

Урогенитальные
инфекции:
лечим
по-новому

4

Московская
урологическая
школа:
подводим итоги

9

Кривая обучения
энуклеации
предстательной
железы

10

Клиническая
задача

12

От редактора



**Николай
Александрович
ГРИГОРЬЕВ**

Д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
урологии Медицинской
школы АО «Европейский
медицинский центр»,
Москва

Уважаемые коллеги!

Наступает новый, 2022 год, на который мы возлагаем большие надежды. Прежде всего мы хотели бы скорейшей победы над пандемией. Она научила нас многому, в том числе и тому, как обходиться без очного общения. Мы научились проводить не только вебинары, но и национальные конгрессы онлайн.

Нельзя сказать, что с информационной точки зрения эти мероприятия уступали привычным для нас ранее очным конгрессам. Конечно, нет. Это были интересные и насыщенные события. Но те редкие очные встречи, которые состоялись в 2021 году, показали, как мы соскучились друг по другу, как нам не хватает живого общения! Его невозможно заменить онлайн-форматом. Я очень надеюсь, что в скором времени наша жизнь вернется в привычное русло и мы вновь будем вместе. Вернутся очные лекции, тренинги и мастер-классы.

Согласитесь, что качественное обучение мануальным навыкам возможно только в онлайн-формате. Кто-то не соглашается с этим, утверждая, что современные возможности компьютерной графики и виртуальная реальность могут полностью заменить живого наставника. История нас рассудит, но, по моему глубокому убеждению, воспитать высококлассного хирурга, как и любого другого специалиста, без очного участия опытного наставника невозможно. Человека может научить только человек!

Сегодня нет недостатка в источниках теоретических знаний, и это прекрасно. Нужно только желание получить эти знания. Особенности выполнения любой операции в различ-

ных модификациях можно посмотреть в интернете. Но для повторения операции реальному пациенту нужны не только теоретические знания. Научить этому по книге или видеофильму практически невозможно. Это осваивается только путем живого общения с пациентом под контролем наставника, и никак иначе.

В западной медицине 10–15 лет назад появился термин «гипоскиллия» (недостаток навыков). При хорошей теоретической подготовке молодые врачи демонстрировали недостаточные умения в выполнении манипуляций. Это касалось прежде всего физикальной диагностики заболеваний, таких как пальпация, перкуссия и аускультация. Внедрение современных томографических методов лучевой диагностики сделало эти навыки не очень нужными и важными. Дискуссия по вопросу, является ли гипоскиллия неизбежностью прогресса или серьезным дефектом образования врача, продолжается до сих пор. Наверняка мы сегодня не найдем врачей с такими же отменными умениями физикальной диагностики, которыми обладали великие С.П. Боткин, Г.А. Захарьин и многие другие столпы отечественной медицины. При этом у нас есть очень точные методики диагностики, превосходящие по своим возможностям методы физикального анализа. Хорошо ли это? Конечно, это прекрасно, но только базовые диагностические навыки нам нельзя утрачивать хотя бы потому, что могут выключить свет.

Роль наставника в медицине переоценить невозможно. Когда я слышу от опытных коллег, что педагогика — не их призвание и никаких учеников им не надо, мне становится не по себе. Хороший врач — это не только профессионал, который успешно лечит пациентов. Обязательной миссией хорошего врача является воспитание учеников. Мы должны это делать!

Обращаясь прежде всего к опытным коллегам, хочу попросить вас не прятать знания и умения, передавать их последователям, воспитывать учеников, которые превзойдут своих учителей.

Пусть 2022 год подарит нам новые знания и умения, новые встречи и теплое очное общение с друзьями и коллегами!

Интервью с экспертом

Мочеиспускание у мужчин: взять под контроль

Электрофизиологические методы лечения и диагностики урологических заболеваний, в том числе недержания мочи (НМ), применяются сравнительно нечасто по причине их сложности. Тем не менее именно эти методы в комбинации с традиционным лечением облегчают состояние тех больных, которым не помогла другая терапия. Профессор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии ИППО ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России Т.Г. МАРКОСЯН рассказал о результатах лечения НМ магнитной стимуляцией.



— Тигран Григорьевич, чем обусловлено недержание мочи у мужчин?

— Причины могут быть самые разные: это и поражения центральной нервной системы, например вследствие инсульта, и инфекционные заболевания мочевыводящих путей, и мочекаменная болезнь, и хронический стресс. Нередко с этой проблемой сталкиваются пациенты после хирургического вмешательства по поводу заболевания предстательной железы (ПЖ). Частота НМ после трансуретральной резекции (ТУР) гиперплазированной простаты составля-

ет 10–26 %, после радикальной позадилонной простатэктомии — 18–47 %.

— Как диагностируются данные расстройства?

— Диагностика НМ включает изучение жалоб и физикальное обследование (лабораторное исследование мочевого осадка, эхография органов мочевой системы). С целью получения информации о выраженности и характере заболевания проводится анкетирование с использованием международных шкал и индексов — IPSS, QOL, NIH-CPSI и ISIQ SF, ведение дневника мочеиспусканий. Перечисленные методы исследования полезны и важны, но в ряде ситуаций не показательны, поскольку позволяют оценить сократительную способность детрузора опосредованно, и не всегда желательны ввиду опасности обострения мочевой инфекции. У пациентов с послеоперационным НМ обязательной является эндоскопическая диагностика — уретроцистоскопия сфинктера и области операции либо анастомоза.

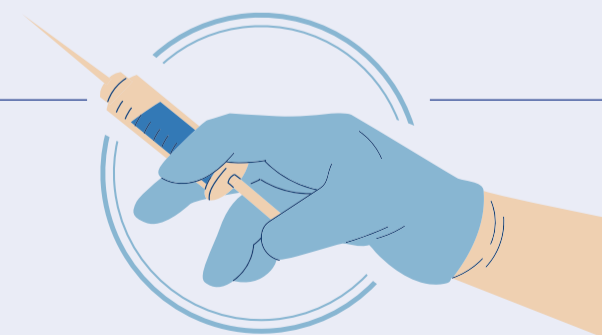
Продолжение на стр. 2 ▶

Новости

Прощай, инфекция?

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) широко распространены и склонны к рецидивированию. В исследовании, опубликованном в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*, ученые из Университета Дьюка (США) описывают стратегию вакцинации, способной, по их мнению, перепрофилировать иммунологические реакции макроорганизма на борьбу с уропатогенными бактериями.

В разные годы были клинически испытаны несколько вакцин против ИМП, не показавших, однако, значительной эффективности. Большинство решений в этой области подразумевают парентеральную вакцинацию, направленную на выработку и поддержание адекватного уровня системных антител против



патогенов. Учитывая недавние сообщения о Th1-, Th2-дисбалансе иммунного ответа при ИМП в сторону преимущественной Th2- (супрессивно-пролиферативной) направленности, авторы предположили, что внутрипузырная иммунизация мышей одним или несколькими антигенами уропатогенной кишечной палочки в сочетании с адьювантом, стимулирующим Th1-опосредованные реакции, может помочь в решении проблемы.

По сравнению с мышами, иммунизированными этой комбинацией подкожно или получившими инъекции монокомпонентов,

подвергшиеся внутрипузырному введению препарата особи оказались значительно более защищены от ИМП благодаря миграции Th1-клеток непосредственно в ткани органа. Отсюда следует, что выбор пути введения вакцины служит важным фактором ее эффективности.

Исследователи рассматривают предложенный подход как новую оптимальную стратегию борьбы с ИМП. Отмечается также, что, поскольку отдельные компоненты экспериментального вакцинного препарата ранее признаны безопасными для использования у человека, клинические исследования для подтверждения полученных результатов могут быть проведены в относительно короткие сроки.

Источник:

www.sciencedaily.com/releases/2021/03/210301151532.htm

Большое значение придается нейрогенным причинам расстройств мочеиспускания. Основным методом диагностики периферических невропатий, помимо оценки кожной чувствительности и сакральных рефлексов, является игольчатая электромиография (ЭМГ), позволяющая определить биоэлектрическую активность мышц тазового дна.

— В настоящее время в арсенале врачей имеются как немедикаментозные методы лечения НМ, так и лекарственная терапия, а также хирургическая коррекция. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.

— Выбор метода лечения зависит от характера и выраженности НМ. К немедикаментозным методам относятся тренировки мышц тазового дна, так называемая процедура PFMT (pelvic floor muscle training), методы биологической обратной связи (БОС-терапия), поведенческая терапия. В последнее время все активнее используется нейромодуляция, основанная на стимуляции нервных волокон слабым электрическим током. Наиболее эффективна стимуляция уретрального и анального сфинктеров, мышц тазового дна, волокон *n. pudendus*, *n. tibialis*, корешков сакрального отдела спинного мозга.

Лекарственная терапия инконтиненции представлена большим спектром препаратов. При снижении потоковых скоростей мочеиспускания, которое наблюдается у подавляющего большинства пациентов с НМ, и затрудненного мочеиспускания широко используются α 1-адреноблокаторы, снижающие тонус уретрального сфинктера.

При гиперактивном мочевом пузыре, очень часто диагностируемом у пациентов с НМ при различных неврологических заболеваниях, а также у ранее оперированных по поводу заболеваний

Лекарственное лечение недержания мочи применяется как терапия первой линии, однако, к сожалению, помогает не всем

ПЖ, сопровождающихся расстройствами мочеиспускания, применяются М3-холиноблокаторы. Они позволяют ослабить действие ацетилхолина на детрузор и тем самым уменьшить частоту его сокращений.

Хорошо зарекомендовал в лечении недержания мочи пока еще единственный в арсенале врачей селективный агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон. В экспериментальных и клинических исследованиях он демонстрирует выраженное расслабление гладких мышц мочевого пузыря и тем самым улучшает его резервуарную функцию за счет стимуляции β_3 -адренорецепторов, расположенных в его стенке. Мирабегрон хорошо переносится пациентами, а изменения частоты пульса и артериального давления на фоне лечения являются обратимыми и проходят после его отмены.

Довольно эффективно оказалось также сочетанное применение α 1-адреноблокаторов и М-холинолитических препаратов. Реже применяют трициклические антидепрессанты, антагонисты ионов кальция, аналоги вазопрессина, агонисты γ -аминоасляной кислоты, бензодиазепины.

В последние годы была оценена эффективность действия дулоксетина, который блокирует захват норадреналина и серотонина в ядре Онуфа в пределах крестцового отдела спинного

мозга. За счет увеличенной концентрации обоих нейромедиаторов увеличивается действие половых мотонейронов, которые, в свою очередь, увеличивают тонус поперечно-полосатого уретрального сфинктера, расслабляя детрузор.

Лекарственное лечение НМ является наиболее распространенным, применяется как терапия первой линии, однако, к сожалению, помогает не всем.

— А что нового появилось в лечении НМ за последние годы?

— В ряде работ указан положительный эффект от стволовых клеток. Самые первые результаты инъекций аутологических мезенхимных стромальных клеток (МСК) и фибробластов 63 пациентам с НМ после радикальной простатэктомии были опубликованы в 2008 году, они продемонстрировали возвращение удержания мочи у 65 % и частичное улучшение у 27 % пациентов.

В настоящее время все большую популярность приобретает лечение НМ у мужчин при помощи слингов, то есть специальных петель. Во время слинговой операции хирург создает поддержку для мочеиспускательного канала, обходящая вокруг него сетка из синтетического материала, ее конец прикрепляется к костям таза. Петля создает давление на мочеиспускательный канал, что позволяет предотвратить утечку мочи.

— Знаю, что вы с коллегами проводили собственные исследования с целью поиска новых методов лечения и диагностики недержания мочи у мужчин. Не могли бы вы поделиться результатами?

— Наше исследование включало 90 мужчин с НМ. У 78 из них отмечалось императивное недержание, у 12 имело место стрессовое, возникшее после перенесенных от 3 до 12 месяцев назад операций по поводу рака простаты (радикальная простатэктомия). При нейрофизиологическом обследовании пациентов нами были оценены характеристики иннервации мышц тазового дна и проводящая способность кортикоспинального тракта.

