже сейчас меняют клиническую практику.

Tourojman et al. (*J. Urol.*, 2016) пришли к выводу, что предоперационные СКФ и протеинурия, а также степень хронической болезни почек (ХБП) по классификации KDIGO служат независимыми факторами прогноза общей выживаемости (ОВ) после нефрэктомии.

Larcher A. et al. (*J. Urol.*, 2016) сообщили, что терминальная ХБП после хирургического лечения, равно как и остальные нежелательные проявления, при нормальной функции почек не зависят от типа лечения и коморбидности. Тем не менее нефрэктомия повышает риск смерти от неонкологических заболеваний у пациентов с высоким индексом коморбидности Charlson, что может быть аргументом в пользу органосохраняющего лечения таких пациентов.

Zhang Z. et al. (*J. Urol.*, 2016), работа которых была расценена докладчиком как одна из ключевых, — еще один труд о роли длительности ишемии при резекции почки. Авторы оценивали функцию оперированной почки и объем паренхимы после резекции. При мультивариантном анализе длительность ишемии ассоциировалась с длительностью восстановления, в отличие от возраста

и коморбидности. Кроме нее функция оперированной почки достоверно зависела от наличия или отсутствия гипертензии и от типа ишемии (тепловая/холодовая).

Gershman B. et al. (*Eur. Urol.*, 2016) изучали роль лимфаденэктомии при нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака (ПКР). Анализ не показал различия в выживаемости при выполнении и невыполнении лапароскопической адреналэктомии (ЛАЭ), в том числе, что особенно важно, среди пациентов с выявленной с помощью лучевой диагностики лимфаденопатией, наличие которой не повышало частоту выявления стадии pT1. В 2 проспективных рандомизированных исследованиях 2016 г. ученые показали противоречивые результаты о роли адьювантной терапии при ПКР высокого риска. В 3-й фазе исследования S-TRAC медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) при приеме сунитиниба (50 мг/сут в режиме 4/2) составила 6,8 лет по сравнению с 5,6 годами при приеме плацебо (Ravaud A. et al. — *NEJM*, 2016), но в группе сунитиниба чаще наблюдались прерывание лечения (46 против 13%) и прекращение лечения (28 против 5,6%), а также III–IV степень токсичности. Напротив, Haas M.D. et al. (*The Lancet*, 2016)

16-17 марта 2017 Москва



**МОСКОВСКАЯ
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА**

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ ШКОЛЫ:

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- ДГПЖ
- МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ
- ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ
- РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ
- АНДРОЛОГИЯ
- УРОГИНЕКОЛОГИЯ
- НЕЙРОУРОЛОГИЯ

При поддержке

uroscool@ctogroup.ru
UROSTANDARD.MOSCOW



Департамент
Здравоохранения
города Москвы



Российское
общество урологов



Европейская Ассоциация
Урологов



МГМСУ имени
А.И. Евдокимова



Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова

в 3-й фазе исследования ECOG-ACRIN E2805, включившем почти 2 тыс. пациентов, получавших в течение 4,5 лет сунитиниб, сорафениб или плацебо, не получили достоверных различий в БРВ.

«В сфере наблюдения за пациентами после хирургического лечения есть хорошие и плохие новости», — отметил докладчик, переходя к следующей теме. С одной стороны, получены данные, показывающие эффективность позитронно-эмиссионной томографии или компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с PSMA в диагностике локального рецидива ПКР или его бессимптомных клинических проявлений. «Это особенно важно в связи с выявлением PSMA в неоваскулярной системе опухоли, — подчеркнул U. Caripano, — и в свете применения таргетных препаратов к выявленным образованиям».

С другой стороны, Sohn W. et al. (J. Urol., 2016) получили положительную связь между летальностью и интенсивностью наблюдения за пациентами после органосохраняющего лечения. Анализ базы данных SEER показал, что в США 30% пациентам вообще не выполнялось КТ живота/груди. В целом режим более интенсивного наблюдения показал уменьшение канцер-специфической летальности.

Hanna N. et al. (J. Clin. Oncol., 2016) на основании анализа результатов лечения более чем 15 тыс. пациентов (Национальная база данных) показали, что только 35% пациентов с метастатическим ПКР в последние 10 лет (время распространения таргетной терапии) получают циторедуктивное лечение, хотя ОВ при выполнении нефрэктомии достоверно выше — 17,1 против 7,7 мес. Характеристики этих пациентов: более молодой возраст, наличие частной (private) страховки, лечение в академических центрах, более низкие cT и cN.

Более того, Davis I.D. et al. (Eur. Urol., 2016) предположили, что худшая прогностическая категория IMDC (International Metastatic Renal

Cell Carcinoma Database Consortium) при начале 2-й линии терапии — предиктор плохого прогноза. В работе Davis I.D. et al. также речь шла о прогностических категориях IMDC, точнее, об изменении группы прогноза при проведении 2-й линии терапии. Выяснилось, что на фоне таргетной терапии у 60% группа не меняется; переход в более и менее благоприятную категорию происходит соответственно в 9 и 31%.

Проведя анализ пациентов с изменившейся на фоне лечения группой прогноза, авторы заключили, что среди тех пациентов, у которых категория не менялась или улучшилась, ОВ была выше при длительном применении ингибиторов VEGF; наоборот, при ухудшении прогноза переключение на ингибиторы mTOR приводило к значимым преимуществам (Davis I.D. et al. — Eur. Urol., 2016).

Заканчивая обзор ключевых работ 2016 г., докладчик оценил преобладающие мутации при ПКР (Hsieh et al. — Eur. Urol., 2016), в особенности при лечении различными таргетными препаратами — эверолимусом и сунитинибом — в исследовании RECORD-3. Наиболее частой мутацией ожидаемо оказался ген VHL (75%); кроме этого, еще в 5 генах мутация выявлялась с частотой > 10%.

При лечении эверолимусом мутация PBRM1 (у 46% пациентов) ассоциировалась с наибольшим временем до прогрессирования (12,8 vs 5,5 мес), а VAP1 (19%) — с худшим ответом (медиана ВВП или время до прогрессирования — 4,9 vs 10,5 мес). У пациентов, получавших сунитиниб, мутация гена KDM5C (15%) оказалась наиболее клинически значимой с благоприятным (то же самое ВВП 20,6 vs 8,3 мес) эффектом.

Каковы наиболее перспективные направления 2017 г.? Отвечая на этот вопрос, U. Caripano выделил развитие персонализации лечения ПКР, в том числе и благодаря генетической диагностики, а также применение ингибиторов чекпойнтов и мультимодальное лечение.

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ



1. Вы назначаете эффективное лечение пациентам как с ЭД, так и с СНМП при ДГПЖ
2. Лечение, которое Вы назначаете хорошо переносится
3. Вы рекомендуете одно решение двух проблем
4. Вы даете возможность пациенту восстановить спонтанность сексуальных отношений
5. Вы используете хорошо изученное и надежное лечение

Сиалис® 5 мг – одно решение двух проблем

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИАЛИС® 5 МГ
Торговое название препарата: Сиалис®
Международное (непатентованное) название: Тадалафил
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Фармакологическая группа: Оральный дисфункциональный препарат, ингибитор ФДЭ-5.
Показания к применению: Оральная дисфункция. Симптомы ночных мочеиспусканий у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Оральная дисфункция у пациентов с симптомами ночных мочеиспусканий на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому из компонентов, входящему в состав препарата. В случае приема препарата, содержащего любые органические нитраты. Приемные у лиц до 18 лет. Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность в III классе по классификации NYHA, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД ниже 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертония, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев. Потери зрения вследствие недрозовой передней ишемической нейропатии зрительного нерва (в зависимости от связи с приемом ингибиторов ФДЭ-5). Одновременный прием доксазозина, а также лекарственных средств для лечения оральной дисфункции. Частота (более 2 раз в неделю) применения у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Диспепсия, тошнота, метеоризм, запоры, головная боль, головокружение, повышение артериального давления, нарушение зрения, нарушение вкуса, желудочно-кишечная мальабсорбция.
Особые указания: Для приема внутрь. Прием препарата Сиалис® по показаниям оральной дисфункции (ОД). Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендованная частота приема — ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Для пациентов с низкой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю): рекомендовано назначение препарата Сиалис® в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Максимальная суточная доза препарата Сиалис® составляет 20 мг. Прием препарата Сиалис® по показаниям ДГПЖ или СНМП. Рекомендованная доза препарата Сиалис® при применении один раз в сутки составляет 5 мг, препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) и на гемодиализе: прием препарата Сиалис® один раз в сутки не рекомендуется.
Побочные действия: Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с оральной дисфункцией являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, мигрень, повышение кровяного давления, заложенность носа.
Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с ДГПЖ/СНМП являются: головная боль и диспепсия, боль в конечностях, головокружительный эффект, жажда.
Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг.
**По 14 таблеток в блистер, состоящий из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПЭТ/ПЭТ/ПЭТ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку.
**За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис® 5 мг.
Регистрационный номер: ЛП-000133 от 11.01.2011****

www.ochenprosto.ru
Тел. +7 495 258 5001, Факс +7 495 258 5005, medinfo_ru@lilly.com
000 «Лилли Фарма» 123317 Москва, Пресненская наб., д.10

Lilly

LPO-PM-2023-2017-02-14

На правах рекламы

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Больше исследований — больше вопросов?

Объективно обозначить ключевые публикации практически невозможно — слишком уж их много. Поэтому в этой секции, по словам Van Der Bergh, представлены лишь некоторые значимые работы.

Mucci et al. опубликовали в 2016 г. в JAMA информацию о том, что «рак предстательной железы (РПЖ) — заболевание с одной из наиболее высоких степеней наследования». Если в целом к наследственным опухолям можно отнести 33% заболеваний, то из всех случаев РПЖ к ним сегодня относятся 57%; выше частота наследственных форм только у меланомы (58%). На влияние окружающей среды и образ жизни приходится остальные 43%, а наследственные формы включают в себя монозиготных (38%) и дизиготных (22%) пациентов.

В одном из ожидаемых исследований года ProtecT сравнило несколько вариантов лечения локализованного РПЖ. Namdy et al. оценили наблюдение, хирургическое лечение и лучевую терапию у 1643 пациентов. Доля умерших от РПЖ во всех группах составила 1%, а от любой причины — 10–11%. Достоверные различия получены в частоте метастазирования (2 и 3% для радикальной простатэктомии (РПЭ) и лучевой терапии (ЛТ) и 6% при наблюдении

и прогрессирования (8% при активном лечении и 21% без него).

Всесторонний анализ данных исследования ProtecT продолжен данными Donovan et al. (NEJM, 2016) — сравнение качества жизни при ведении пациентов с и без радикального лечения. Хирургическое лечение оказывало наибольшее негативное влияние на сексуальную функцию и удержание мочи, ЛТ — на учащенное ночное мочеиспускание и кишечные расстройства; уровень беспокойств и депрессии не различался между пациентами во всех 3 группах. Кроме того, исследование дало несколько важных выводов относительно пациентов, находящихся на активном наблюдении: на этой тактике находятся около 50% через 10 лет, при этом не более 80% пациентов не имеют признаков прогрессирования, а тактика наблюдения может быть основана на ПСА с изменением режима при времени удвоения менее 2 лет.

Впервые проспективно сравнены открытая и роботическая РПЭ. Обе группы включали

по 163 пациента, и между ними не отмечено различий по онкологическим и функциональным показателям; общая частота осложнений различалась недостоверно и составила соответственно 9 и 4% при открытом и минимально-инвазивном вмешательстве (Yaxley et al., Lancet). В терапии распространенного РПЖ главные события года отражены в исследованиях STAMPEDE и CHARTEED. Первое показало увеличение ОВ на 10 мес (улучшение выживаемости отмечено во всех группах и при разной степени распространенности) и осложнений III-IV степени с 32% (стандартное лечение — гормональная терапия) до 52% (комбинация гормональной терапии с доцетакселом) (James et al. — Lancet, 2016).

Второе исследование, CHARTEED, подтвердило приведенные выводы, конкретизировав, что наибольшее преимущество могут получить более молодые пациенты с большим объемом поражения (в исследовании STAMPEDE не проводилось стратификации пациентов по объему поражения). Кроме того, показана ассоциация распространенности процесса

с мутациями в определенных генах. При метастатическом РПЖ мутации выявлены в 11,8%, при локализованном — в 4,6%; наиболее частыми мутациями при РПЖ М+ были BRCA2 (5,3%), CHEK2 (1,9%) и ATM (1,6%) (Pritchard et al. — NEJM, 2016).

Li et al. сравнили новый антиандроген абиратерон и абиратерон с ингибитором 5-альфа-редуктазы дутастеридом. Авторы определили, что абиратерон блокирует синтез антиандрогенов после метаболизма до D4-абиратерона (D4A), который в свою очередь блокируется продуцируемыми опухолью метаболитами 5-альфа и 5-бета редуктазы, инактивация которых теоретически может способствовать повышению активности абиратерона.

Онкологические показатели работы предполагается получить в 2017 г., однако уже сегодня можно говорить о важности данных, представленных авторами, в оптимизации терапии метастатического РПЖ (Li et al. — Nature, 2016).

Цитология и диссонанс

Роль цитологических исследований в онкоурологии скромна, отношение к цитологическому методу — между недоверием и игнорированием. Между тем в международном сообществе широко обсуждается появление Парижской системы (2016) и грядущее изменение облика онкоурологии. О роли цитологического исследования УС рассказали лидеры в области цитологии и онкоурологии.

Цитология в деталях

В теории цитологическое исследование мочи должно быть лучшим индикатором клеточной атипии в отличие от биопсии. Ведь в моче представлены клетки всего мочевого тракта! Однако на практике у метода невысокая чувствительность, недоверие онкоурологов и непопулярность в рутинной практике. Правильная подготовка пациента, взаимодействие специалистов и новые технологии приготовления цитопрепаратов позволяют не пропустить наиболее опасные опухоли и снизить риски ошибочной диагностики. Парижская система, принятая весной 2016 г., не только определяет категории заключений, но и отдельно обсуждает вопросы преаналитической подготовки материала. О тонкостях цитологического исследования на основе собственного опыта и «правилах для врачей», предложенных Парижской системой, УС рассказала М.В. Савостикова.



Марина Владимировна Савостикова
К.м.н., врач-онкоцитолог,
зав. лабораторией
клинической цитологии
ФГБУ «РОИЦ
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Одно из главных достоинств цитологического метода — неинвазивность получения материала. При этом чувствительность цитологической диагностики уротелиальных карцином высокой степени злокачественности (High grade urothelial carcinoma, HGUC) достигает 90%, специфичность варьирует от 90 до 99%.

В отношении же опухолей низкой степени злокачественности (Low grade urothelial carcinoma, LGUC) велика вероятность ошибки. Папиллярные уротелиальные опухоли такого типа легко диагностируются цитоскопически, и поэтому урологи их редко пропускают, за исключением тех случаев, когда опухоль исходит из верхнего отдела уринарного тракта.

Правила для врачей

Поднимая вопрос о специфичности и чувствительности цитологического исследования мочи в первую очередь необходимо обратиться к преаналитическому этапу. Ведь результаты исследования напрямую зависят от того, как получен и подготовлен материал.

Теоретически в 1-й утренней порции мочи содержится максимальное количество клеток, но большая их часть дегенеративно изменена или лизирована и не подходит для исследования. Поэтому материал, собранный для общего анализа мочи, категорически не пригоден для цитологического исследования. Для цитоморфологического анализа клеток моча должна быть собрана отдельно через 3-4 ч после утреннего мочеиспускания в объеме не менее 100–300 мл. Мочу необходимо как можно скорее доставить в лабораторию, в другом случае — поместить

в холодильник или добавить фиксатор (Carbowax, этиленгликоль 2%). Более того, цитологическое исследование необходимо провести трижды: трехкратное исследование осадка мочи повышает вероятность обнаружения уринарной патологии на 22,1%, двукратное — на 8,4%.

Существуют 3 основных типа препаратов при исследовании уринарной системы: свободно выпущенная, катетеризованная моча и смыв из мочевого пузыря (МП).

Если говорить об удобстве для пациента, то, конечно, наиболее подходящий материал — это свободно выпущенная моча, которая, однако, контаминируется эпителиальными клетками генитального тракта и менее информативна для дифференциальной диагностики.

Катетеризация позволяет получить свежие препараты мочи, содержащие много клеток. Причем клетки лучше сохранены, а их контаминация плоским эпителием обычно отсутствует. Однако инструментальные артефакты, к числу которых относятся псевдопапиллярные кластеры, реактивные дегенеративные изменения клеточного материала, могут осложнять интерпретацию.

С точки зрения цитолога, наиболее качественный материал можно получить из смыва МП. Промывные воды используют для диагностики или мониторинга уротелиальной опухоли.

В этом материале часто обнаруживают крупные кластеры уротелиальных клеток, многоядерные зонтичные клетки, плоский эпителий, в особенности у женщин, небольшое количество эритроцитов и так далее. Он позволяет сравнивать клетки, проводить дифференциальную диагностику и говорить не просто о злокачественности, но и о ее степени, а также выявлять метастазы и инвазию опухолей из других органов.

Врач, назначая цитологическое исследование, должен выбрать метод получения материала исходя из поставленных целей. Если речь идет о мониторинге пациента, уже проходившего лечение, то предпочтение должно быть отдано способам получения проб, содержащих максимально возможное количество клеток. При исследовании свободно выпущенной мочи согласно Парижской системе увеличение объема более чем на 30 мл увеличивает вероятность получения адекватного клеточного материала. В идеале же для объективной цитологической оценки объем свободно выпущенной мочи должен составлять не менее 100–300 мл.

Правила для лаборантов

Исследование мочи — бесспорно старейший медицинский тест, исток лабораторной диагностики. Но, как и 6 тыс. лет назад, в большинстве лабораторий основными параметрами так и остаются цвет, запах, плотность и седиментность...

К сожалению, цитологическое исследование мочи действительно описывается как седиментность — врачи лабораторной диагностики не умеют оценивать морфологию клеток осадка мочи и даже не знают о наличии каких-либо иных клеток, кроме тех, которые стандартно указаны в формулярах клинического исследования. Более того, лаборанты не владеют необходимыми преаналитическими методами, которые

позволяют подготовить адекватный мазок именно для цитологического исследования, поэтому чаще всего врач теряет из виду абсолютное большинство клеток.

Между тем представление клинических данных мочи претерпели значительные изменения. И по большому счету цитолог, оценивающий патологический процесс на уровне морфологии, уже специалист не лабораторной диагностики, а патологической анатомии.

Парижская система уделяет огромное внимание понятию информативности материала, его приготовлению и окраске. В работе говорится, что любой метод позволяет приготовить препараты удовлетворительного качества, будь то: мембранная фильтрация (Millipore), цитоцентрифугирование (Shandon Cytospin) и жидкостные технологии (BD SurePath, Hologic ThinPrep).

В России до последнего времени для клинического анализа использовали только 10–20-ю часть мочи, за счет чего и происходила потеря клеток. «Неконцентрированные» мазки применять для цитоморфологического анализа категорически нельзя, отмечено в Парижской системе.

В нашей лаборатории мы разработали метод «Максимальной концентрации клеток в полном объеме мочи/смыва». Приготовленные жидкостные препараты системы Cytospin из концентрированного осадка мочи монослойны, хорошо просматриваются и локализованы на площади в 5 мм, что и позволяет опытным глазом оценить морфологию клеток в считанные секунды, а полный цитологический анализ провести в течение 5–10 мин.

Для сравнения: традиционно приготовленный мазок содержит в 10–20 раз меньше клеток, распределенных на 6–10 стеклах, а просмотр только 1 мазка занимает 15–30 мин. Объективно оценить такой мазок сложно даже опытному специалисту, именно этим и объясняется невысокая чувствительность цитологического исследования и его непопулярность в рутинной практике.

Главное, что такое заключение мы имеем не только по данным литературы, но и по собственному опыту. Проведенный анализ исследований за 2011 г. показал, что чувствительность стандартного цитологического метода составила 57% — для HGUC и 20% — для LGUC. Сегодня с применением метода «Максимальная концентрация клеток в полном объеме мочи/смыва» чувствительность цитологической диагностики изменилась: 98% — для HGUC и 73% — для LGUC.

Табл. 1. Характеристики материала для цитологического исследования.

Образец	Преимущество	Недостаток
Свободно выпущенная моча	Легкость сбора материала, неинвазивность, отсутствие инструментальных артефактов	Малое количество клеток, плохая сохранность клеток, контаминация плоским эпителием из генитального тракта
Моча, полученная с помощью катетеризации	Большая клеточность, хорошая сохранность клеток, отсутствие контаминации из генитального тракта	Инвазивность, риск инфицирования, инструментальные артефакты, не представлены клетки уретры
Промывные воды	Высокая (максимальная) клеточность, хорошая сохранность клеток, отсутствие контаминации плоским эпителием	Инвазивность, риск инфицирования, инструментальные артефакты, не представлены клетки уретры и верхнего мочевого тракта, высокая стоимость

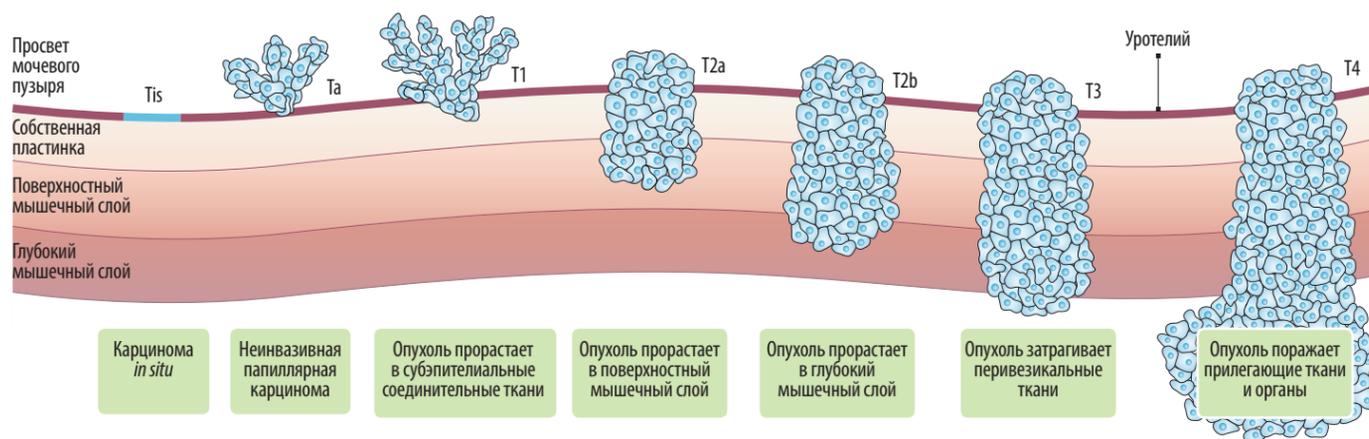


Рис. 1. Классификация рака мочевого пузыря (РМП).

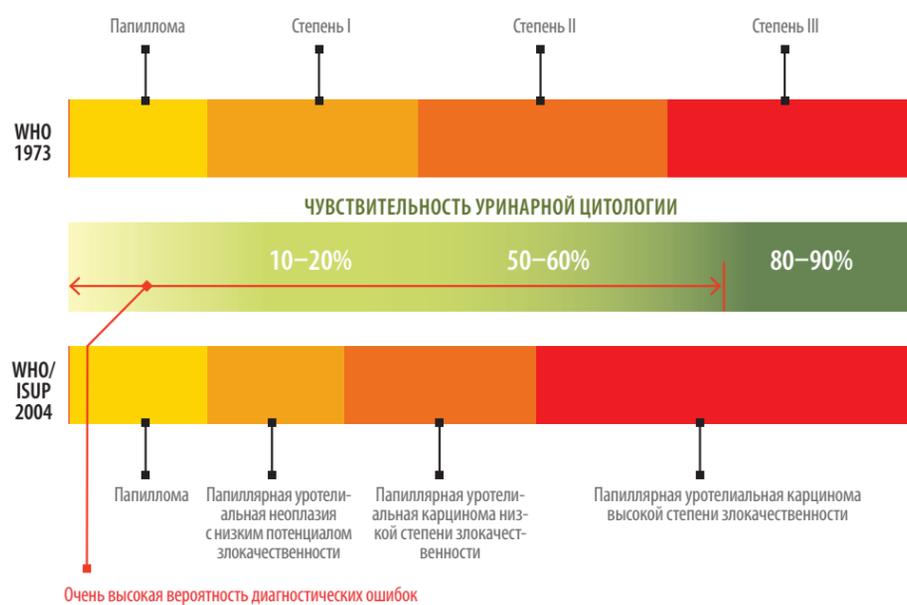


Рис. 2. Стадирование РМП.