Кроме того, с целью выработки нормативной базы и создания условий для адекватной оценки степени расстройств иннервации 20 здоровым добровольцам была проведена ЭМГ мышц промежности. Полученные данные мы приняли за значения физиологической нормы. Мы регистрировали величины параметров потенциалов действия мышечных единиц — их среднюю длительность и амплитуду, число полифазных потенциалов, а также наличие или отсутствие спонтанной, то есть денервационной активности мышечных волокон.

Уточню: мы фиксировали потенциалы фибрилляций и положительных острых волн. Большинство потенциалов действия мышечных единиц имели простую форму и были представлены трехфазными колебаниями. Полифазия не превышала 5–6 %. Также были исследованы мышцы промежности, формирующие диафрагму таза и участвующие в образовании замыкательного аппарата уретры.

С целью оценки состояния кортикоспинального тракта мы провели также транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) с регистрацией коркового и сегментарного вызванных моторных ответов с мышц промежности и ног с последующим расчетом времени центрального моторного проведения (ВЦМП). Это устойчивый и воспроизводимый нейрофизиологический параметр, являющийся показателем проводящей способности кортикоспинального тракта.

Электрофизиологические показатели, полученные у здоровых добровольцев, затем сравнивали с аналогичными параметрами у пациентов с НМ.

У перенесших хирургическое вмешательство по поводу заболеваний ПЖ были обнаружены увеличение средней длительности и снижение амплитуды потенциалов действия мышечных единиц, а также полифазия, значительно превосходящая нормативные показатели.

Появление потенциалов фибрилляций и положительных острых волн является показателем регистрируемой спонтанной активности мышечных волокон, то есть денервации. При ТМС были отмечены нарушения проведения по кортикоспинальному тракту. Латентность коркового и сегментарного вызванного моторного ответа была увеличена более чем на 10 %. ВЦМП удлинено у всех пациентов более чем на 20 %, причем при сниженной амплитуде потенциалов действия мышечных единиц. У пожилых больных с НМ в ходе игольчатой ЭМГ были выявлены признаки текущего денервационно-реинервационного процесса по невритическому типу.

При дополнительном обследовании у всех пациентов обнаружены аналогичные изменения в мышцах нижних конечностей. Установлено, что наиболее значимыми показателями при ЭМГ-исследовании оказались спонтанная активность мышечных волокон и полифазия потенциалов двигательных единиц, свидетельствующие о текущем денервационном процессе. Так, в случаях обследования пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака простаты, наличие денервационных изменений было связано как с неполным восстановлением иннервации после операции, так и с воздействием НIFU на нервно-мышечную передачу.

Продолжительность терапии составляла не менее 2 месяцев. В комплексном восстановительном лечении нейрогенных расстройств мочеиспускания мы применяли различные препараты, увеличивающие резервуарную функцию мочевого пузыря и снижающие императивную симптоматику, о которых я говорил ранее, а также средства, улучшающие метаболизм нервной ткани и способствующие проведению нервных импульсов к мышечным волокнам.

Всем больным, помимо лекарственной терапии, проводилась экстракорпоральная магнитная стимуляция мышц тазового дна. Интенсивность магнитного стимула подбиралась индивидуально в соответствии с ощущениями больных.

При контрольном обследовании у пациентов со стрессовым недержанием мочи проблема была устранена в девяти случаях, в остальных наблюдениях симптомы НМ стали заметно меньше. У всех пациентов отмечено значительное снижение количества микций в сутки — в 3,5 раза, практически до уровня здоровых лиц, на фоне достоверного увеличения максимальной и средней скорости мочеиспускания в 1,5 и 2,0 раза соответственно. Это свидетельствует об улучшении тонуса детрузора и функциональной активности мышц тазового дна.

Результаты нашего исследования показали, что при сравнительном изучении основных саногенетических механизмов формирования клинического эффекта разных методик магнитной стимуляции наиболее выраженное корригирующее влияние на функциональное состояние мышц тазового дна оказывает комбинированная магнитная стимуляция. Целебное действие такой терапии подтверждается также и значительным уменьшением — почти в 10 раз! — проявлений полифазии. То есть электрофизиологические показатели приближались к нормальным величинам с исчезновением спонтанной мышечной активности.

Хочется обратить внимание коллег-урологов на то, что выявляемые денервационные изменения в мышцах дна таза необходимо учитывать в общей оценке состояния пациента, а также при выборе тактики лечения. При необходимости показано дополнительное углубленное неврологическое обследование. Применение в комплексной терапии препаратов, улучшающих питание и проводящую функцию нервной ткани, а также внедрение методов экстракорпоральной магнитной стимуляции позволяет в значительной степени улучшать результаты лечения. При неэффективности консервативного лечения необходимо прибегать к слинговым операциям.

Беседовал Александр Рыллов

МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология	кардиология	педиатрия
онкология	неврология	акушерство и гинекология

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.



Реклама

Новые возможности лечения пациентов с нмКРРПЖ

Даролутамид — блокатор андрогеновых рецепторов нового поколения, одобренный к применению по показанию «неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы» (нмКРРПЖ). Наибольшее количество данных по этой молекуле, называвшейся ODM-201 на ранних этапах изучения, накоплено в регистрационном клиническом исследовании ARAMIS (Androgen Receptor Antagonizing Agent for Metastasis-free Survival — антагонист рецепторов к андрогенам для увеличения безметастатической выживаемости). Автор этих строк являлся одним из соисследователей в ARAMIS и лично убедился в эффективности даролутамида, поэтому с интересом ознакомился с обобщенными данными, представленными на XVI Международном конгрессе Российского общества онкоурологов в рамках сателлитного симпозиума при поддержке компании Bayer.

Неметастатический кастрационно-резистентный рак простаты: общие данные

Симпозиум открылся с выступления д.м.н., проф. В.Б. Матвеева (НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина) «нмКРРПЖ: эпидемиология, основные подходы к диагностике, терапии, актуальные клинические рекомендации». Эксперт напомнил, что кастрационно-резистентностью считается состояние, когда на фоне уровня тестостерона менее 1,7 нмоль/л отмечается рост уровня простатспецифического антигена (PSA) или появление новых опухолевых очагов по данным лучевой диагностики. О биохимическом прогрессировании говорят тогда, когда отмечается три последовательных повышения уровня PSA с увеличением на 50 % от достигнутого на фоне терапии надире при условии, что уровень PSA в итоге составляет не менее 2 нг/мл, а интервал между измерениями — не менее недели.

При появлении двух и более новых очагов по остеосцинтиграфии или увеличении мягкотканых очагов по данным других методов визуализации, в соответствии с критериями RECIST, говорят о радиологическом прогрессировании. Если клиническая ситуация удовлетворяет только критериям биохимического прогрессирования, можно говорить о нематастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Разумеется, встречается он не столь часто, так как своевременное выявление требует высокой приверженности пациентов графику диагностических мероприятий. Около 85 % больных уже имеют метастазы на момент выявления кастрационно-резистентности.

Типичный пациент с нмКРРПЖ — это мужчина, которому ранее была произведена попытка радикального лечения по поводу локализованного рака, но в связи с биохимическим рецидивом в дальнейшем назначена андроген-депривационная терапия (АДТ). Адекватный контроль уровня PSA позволяет поймать момент, когда АДТ теряет эффективность, но появления метастазов еще не произошло. Важным прогностическим фактором является расчетный показатель времени удвоения уровня PSA. Чем он меньше, тем больше риск метастазирования в кости и смерти. После метастазирования РПЖ риск смерти от любых причин повышается с 16 до 56 %, а 5-летняя выживаемость снижается с 56 до 3 %. Вот почему важны своевременное выявление пациентов с нмКРРПЖ и модификация терапии, особенно у пациентов с коротким сроком удвоения PSA (≤ 10 месяцев). В связи с этим Ассоциация онкологов России рекомендует проводить мониторинг PSA на фоне АДТ каждые 3 месяца. В рекомендациях EAU и NCCN антиандрогены

“ В клиническое исследование ARAMIS, которое длилось 4 года, вошли 1509 пациентов из 36 стран, при этом Россия заняла третье место по количеству включенных больных ”

нового поколения в комбинации с АДТ, включая даролутамид, рассматриваются как препараты выбора у пациентов с временем удвоения PSA ≤ 10 месяцев.

Исследование ARAMIS

Эффективность и безопасность препарата даролутамид были изучены в рамках клинического исследования III фазы ARAMIS. В это многоцентровое исследование вошли 1509 пациентов из 36 стран, при этом Россия заняла третье место по количеству включенных больных. После рандомизации в пропорции 2 : 1 пациенты получали даролутамид (600 мг два раза в сутки) или плацебо в дополнение к основной АДТ. Во второй части исследования 170 пациентов из группы плацебо, все еще удовлетворявших критериям нмКРРПЖ, были переведены на терапию даролутамидом. Исследование длилось 4 года и позволило получить положительные результаты, подтверждающие потенциальную роль даролутамида в лечении этой категории пациентов. В феврале 2021 года даролутамид был зарегистрирован и одобрен для применения на территории России как препарат Нубека®.

Подробнее об эффективности даролутамида на симпозиуме рассказал д.м.н., проф. Б.Я. Алексеев (НМИЦ радиологии). В ARAMIS первичной конечной точкой была выживаемость без метастазирования, которая контролировалась по данным методов визуализации, выполняемой регулярно с интервалом 16 недель. Общая выживаемость, время до прогрессирования боли, время до начала химиотерапии, время до первого события со стороны скелета и безопасность были вторичными конечными точками. Также анализировались выживаемость без прогрессирования, частота ответа по уровню PSA, качество жизни по валидизированным опросникам и т.д.

Медиана выживаемости без метастазирования в группе даролутамида составила 40,4 месяца по сравнению с 18,4 в группе плацебо. Риск метастазирования, таким образом, снижался на 59 %. Что немаловажно, на эффективность терапии не влиял ни один исходный фактор, включая уровень PSA, сумму Глисона и возраст пациента. Отмечена также статистически значимая тенденция к повышению общей выживаемости у пациентов, получавших даролутамид в исследовании ARAMIS, хотя медиана при первичном анализе не была достигнута. При финальном анализе отмечено статистически достоверное увеличение показателя общей выживаемости на фоне терапии даролутамидом. Риск смер-

ти у этих пациентов на 31 % ниже, чем у тех, кто исходно вошел в группу плацебо, несмотря на то что после выхода из исследования проводилась терапия, направленная на увеличение продолжительности жизни. Анализ всех вторичных конечных точек показал превосходство даролутамида перед плацебо. В группе даролутамида переход к химиотерапии таксанами происходил значительно позже. В дискуссии эксперты отметили, что, по личным практическим наблюдениям, эффективность новых антиандрогенов может зависеть от предшествующего применения флутамида или бикалутамида на фоне АДТ, при этом напомнили, что старые антиандро-

Продолжение на стр. 12 ▶

ВЫЖИВАНИЕ или **ЖИЗНЬ**
при нмКРРПЖ

НУБЕКА® – новый ингибитор AP второго поколения, который достоверно увеличивал как время до развития метастазов, так и показатель общей выживаемости, сохраняя качество жизни пациента

У мужчин, получавших препарат НУБЕКА® + АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ было продемонстрировано:	40,4 МЕСЯЦА медиана ВВМ ¹	31% СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ²	СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА НЯ в сравнении с монотерапией АДТ²	СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ по причине НЯ²
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------

НУБЕКА® Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве действующего вещества 300,0 мг даролутамида. **Показания к применению:** нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). **Противопоказания к применению препарата НУБЕКА® не выявлены.** Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и мер предосторожности. **Принимают внутрь** во время еды по 2 таблетки целиком по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг. Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией ($\geq 10\%$ пациентов) была утомляемость. Также частыми нежелательными реакциями были сыпь и боль в конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-006760. Актуальная версия инструкции от 08.02.2021. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лехерн, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Orion Корпорейшн, Орионинте, Эспоо, Финляндия. **Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:** Orion Корпорейшн, Йоенсуункату, Сало, Финляндия. Отпускается по рецепту. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в полной версии инструкции по применению.*

НЯ – нежелательные явления, АДТ – андроген-депривационная терапия, AP – андрогеновый рецептор, ВВМ – выживаемость без метастазирования, нмКРРПЖ – нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОБ – общая выживаемость

Список литературы
1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246.
2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049.