Настороже

Только цитолог знает, что соотношение ядра и цитоплазмы коррелирует со степенью злокачественности: чем больше ядро и меньше цитоплазма, тем больше вероятность, что это HGUC.

Такой «язык» цитологов чаще не понятен урологам. Именно Парижская система решает «языковые» трудности специалистов. В категориях Парижской системы четко прописано: если ядро соотносится с цитоплазмой 1/2 — это атипичная уротелиальная клетка (Atypical urothelial cell, AUC); если больше 0,7 — это уже злокачественная клетка (AUC-H). При этом также обязательно учитываются гиперхромия и контур ядра, качество хроматина.

Следует заметить, что выявить LGUC крайне сложно, необходим большой опыт. Этот диагноз может быть уверенно поставлен только тогда, когда в препарате инструментально полученной мочи обнаруживается хорошо определяемый фиброваскулярный сосочек с четкими капиллярами внутри. Однако эта находка определяется менее чем в 1% случаев. Чаще всего в цитопрепаратах наблюдают псевдососочковые структуры без явных признаков атипии в морфологии клеток. Подобные цитогаммы бывают и при реактивных изменениях клеток уринарного тракта — после трансуретральной резекции и цистоскопии, при аденомах простаты, уrolитиазе, проведенных химио- и лучевой терапии, циститах и так далее.

Табл. 2. Критерий LGUC.

Источник	Предложенный критерий LGUC	Чувствительность
W.M. Murphy et al., 1984	Увеличенные и эксцентрично расположенные ядра, увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, слабо базофильная цитоплазма, выемки в ядрах (в виде зарубок или углублений), хроматин гранулярный, при этом нежный и распределен равномерно	76%
S.S. Raab et al., 1994	Увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, неправильная форма ядерного контура, гомогенная цитоплазма	45%
J.H. Hughes et al., 2000	Увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, неправильная форма ядерного контура, гомогенная цитоплазма	85%
W. Xin et al., 2003	Увеличенное ядерно-цитоплазматическое отношение, неправильная форма ядерного контура, гомогенная цитоплазма	59% (система ThinPrep)
K.T. Mai et al., 2013	Объемные 3D-группы рассеянных клеток с поврежденными ядрами	70%

ными кластерами, обнаруженными в моче, 34 имели в анамнезе либо катетеризацию, либо инструментальные исследования, либо камни, в 13 — рак не нашли, и только в 3 случаях была обнаружена уротелиальная опухоль.

3. Клетки могут иметь минимальные признаки цитологической атипии, но в псевдопапиллярных скоплениях они четко демонстрируют нарушение архитектоники, наблюдается «толкание, напластование» ядер в кластере, так называемые «танцующие ядра».

В целом, рекомендуется сравнивать результаты цитологии мочи с результатами цистоскопии МП, в особенности при диагнозе «LGUC». При отсутствии каких-либо клинических данных о пациенте, а также сомнения в одном из перечисленных признаков заключение должно быть сформулировано не «категория V — LGUC», а «цитогамма, крайне подозрительная на наличие LGUC».

При этом и цитолог, и уролог должны понимать, что постановка данного диагноза крайне затруднительна.

В России

В течение нескольких лет более 200 специалистов (онкоурологи, патологи, цитологи) обсуждали 60 вопросов, в числе которых были: критерии адекватного материала, правила сбора мочи, технологии приготовления цитопрепаратов, критерии цитоморфологической оценки уринарной патологии и так далее.

Российские цитологи в составе международной коллегии участвовали в обсуждении и приняли Парижскую систему. Книга, изданная за рубежом в апреле 2016 г., уже подготовлена к публикации на русском языке.

Не стоит пугаться всех отмеченных в этой статье тонкостей. С практической точки зрения эта система очень похожа на систему Bethesda для оценки цервикальной патологии и патологии щитовидной железы, которые широко применя-

LGUC часто рецидивируют (до 75%), но исключительно редко становятся инвазивной формой и, еще реже, причиной смерти (5%). Эти опухоли характеризуются нормальным или почти нормальным видом клеток и поэтому тяжелы для диагностики по цитологическому препарату. Попытки выработать какие-либо критерии оценки данной патологии предпринимались многими учеными, однако чувствительность цитологической диагностики папиллярной карциномы низкой степени злокачественности остается низкой.

Поэтому принимая во внимание низкую эффективность в отношении LGUC, врач-уролог должен «читать» цитогамму, делая поправку с учетом анамнеза пациента. Так, для LGUC характерны следующие доминирующие признаки:

1. Клеточность цитогамм при отсутствии других причин, которые могут вызвать появление большого количества клеток уротелия (катетеризация, цистоскопия, промывание МП, наличие подслизистых опухолей, пальпация МП, интенсивные физические нагрузки, камни, постхирургическая травматизация, изъязвления, воспалительные и инфекционные процессы, заболевания простаты и так далее).

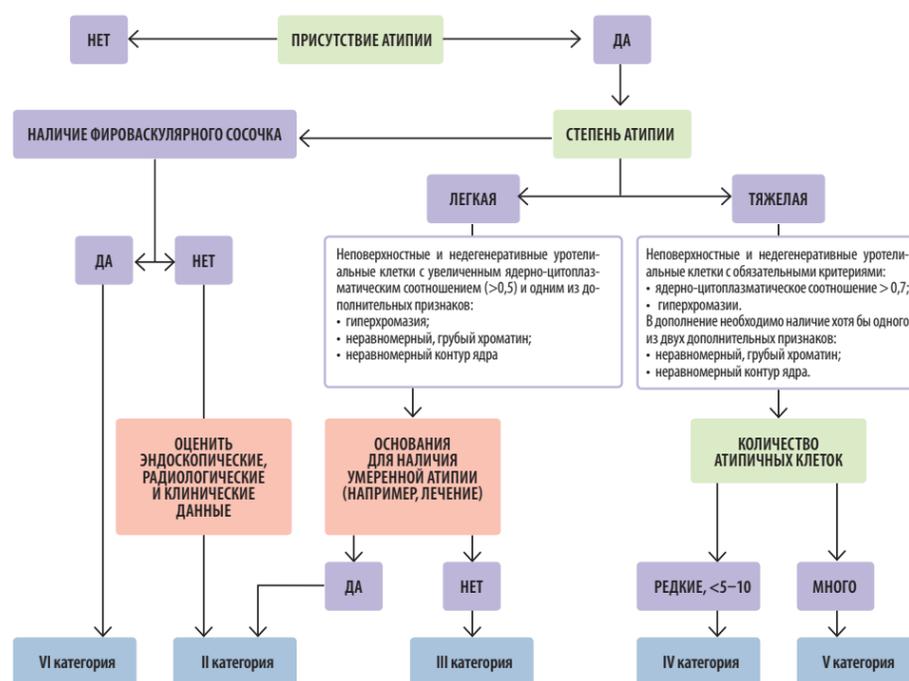


Рис. 3. Алгоритм цитологической оценки мочи.

2. Наличие четко очерченных псевдопапиллярных скоплений клеток уротелия. Однако данные находки в препаратах наблюдают, когда есть подтвержденная история травматизации уротелия (катетеризация, инструментальные исследования и камни). Одни исследования говорят, что обнаружение кластеров или псевдопапиллярных агрегатов в моче без истории травматизации увеличивает риск обнаружения уротелиальной опухоли; другие исследования опровергают это утверждение. В университете Чикаго в 50 наблюдениях с папиллярноподоб-

ются в России. Конечно, потребуется обучение как цитологов, так и урологов, а также активное взаимодействие разных специалистов. Выступления на конференциях по этому вопросу вызывают живой интерес со стороны цитоморфологов. Сегодня мы организуем школы, читаем лекции, проводим мастер-классы по изучению новой классификации уринарной патологии. И судя по опыту применения системы Bethesda, Парижская система со временем также уверенно войдет в клиническую практику и, как мы ожидаем, во многом преобразит онкоурологию.

Цитология в комплексе

Изолированное использование цитологического метода недостаточно информативно, но при всех имеющихся недостатках — несомненно ценно. Альтернативы данному методу исследования до сих пор не существует, но проводиться оно должно только в специализированных лабораториях. О роли уринарной цитологии в клинической практике УС рассказал А.К. Носов.



Александр Константинович Носов

К.м.н., зав. отделением онкоурологии, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Роль цитологического исследования при первичной диагностике весьма скромна — в абсолютном большинстве случаев клинических данных более чем достаточно. Именно поэтому практикующие урологи игнорируют этот метод исследования, который к тому же еще и связан с многочисленными трудностями — от правильного забора мочи до наличия опытного специалиста-цитолога.

Диссонанс как ценность

Основоположник цитологической диагностики рака шейки матки Dr. Pananicolau с большим сомнением относился к целесообразности цитологического исследования мочи при опухолевом поражении, так как из-за недостаточного объема материала, получаемого из мочи, и быстрой клеточной дегенерации мазка до его фиксации чувствительность и специфичность малы.

Патолог Dr. Victor Marshall и уролог Dr. Alexander Stevens из New York Hospital и Memorial Hospital of New York (1945) отнесли к проблеме с большим энтузиазмом. Их работы позволили внедрить этот метод исследования в клиническую практику. Сейчас метод демонстрирует хорошую чувствительность при низкодифференцированных папиллярных образованиях (80–90%) и слабую — при высокодифференцированных (15–20%). Чувствительность для *Ca in situ* составляет 28–100%.

Но именно этот диссонанс и определяет ценность цитологического исследования мочи при первичной диагностике. У пациентов с выявленными папиллярными опухолями по клиническим данным мы не можем исключать параллельных плоских новообразований и судить о степени дифференцировки. В этой ситуации наличие опухолевых клеток в моче требует от врача более активного поиска низкодифференцированной опухоли, в том числе *Ca in situ*. Поэтому протокол трансуретральной резекции (ТУР) в подобной ситуации не может быть ограничен только удалением опухоли. Необходимо произвести биопсию прилегающей к образованию слизистой, а также всех подозрительных участков; возможно — выполнить рандомную биопсию и применить современные методы флюоресценции и визуализации плоских изменений.

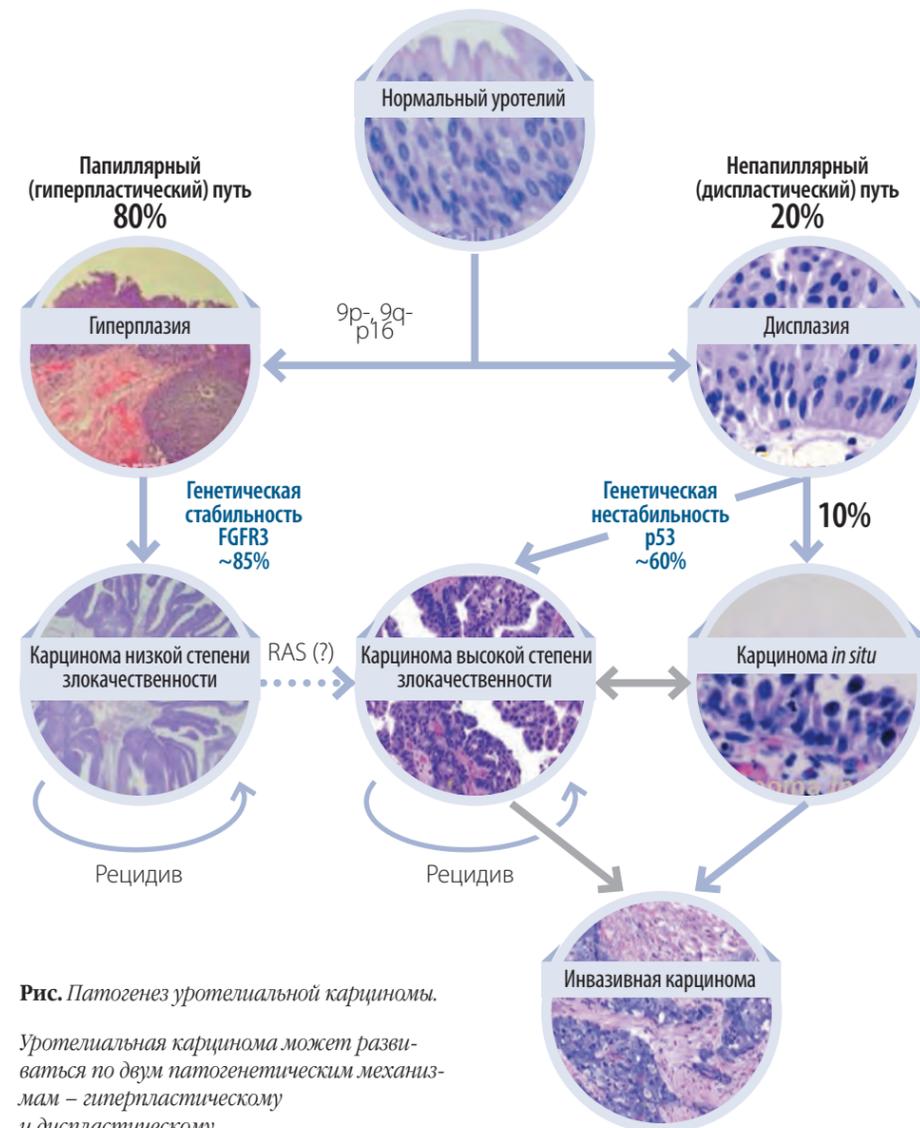
Отмеченные алгоритмы выполняются крайне редко, именно поэтому уровень выявления *Ca in situ* в США составляет 50% впервые выявленных неинвазивных раков МП, а в России этот показатель стремится к нулю.