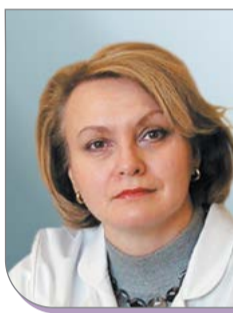
АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7(495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru
PP-NUB-RU-0005-1

Реклама

НУБЕКА®
(даролутамид)

Урогенитальные инфекции: лечим по-новому

В этом году Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) опубликованы обновленные клинические рекомендации по лечению инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Обновление касается *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* и некоторых других инфекций.



Марина Васильевна ЛЕОНОВА

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, клинический фармаколог

Хламидийная урогенитальная инфекция

Урогенитальный хламидиоз (*C. trachomatis*) является одной из наиболее распространенных и высококонтагиозных инфекций, передаваемых половым путем, во всем мире (ВОЗ, 2016). У женщин она зачастую протекает бессимптомно, а у мужчин, как правило, носит симптоматический характер (уретрит) и может перерасти в простатит или эпидидимит (воспаление придатка яичка), что чревато бесплодием.

Для диагностики *C. trachomatis* используют метод амплификации ДНК с помощью ПЦР-теста или ПЦР в реальном времени в материале (первая порция мочи; мазок из уретры, из цервикального канала).

Всем пациентам с положительным результатом теста лечение должно назначаться незамедлительно. Антибактериальная терапия позволяет предотвратить осложнения репродуктивной системы, передачу инфекции и реинфицирование у половых партнеров.

В предыдущих рекомендациях CDC (2015) основными препаратами при урогенитальном хламидиозе являлись азитромицин (1 г однократно) или доксициклин (100 мг 2 р/сут курсом 7 дней), альтернативными — эритромицин, левофлоксацин, офлоксацин.

К настоящему времени были выполнены новые метаанализы по сравнению эффективности азитромицина и доксициклина. Так, в метаанализе 23 РКИ (Kong EY, 2014), в которых оценивали доксициклин 200 мг/сут курсом 7 дней ($n = 912$) и азитромицин 1 г одной дозой ($n = 1147$) при лечении урогенитального бессимптомного и симптоматического хламидиоза, было выявлено преимущество доксициклина с совокупной разницей в микробиологической эффективности 2,6 % (97,4 против 96,2 % соответственно). У мужчин с хламидиозом разница в микробиологической эффективности этих препаратов составила 6,2 %, с симптоматической уретральной инфекцией — 7,4 %.

В Кокрейновском метаанализе 14 РКИ (Pácz-Sanro C, 2019), включавшем 2715 пациентов (79,08 % мужчин), также проводилось сравнение однократной дозы азитромицина 1 г и доксициклина 200 мг/сут курсом 7 дней. Оценивались частота клинической и микробиологической неэффективности. Результаты метаанализа по группе мужчин выявили более высокий риск микробиологической неудачи при лечении азитромицином (OR = 2,45; $p = 0,003$, то есть 81 случай против 33 случаев на 1000 пациентов), но, по данным клинической эффективности,

различий между группами лечения не зафиксировано (OR = 0,94).

Таким образом, оба метаанализа показали большую эффективность доксициклина у мужчин с хламидийной инфекцией, чем азитромицин, что и было учтено в обновленных рекомендациях CDC (2021) (табл. 1).

В российских клинических рекомендациях «Хламидийная инфекция» (КР194, 2021) для лечения хламидийных инфекций нижнего отдела мочеполовой системы с целью эрадикации *C. trachomatis* рекомендуется доксициклин (200 мг/сут 7 дней) с уровнем убедительности рекомендации А, или джозамицин (1,5 г/сут 7 дней) с уровнем убедительности рекомендации В, или офлоксацин (400 мг/сут 7 дней),

или левофлоксацин (500 мг/сут, 7 дней) с уровнем убедительности рекомендации С.

Микоплазменная урогенитальная инфекция

Mycoplasma genitalium является признанной этиологической причиной уретрита у мужчин, вызывая 15–20 % случаев негонококкового уретрита и 40 % стойких рецидивирующих уретритов. Микоплазменная урогенитальная инфекция зачастую сочетается с хламидийной инфекцией, что существенно затрудняет лечение и способствует длительному течению. К хроническим осложнениям микоплазменной инфекции у мужчин относятся эпидидимит,

простатит, бесплодие. Патогенная роль *M. genitalium* определена и у женщин: эта инфекция может привести к развитию цервицита, воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременным родам, самопроизвольному аборту и бесплодию.

Диагностика *M. genitalium* проводится методом амплификации нуклеиновых кислот с помощью ПЦР-теста или ПЦР в реальном времени в материале (моча; мазок из уретры, цервикального канала, влагалища).

Антибактериальная терапия микоплазменной инфекции имеет свои особенности. *M. genitalium* является внутриклеточным микроорганизмом и не содержит клеточной стенки, поэтому антибиотики, механизм действия которых связан с ингибированием биосинтеза клеточной стенки (β -лактамы, включая пенициллины и цефалоспорины), неэффективны. Антибактериальная терапия основана на применении тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов.

В рекомендациях CDC 2015 года первой линией терапии микоплазменной инфекции являлись 7-дневный курс доксициклина или однократное применение азитромицина в дозе 1 г. Однако, как показали исследования, эффективность доксициклина при уретритах и цервицитах за последние годы снизилась до 31 %. Наблюдается рост резистентности *M. genitalium* и к азитромицину. Распространенность устойчивых штаммов к макролидам, коррелирующая с неэффективностью лечения, колеблется от 44 до 90 % в США, Канаде, Европе, Австралии. Наиболее высокую частоту излечения в настоящее время показывает моксифлоксацин, а резистентность к фторхинолонам развивается очень медленно.

Уже в Европейских рекомендациях по ИППП 2018 года первая линия терапии включала 5-дневный курс азитромицина (500 мг в 1-й день, затем 250 мг/сут 4 дня) или джозамицин 1,5 г/сут 10 дней, при резистентности к ним — моксифлоксацин 400 мг/сут 7–10 дней (вторая линия терапии), при неуспехе такого лечения — доксициклин 200 мг/сут 14 дней (третья линия терапии).

В одном из последних клинических исследований по поиску новых подходов к лечению урогенитальной микоплазменной инфекции изучались схемы последовательного применения доксициклина с азитромицином или моксифлоксацином (Durukan D, 2020). В исследовании принимали участие 383 пациента (302 мужчины и 81 женщина), которые получали доксициклин в течение 7 дней. Тем из них, у кого эрадикация не наступала, проводилась дальнейшая терапия: при чувствительности к макролидам — азитромицин 2,5 г (1 г 1-й день, затем 500 мг/сут 3 дня), при устойчивости — моксифлоксацин (400 мг/сут 7 дней); контрольный ПЦР-тест делался через 14–28 дней после приема антибактериальных препаратов. Микробное излечение после схемы «доксициклин + азитромицин» составило 95,4 %, после схемы «доксициклин + моксифлоксацин» — 92,0 %. Устойчивость *de novo*

Таблица 1. Рекомендуемые схемы CDC при инфекции *C. trachomatis*

2015 год		2021 год	
Первая линия		Первая линия	
Азитромицин 1 г перорально одной дозой или доксициклин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней		Доксициклин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней	
Альтернативные режимы		Альтернативные режимы	
Эритромицин 500 мг перорально 4 р/сут в течение 7 дней или эритромицина этилсульцинат 800 мг перорально 4 р/сут в течение 7 дней или левофлоксацин 500 мг перорально 1 р/сут в течение 7 дней или офлоксацин 300 мг перорально 1 р/сут в течение 7 дней		Азитромицин 1 г перорально одной дозой или левофлоксацин 500 мг перорально 1 р/сут в течение 7 дней	

Таблица 2. Рекомендуемые схемы при инфекции *M. genitalium* (CDC, 2021)

Рекомендуемые схемы, если доступно тестирование устойчивости к <i>M. genitalium</i>
При чувствительности к макролидам доксициклин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней, затем начальная доза азитромицина 1 г перорально и по 500 мг перорально 1 р/сут в течение 3 дней (курсовая доза 2,5 г)
При резистентности к макролидам доксициклин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней, затем моксифлоксацин 400 мг перорально 1 р/сут в течение 7 дней
Рекомендуемый режим, если тестирование устойчивости к <i>M. genitalium</i> недоступно
Если <i>M. genitalium</i> обнаружен с помощью ПЦР-теста доксициклин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней, затем моксифлоксацин 400 мг перорально 1 р/сут в течение 7 дней

Примечание. Уровень убедительности рекомендации: А — сильная рекомендация, В — условная, С — слабая.

к макролидам выявлялась лишь в 4,6 % случаев. Эти данные подтверждают более высокую эффективность при резистентности к макролидам комбинированной двухэтапной терапии с включением моксифлоксацина или высокой дозы азитромицина (2,5 г на курс) и служат доказательной базой для текущих руководств по лечению микоплазменной инфекции в США, Великобритании, Австралии и Европе.

Такая стратегия антимикробной терапии урогенитальной микоплазменной инфекции предложена в новых рекомендациях CDC (табл. 2). В связи с высокой контагиозностью *M. genitalium* курс антимикробной терапии может назначаться также половым партнерам пациентов, однако клиническая значимость реинфекции неизвестна.

Российские рекомендации по лечению урогенитальной микоплазменной инфекции (КР216, 2021) ориентированы на применение с уровнем убедительности рекомендации А моксифлоксацина (400 мг/сут курсом 7–10 дней) или, с уровнем убедительности рекомендации С, доксициклина (200 мг/сут 10 дней) или азитромицина (500 мг, затем по 250 мг/сут 4 суток); при осложненном течении длительность лечения может быть увеличена до 21 дня.

Урогенитальный трихомониаз

Урогенитальный трихомониаз — еще одна распространенная инфекция группы ИППП, вызываемая *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*). У мужчин может проявляться уретритом, эпидидимитом, простатитом. Вместе с тем у большинства инфицированных (70–85 %) симптомы минимальны или отсутствуют, а нелеченая инфекция может длиться годами, передаваясь половым партнерам.

Рекомендуемым диагностическим тестом является метод амплификации нуклеиновых кислот с помощью ПЦР, который выявляет в 3–5 раз больше *T. vaginalis*, чем микроскопические и культуральные методы.

Нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол) — единственный класс противомикробных препаратов, которые демонстрируют высокую эффективность против *T. vaginalis*. «Золотым стандартом» лечения трихомониаза долгое время считался метронидазол. Однако тинидазол обладает лучшими клинико-фармакологическими характеристиками: достигает высоких уровней в сыворотке и мочеполовом тракте, имеет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ 12,5 против 7,3 ч у метронидазола), меньшую частоту желудочно-кишечных побочных эффектов и более высокую эффективность.

Доказательная база по препаратам для лечения трихомониаза основана на исследованиях, проведенных у женщин. Так, в первом Кокрейновском метаанализе 44 РКИ (Fogna F, 2003) был выявлен более высокий риск клинического и микробиологического неуспеха при лечении трихомониаза метронидазолом в сравнении с тинидазолом. Метаанализ 6 РКИ (Howe K, 2017), в котором проводилось сравнение эффективности однократного приема и 7-дневного курса метронидазола выявил худшие результаты после однократной дозы 2 г/сут и более высокий риск микробиологического неуспеха, чем после курсового лечения ($OR = 1,87; p < 0,010$). В метаанализе 7 КИ (Ouyang Z, 2020) также подтвердилась более высокая частота неэффективности лечения трихомониаза метронидазолом однократной дозой в сравнении с курсовой терапией ($OR = 1,62; p = 0,002$), при этом переносимость однократной дозы была достоверно хуже по частоте побочных эффектов. Кроме того, при лечении женщин имеются дополнительные возможности интравагинального применения антимикробных препаратов.