Цитология мочи и цистоскопия — важнейшие компоненты протокола обследования для контроля над рецидивами рака мочевого пузыря (РМП), так как помогают выявить плоские низкодифференцированные изменения. Однако цитология мочи имеет неодинаковое значение у пациентов, относящихся к разным группам риска. В группе высокого риска важная задача — выявление ранних рецидивов, а главное —

раннее выявление прогрессирования. Поэтому стратегия наблюдения этих пациентов включает частую цистоскопию с учетом данных цитологии.

В группе промежуточного/хорошего прогноза в силу низкой вероятности прогрессирования и низкой чувствительности цитологического

о необходимости рандомной биопсии МП. Более того, появляется возможность получать дополнительную информацию. Например, экспрессия мутантного *p53* как при первичной опухоли, так и после БЦЖ-терапии служит важным негативным фактором прогноза в отношении прогрессирования процесса. У пациентов с *Ca in situ* после БЦЖ-терапии стойкое выявление опухолевых клеток в моче с экспрессией мутантного *p53* может быть показанием к цистэктомии, однако надо заметить, что этот маркер не продемонстрировал прогностического значения в отношении эффективности самой БЦЖ-терапии.



исследования мочи последнее менее целесообразно. Применение современных молекулярных тестов не позволяет выявить половину рецидивов. Поэтому у этих пациентов основным остается цистоскопия.

Таким образом, цитологическое исследование мочи служит важным компонентом протокола первичной диагностики и этапа наблюдения после лечения. Но для этого необходимо осознавать, что РМП — это сложный онкологический процесс, а не только видимое папиллярное образование, которое достаточно удалить при ТУР.

Дело привычки

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов при первичном контакте пациенту с подозреваемой опухолью назначается трехкратное исследование мочи на атипичные клетки (уровень доказательности 2B): если опухоль выявлена впервые по данным УЗИ малого таза или МРТ; обязательно, если у пациента имеется гематурия; если пациент находится на динамическом наблюдении по поводу уротелиального РМП.

В отношении *Ca in situ*, как низкодифференцированной опухоли, цитологический мазок играет ключевую роль в принятии решения

Не рутинная — будущее

Парижскую систему сравнивают с системой Bethesda, которая используется для выявления атипичии шейки матки. Однако столь же рутинное применение цитологического исследования мочи невозможно — при всей своей богатой истории система Bethesda так и не стала равнозначной по сравнению с цитологическим исследованием материала шейки матки. Да и проведение всеобщего скрининга РМП не целесообразно, так как на его долю в структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации приходится не более 3% пациентов. Однако необходим метод массового обследования для группы риска, обследование при подозрении на опухолевый процесс (гематурия, дизурия).

Сейчас ведется поиск «идеальных» маркеров для первичной диагностики, прогноза рецидива, прогрессии или метастазирования. Наиболее изученными считаются *p53*, *Ki-67*, а в практике получают распространение тест-системы: антиген рака UBC, BTA, NMP-22, CYFRA 21-1, SCC, ImmunoCyt. Даже ложноположительные результаты теста UroVysion и анализ на микросателлиты могут быть отнесены на счет скрытого периода заболевания и поэтому способны выявлять пациентов с высоким риском рецидива. Эти исследования могут быть полезны для прогнозирования ответа на внутривезикулярную терапию. Другой тест с использованием белка ядерного матрикса NMP-22 имеет чувствительность не более 70%.

Y. Lotan (2013) применил NMP22 BladderChek-тест для оппортунистического скрининга на 1500 исследуемых. Положительный тест был только в 5,7% случаев, и неинвазивный РМП выявлен у 2 (0,13%) лиц. Автор считает, что тест не подходит для скрининга женщин и некурящих.

С другой стороны, из-за отрицательной прогностической ценности маркер NMP-22 может использоваться как компонент комплекса неинвазивных методов, применяемых с целью увеличения интервалов между цистоскопиями. Материалом для исследования служит утренняя порция мочи. На результаты исследования влияют инвазивные процедуры мочевых путей, поэтому забор материала следует проводить до эндоскопических исследований.

На сегодняшний день не существует теста, способного стать альтернативой цитологическому исследованию мочи, несмотря на то что изолированное использование цитологического метода недостаточно информативно. Поэтому, на наш взгляд, онкоцитологией можно заниматься только в специализированных лабораториях, где есть специальная подготовка врачей и лаборантов в области онкоцитологии, знания в области патологической анатомии опухолей и онкоурологии, взаимодействие с клиницистами, постоянное проведение цито-, гистологических сопоставлений.

Безусловно, актуальность приобретают правильный забор материала, выбор применяемых методов исследования и другие условия. Об этом подробно рассказано в материале М.В. Савостиковой.

Необходимо, чтобы к цитологическому исследованию «привыкли» как урологи, так и цитологи, тогда и результаты этого метода исследования будут актуальными для специалиста. И именно тогда для медицинского сообщества станут понятными вопросы, поднимаемые цитологами и освещенные в Парижской системе.

Клинический случай

В феврале 2017 г. в клинику обратился пациент К. 55 лет по поводу примеси крови в моче. В клиническом анализе мочи, помимо большого количества эритроцитов (до 40 кл в п/зр), отклонений не выявлено. Все пробы мочи на атипичные клетки положительные: «Имеются опухолевые клетки переходного-клеточного рака, вероятно, уротелиального 8120/3». Однако при цистоскопии подозрительных образований, кроме трабекулярности стенок на фоне выраженного буллезного отека, не выявлено. Так как обнаружены изменения в цитологическом анализе мочи, выполнена фотодинамическая диагностика (PDD) с ТУР. За 1,5 ч до начала ТУР пациенту внутривезикулярно введен фотосенсибилизатор. Интраоперационно после применения длинноволнового света (более 600 нм) выявлен плоский очаг патологического свечения, занимающий всю левую боковую стенку пузыря. Вся слизистая в зоне свечения резецирована. Патоморфологическое исследование подтвердило наличие РМП: «Инфильтративный уротелиальный рак high grade с инвазией в подслизистую оболочку».

только при сексуальной стимуляции. Противопоказания (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; одновременный прием донаторов оксида азота или органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; одновременный прием ритонавира, пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна, в том числе с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациентам с потерей зрения на один глаз вследствие передней отслойки сетчатки; по рецепту. Регистрационный номер: ЛП-000129. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Силденафил
ДИНАМИКО
ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ



ПОЖАЛУЙ, ЕДИНСТВЕННЫЙ «ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» — ЭТО РЕМОНТ КВАРТИРЫ. И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!*

Таблетка силденафила с модифицированным составом¹:

- дает качественную эрекцию²;
- обеспечивает минимум побочных эффектов³;
- * не вызывает привыкания⁴.



www.happyend.ru

Фармакологическая группа: средство лечения эректильной дисфункции — ФДЭ5-ингибитор. Показания к применению: Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Эффективен при приеме 100 мг или 50 мг в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Побочные эффекты (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Внутрь, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. По 100 мг 1 раз в сутки. Противопоказания (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; одновременный прием донаторов оксида азота или органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; одновременный прием ритонавира, пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна, в том числе с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациентам с потерей зрения на один глаз вследствие передней отслойки сетчатки; по рецепту. Регистрационный номер: ЛП-000129. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.



1. Более подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Динамико. 2. Под качественной понимается эрекция, достаточная для удовлетворительного полового акта. 3. Камалов А.А. и соавт. Естественные и технические науки. 2013, 1, 105-113. 4. Giuliano F. et al. Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64, № 2. P. 240–255. ООО «Тева». 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36. DNCO-RU-00122-Dok-Pharm

Кардиология для онкоурологов

Около половины онкологических пациентов умирает от рецидива заболевания, треть — от болезней сердца. Кардиологические осложнения и противоопухолевое лечение столь тесно переплетены, что ученые называют их «сиамские близнецы». «Урология сегодня» обобщила профессиональные рекомендации онкокардиологов, опубликованные в 2016 г. и так или иначе связанные с лечением онкоурологической патологии.*

В 2016 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовало руководство, посвященное сердечно-сосудистым осложнениям противоопухолевого лечения. Руководство разделяет онкокардиологические осложнения на виды, в том числе связанные со спецификой лечения.

Всего выделено девять основных видов кардиологической патологии. Для противоопухолевой терапии онкоурологических заболеваний, в основном, характерны четыре вида: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия и аритмия.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Среди пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы, риск развития застойной сердечной недостаточности увеличивается в 2,69 раза. Таковы данные мета-

анализа, включившего 21 рандомизированное контролируемое исследование и почти 11 тыс. пациентов [1]. По данным 2013 г., среди пациентов, которым проводилась терапия

сунитинибом, кардиотоксичность различной степени выраженности была выявлена в 65% случаев. Скрининг осуществлялся один раз в 2–3 мес путем измерения N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-проBNP) [2]. ESC объединяет данные по частоте развития сердечной недостаточности и факторов риска.

проведением таргетной терапии рекомендует выполнение эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии либо радиоизотопного исследования, а также оценку уровня биомаркеров (тропонин I, высокочувствительный тропонин I, BNP, NT-проBNP).

Унифицированных стандартных схем в отношении сердечной недостаточности на фоне таргетной терапии не существует. ESC перед

Протокол последующего кардиологического наблюдения в ходе лечения должен включать тот же тип обследования и вид маркера для правильной интерпретации динамики изменений.

Табл. 1. Частота встречаемости левожелудочковой недостаточности при использовании химиотерапевтических препаратов.

Препарат	Частота встречаемости, %
АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ:	
Циклофосфамид	7–28
Изофосфамид (12,5–16 г/м ²)	17
ТАКСАНЫ:	
Доцетаксел	2,3–13
Моноклональные антитела:	
Бевацизумаб	1,6–4
Пертузумаб	0,7–1,2
ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗА:	
Сунитиниб	2,7–19
Пазопаниб	7–11
Сорафениб	4–8
РАЗНОЕ:	
Эверолимус	<1
Темзиролимус	<1

Табл. 2. Факторы риска кардиотоксичности.

Ингибитор VEGF	Фактор риска
Бевацизумаб	Сердечная недостаточность в анамнезе, заболевания левосторонних клапанов (митральная регургитация), хроническая ишемическая кардиомиопатия. Терапия антрациклинами в анамнезе
Ингибиторы тирозинкиназы	17
Сунитиниб	2,3–13
Пазопаниб	
Акситиниб	1,6–4
Сорафениб	0,7–1,2

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) должна измеряться до начала проведения противоопухолевой терапии, а также периодически во время химиотерапии.
2. Нижняя граница ФВЛЖ у данной категории пациентов должна быть не ниже 50%.
3. Если в ходе лечения фракция выброса ЛЖ снижается на 10%, но остается в границах указанной нормы, требуется повторное кардиологическое обследование и мониторинг функции ЛЖ.
4. При снижении фракции выброса ЛЖ < 50% показана терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента в комбинации с бета-блокаторами.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) часто становится сопутствующим заболеванием у онкологических пациентов. Среди противоопухолевых препаратов наибольший риск развития АГ либо дестабилизации контролиру-

емой ранее гипертонии характерен для ингибиторов VEGF и достигает 11–45%.

Факторы риска: возраст, предшествующая АГ, кардиологические заболе-

вания в анамнезе, рак почки, вид и доза препаратов, применение других химиотерапевтических препаратов.

Развитие АГ наиболее характерно для бевацизумаба, сорафениба

и сунитиниба. Среди механизмов развития гипертонии выделяют оксидативный стресс, гломерулярные повреждения, а также подавление процесса ангиогенеза.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. АГ должна быть выявлена и скорректирована до начала терапии.
2. Лечение АГ у онкологических пациентов в целом не отличается от общепринятых алгоритмов. Однако терапия должна быть интенсивной и направлена на предотвращение развития сердечной недостаточности.
3. Рекомендовано применение таких антигипертензивных препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.
4. При неконтролируемой АГ на фоне таргетной терапии, последняя должна быть приостановлена. Возобновление возможно после нормализации давления.

*Данная статья представляет рекомендации профессиональных сообществ, но не руководство для лечения.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

К лекарственным средствам, для которых характерны такие побочные эффекты, как ишемия миокарда, инфаркт миокарда и индуцированные ишемией нарушения сердечного ритма, относятся препараты платины, группы антиметаболитов (гемцитабин, 5-фторурацил) и ингибиторы VEGF. Механизмы ишемии миокарда связаны с повреждением эндотелия, вазоспазмом, артериальным тромбозом и прокоагулянтным статусом.

Частота развития ИБС при использовании антиметаболитов может достигать 10%. Основные механизмы патологического воздействия на миокард включают в себя коро-

нарный вазоспазм и повреждение эндотелия.

Обычно манифестация ИБС происходит в течение нескольких дней после начала лечения. Боль за грудиной и характерные изменения при проведении электрокардиографии (ЭКГ) чаще всего возникают в покое и реже при нагрузке. Однако в некоторых ситуациях ишемия миокарда остается незамеченной и диагностируется только при проведении стресс-пробы. При применении 5-фторурацила возможно также развитие острого инфаркта миокарда.

Цисплатин индуцирует артериальное тромбообразование с последу-

ющим развитием ишемии миокарда и цереброваскулярной ишемии у 2% пациентов [2]. Основными патофизиологическими механизмами выступают формирование прокоагулянтного статуса и прямое токсическое воздействие на эндотелий.

Для предотвращения развития ИБС первостепенное значение имеет кардиологическое обследование пациента до начала терапии. Пациенты, уже страдающие патологией коронарных сосудов, находятся в особой зоне риска. Отдельную проблему представляют случаи острого коронарного синдрома на фоне тромбоцитопении, индуцированной цитостатиками. Такие пациенты нуждаются в индивиду-

альном мультидисциплинарном подходе.

В руководстве подчеркнута проблема развития отдаленных кардиологических осложнений у пациентов с раком яичка, получающих химиотерапию на основе цисплатина. Группа исследователей из Норвежского института клинической медицины установила, что риск развития ИБС у больных с раком яичка через 20 лет после проведения химиотерапии по схеме BEP был в 5,7 раз выше по сравнению с пациентами, получившими только хирургическое лечение. Кроме того, риск инфаркта миокарда у данной категории пациентов был в 3,1 раза выше, чем в популяции.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывать потенциальный риск развития ИБС.
2. Бессимптомная ИБС, не выявленная до начала химиотерапии, может стать причиной развития серьезных осложнений.
3. Химиотерапия такими препаратами, как 5-фторурацил и гемцитабин, должна сопровождаться регулярным мониторингом состояния миокарда, как минимум, ЭКГ. При появлении признаков ишемии миокарда химиотерапия должна быть приостановлена.
4. Повторное назначение химиотерапии после отмены ввиду развития вазоспазма осуществляется при отсутствии иной альтернативы. Обязательно профилактическое назначение нитратов и/или блокаторов кальциевых каналов, а также мониторинг ЭКГ.
5. Рекомендовано длительное наблюдение пациентов после химиотерапии, потенциально опасной в отношении ИБС.

АРИТМИИ

По данным, приведенным в обзоре Tamargo и Caballero, посвященном нарушению ритма и проводимости среди

онкологических пациентов, в 16–36% случаях аритмия обнаруживается еще до начала противоопухолевой терапии.

Помимо противоопухолевой терапии существует целый ряд причин, вызывающих данный вид аритмии. Среди них выделяют некорректируемые и корректируемые факторы риска.

необходимости. Если удлинение QT превышает 500 мс, рекомендовано временно приостановить противоопухолевое лечение в связи с высоким риском тахикардии по типу пирует.

Табл. 3. Факторы риска кардиотоксичности.

Вид аритмии	Препарат
Брадикардия	Цисплатин, циклофосфамид, 5-фторурацил, изофосфамид, интерлейкин-2
Атриовентрикулярная блокада	Циклофосфамид, 5-фторурацил, таксаны
Нарушения проводимости	Циклофосфамид, 5-фторурацил, таксаны
Фибрилляция предсердий	Цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, 5-фторурацил, гемцитабин, интерфероны, сорафениб, сунитиниб, таксаны
Суправентрикулярная тахикардия	Цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, 5-фторурацил, интерфероны
Желудочковая тахикардия/фибрилляция	Цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, 5-фторурацил, гемцитабин, интерфероны

Потенциально опасное нарушение ритма — это удлинение интервала QT.

Табл. 4. Риски удлинения QT, индуцированного препаратами группы тирозинкиназ.

Тирозинкиназы	Среднее удлинение QT, мс	QT > 500 мс (%)	Тахикардия по типу пирует, %
Акситиниб	<10	Нет данных	Нет данных
Кабозантиниб	10–15	Нет данных	Нет данных
Пазопаниб	Нет данных	2	<0,3
Сорафениб	8–13	Нет данных	Нет данных
Сунитиниб	9,6–15,4	0,5	<0,1

В случае удлинения интервала QT > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин контроль ЭКГ и уровня электролитов должен осуществляться через 7–15 дней после начала химиотерапии, затем каждый месяц в течение 3 мес и далее по мере

Если скорректировать изменения не удастся, то возобновление химиотерапии должно основываться на соотношении имеющихся рисков и пользы и сопровождаться постоянным ЭКГ-мониторингом.

Табл. 5. Факторы риска удлинения QT.

Корректируемый фактор	Некорректируемый фактор
Нарушение баланса электролитов	Наличие в семейном анамнезе случаев внезапной сердечной смерти
Рвота	Эпизоды синкопе в анамнезе
Диарея	Базовое удлинение интервала QT
Петлевые диуретики	Женский пол
Гипокалиемия	Пожилые возраст
Гипомагниемия	Кардиологическая патология
Гипокальциемия	Инфаркт миокарда
Гипотиреоз	Почечная недостаточность
Лекарства, удлиняющие QT	Печеночная недостаточность
Антрациклины	
Антибиотики	
Противогрибковые	
Психотропные	
Антидепрессанты	
Антипсихотические	
Противорвотные	
Антигистаминные	

Другая наиболее распространенная форма нарушения ритма — суправентрикулярные тахикардии, в частности фибрилляция предсердий. В этом случае необходимость антикоагулянтной

терапии при наличии одновременного риска кровотечения и тромбоцитопении обуславливает сложность лечения данной группы пациентов.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ЭКГ в 12 отведениях и расчет интервала QT по формуле Bazget's или Fredericia's должны быть выполнены у всех онкологических пациентов до начала лечения.
2. Пациенты — с удлинением QT в анамнезе либо с серьезной кардиологической патологией; получающие препараты, удлиняющие QT; с брадикардией, дисфункцией щитовидной железы или нарушениями электролитного баланса — должны подвергаться ЭКГ мониторингу в ходе лечения.
3. При удлинении QT > 500 мс рекомендовано изменение режима дозирования либо прекращение лечения.
4. Выраженная брадикардия и гипокалиемия должны быть устранены до начала химиотерапии с потенциальным риском удлинения QT.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Среди онкологических пациентов распространенность тромбоемболических осложнений достигает 20%. Данные осложнения зачастую остаются вовремя нераспознанными. Риск тромбоемболий повышен при гормональной терапии и применении ингибиторов VEGF. В отношении продолжительности профилактической антикоагулянтной терапии после хирургического вмешательства представленное руководство рекомендует срок 4 нед.

Существует три основных группы факторов риска, ассоциированных с венозной тромбоемболией.

Основной подход к лечению венозных тромбозов заключается в применении низкомолекулярных гепаринов

Табл. 6. Факторы риска, ассоциированные с венозной тромбоемболией.

Группа факторов риска	Фактор риска
1. Онкоспецифические факторы	Локализация первичной опухоли (поджелудочная железа, головной мозг, желудок, почки, легкие, лимфома, миелома) Гистология (особенно аденокарцинома) Наличие метастазов Ближайший период после установления диагноза
2. Факторы, относящиеся к пациенту	Демографические: пожилой возраст, женский пол, африканская раса Сопутствующие заболевания (инфекция, хроническая почечная недостаточность, заболевания легких, атеросклероз, ожирение) Тромбоз вен в анамнезе, наследственная тромбофилия Тяжелое состояние
3. Факторы, относящиеся к лечению	Большой объем операции Госпитализация Химиотерапия и таргетная терапия Гормональная терапия Гемотрансфузия Центральный венозный катетер

в течение периода 3–6 мес. Развитие массивной легочной тромбоемболии сопряжено с высоким уровнем

смертности. Принятие решения о проведении тромболизиса должно учитывать высокие риски крово-

течения и наличие противопоказаний в случае опухоли мозга либо метастатических опухолей.

Комментарий эксперта



Сергей Валерьевич Бердников
Врач-кардиолог, к.м.н., член ESC, Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности

О наиболее распространенных сердечно-сосудистых осложнениях в онкоурологии и возможностях борьбы с ними УС рассказал кардиолог.

В настоящее время в большинстве развитых стран пятилетняя выживаемость среди пациентов с онкоурологической патологией составляет порядка 70–90%. При этом у умерших пациентов причина смерти более чем в 60% случаев — кардиоваскулярная патология.

Однако сама популяция онкоурологических пациентов неоднородна в отношении риска кардиоваскулярной патологии.

Наиболее важный аспект диагностики — ее своевременность и регулярность. Недопустимо ограничение объема диагностики только исследованиями, выполненными до старта лучевой и/или химиотерапии. В период проведения лечения онкологического заболевания обязательными должны быть регистрация ЭКГ и проведение эхокардиографии.

Наиболее часто кардиотоксичность определяется как снижение ФВЛЖ на 5% при наличии симптомов сердечной недостаточности, а при отсутствии симптомов — снижение ФВЛЖ более чем на 10%. В этой связи внедрение более совершенных способов визуализации сердца, включая 3D-эхокардиографию, многокадровую синхронизированную изотопную вентрикулографию, магнитно-резонансную томографию сердца, представляется актуальным.

Использование лабораторного показателя повреждения сердечной мышцы (высокочувствительный тропонин I), маркера сердечной

недостаточности BNP позволяет дифференцировать одышку и слабость от внесердечных причин, а также верифицировать даже минимальное повреждение миокарда в процессе лучевой и химиотерапии.

Виды патологии

В руководстве ESC выделено девять основных видов кардиологической патологии, возникающей в результате противоопухолевого лечения:

- дисфункция миокарда, сердечная недостаточность или кардиотоксичность;
- ИБС;
- патология сердечных клапанов;
- нарушения сердечного ритма и проводимости;
- артериальная гипертензия;
- тромбоемболические осложнения;
- заболевания периферических сосудов;
- инсульт;
- легочная гипертензия;
- заболевания перикарда.