РКИ по оценке эффективности лечения урогенитального трихомониаза у мужчин от-

Таблица 3. Рекомендуемые схемы CDC при инфекции *T. vaginalis*

2015 год	2021 год
Рекомендуемый режим	Рекомендуемый режим у женщин
Метронидазол 2 г перорально однократно или тинидазол 2 г перорально однократно	Метронидазол 500 мг внутрь 2 р/сут в течение 7 дней
	Рекомендуемый режим у мужчин
	Метронидазол 2 г перорально однократно
Альтернативный режим	Альтернативный режим у женщин и мужчин
Метронидазол 500 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней	Тинидазол 2 г перорально однократно

сутствуют, сравнительных исследований однократной дозы и 7-дневного курса метронидазола у пациентов мужского пола также не проводилось. Только в двух нерандомизированных исследованиях изучалась эффективность лечения инфекции *T. vaginalis* у мужчин. В наблюдательном исследовании у 325 мужчин с трихомонадным уретритом терапия метронидазолом 2 г/сут показала неуспех в 42,9 % случаев, тогда как 5-дневный курс этого препарата 400 мг 3 раза в сутки был эффективным в 100 %.

Второе исследование также продемонстрировало невысокую эффективность однократной дозы метронидазола у 210 мужчин (клиническая эффективность — 57,6 %, микробиологическая — 77,1 %). Хотя показатели излечения кажутся неоптимальными, не было сделано никаких выводов.

Таким образом, учитывая разный уровень доказательности эффективности лечения инфекции *T. vaginalis* у женщин и мужчин, в новых рекомендациях CDC (2021) предложены разные режимы терапии (табл. 3).

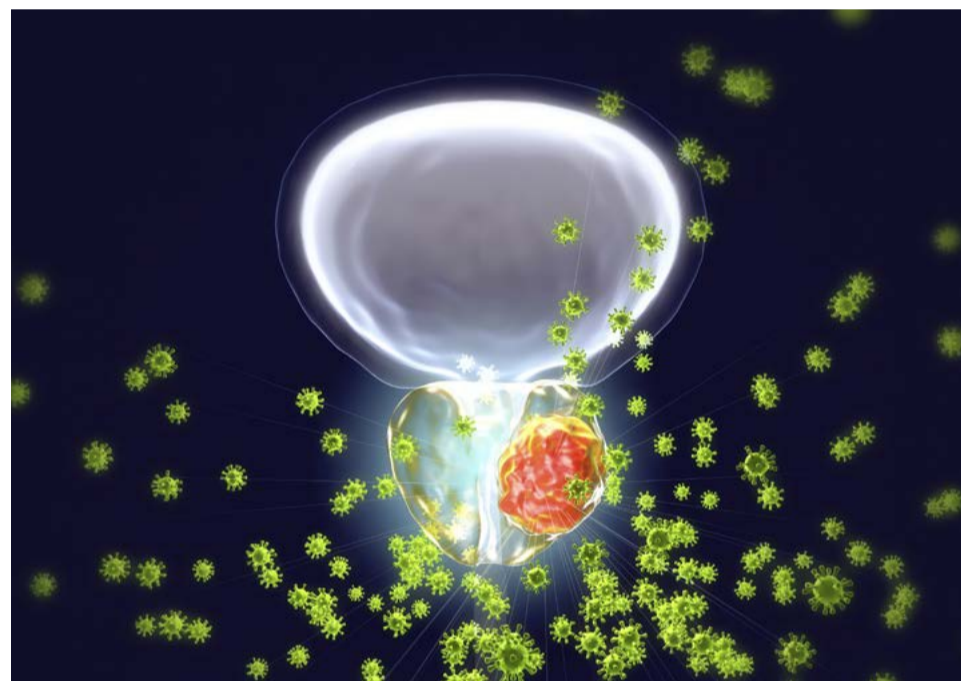
В российских рекомендациях «Урогенитальный трихомониаз» (КР241, 2021) с уровнем убедительности рекомендации А указан метронидазол 2 г одной дозой, или тинидазол 2 г одной дозой, или тинидазол 1 г/сут 5 дней, или орнидазол 1 г/сут 5 дней; с уровнем убедительности рекомендации С — метронидазол 1 г/сут 7 дней или орнидазол 1,5 г одной дозой.

Гонококковая урогенитальная инфекция

Гонококковая инфекция, или гонорея, вызываемая *N. gonorrhoeae*, является вторым наиболее часто регистрируемым бактериальным инфекционным заболеванием. Гонорейные уретры у мужчин вызывают ярко выраженные симптомы, которые заставляют быстро обращаться за лечением, но недоста-

точно быстро, чтобы предотвратить передачу половым партнерам.

Для обнаружения *N. gonorrhoeae* применяются культуральный метод (микроскопия с окрашиванием по Граму, бактериологический посев) и метод амплификации нуклеиновых кислот с помощью ПЦР (моча, мазок из уретры), причем только бактериологический по-



сев позволяет проводить оценку чувствительности к противомикробным препаратам.

Способность *N. gonorrhoeae* приобретать устойчивость к противомикробным препаратам влияет на рекомендации по лечению. В последнее время отмечается рост устойчивости гонококков к антибиотикам разных групп (пенициллин, тетрациклин, фторхинолоны). После появления в начале 2000-х годов устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам единственным классом препаратов, эффективных в отношении гонорей, остались цефалоспорины. По данным

метаанализа 13 РКИ (Bai Z.G, 2012), цефтриаксон в дозе 250 мг показал лучшие результаты излечения при неосложненной гонорее в сравнении с другими антибиотиками (цефотаксимом, цефиксимом, спектиномицином). Вместе с тем в предшествующем руководстве CDC (2015) для предупреждения пониженной чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону была предусмотрена двойная терапия гонококковой инфекции цефтриаксоном и азитромицином.

Однако беспокойство по поводу потенциального воздействия двойной антибактериальной терапии на комменсальные микроорганизмы, оказывающие благоприятное действие на иммунную систему, в сочетании с сохраняющимся низким уровнем резистентности к цефтриаксону и ее ростом к азитромицину привело к переоценке данной рекомендации. Так, несмотря на увеличение доли относительно устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae* с МПК 0,125–0,250 мкг/мл для цефтриаксона, применение повышенных доз препарата позволяет преодолевать резистентность и удерживать оптимальные уровни концентрации, превышающие МПК, в течение 20–24 ч. Уровень резистентности

штаммов *N. gonorrhoeae* с МПК $\geq 0,5$ мкг/мл для цефтриаксона считается критическим. В то же время отмечается значительный рост резистентности *N. gonorrhoeae* с МПК > 2 мкг/мл для азитромицина.

CDC 2021 года рекомендует однократную дозу цефтриаксона 500 мг внутримышечно для лечения неосложненной урогенитальной гонорей (табл. 4). Хотя клинические данные подтверждают высокую эффективность однократного введения 250 мг цефтриаксона (> 99 %) для чувствительных изолятов *N. gonorrhoeae* (МПК = 0,03 мкг/мл), доза 500 мг обеспечит примерно 50 ч превышения уровня МПК $> 0,03$ мкг/мл.

В случаях невозможности применения цефтриаксона из-за аллергии на цефалоспорины рекомендуется внутримышечное введение однократной дозы гентамицина 240 мг в комбинации с азитромицином в однократной дозе 2 г. В руководстве CDC дополнительно указано, что если не исключена сопутствующая хламидийная инфекция, рекомендуется сочетание с доксициклином (200 мг/сут 7 дней).

Согласно российским рекомендациям «Гонококковая инфекция» (КР218, 2021) для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без осложнений с целью эрадикации *N. gonorrhoeae* и клинического выздоровления назначаются с уровнем убедительности рекомендации С: цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно, или спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно; при осложненном течении (эпидидимит, орхит, простатит) лечение проводится курсом до 14 дней.

Список литературы находится в редакции

Таблица 4. Рекомендуемые схемы CDC при урогенитальной инфекции *N. gonorrhoeae*

2015 год	2021 год
Рекомендуемый режим	Рекомендуемый режим
Цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно + азитромицин 1 г перорально однократно	Цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно для лиц с массой тела до 150 кг Людям с массой тела выше 150 кг следует вводить 1 г цефтриаксона
	Если не исключена хламидийная инфекция: доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Альтернативный режим, если цефтриаксон недоступен	Альтернативный режим, если цефтриаксон недоступен
Цефиксим 400 мг перорально однократно + азитромицин 1 г перорально однократно	Гентамицин 240 мг внутримышечно однократно + азитромицин 2 г перорально однократно или цефиксим 800 мг перорально однократно

Комбинированная терапия метастатического рака предстательной железы

В рамках XXV Российского онкологического конгресса, прошедшего в Москве 9–11 ноября, состоялся сателлитный симпозиум, посвященный одному из наиболее актуальных вопросов онкологии — лечению метастатического рака предстательной железы. Спикеры обобщили имеющийся опыт, обсудили современные стандарты терапии и озвучили долгожданные итоговые результаты исследования ARCHES, впервые прозвучавшие на конгрессе ESMO 2021. Рассмотрение клинических примеров сделало общение еще более интересным и интерактивным.

Открывая сессию докладом сообщением «Эволюция антиандрогенов: ренессанс комбинированной гормональной терапии у больных метастатическим ГЧРПЖ», д.м.н. М.И. Волкова (ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России) напомнила, что в настоящее время в нашей стране наблюдается прирост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и каждый пятый впервые выявленный случай — это диссеминированная форма заболевания. Ключевую роль в прогрессировании РПЖ играет стимуляция андрогенного сигнала, поэтому основой лекарственного лечения остается кастрационная терапия, независимо от фазы заболевания. Однако медикаментозная кастрация не полностью блокирует поступление андрогенов в опухоль, а аденокарцинома предстательной железы (ПЖ) характеризуется гиперэкспрессией андрогенных рецепторов с пиком на этапе кастрационной резистентности, поэтому перспективным способом усиления андрогенной блокады является дополнительный блок андрогенного рецептора. Реализовать эту концепцию позволили нестероидные антиандрогены второго поколения, которые, помимо связывания андрогенного рецептора на поверхности

преимущества энзалутамида над антиандрогенами первого поколения по показателям общей выживаемости (ОВ) (80 % против 72 % выживших через 3 года наблюдения соответственно), времени до повышения уровня ПСА, клинического прогрессирования или смерти у пациентов с мГЧРПЖ.

ESMO 2021: результаты исследования ARCHES

Проф. Б.Я. Алексеев подробно рассказал об исследовании ARCHES, финальные результаты которого были представлены на конгрессе ESMO 2021. Это многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, направленное на изучение энзалутамида в комбинации с андроген-депривационной терапией (АДТ) у пациентов с мГЧРПЖ, длившееся с марта 2016 года по конец мая нынешнего. Исследование проходило на всех континентах, в нем принимали участие пациенты в том числе из России. Всего в ARCHES было включено 1150 мужчин с первичным или рецидивным мГЧРПЖ.

живаемости без радиологического прогрессирования (рВВП), вторичной — оценка ОВ. Средний возраст участников составлял 70 лет. Около 2/3 из них имели большой объем опухолевого поражения. Медиана ПСА находилась в диапазоне 5,10–5,40 нг/мл (с учетом применения АДТ до рандомизации).

Через 12 месяцев от начала лечения 84 % пациентов не имели радиологического прогрессии в группе энзалутамида и лишь 64 % — в группе плацебо. Добавление энзалутамида к АДТ у больных с мГЧРПЖ привело к достоверному снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 61 %. Подгрупповой анализ показал, что пациенты имели преимущество от применения энзалутамида независимо от объема опухоли и распространенности злокачественного процесса или предшествующего назначения доцетаксела. При малом объеме опухоли риск прогрессирования снижался на 75 %, при большом — на 57 %. Получение преимуществ также не зависело от группы риска, к которой относился пациент, по критериям LATITUDE. Спикер напомнил, что данные критерии определяют мГЧРПЖ высокого риска по наличию 2 критериев из 3: висцеральных метастазов, 3 и более

На конгрессе EAU в 2019 году были представлены данные об эффективности энзалутамида у пациентов с впервые выявленным мГЧРПЖ и после предшествующего лечения. Было показано снижение риска радиологического прогрессирования на 66 % у пациентов с первично выявленным опухолевым процессом и на 70 % — у получавших местное лечение в виде радикальной простатэктомии (РПЭ) и/или облучения зоны предстательной железы. Особенно выраженное преимущество было отмечено у тех, кто получал энзалутамид после РПЭ — риск прогрессирования снижался на 82 %.