Важнейший аспект эффективного лечения онкологических пациентов — использование мультидисциплинарного подхода с обязательным привлечением кардиолога, клинического фармаколога, реабилитолога. Это позволяет своевременно выявлять первые признаки кардиотоксичности у онкологических больных и проводить эффективную терапию, направленную на профилактику сердечной недостаточности. Помимо снижения систолической функции ЛЖ возможно появление и других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы:

- перикардита (метастатический, лучевой);
- дилатационной кардиомиопатии (антрациклины, алкилирующие агенты, антимаболиты);
- коронарной болезни сердца (в особенности VEGF-ингибиторы, цисплатин, лучевая терапия);
- клапанной дисфункции (лучевая терапия);
- артериальных и венозных тромбозов;
- жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Факторы риска

- кумулятивная доза химиопрепарата;
- вид химиопрепарата (максимальный риск при использовании доксорубицина, циклофосфамида, клофарабина, сунитиниба);
- женский пол;
- возраст > 65 или < 18 лет;
- почечная недостаточность;
- сопутствующая или перенесенная лучевая терапия;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний (особенно сопровождающихся снижением систолической функции ЛЖ, дилатацией полостей сердца, гипертрофией миокарда ЛЖ, желудочковыми нарушениями ритма);
- предрасположенность к тромбозам.

Наиболее распространенная причина кардиоваскулярной смертности в онкоурологии — венозная и артериальная тромбоемболия. Это обусловлено тем, что VEGF-ингибиторы — это самые мощные

индукторы артериального и венозного тромбоза. В этой связи тщательная оценка тромбоемболического риска особенно актуальна у данной категории пациентов. В качестве антикоагулянтных препаратов в онкологии не всегда применимо использование антагонистов витамина К и новых оральных антикоагулянтов.

Это обусловлено их плохой управляемостью, длительным периодом полувыведения, а также необходимостью отменять данные препараты задолго до хирургического вмешательства (пять–семь дней). Следовательно, низкомолекулярные гепарины остаются препаратами выбора у данного контингента пациентов.

Наиболее распространенные нарушения ритма сердца при лечении онкоурологических пациентов — это суправентрикулярные тахикардии (в особенности фибрилляция предсердий), что становится дополнительным фактором риска тромбоза ушек предсердий и развития эмболий обоих кругов кровообращения.

При использовании ингибиторов протеинкиназы наиболее грозный побочный эффект — удлинение интервала QT, что предрасполагает к жизнеугрожающим желудочковым нарушениям ритма. Соответственно, необходимо своевременное выявление модифицируемых состояний, способствующих удлинению интервала QT:

- электролитных нарушений;
- гипотиреоза;
- сопутствующей терапии (диуретики, антиаритмики, антидепрессанты, антигистаминные препараты и прочее).

Ожирение бьет по почкам

В 2017 г. Всемирный день здоровья почек посвящен проблеме ожирения. Эксперты призывают быть настороже и предупредить неотвратимое поражение почек, связанное с избыточной массой тела.



Ольга Александровна Плеханова
Врач-уролог
Центра женской урологии Европейского медицинского центра (ЕМС)

Всемирный день почки отмечается ежегодно — во 2-й четверг марта. Как отмечается на официальном сайте, актуальность мероприятия обоснована эпидемиологией: патология почек сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет.

Каждый 10-й житель Земли имеет хроническую болезнь почек (ХБП, ранее использовался термин хроническая почечная недостаточность). Ежегодно миллионы людей умирают преждевременно от инфарктов и инсультов, связанных с ХБП.

Ожирение почек

Эпидемиология заболеваний почек на фоне ожирения стремительно меняется. Так, по данным серии аутопсий, проведенных в США, встречаемость гломерулопатии, индуцированной ожирением, возросла в 10 раз, от 0,2% в 1986–1990 гг. до 2% в 1996–2000 гг.

По данным Hsu C.Y. и группы авторов, у людей с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 30 кг/м², риск развития терминальной хронической почечной недостаточности увеличивается в 3 раза по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Люди с избыточной массой тела могут страдать от недостатка мышечной массы и дефицита белка, последний — ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов с ХБП [2].

По мнению проф. Kumar Sharma, прогнозы на перспективу неутешительны: частота нефропатий, связанных с ожирением, будет только расти, в первую очередь это связано с потреблением высококалорийной переработанной пищи на фоне снижения физической активности. Значимую роль играет возросшее потребление переработанных и консервированных продуктов с высоким содержанием соли, с чем связано развитие гипертензии и усиление оксидативного стресса.

«Следует отметить, что ассоциация между ожирением и нарушением функций почек сохраняется даже при поправке на метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, связанные с избыточной массой тела, — пишет Csaba P. Kovacs et al. [3]. — Ожирение влияет на здоровье почек посредством в том числе механизмов, частично не связанных с этими осложнениями».

Более того, негативное влияние ожирения более масштабно — вплоть до ассоциации с нефролитиазом и злокачественными новообразованиями.

Патофизиологические механизмы

Один из главных механизмов, лежащих в основе патофизиологии ожирения и ХБП, — это воспаление. Установлено, что почка и

жировая ткань секретируют такие провоспалительные медиаторы, как ангиотензин II и лептин, которые в свою очередь могут воздействовать на подоциты, мезангиальные клетки и клетки собирательных трубочек. Подоциты несут на своей поверхности рецепторы к инсулину и лептину, играющие важную роль в поддержании механизма селективной проницаемости. Высокий уровень лептина и адипонектина, характерный для ожирения, может провоцировать провоспалительные реакции со стороны иммунной системы.

индуцированное ХБП, способствует активизации иммунных клеток жировой ткани и стимулирует адипоциты, что в конечном итоге может приводить к ожирению.

Интересен тот факт, что взаимодействие желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек на гуморальном уровне лежит в основе регуляции натриевого обмена. Так, поступающий с пищей натрий активирует натриевые каналы G-клеток желудка, что сопровождается выработкой гастрина и допамина, ингибирующих

ожирение хорошо поддается профилактике», — говорит эксперт.

По словам N.O. Savaria Camara, диета остается основным способом модификации кишечной микробиоты: потребление клетчатки способствует росту бактерий, продуцирующих короткие цепи жирных кислот. Однако подход к изменению образа питания должен быть грамотным, профессиональным. Так, согласно рекомендациям Национального института здоровья США (NIH), диета должна быть дефицитарной на 500–1000 ккал в день; необходима физическая нагрузка — 45 мин умеренной физической активности 5 дней в неделю.

Однако наибольшая трудность заключается в поддержании достигнутого веса в последующем. Неутешителен тот факт, что до 90% пациентов возвращаются к первоначальному весу в течение 2 лет. В связи с этим необходимо, наряду с поведенческими стратегиями, разрабатывать иные подходы к лечению и профилактике ХБП на фоне ожирения.

Большинство экспертов солидарны в том, что бариатрическая хирургия может стать весьма эффективным методом лечения пациентов с гломерулопатией, обусловленной ожирением. Основными предпосылками к этому служат:

- непосредственная взаимосвязь между метаболическими нарушениями при ожирении и ХБП;
- снижение веса, контроль глюкозы, улучшение качества жизни;
- модификация кишечной микробиоты.

Несмотря на обилие работ, посвященных эффективности бариатрической хирургии в отношении ХБП, в настоящее время наблюдается отсутствие крупных рандомизированных исследований с достаточным периодом наблюдения, которые позволили бы официально рекомендовать этот метод лечения как основной [5].

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение, и актуальное, и потенциально возможное, включает в себя применение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты альдостероновых рецепторов, метформин, эмпаглифлозин, а также ряд фармакологических агентов, в настоящее время проходящих исследования.

Ингибиторы АПФ и антагонисты альдостероновых рецепторов давно зарекомендовали себя при лечении диабетической нефропатии. По мнению Zhi-Hing Liu, директора Национального научно-исследовательского центра заболеваний почек в Китае, препараты данной группы в комплексе со снижением веса должны быть главными методами лечения ХБП, индуцированной ожирением.

Более спорным считается вопрос об использовании противодиабетических препаратов метформина и эмпаглифлозина. Группой исследователей во главе с Malin S.K. продемонстрировано положительное влияние метформина на метаболизм пациентов с ожирением. Согласно данным Christensen M. и других авторов, применение метформина способствовало уменьшению воспаления,

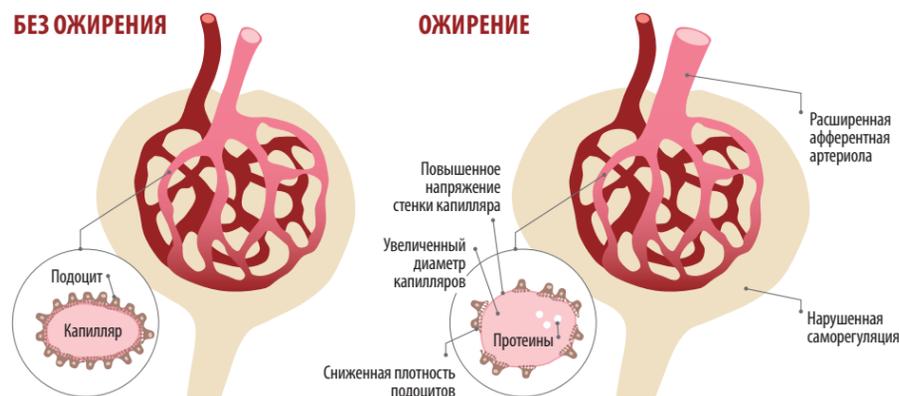


Рис.1. Механизм повреждения почек при ожирении.

Патологическое ожирение может индуцировать дилатацию афферентных артериол, что связано с потребностью увеличения скорости клубочковой фильтрации. Увеличение системного кровяного давления может приводить к баротравме капилляров. Дилатация гломерулярных капилляров может увеличивать чувствительность к баротравме, а потребность в покрытии подоцитами большей площади приводит к протеинурии.

По данным Anders и других авторов, один из факторов, поддерживающих процесс воспаления при ХБП на фоне ожирения, — состояние микробиоты кишечника. Согласно современным представлениям, существует прямая связь между ожирением и составом микрофлоры кишечника. Изменения микробиоты могут приводить к нарушению проницаемости кишечной стенки, кишечного гомеостаза и высвобождению клеток иммунной системы, вырабатывающих провоспалительные цитокины.

транспорт натрия в собирательных трубочках, усиливая выведение натрия с мочой. У пациентов с ожирением наблюдается нарушение этого регуляторного механизма, что вызывает артериальную гипертензию и оказывает повреждающее действие на почки.

Жировая ткань как эндокринный орган продуцирует помимо лептина такие биологически активные вещества, как ангиопоэтины, сосудистый эндотелиальный фактор роста, катепсина, адипонектин и резистин. Данные вещества могут вызывать гипертрофию клеток, накопление межклеточного матрикса и фиброз почечной ткани.

По данным Hunley T.E. [4], изучавших в составе группы авторов взаимосвязь между ожирением и почечной недостаточностью, жировые клетки и макрофаги жировой ткани способны вырабатывать ангиотензин и ангиотензиноген. Избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) способствует развитию гломерулопатии, ассоциированной с ожирением. Таким образом, в основе общего патогенеза ожирения и ХБП лежит ряд гуморальных нарушений, которые проявляются в усилении воспалительных реакций, избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), формировании резистентности к инсулину и нарушении кишечной флоры.

Профилактика и лечение ожирения

Но все же есть и хорошие новости, отмечают Csaba P. Kovacs et al. в статье, посвященной данной проблематике. «Главное, что само



Рис. 2. Механизм развития ХБП на фоне ожирения.

Более того, уремические токсины, вырабатываемые кишечной микрофлорой, играют роль в патогенезе формирования инсулиновой резистентности. В свою очередь, воспаление,

степени повреждения собирательных трубочек и препятствовало фиброзу почечной ткани. Использование метформина может быть потенциально полезно при гломерулонефрите ожирения, однако следует учитывать риски развития лактат-ацидоза и проводить мониторинг состояния пациента.

Достаточными данными в отношении эмпаглифлозина, ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, ученые пока не располагают. Данный гипогликемический препарат эффективен в отношении снижения прогрессирования ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким кардиоваскулярным риском. Тем не менее механизм влияния эмпаглифлозина на почки в настоящее время до конца не изучен.

К потенциально перспективным решениям терапии ХБП на фоне ожирения ученые относят активатор фактора, индуцированного гипоксией, ингибиторы пролин-гидроксилазы, ингибитор апоптоза макрофагов, адипокины, а также биохимические факторы воздействия на митохондрии.

Другим вариантом терапии может быть фекальная трансплантация, зарекомендовавшая себя при угрожающем жизни колите, вызванном *Clostridium Difficile*. Идея данного метода лечения основана на концепции взаимосвязи патофизиологических механизмов нарушения кишечной флоры и развития гломерулонефрита при ожирении.