Далее проф. Б.Я. Алексеев привел результаты исследования ARCHES по вторичным конечным точкам. Добавление энзалутамида к АДТ показало снижение риска симптомного скелетного осложнения на 48 %, развития кастрационной резистентности — на 72 %. Еще более выраженным оказалось преимущество комбинации энзалутамида с АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ, по времени выживаемости без биохимического прогрессирования: снижение риска на 91 % против 63 % соответственно.

Докладчик назвал прогностически важной оценкой глубины снижения ПСА: исследование SWOG показало, что при достижении неопределяемого уровня ПСА (менее 0,20 нг/мл) прогнозируемая медиана ОВ может составлять более 6 лет. При назначении энзалутамида 68 % пациентов имели неопределяемый уровень ПСА в ходе лечения по сравнению с 17 % в группе плацебо (увеличение частоты неопределяемого уровня ПСА составило 51 %).

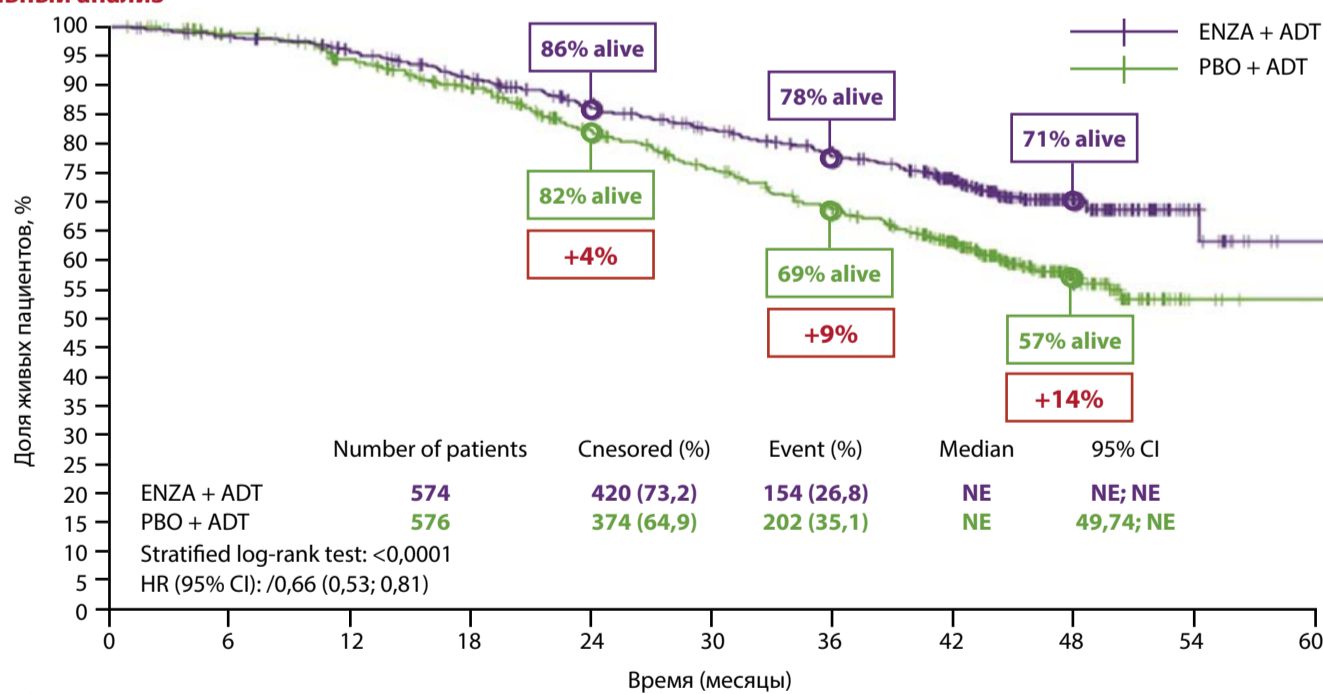
Переходя к обсуждению общей выживаемости, эксперт упомянул промежуточные «незрелые» данные исследования ARCHES, озвученные в 2019 году на симпозиуме ASCO GU. На тот момент длительность наблюдения за пациентами была еще недостаточной для окончательных выводов, но уже тогда было показано снижение риска смерти на 19 % в группе энзалутамида + АДТ.

На конгрессе ESMO 2021 были представлены финальные данные по общей выживаемости и времени до последующей противоопухолевой терапии. По состоянию на 28 мая 2021 года 397 (34,5 %) пациентов продолжали лечение, при этом медиана наблюдения составила 44,6 месяца. Средняя продолжительность лечения была 40,2 месяца для энзалутамида + АДТ и 13,8 месяца — для плацебо + АДТ, а также 23,9 месяца — для пациентов из группы плацебо, переведенных на терапию энзалутамидом (кроссовер).

Четырехлетняя ОВ составила 71 % среди пациентов в группе энзалутамида + АДТ и только 57 % — в группе плацебо + АДТ. Разница ОВ между группами в пользу энзалутамида + АДТ становилась все более очевидной по мере увеличения продолжительности лечения: через 2 года — 4 %, через 3 года — 9 %, через 4 года — 14 %. Комбинированная терапия энзалутамидом с АДТ достоверно увеличила ОВ больных мГЧРПЖ по сравнению с монотерапией АДТ, со снижением риска смерти на 34 %. Преимущество в отношении ОВ продемонстрировано во всех подгруппах независимо от объема опухоли и предшествующего лечения доцетакселом. Применение комбинации энзалу-

ESMO21: КСТАНДИ + АДТ УВЕЛИЧИВАЛ ОВ ПО СРАВНЕНИЮ С АДТ (ARCHES)

Финальный анализ



Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
ENZA + ADT	574	559	535	498	457	427	396	316	120	17	1
PBO + ADT	576	548	511	468	404	363	322	232	80	4	4

клеток, подавляют его транслокацию в ядро клетки, препятствуют связыванию с ДНК и нарушают транскрипцию соответствующего гена. Наиболее изученным препаратом данной группы с доказанной эффективностью при метастатическом гормоночувствительном РПЖ (мГЧРПЖ), неметастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (нмКРРПЖ) и метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ) является энзалутамид. Исследование ENZAMET показало

Участники были рандомизированы в 2 группы. Одна из них получала энзалутамид 160 мг в сутки + АДТ ($n = 574$), другая — плацебо + АДТ ($n = 576$). Все пациенты были стратифицированы по объему опухолевого поражения (большой или малый) и предшествующему применению доцетаксела (нет, либо 1–5, либо 6 курсов). Распространенность злокачественного процесса оценивалась по критериям CHAARTED. Первичной конечной точкой была оценка вы-

костных метастазов любой локализации и сумме баллов по шкале Глисона 8 и более. По данной классификации также преимущество от применения энзалутамида наблюдалось у пациентов как низкого, так и высокого риска (снижение риска прогрессии на 58 и 66 % соответственно). Снижение риска радиологического прогрессирования у ранее не получавших доцетаксел составило 64 %, у предварительно пролеченных доцетакселом — 47 %.

тамида и АДТ достоверно увеличивало время до следующей линии терапии с учетом кроссовера ($n = 184$): 42 % пациентов, исходно получавших плацебо + АДТ, в последующем был назначен энзалутамид.

Применение энзалутамида не отразилось на безопасности лечения: частота нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах.

Таким образом, в исследовании ARCHES клинические преимущества энзалутамида были доказаны для обширной популяции пациентов с мГЧРПЖ по всем показателям эффективности — общей выживаемости, радиологической и биохимической выживаемости без прогрессирования, времени до начала новой противоопухолевой терапии, до первого скелетного осложнения, до развития кастрационной резистентности и частоте объективного ответа. Резюмируя сказанное, проф. Б.Я. Алексеев еще раз подчеркнул, что результаты исследования ARCHES подтвердили: комбинация энзалутамида и АДТ на сегодняшний день является стандартом лечения большинства подгрупп пациентов с мГЧРПЖ, позволяющим продлевать жизнь даже не на месяцы, а на годы.

Реальная клиническая практика

О применении энзалутамида у пациентов с мГЧРПЖ в реальной клинической практике рассказал К.М. Ньюшко (МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России).

Клинический случай 1. У пациента 65 лет в январе 2016 года был диагностирован РПЖ cT3aNxM0. С учетом прогрессирования в апреле 2016 года была проведена радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией. По результатам гистологического исследования опухоль представляла собой ацинарную аденокарциному, 7 (3 + 4) баллов по шкале Глисона, в одном из 38 лимфатических узлов (ЛУ) был выявлен метастаз аналогичного

строения без выхода за пределы капсулы лимфоузла. В итоге стадия была изменена на РПЖ pT3bN1M0.

Ранее в исследованиях было показано, что пациенты с метастазами РПЖ не более чем в 2 регионарных ЛУ после хирургического лечения имеют очень хороший отдаленный прогноз и могут оставаться под наблюдением длительное время без необходимости немедленной адьювантной АДТ. На основании этих данных и действующих клинических рекомендаций пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение без проведения гормональной терапии.

явлены метастазы аденокарциномы без выхода за пределы капсулы ЛУ.

Через месяц после операции уровень ПСА составлял 0,02 нг/мл, безрецидивный период продлился 21 месяц. Однако при контрольном обследовании в апреле 2019 года снова было выявлено повышение уровня ПСА (0,50 нг/мл) с последующим его увеличением до 0,90 нг/мл в мае. По результатам ПЭТ-КТ подтверждено метастатическое поражение костей таза (3 метастаза) и поясничного отдела позвоночника (1 метастаз).

В связи с рецидивом метастатического гормоночувствительного РПЖ пациенту была рекомендована АДТ аналогом лютеинизирующего

Клинический случай 2. Пациент 69 лет, без предшествующих урологических жалоб, в феврале 2020 года обратился за медицинской помощью по поводу боли в спине. На МРТ было выявлено поражение позвонков поясничного отдела, предположительно, метастатического характера. Уровень ПСА составлял 264,00 нг/мл. По результатам биопсии ПЖ обнаружена ацинарная аденокарцинома, 8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона. По данным дообследования выявлены множественные метастазы в костях таза и позвоночнике, единичный очаг в легком. В марте 2020 года пациенту диагностирован РПЖ cT4NxM1b.

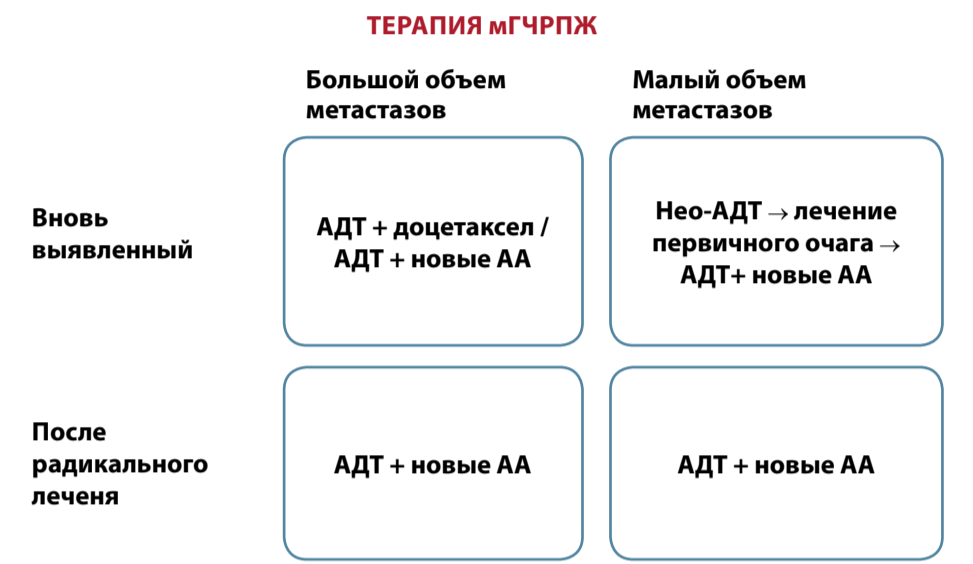
В связи с наличием первичного мГЧРПЖ с большим объемом опухолевого поражения больному было рекомендовано лечение аналогом ЛГРГ и энзалутамидом 160 мг в сутки. Первую дозу энзалутамида пациент получил в апреле 2020 года, а уже в мае, то есть через месяц, уровень ПСА составил 1,50 нг/мл. Болевой синдром в те же сроки редуцировался, а к настоящему моменту полностью купирован. Уровень ПСА на конец октября нынешнего года составил 0,30 нг/мл. Достигнута радиологическая стабилизация заболевания. В настоящее время пациент продолжает терапию по прежней схеме.

Приведенная клиническая практика соответствует существующим рекомендациям и данным метаанализов: предпочтительной опцией для увеличения ОВ при мГЧРПЖ является комбинация АДТ с энзалутамидом.

Тактика при развитии кастрационной резистентности

Член-корр. РАН В.Б. Матвеев («ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России) начал свой доклад «Гормональная терапия больных КРРПЖ по современным стандартам» с напоминания, что КРРПЖ — совсем иное заболевание, все пациенты с РПЖ

Продолжение на стр. 8 ▶



Безрецидивный период составил 13 месяцев, но в мае 2017 года был выявлен биохимический рецидив (рост уровня ПСА до 0,80 нг/мл). На ПЭТ-КТ обнаружен единичный ЛУ 1,5 × 1,2 см в проекции общей подвздошной артерии слева. Пациенту была проведена сальважная парааортальная лимфаденэктомия, и по результатам гистологического исследования в 3 из 22 ЛУ вы-

гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в сочетании с энзалутамидом. Первую дозу энзалутамида пациент получил в декабре 2019 года, и уже в марте 2020-го (через 3 месяца после начала лечения) уровень ПСА снизился до 0,10 нг/мл. В настоящее время пациент продолжает получать терапию энзалутамидом в сочетании с АДТ, уровень ПСА на 02.11.2021 составлял 0,01 нг/мл.

ТЕПЕРЬ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (мГЧРПЖ)¹

Кстанди
энзалутамид

КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов с 3 типами распространенного рака предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ (до или после химиотерапии)¹⁻⁶

У пациентов с мГЧРПЖ КСТАНДИ позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 61% и риск смерти на 34%^{2, 3}

У пациентов с нмКРРПЖ КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость, позволяет снизить риск метастазирования и смерти на 71%^{4, 5}

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ¹...

Нет причины ждать

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.



*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на октябрь 2021 г. мГЧРПЖ — метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru 2. Armstrong A.J., Szmulowitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Armstrong A.J., Iguchi T. Final overall survival analysis from ARCHES, LB425 ESMO congress, 2021; 4. Hussain M et al. N. Engl. J. Med. 2018; 378:2465-2474. 5. Sternberg C.N., et al. N. Engl. J. Med. 2020 Jun 4; 382 (23): 2197-2206. 6. Sternberg C.N. Future Oncol. 2019 May; 15 (13): 1437-1457.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Аstellas Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7 (495) 737-07-56

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ XTO_2021_0045_RU_NOV_2021_PostScriptum

astellas

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Комбинированная терапия метастатического рака предстательной железы

◀ Продолжение, начало на стр. 6

рано или поздно переходят в эту фазу. В свою очередь, популяцию пациентов с КРРПЖ можно разделить на три группы: больные с метастатическим КРРПЖ; пациенты с КРРПЖ, получающие первую линию терапии; пациенты, получающие вторую и последующие линии терапии.

Известно, что время удвоения ПСА (ВУПСА) менее 10 месяцев коррелирует с увеличением риска смерти от прогрессирования заболевания и появлением костных метастазов при мКРРПЖ. И назначение антиандрогенов второго поколения увеличивает общую выживаемость и выживаемость без метастазирования. Российские, европейские и американские рекомендации учитывают этот момент, предписывая назначение энзалутамида при мКРРПЖ с ВУПСА менее 10 месяцев с уровнем доказательности I.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2021 года, энзалутамид является одним из препаратов первой линии при мКРРПЖ до применения доцетаксела. Позиция основана на данных исследований, показавших достоверное увеличение ОВ по сравнению с плацебо (35,3 и 31,3 месяца соответственно) и снижение риска смерти на 23%. Причем преимущество по ОВ сохраняется в динамике при 5-летнем наблюдении. Важный аргумент в пользу энзалутамида — более благоприятный профиль безопасности и лучшая переносимость в сравнении, например, с абиратероном и доцетакселом. Энзалутамид показал одинаковую эффективность и хорошую переносимость у пациентов разного возраста, в том числе старше 75 лет, а также при наличии висцеральных метастазов и без них.

К.м.н. Н.В. Фадеева (ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины») проиллюстрировала современную тактику ведения пациентов с КРРПЖ на примерах из клинической практики.

Клинический случай 1. Пациент 44 лет на момент постановки диагноза (2016 год) предъявлял жалобы на боли в костях, в связи с чем было проведено обследование, которое выявило очаги в грудных позвонках. Было выдвинуто предположение, что очаги носят вторичный характер. Был заподозрен РПЖ, по результатам трансректального УЗИ обнаружено новообразование с признаками выхода за пределы капсулы ПЖ. Гистологическое исследование биоптата выявило аденокарциному ПЖ, индекс Глисона составил справа 7 (4 + 3), слева — 6 (3 + 3), уровень ПСА — 164,00 нг/мл. Пациенту был диагностирован первичный мГЧРПЖ Т3N0M1b.

С ноября 2016 по март 2018 года пациент получал гормонотерапию аналогами ЛГРГ и бисфосфонаты, 6 циклов доцетаксела, что позволило снизить уровень ПСА до 1,56 нг/мл. Однако в марте 2018 года было отмечено появление нового очага в проекции 9-го ребра слева, выявлены метастазы в кости таза, уровень ПСА с марта по апрель 2018 года увеличился с 8,50 до 19,83 нг/мл. Были рекомендованы хирургическая кастрация и возобновление приема доцетаксела. Но даже на этом фоне уровень ПСА продолжал динамически нарастать, достигнув 52,60 нг/мл, в связи с чем в январе 2019 года была рекомендована терапия энзалутамидом.

Назначение энзалутамида позволило снизить уровень ПСА, уменьшить болевой синдром и улучшить общее состояние пациента уже к маю 2019 года. Всего пациент получил 15 циклов терапии энзалутамида с хорошим эффектом, однако в мае 2020 года вновь зарегистрировано прогрессирование заболева-

ния с уровнем ПСА 48,51 нг/мл. Терапия третьей линии проводилась в рамках протокола клинического исследования (пембролизумаб + олапариб). Несмотря на лечение, в сентябре 2021 года было зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания, выявлены новые очаги в костях. В настоящий момент пациент продолжает получать аналоги ЛГРГ и бисфосфонаты.

Таким образом, энзалутамид продемонстрировал высокий уровень эффективности в качестве терапии второй линии у пациента с мКРРПЖ после ранее проведенной химиотерапии доцетакселом. Применение энзалутамида позволило стабилизировать злокачественный процесс, улучшить состояние больного для проведения дальнейшего противопухолевого лечения.

Клинический случай 2. У пациента 74 лет в августе 2010 года было выявлено увеличение уровня ПСА до 64,00 нг/мл. В сентябре с учетом результатов биопсии ПЖ диагностирован первичный мГЧРПЖ (аденокарцинома ПЖ) Т3N0M0. Индекс Глисона составил 7 (3 + 4). При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) поражения костей обнаружено не было. Следует отметить наличие у пациента сопутствующей патологии: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 0–I степени. В 1998 году пациенту было выполнено аортокоронарное шунтирование.

С учетом большого объема опухоли назначена максимальная андрогенная блокада (МАБ): гозерелин + бикалутамид. В феврале 2011 года удалось добиться снижения уровня ПСА до 0,67 нг/мл. Был проведен сплит-курс лучевой терапии на предстательную железу, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки. В дальнейшем пациент продолжал получать МАБ в течение 2 лет.

В начале 2016 года, когда пациент достиг возраста 80 лет, было зарегистрировано прогрессирование заболевания: нарастание уровня ПСА до 53,80 нг/мл, появление множественных скелетных метастазов. В апреле выполнена хирургическая кастрация, продолжена МАБ, терапия дополнена бисфосфонатами. В сентябре 2016 года уровень ПСА снизился до 8,67 нг/мл.

Однако в декабре 2017 года уровень ПСА увеличился до 75,70 нг/мл. В январе 2018 года в правой подвздошной кости был выявлен остеобластический очаг, в связи с чем в марте пациенту были назначены паллиативный курс лучевой терапии на правую подвздошную кость и доцетаксел (10 циклов). В июне 2018 года уровень ПСА снизился до 31,00 нг/мл, в сентябре — до 14,60 нг/мл, но в декабре резко увеличился до 514,00 нг/мл. Выполнено УЗИ ПЖ, которое выявило объемное образование 12 × 16 мм. ОФЭКТ выявила множественное поражение костей скелета с появлением новых очагов в боковом отрезке пятого ребра, правой лопатке, правой седалищной кости. Было принято решение о назначении энзалутамида.

Пациент получал энзалутамид с января 2019 по май 2020 года, что позволило снизить уровень ПСА до 210,00 нг/мл к январю 2020 года. Следует отметить хорошую переносимость препарата — токсические реакции не наблюдались. Дальнейшее прогрессирование заболевания отмечено через 15 месяцев терапии, в связи с чем была изменена схема лечения.

Этот клинический случай демонстрирует возможность назначения энзалутамида пациентам старшей возрастной группы с коморбидной патологией. Применение энзалутамида сопровождалось хорошей переносимостью с отсутствием токсических реакций на прием препарата.

Клинический случай 3. Пациент 58 лет, диагноз РПЖ был поставлен в 2012 году, верифицирован результатами гистологического исследования биоптата ПЖ (аденокарцинома, индекс Глисона 7 [3 + 4], T2N0M0). На момент постановки диагноза метастазирования в кости скелета не выявлено. Наблюдался большой объем остаточной мочи (более 120 мл), в связи с чем в апреле 2013 года пациенту была проведена лучевая терапия в традиционном объеме и назначено лечение аналогом ЛГРГ (гозерелин). С 2013 по 2019 год больной получал интермиттирующую терапию аналогом ЛГРГ.

На этом фоне к апрелю 2019 года удалось достичь уровня ПСА 5,60 нг/мл. Однако уже в мае он увеличился до 42,09 нг/мл, в связи с чем к терапии был добавлен антиандроген первого по-

коления. Это привело к краткосрочной биохимической ремиссии (в июне 2019 года ПСА составило 10,23 нг/мл). В декабре 2019 года в связи с прогрессированием (нарастание ПСА до 24,97 нг/мл) выполнена билатеральная орхиэктомия. Однако в марте 2020 года уровень ПСА вновь увеличился (до 62,55 нг/мл), ВУПСА составило 3,5 месяца. КТ органов малого таза, брюшной полости, ОФЭКТ, рентгенография органов грудной клетки не выявили признаков отдаленного метастазирования. Пациенту был поставлен диагноз мКРРПЖ, риск метастазирования оценен как высокий, в связи с чем был назначен энзалутамид.

Пациент получает препарат на протяжении 19 месяцев, уровень ПСА снизился до 5,20 нг/мл (октябрь 2021). Нежелательных явлений, токсических реакций не отмечено.

Этот кейс демонстрирует, что при мКРРПЖ с помощью энзалутамида удается установить контроль над заболеванием. Дополнительным преимуществом является хорошая переносимость препарата.