В работе голландской группы исследователей, опубликованной в 2012 г. в издании *Gastroenterology*, продемонстрировано, что пересадка кишечной микрофлоры от худых реципиентов донорам с ожирением вызывала у последних снижение резистентности к инсулину [6]. Очевидно, что в отношении данного интересного метода также требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований.

Заключение и вопросы

Дальнейшие успехи в понимании взаимосвязи между ожирением и ХБП зависят от возможности ответить на ряд вопросов, касающихся патофизиологии 2 состояний.

По мнению N.O. Savaria Camara, необходимо установить, какие именно факторы влияют на возникновение ХБП при ожирении. Известно, что не у всех пациентов с ожирением развивается почечная недостаточность. Методом лонгитюдного исследования установлено, что графическое отображение зависимости между ИМТ и развитием терминальной почечной недостаточности имеет форму параболы. То есть развитие терминального состояния не имеет линейной зависимости от ИМТ, и дефицит массы тела — также плохой прогностический фактор. Эксперты отмечают необходимость лучше понимать трехстороннюю взаимосвязь между кишечной микробиотой, ожирением и ХБП. Более того, необходимо подтвердить эффективность таких видов лечения, как бариатрическая хирургия, физическая активность, применение пробиотиков и диет, направленных на увеличение роста бактерий, продуцирующих короткие цепи жирных кислот.

По общему мнению экспертов, наблюдается ощутимый дефицит рандомизированных контролируемых исследований в данной области нефрологии. Перспективно в рамках современных тенденций направление, связанное с изучением генетических основ развития ХБП. Определение генетической предрасположенности может стать основой для индивидуального консультирования пациентов в зоне риска и разработки стратегии профилактических мер.

Пока же основной рекомендацией остается соблюдение базовых правил здорового образа жизни.

Список литературы находится в редакции.

Иммунотерапия для почек

По меньшей мере полтора десятка текущих клинических исследований изучают возможность применения ингибиторов чекпойнтов для лечения пациентов с опухолями почек. Ниволумаб — пока единственный препарат данной группы, уже одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (*Food and Drug Administration, FDA*) для применения при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) и включенный во все профессиональные рекомендации. Одобрение ниволумаба Национальным институтом здоровья и оказания помощи Великобритании (*National Institute for Clinical Excellence, NICE*) означает признание его экономической эффективности. О современной иммунотерапии корреспондент УС беседовал с мировым лидером и автором ключевых публикаций Томасом Пауэлсом.



Томас Пауэлс / Thomas Powles

Проф. Института онкологии Барта (Великобритания)

В ноябре 2016 г. ниволумаб получил одобрение NICE по показанию мПКР после применения антиангиогенной терапии. NICE основывает свою позицию на клинико-экономическом анализе: для получения одобрения изучаемый препарат должен приносить больший лечебный и экономический эффект, чем другие методы лечения или отсутствие лечения. При этом под клинической эффективностью понимается более выраженный лечебный эффект в сравнении с другими препаратами или отсутствием лечения, а стоимость менее £20 тыс. на каждый качественно прожитый год жизни, приобретенный в результате медицинского вмешательства (*Quality-adjusted life year, QALY*), считается приемлемой.

Интересно, что ранее NICE не одобрил применение ниволумаба для лечения рака легкого. Причиной тому послужила высокая стоимость препарата. И именно этот факт рассматривался как основной сдерживающий фактор для внедрения обновленных рекомендаций Европейской ассоциации урологов (*European Association of Urology, EAU*), Американского общества клинических онкологов (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) и Европейского общества клинической онкологии (*European Society for Medical Oncology, ESMO*) в клиническую практику.

— Как выделить пациента, для которого лечение ингибиторами чекпойнтов окажется наиболее эффективным?

— Пока сложно спрогнозировать, ответит ли опухоль на лечение ниволумабом или нет. Экспрессия PD-L1 на клетках опухоли становится хорошим биомаркером при других онкологических заболеваниях, но для мПКР — это слабый предиктор ответа на терапию. И в этом достаточно большая проблема, поскольку очевидно, что у части пациентов ниволумаб довольно эффективен, и наша задача заключается в том, чтобы

понять, чем характеризуется данная группа пациентов с благоприятным прогнозом [1]. По моему мнению, нам нужно искать совсем другие виды биомаркеров, например вместо профиля экспрессии белков при иммуногистохимическом исследовании определять экспрессию генов.

— Какое может быть объяснение отсутствию корреляции между экспрессией мишени PD-L1 и эффективностью препарата, действующего на нее?

— Возможно, что уровень этого «биомаркера» просто не говорит об эффективности лечения, но вероятно и другая причина — неинформативность исследованного материала. А может быть, в процессе антиангиогенной терапии уровень PD-L1 меняется? И отличается ли экспрессия PD-L1 в первичном очаге и в метастазах? Вероятно, мы должны проводить биопсию для гистологического исследования в начале терапии. Также поднимается вопрос о методологии проведения исследования и окраски, которые могут влиять на результат.

— Насколько перспективно комбинированное применение ингибиторов чекпойнтов и интерферонов?

— Любая злокачественная опухоль старается ускользнуть от иммунного ответа интерферонов и интерлейкинов, в том числе за счет экспрессии PD-L1 и ингибирования T-клеточного ответа. Одним из интересующих нас вопросов остается возможное комбинирование приема IL-2 или интерферонов с анти-PD-L1 терапией с целью усиления эффекта от лечения.

Мы уже знаем, что применение ингибиторов чекпойнтов может стимулировать опухолевую клетку к развитию резистентности путем активации других механизмов ускользания от иммунного ответа, что в дальнейшем ведет к прогрессированию заболевания. Комбинирование различных опций иммунной терапии — сложный и нерешенный вопрос. Имеющиеся данные по ниволумабу в лечении пациентов с раком почки достаточно убедительны, поэтому я считаю, что в будущем мы будем идти именно в этом направлении, а не в сторону выбора интерферонов или IL-2.

— С какими трудностями столкнутся онкологи при применении ниволумаба у пациентов с мПКР?

РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

RUSSCO-KIDNEY CANCER ASSOCIATION

«РАК ПОЧКИ»

19 – 20 МАЯ 2017

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ ОТКРЫТ ДО 1 МАЯ 2017

WWW.ROSONCOWEB.RU

— Терапия ниволумабом сопряжена с развитием ряда серьезных побочных эффектов, хотя в сравнении с эверолимусом профиль токсичности конечно же лучше.

Одна из проблем, с которой сталкивается часть пациентов при лечении ингибиторами чекпойнтов, — активизация иммуно-опосредованных заболеваний, таких как альвеолит, почечная недостаточность и даже некоторые эндокринные расстройства (сахарный диабет, дисфункция гипофиза). И если, к примеру, при лечении сунитинибом мы можем на некоторое время приостановить терапию для снижения выраженности побочных эффектов, то при терапии ниволумабом необходимо включать прием кортикостероидов, которые довольно успешно справляются со своей задачей.

— Изменяется ли роль визуализационных методов контроля лечения?

— Я вообще не уверен, что методы визуализации когда-либо будут самым эффективным методом определения эффекта терапии, в том числе прогрессирования заболевания. Роль визуализации в качестве стартовой точки для оценки успешности терапии снижается. При применении же ингибиторов чекпойнтов также существует такой феномен, как псевдопрогрессия: сначала опухоль увеличивается в размерах, а уже потом проявляется эффект в виде ее уменьшения.

Однако лишь у немногих пациентов по рентгенологическим данным отмечается регрессия опухоли при повышении выраженности симптомов. Поэтому если выраженность симптоматики повышается, то это наверняка говорит о неэффективности препаратов и должно заставить задуматься о смене схемы лечения.

— Когда лечение должно быть прекращено?

— В случае полной регрессии опухоли достаточно сложно отказаться от лечения: пациенту зачастую представляется, что лекарство эффективно работает, и в случае его отмены опухоль может появиться вновь. И в нашей практике было несколько случаев рецидива после прекращения терапии на фоне полного ответа.

В ближайшем будущем, однако, нам предстоит определиться с необходимой длительностью терапии, ведь невозможно же проводить лечение пожизненно.

— Какая, на Ваш взгляд, оптимальная последовательность лечения мПКР?

— По моему мнению в 1-й линии терапии следует выбирать ингибиторы васкулярного эндотелиального фактора роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF), такие как сунитиниб и пазопаниб, а во 2-й — ниволумаб или кабозантиниб, поскольку оба препарата повышают показатели выживаемости.

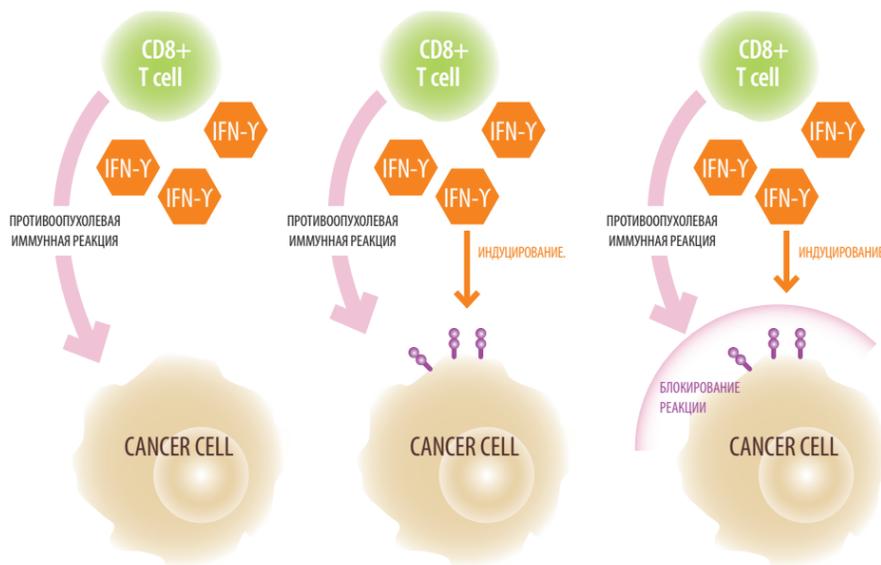


Рис. 1. Влияние интерферона на PD-L1.

Интерферон приводит к увеличению экспрессии PD-L1. При снятии доминирующих ингибиторных сигналов опухоли к иммунитету становится возможным применение других терапевтических подходов.

На сегодняшний день неизвестно, как ингибирование неоангиогенеза влияет на противоопухолевый иммунный ответ, хотя, к примеру, мы знаем о том, что сорафениб и сунитиниб оказывают влияние на экспрессию T-регуляторных клеток. Также мы знаем об иммуноактивирующем действии бевацизумаба. Поэтому, говоря о действии VEGF-направленной терапии, нужно помнить и об ее иммуногенном действии. Сейчас этот вопрос активно изучается в исследованиях,

одно из которых проводится и в нашей клинике. Показательна работа специалистов под руководством D. McDermott, выполненная в Гарвардском университете, в которой авторы на основании данных биопсии опухоли до начала лечения, после начала терапии бевацизумабом и после добавления к терапии атезолизумаба показали последовательное усиление иммунного ответа. Однако обладают ли эффекты этих препаратов синергизмом, неизвестно.

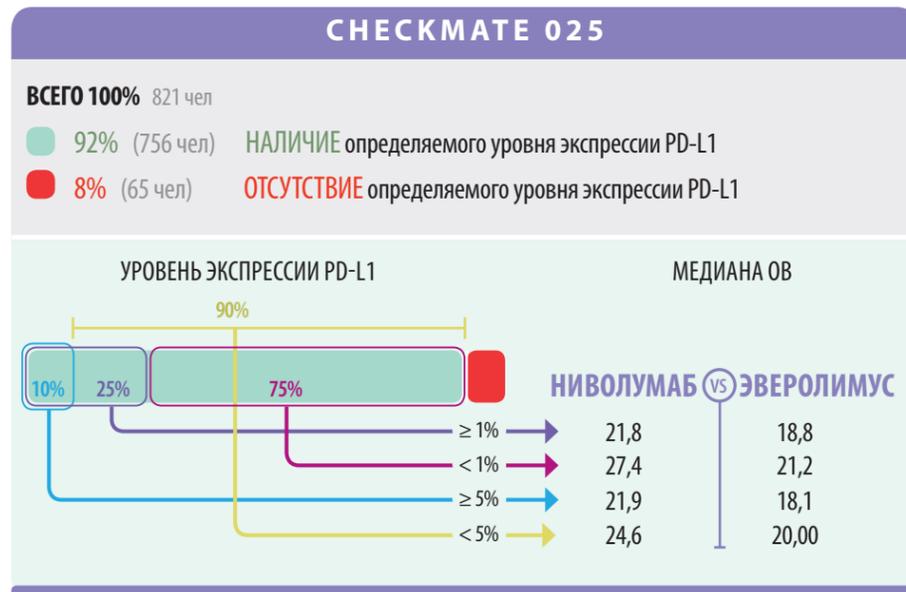


Рис. 2. Связь PD-L1 с эффективностью лечения.