Клинический случай 4. Пациент 70 лет обратился с жалобами по поводу острой задержки мочи в мае 2020 года, в связи с чем возникла необходимость установки цистостомы. Уровень ПСА на тот момент был 70,00 нг/мл. По результатам проведенного в июне УЗИ объем ПЖ составлял 150 см³. Гистологическое исследование биоптата ПЖ показало наличие аденокарциномы, индекс Глисона составлял 8 (4 + 4). ОФЭКТ выявила множественные очаги в костях скелета, КТ органов грудной клетки показала наличие множественных очагов в легких с двух сторон. Пациенту был поставлен диагноз РПЖ Т3N1M1.

В июле 2020 году пациенту был назначен энзалутамид в комбинации с аналогом ЛГРГ и бисфосфонатами. К октябрю уровень ПСА снизился до минимального, составив 0,12 нг/мл. КТ органов грудной клетки показала отсутствие очаговой патологии. По данным ОФЭКТ, очаговые образования в костях скелета сохраняются, но не проявляют метаболической активности.

На текущий момент пациент продолжает прием энзалутамида. Срок приема препарата составляет 16 месяцев. Нежелательные явления от терапии, токсические реакции не зарегистрированы.

Данный клинический случай показывает, что терапия с включением в схему первой линии энзалутамида позволяет в сжатые сроки достичь ремиссии с сохранением высокого качества жизни благодаря благоприятному профилю безопасности лечения.

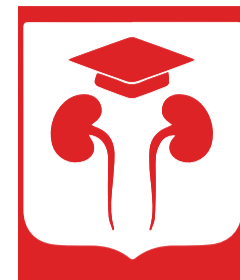
Екатерина Демьяновская

ВЫБОР МЕЖДУ ДОЦЕТАКСЕЛОМ И ГТ В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ мКРРПЖ



Примечание: ГТ — гормональная терапия, ХТ — химиотерапия, ФС — функциональный класс

Московская урологическая школа: подводим итоги



С 18 по 19 ноября этого года состоялась Московская урологическая школа, проводимая дважды в год уже более 6 лет подряд под руководством главного уролога Минздрава России Дмитрия Юрьевича ПУШКАРЯ. В этом году школа проходила в онлайн-формате, что позволило собрать на одной интернет-площадке более 1700 врачей со всех уголков нашей страны.

2

дня практического опыта
в прямом эфире

9

научных сессий

39

спикеров

1700+

участников

Российские и зарубежные лекторы представили обширную научную программу, включившую в себя вопросы клинической практики не только урологов и андрологов, но и врачей других специальностей — хирургов, онкологов, сексологов, кардиологов, врачей функциональной диагностики и т.д. Мероприятие аккредитовалось баллами НМО, что имеет важное значение.

Двухдневная программа состояла из девяти сессий, представляющих различные урологические направления, всего же было представлено 40 докладов.

В перерывах проходила онлайн-выставка, где участники мероприятия могли ознакомиться с ведущими отечественными и зарубежными фармацевтическими компаниями и их продукцией.

Первая сессия была посвящена теме «Мочевая инфекция и мужское здоровье». Вначале свои доклады по проблемам лечения мочевой инфекции представили Л.А. Синякова и М.Ю. Гвоздев. Далее под руководством М.Е. Чалого был проведен симпозиум по вопросам мужского здоровья.

Во второй сессии разбирались актуальные вопросы лечения симптомов нижних мочевых путей. Более пристальное внимание было обращено на проявления расстройств мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Модераторами сессии были П.И. Раснер и Л.Г. Спивак, а симпозиум по этой же теме возглавил Д.Ю. Пушкар.

Далее состоялись сессия и симпозиум по мочевой инфекции и регуляторным пептидам. Д.Ю. Пушкар и А.В. Зайцев являлись модераторами, а первый доклад представил профессор Tommaso Cai из Италии.

Тема мочекаменной болезни (МКБ) стала заключительной сессией первого дня. Было представлено четыре доклада, модератором

Дмитрий Юрьевич Пушкар



ностями диагностики и лечения преждевременной эякуляции, а также влиянии инфекционно-воспалительных заболеваний полового тракта на мужскую фертильность.

Оживленная дискуссия Д.Ю. Пушкар, Г.Р. Касяна и М.Ю. Гвоздева произошла в рамках симпозиума по оперативному лечению недержания мочи. Также профессорами были обсуждены новая синтетическая петля i-stop, ее преимущества и отличия от предыдущих.

В различных дискуссиях обсуждена роль COVID-19 в формировании, клинических проявлениях и возможных осложнениях урологических заболеваний.

Московская урологическая школа дала возможность узнать о новейших изменениях в урологии, позволила за короткое время получить передовую информацию от самых компетентных профессионалов в своей области. С каждым годом растет количество и участников, и докладчиков, расширяется география мероприятия. Это, безусловно, имеет огромное значение в постоянном образовании любого практикующего врача.

Людмила Вячеславовна ТИХОНОВА,
к.м.н., врач-уролог АО «Европейский
Медицинский Центр»

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONC to day

Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика

Доступна также десктопная версия

Реклама

«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»

Габай Полина Георгиевна
к.ю.н., адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов

«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видео-эфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают на сложные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ: каждую вторую среду месяца 18.00–19.00 по московскому времени Youtube-канал «Вместе против рака»

Реклама

Кривая обучения энуклеации предстательной железы — пройти, нельзя остановиться!

На протяжении последних 20 лет произошла революция в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Широкое внедрение лазерных технологий позволило урологам выполнять малоинвазивные операции вне зависимости от объема ПЖ и таких осложняющих факторов, как прием антикоагулянтов.



Кирилл Александрович ШИРАНОВ

Врач-уролог,
МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону

В 2016 году в рекомендациях Европейской ассоциации урологов появился термин «эндоскопическая энуклеация предстательной железы». К основным методам энуклеации относятся HoLEP (гольмиевым лазером), ViRoLEP (биполярным инструментом), а также различные виды операций с использованием тулиевого лазера, в том числе фиброволоконного (ThuLEP, ThuVER, в зависимости от соблюдения правильного слоя энуклеации). Согласно основным рекомендациям, в том числе Российского общества урологов, энуклеация предстательной железы (ПЖ) показана при объеме более 80 см³ и симптомах нарушенного мочеиспускания умеренной и тяжелой степени. Итак, мы имеем малоинвазивную операцию, которая не уступает по эффективности аденомэктомии, но дает преимущество по объему кровопотери, длительности катетеризации, госпитализации и срокам восстановления. Если не учитывать экономическую составляющую, которая будет отличаться для разных методик энуклеации, в наших руках практически идеальный вариант лечения. Тем не менее энуклеация ПЖ считается одной из наиболее сложных эндouroлогических операций и, как правило, выполняется только в экспертных центрах. С чем это связано?

Прежде всего, кто из урологов обучается энуклеации ПЖ? Как правило, это относительно молодые специалисты, которые уже освоили трансуретральную резекцию (ТУР) ПЖ, но не владеют открытой аденомэктомией, и им нужна современная методика для эндоскопического лечения пациентов с большим объемом ПЖ. С чего начинается процесс обучения? В идеале врач должен поехать в клинику, в которой выполняют по несколько энуклеаций в день, чтобы увидеть, постоять рядом, обсудить, войти в курс дела. На втором этапе приезжает ментор и показывает то же самое уже в родных для специалиста стенах. И дает попробовать свои силы на определенных этапах. Но что дальше?

Моя первая энуклеация — как ее закончить

Анализ литературы свидетельствует о довольно сложной кривой обучения энуклеации ПЖ. Чтобы освоить данную методику, потребуется от 8–16 (для тулиевого лазера) до 50 операций (для гольмиевого лазера), если учиться в отделении без наставника. Но ключевой вопрос заключается в следующем: как пройдут эти операции? Как первый раз самостоятельно выполнить энуклеацию,

не получив при этом грозных осложнений? Практически каждый эндouroлог осваивал ТУР ПЖ. Главным отличием в обучении между двумя операциями является возможность при ТУР остановиться практически на любом этапе. При резекции, как и при вапоризации, хирург работает от центра к периферии, постепенно расширяя зону операции. Конечно, для качественного гемостаза необходимо удалить всю аденоматозную ткань в пределах хирургической капсулы. Но если время ТУР превышает приемлемые пределы, можно постараться выполнить гемостаз, даже оставив аденоматозную ткань. Кроме того, при ТУР, как правило, используется трехдолевая техника, которая также дает возможность разбить операцию на этапы. Остается только отмыть фрагменты аденоматозной ткани из мочевого пузыря.

Что же происходит при обучении энуклеации предстательной железы? Даже при трехдолевой технике удаление средней доли таит множество опасностей. Перфорация капсулы и выход под мочевой пузырь, повреждение устьев мочеточников, сохранение



Энуклеация ПЖ считается одной из наиболее сложных эндouroлогических операций и, как правило, выполняется только в экспертных центрах

резидуальной ткани, которая вызывает эффект клапана, — плохо выполненная энуклеация средней доли может не позволить пациенту осуществлять адекватное мочеиспускание. Кроме того, именно правильная энуклеация средней доли является залогом правильного выделения боковых долей, поэтому

“ **Анализ литературы свидетельствует о довольно сложной кривой обучения энуклеации ПЖ. Чтобы освоить данную методику, потребуется от 8–16 (для тулиевого лазера) до 50 операций (для гольмиевого лазера), если учиться в отделении без наставника** ”

на нескольких тонких мостиках ткани, которые найти сложно. И хирургу приходится пошагово выполнять резекцию для полного удаления одной доли.

Кроме того, при резекции частично энуклеированной доли можно пересечь мостик слизистой близко к сфинктеру, поскольку при переходе на резектоскоп меняется пространственная ориентация. Возможность перехода на аденомэктомию зависит от навыков оператора и многих других факторов, технически не всегда это возможно, хотя на первых этапах следует обсуждать с пациентами риск конверсии.

Наконец, энуклеация выполнена тем или иным способом. В мочевом пузыре находится от одной до трех долей, и впереди самый ответственный этап — морцелляция. Самые грозные интраоперационные осложнения связаны именно с ней. Прежде всего это повреждение стенки мочевого пузыря с перфорацией. Если произошла внутрибрюшинная перфорация, впереди — конверсия. У ряда специалистов обучение энуклеации ПЖ заканчивается на этом этапе.

Трудная беседа с пациентом, риск тяжелых осложнений — легко ли справиться с этими проблемами врачу, уже освоившему ТУР ПЖ и давно уже не встречавшему таких серьезных проблем?

Операция позади, а проблемы?

Но самая главная сложность еще впереди, после удаления уретрального катетера. Как часто пациенты после ТУР ПЖ отмечают стрессовое недержание мочи? В опытных руках его частота не превышает 1–2 %, но следует учитывать, что далеко не всегда выполняется полноценная резекция апикальной зоны, поэтому показатели могут быть еще ниже. При энуклеации ПЖ ситуация выглядит совсем иным образом. До 30 % пациентов отмечают недержание мочи, которое может иметь тяжелую степень. Причем даже интраоперационная визуализация сокращенный сфинктера совсем не гарантирует удержания мочи.

Как правило, полностью оно восстанавливается через 3 месяца. Возможно, это связано с эпителизацией лоскута слизистой на «12 часах», или с увеличением силы сокращений поперечнополосатого сфинктера, или с уменьшением диаметра шейки мочевого пузыря. Следует отметить, что для открытой аденомэктомии пропорция пациентов со стрессовым недержением мочи после удаления катетера ниже, и к этому нужно быть готовым.

Таким образом, что ждет начинающего специалиста во время первых энуклеаций? Время операции — около 3 часов, и оно еще не скоро будет уменьшаться. Ревизия зоны операции по поводу кровотечения, резидуальной доли, вызывающей эффект клапана, повреждение мочевого пузыря при морцелляции. И недержание мочи, хоть оно и носит транзиторный характер.

Советы для начинающих специалистов



Как же пройти кривую обучения, не остановившись? Ниже представлены рекомендации, найденные в литературе.

1. Правильный настрой заведующего, анестезиолога, операционной бригады. Обучение будет занимать много времени — несколько месяцев как минимум. И операции будут идти намного дольше, чем открытая аденомэктомия в соседней операционной. Поэтому требуются понимание со стороны коллег и начальства и строгий временной порог. Например, час энуклеации, далее ТУР ПЖ. В литературе представлены два термина касательно кривой обучения энуклеации ПЖ: «трифакта» (время энуклеации и морцелляции менее 90 минут и отсутствие конверсии на ТУР ПЖ) и «пентафакта» (дополнительно отсутствие послеоперационных осложнений и стрессового недержания мочи через 3 месяца). Для HoLEP пентафакта достигается как минимум через 40 операций.