Преимущества ниволумаба над эверолимусом отмечены вне зависимости от экспрессии PD-L1. Однако медиана ОВ всегда ниже в группе с позитивным PD-L1 статусом. В связи с этим экспрессия PD-L1 не рассматривается как прогностический фактор в отношении лечения и считается неблагоприятным фактором прогноза.

— Какова роль ингибиторов мишени ратамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, m-TOR)?

— Роль m-TOR ингибиторов становится все менее ясной. Как кабозантиниб, так и ниволумаб показали большую эффективность в сравнении с эверолимусом, который на данный день — самый лучший m-TOR ингибитор, и по этой причине, как мне кажется, врачи и пациенты будут чаще отдавать предпочтение другим видам химиопрепаратов вместо m-TOR ингибиторов, в частности при выборе 2-й линии терапии. Эверолимус может быть привлекателен при выборе терапии рефрактерного процесса после приема других препаратов, в частности ниволумаба, поэтому на сегодняшний день я не вижу ему места во 2-й линии лечения. Однако его вместе с акситинибом вполне обоснованно можно рассматривать как опцию для 3-й или 4-й линии терапии.

— Какое будущее у иммунотерапии и какое место занимают другие препараты в лечении мПКР?

— На мой взгляд, иммунотерапия имеет большие перспективы. Сейчас ее развитие происходит гораздо активнее, чем другие направления терапии или диагностики (в частности, определение генной и белковой экспрессии). Сочетание с VEGF-направленной терапией, например в составе комбинированного лечения, сейчас изучается в крупных исследованиях, результаты которых мы ожидаем через один-два года. Недавно одобренный FDA препарат кабозантиниб — ингибитор не только рецепторов VEGF, но и MET и AXL. Какая доля эффекта этого препарата приходится на ингибирование MET, неизвестно. Вообще, в исследованиях по кабозантинibu не было показано корреляции между уровнем экспрессии MET и клиническим эффектом, поэтому здесь вопрос встает гораздо шире — работают ли при раке почки другие MET-ингибиторы? Ранее исследованные ингибиторы m-TOR, в частности ингибиторы m-TORC1, -TORC2, PI3-киназы, оказались неэффективными. Необходимо некоторое время для получения достоверных результатов по эффективности отмеченных групп препаратов.

Говоря о возможностях клеточной терапии, B. Rini в одной из последних работ под ее руководством, оценивающей эффективность мультipeптидной вакцины IMA901, показала бесперспективность такого метода [2].

Применение противоопухолевых вакцин также исследовалось и при других локализациях рака, но результаты этих исследований были неудовлетворительными. Поэтому пока что главенствует теория, что такой метод лечения неэффективен, однако все же это только теория, и я очень надеюсь, что в будущем мы увидим эффективность вакцинотерапии.

Список литературы находится в редакции.

HYPOSPADIAS WORLD CONGRESS FROM PEDIATRICS TO GERIATRICS

WITH THE 7TH INTERNATIONAL CONGRESS OF ISHID

WITH LIVE SURGERY

30 AUGUST – 01 SEPTEMBER 2017

Venue: Moscow, clinic of JSC "Medicina"
2nd Tverskoy-Yamskoy lane, 10,
metro "Mayakovskaya"

WWW.HYPOSPADIAS-2017.COM

PRESIDENT OF THE CONGRESS

MD, Prof. Asaad Akhmadovich Matar
Director of the Clinic of Pediatrics and Pediatric Surgery, Head of the International Center of Pediatric Andrology

ORGANIZERS

HYPOSPADIAS INTERNATIONAL SOCIETY

INTERNATIONAL MEDICAL ACADEMY

CONGRESS OPERATOR

Congress-operator ABV-Expo LLC
Tel: +7 (495) 988-89-92
www.abvexpo.ru
E-mail: info@abvexpo.ru

Реакция на свет

Мочеиспускание можно избирательно контролировать источником света. Правда, для этого необходимо «подсадить» в мочевой пузырь дополнительные рецепторы – опсины. Корейские ученые уже реализовали идею в эксперименте.

Возможность избирательно контролировать функцию мочевого пузыря при помощи переменного воздействия физических факторов длительное время ускользала от научного сообщества. Экспериментальная реализация новаторской идеи появилась в январе текущего года в Scientific Report.

В основе метода, предложенного Jae Hong Park et al., — свойства светочувствительных рецепторов (белков-опсинов). Необходимо отметить, что несмотря на воздушность и распространенность этой группы белков, их присутствие характерно все-таки для фоточувствительных органов: кожи, радужки и сетчатки глаза; а также органелл, определяющих таксис простейших и беспозвоночных.

В клетки мочевого пузыря опсины были привнесены методом трансфекции. В качестве векторов использовались аденовирусы: они доставили в детрузор каналродопсин-2 (ChR2).

Об успешности трансфекции ученые судили через 1 нед по наличию в клетке желтого флуоресцентного белка. При активации ChR2 переменным освещением синего диапазона (473 нм, 63 мВт в течение 1 с) с интервалами приблизительно в 2 мин в условиях цистометрии *in vivo* отмечались кратковременное повышение внутрипузырного давления и мочеиспускание.

Эти данные *in vivo* подтверждают результаты ранних исследований *in vitro*, в которых освещение лучами синего диапазона вызывало входящий ток ионов и деполяризацию мембран изолированных клеток гладких

мышц мочевого пузыря, содержащих ChR2, следствием чего, наиболее вероятно, должно было стать мочеиспускание.

Jae Hong Park et al. провели также эксперимент *ex vivo* на целом изолированном органе с использованием тетродотоксина и нифедипина. И, пожалуй, недостаточно будет просто сказать, что тетродотоксин не влиял на светочувствительность мочевого пузыря, а нифедипин полностью блокировал сокращения.

Важно пояснить, что тетродотоксин – сильнейший небелковый яд нейропаралитического действия; именно ему своими рисками обязан японский деликатес фугу. И поэтому тот факт, что нейротоксин не изменил светочувствительность мочевого пузыря доказывает, что эффекты активации ChR2 не связаны с регуляцией функции мочевого пузыря нервной системой, а имеют в основе миогенные механизмы.

Помимо стимуляции мочеиспускания ученые предложили использовать подобный подход для компенсации гиперактивности мочевого пузыря, вызванной простагландином E2 (PGE2). Более ранние работы показали, что избыток PGE2 способен приводить к гиперактивности мочевого пузыря.

Авторы использовали выделенные гладкомышечные клетки мочевого пузыря трансгенных мышей, экспрессирующих белок галородопсин (NpHR) — светочувствительный канал для ионов хлора. Было отмечено, что активация NpHR светом желтой части спектра (598 нм) приводит к гиперполяризации гладкомышечных клеток и, как следствие, ослабляет

гиперреактивность изолированных фрагментов органа.

Таким образом, внешним освещением клеток мочевого пузыря, содержащих тот или иной опсин, можно добиться как стимуляции мочеиспускания, так и предотвращения диуреза.

Эти результаты открывают новые перспективы по лечению дисфункции мочевого пузыря различной этиологии.

Авторы отмечают: описанный метод имеет преимущества в отношении специфичности — он позволяет адресно управлять сокращением гладкомышечных волокон мочевого пузыря, не влияя при этом на нейронные цепи других/смежных органов. А в отличие от существующих фармакологических стратегий, представленный оптогенетический метод позволяет осуществлять временный контроль над сократительной активностью мочевого пузыря.

«Возможность временно контролировать сокращение мочевого пузыря особенно важна для пациентов с гиподинамией детрузора, — отмечают авторы исследования. — Фаза мочеиспускания слишком коротка (менее 1 мин) и эффективно воздействовать на столь кратковременную мишень таблетированными фармакологическими средствами очень сложно».

Однако дальнейшие испытания и внедрение в клиническую практику если и станут возможными, то явно не в ближайшей перспективе. Во-первых, хотя в литературе

и имеются данные о безопасности трансфекции при краткосрочном наблюдении, современные методы не обеспечивают надежную экспрессию нужного белка.

«Более того, применение аденовирусов сопряжено с высокой иммуногенностью, — пишут авторы статьи. — Поэтому еще одной задачей станет поиск и применение подходящих векторов».

Кроме того, мочевой пузырь человека в сотни раз больше мышинного, поэтому встает задача создания светового имплантата с аккумулятором, срок службы которого должен составлять, вероятно, десятки лет.

Справедливо отметить, что настоящее исследование было сконцентрировано на управлении сократительной активностью детрузора, тогда как для адекватной регуляции мочеиспускания требуется синхронизированная работа детрузора и сфинктера. Однако в 2015 г. Bruegmann T. et al. (Nature communications) продемонстрировали возможность применения опсинов для управления сократительной активностью попеременно-полосатой мускулатуры.

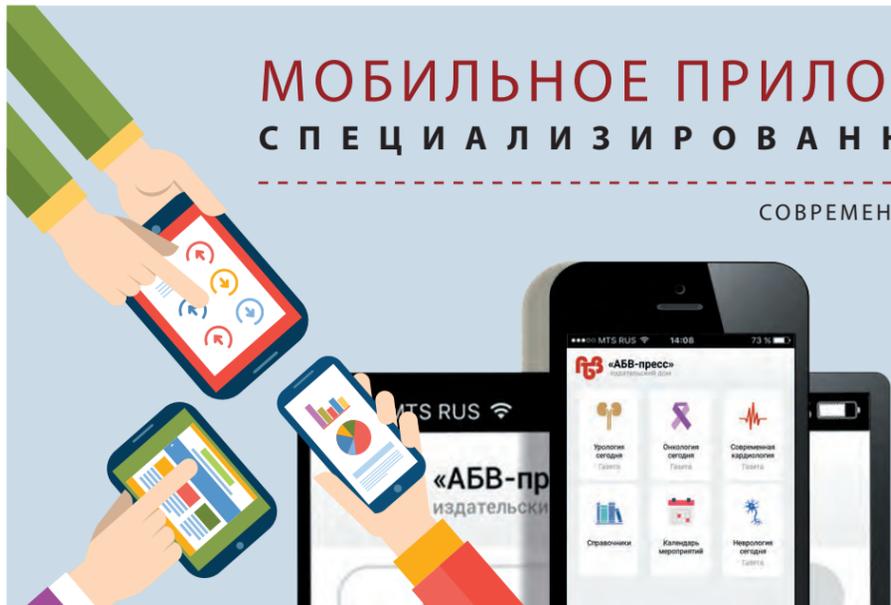
«Мы предполагаем, что принципиально возможно синхронизированное управление сократительной активностью детрузора и сфинктера с помощью ChR2 и NpHR», — завершают исследователи.

Материал подготовлен по статье Jae Hong Park et al., Optogenetic Modulation of Urinary Bladder Contraction for Lower Urinary Tract Dysfunction, Scientific reports, Jan 2017.

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!



Предлагаемые читателям издания:

- газеты «Онкология Сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов I-os и Android.




Урология сегодня | №1 (46) 2017

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор: к.м.н. Баходур Шарифович Камолов
Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: А.В. Алексеев
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Е.Л. Сухачева
Фото: Ю.Ю. Бакланов-Елкин

Директор по рекламе:
К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Проф. Пьер Моно
К.м.н. И.И. Абдуллин
К.м.н. А.В. Говоров
К.м.н. Р.И. Гуспанов
К.м.н. Е.А. Султанова
К.м.н. В.А. Черняев
Е.О. Баранова
А.А. Киричек
А.С. Маркова
О.А. Плеханова
В.А. Рубанов

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова
Корректор: Л.С. Зимилова
ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Буки Веди»

Заказ № D-1485
Тираж 5 000 экз.

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-36927 от 21.07.2009

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.