2. Отбор пациентов. Оптимальный вариант: объем ПЖ от 60 до 80 см³, без биопсии, простатита, острой задержки мочи в анамнезе и цистостомы. При таком объеме достаточно сформирован слой для энуклеации и можно закончить операцию, выполнив конверсию на ТУР ПЖ. Следует

исключать пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря, очень пожилых пациентов, у которых выше риск недержания мочи, ургентного и стрессового.

3. Поток пациентов. Интервал между операциями не должен быть большим, но и процесс обучения не должен изматывать.

4. Техника операции. Выделяют несколько базовых техник энуклеации — трехдолевую, двухдолевую, единым блоком, при каждой из которых можно проводить раннюю и позднюю мобилизацию слизистой на «12 часах» в зоне сфинктера. В настоящее время энуклеация en-bloc с ранней мобилизацией апикальной части считается наиболее простой для освоения. Однако следует помнить, что энуклеируя доли по отдельности, всегда можно остановиться после первой или второй доли, даже с конверсией на ТУР ПЖ. При энуклеации всей ПЖ, если потерян слой, придется выполнять резекцию всего объема аденоматозной ткани. Рассчитывайте время операции!

5. Гемостаз. Нет абсолютно ничего плохого в конверсии на монополярную ТУР ПЖ для осуществления гемостаза перед морцелляцией. На первых этапах не пожелайте 10–15 минут, поскольку, не имея опыта морцелляции, даже при небольшом кровотечении можно получить осложнения.

6. Морцелляция. Приток жидкости должен быть максимальным! Мочевой

пузырь — адекватно наполнен, а визуализация — хорошей. По бокам от ножей морцеллятора — просвет мочевого пузыря, ни в коем случае не стенка. Если невозможно достичь адекватной визуализации, отложите морцелляцию на второй этап — безопасность пациента превыше всего.

7. Выбор и установка уретрального катетера. После энуклеации большого объема ткани баллон может сместиться в ложе ПЖ. Существуют катетеры с баллонами до 100 мл. Как правило, их используют начинающие специалисты, постепенно переходя к стандартным катетерам. На первых этапах рекомендуется устанавливать катетер по струне, предпочтительно с жестким сердечником. Крайне неприятное осложнение — установка катетера под мочевой пузырь, со всеми вытекающими последствиями.

8. Сроки удаления уретрального катетера — 24–48 часов. Вначале уменьшить объем баллона до стандартных 30 мл, активизировать пациента. Наличие геморагической примеси — не показание для продления длительности катетеризации. Кроме того, активное применение гемостатических препаратов (транексамовой кислоты) может приводить к образованию сгустков и гемотампонаде. Иногда лучше выполнить ревизию, чем пытаться многократно отмывать сгустки и рисковать переливанием крови. Если нет активного кровотечения, катетер можно удалять. Следует помнить, что повторная катетеризация после энуклеации, особенно технически не-

идеальной, отличается от катетеризации после ТУР ПЖ. Ультразвуковой контроль в значительной степени позволяет снизить риск неправильной установки и раздутия баллона в просвете уретры.

9. Недержание мочи. Заверить пациентов в транзитном характере недержания, дать рекомендации по гимнастике, ограничительному режиму, исключить гиперактивность мочевого пузыря.

10. Главное преимущество эндourologии — это один из немногих разделов хирургии, которые можно освоить глазами. И действительно, арсенал мануальных навыков в эндоскопии весьма небольшой — движения эндоскопа и петли в трех проекциях. Для начинающего специалиста важно скрупулезно изучать видеозаписи операций. Умение распознать капсулу предстательной железы, найти правильный слой между капсулой и аденомой и неукоснительно следовать ему приходит с изучением опыта коллег. По возможности нужно записывать видео своих операций и пересматривать их, чтобы попытаться найти ошибки и не допускать их.

В заключение хотелось бы отметить, что хотя энуклеация ПЖ и является сложной операцией, ничего невозможного в ее освоении нет. Современный арсенал методик для обучения значительно облегчает процесс, главное — верить в свои силы и постоянно анализировать опыт, свой и коллег.

Список литературы находится в редакции

КЛАССИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ СНМП У МУЖЧИН¹

ОМНИК[®]



Омник[®] — референтный тамсулозин*



Омник[®] — лидер рынка препаратов для терапии ДГПЖ более 15 лет¹



Омник[®] — самый назначаемый урологами α-адреноблокатор согласно данным опроса в 21 городе России²



Долгосрочная эффективность и безопасность тамсулозина доказана и может быть альтернативой хирургическому вмешательству³



АО «Астеллас Фарма» 109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, д. 16, +7(495)737 07 56

* Референтный лекарственный препарат — это лекарственный препарат впервые зарегистрированный и разрешенный к применению (другое определение — оригинальный лекарственный препарат). Инструкция по медицинскому применению препарата Омник[®] (П N013915/01 от 21.05.2008) доступна на сайте gfs.gosminzdrav.ru
¹ Согласно данным базы ООО «АЙКьюВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», торговое наименование Омник[®] является лидером по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках среди лекарственных препаратов группы G04C2 «Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы альфа-адренергические антагонисты, простые» (классификация EphMRA) ежегодно с 2004 года по январь-июль 2021 года
² Препарат Омник[®] — самый назначаемый урологами альфа-адреноблокатор среди урологов. Согласно данным Аудита врачебных назначений RxTestTM по количеству назначений врачами урологами 21 города России (по итогам 2020 года в АТХ-группа G04CA Альфа-адреноблокаторы, с участием 780 врачей), по данным информационно-аналитической базы «Система исследования Рынка Фармаэксплорер», лицензионные права на которую принадлежат ООО «Проксима Рисерч».
³ Narayan et al. REVIEWS IN UROLOGY 2005 VOL. 7 SUPPL. 4 S42-48.

OMN_2021_0001_RU_Oct_2021_onpoint



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Новые возможности лечения пациентов с нмКРРПЖ

◀ Продолжение, начало на стр. 3

гены сегодня должны применяться исключительно для профилактики синдрома «вспышки» при начале терапии ГнРГ-агонистами.

Безопасность применения даролутамида

Молекула даролутамида, в отличие от энзалутамида и апалутамида, характеризуется более высокой гибкостью и полярностью, из-за чего в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер. С этим связан благоприятный профиль безопасности препарата, как подчеркнул д.м.н., проф. Б.Я. Алексеев.

Более подробно о профиле нежелательных явлений (НЯ) и межлекарственных взаимодействиях рассказал проф. Бертран Томбаль (Лёвенский католический университет, Бельгия). Соотношение между концентрацией препарата в головном мозге и его концентрацией в крови для даролутамида в 10 раз ниже, чем для других антиандрогенов. Докладчик сослался на исследование Williams *et al.*, в котором оценивался мозговой кровоток у здоровых добровольцев, получавших энзалутамид, даролутамид и плацебо. При приеме энзалутамида перфузия головного мозга снижалась на 5,2% по сравнению с плацебо, тогда как даролутамид не приводил к значимым изменениям перфузии. Любопытно, что полученные данные коррелируют с реальной частотой НЯ со стороны центральной нервной системы в исследовании ARAMIS.

Переносимость терапии лучше всего оценивается по частоте ее отмены из-за НЯ. В ARAMIS этот показатель практически не отличался между группами (8,9 против 8,7%). Сама по себе частота НЯ также не различалась, что касается в том числе серьезных НЯ и НЯ III–IV степени по номенклатуре СТСАЕ. Анализ с поправкой на экспозицию (количество НЯ на 100 человеко-лет) также не подтвердил накопительного эффекта даролутамида в плане увеличения частоты развития каких-либо НЯ.

Общая частота НЯ при приеме даролутамида в исследовании ARAMIS была значительно ниже, чем в SPARTAN (апалутамид) и PROSPER (энзалутамид), что особенно заметно при оценке частоты НЯ III–IV степени и серьезных НЯ при прямом сравнении. В SPARTAN и PROSPER из-за непереносимости лечение прекратили 15 и 17% пациентов соответственно, а в ARAMIS — только 8,9%. НЯ, в наибольшей степени влиявшие на качество жизни, были усталость, падения и переломы, когнитивные нарушения и артериальная гипертензия. Апалутамид нередко вызывал препарат-индуцированную лихеноидную сыпь, что для даролутамида было нехарактерно.

Пациенты с нмКРРПЖ, как правило, — пожилые и имеют коморбидный фон, требующий постоянного приема лекарственных средств. Препараты, влияющие на активность печеночных ферментов, способны изменять фармакокинетику антиандрогенов с потенциально значимыми клиническими последствиями. И наоборот, антиандрогены могут изменить метаболизм других препаратов, усугубляя течение сопутствующих заболеваний. Даролутамид характеризуется наиболее узким спектром взаимодействия с ферментами группы цитохрома P450, что существенно снижает риск ожидаемых межлекарственных взаимодействий. В исследовании ARAMIS был про-

веден дополнительный анализ частоты НЯ у пациентов, получавших сопутствующую терапию, и он подтвердил совместимость даролутамида с большинством препаратов без повышения риска развития межлекарственных взаимодействий.

Заключение

Даролутамид станет незаменимым инструментом в руках онкоурологов, сталкивающихся с проблемой лечения нмКРРПЖ, поскольку не уступает другим антиандрогенам в эффективности и характеризуется более благоприятным профилем безопасности за счет низкой степени проникновения через гематоэнцефалический барьер.

Риск межлекарственных взаимодействий при приеме даролутамида значительно ниже, чем у апалутамида и энзалутамида, что немаловажно для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. Результаты клинических исследований и мнения экспертов, высказанные на симпозиуме, позволят онкологам и урологам с высокой степенью информированности принимать клиническое решение при выборе препарата для пациентов с нмКРРПЖ.

Тарас Шатылко, к.м.н., врач УЗ-диагностики, онкоуролог



МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня», «Гастроэнтерология сегодня»
- Клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства
- Справочники для специалистов

— Удобный функционал: возможность чтения off-line

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

App Store Google play

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Клиническая задача

У пациента 19 лет в анамнезе были *spina bifida* и гидроцефалия. В период новорожденности ему выполнено ушивание дефекта и установлен вентрикуло-перитонеальный шунт; а 4 месяца назад проведена аугментация мочевого пузыря.

В настоящее время он обратился с жалобами на внезапное появление тошноты, рвоты и боли в нижних отделах живота. В моче, полученной при катетеризации, определяются 3–5 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении с умеренным количеством бактерий. Объем мочи при катетеризации составил 120 мл. Температура тела — 38,0 °С, артериальное давление — 123/75 мм рт. ст., пульс — 75 уд./мин. При физикальном исследовании обращает на себя внимание болезненность при пальпации во всех отделах живота.

Определите дальнейшую тактику.

Выберите вариант, который считаете правильным:

- 1) диагностическая цистоскопия;
- 2) КТ-цистография;
- 3) диагностическая лапаротомия;
- 4) антибиотики внутривенно;
- 5) УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

Правильный ответ с подробным обоснованием будет опубликован в следующем номере нашей газеты.

Ответ на клиническую задачу, опубликованную в УС №4/2021

При гистерэктомии происходит более 50% всех ятрогенных повреждений мочеточников. Развитие анурии в послеоперационном периоде всегда свидетельствует о полной обструкции мочеточников, пока не будет доказано отсутствие нарушения пассажа мочи. Две наиболее частые зоны, в которых обычно перевязывается мочеточник во время гистерэктомии, — на уровне широких связок, а также на уровне купола влагалища в зоне треугольника мочевого пузыря. В данном случае наиболее вероятной причиной является обструкция на уровне купола влагалища. Хотя после абдоминальных операций могут развиваться гиповолемический шок и низкий объем диуреза, анурия прежде всего указывает на обструкцию. Клиническая картина нетипична для острого канальцевого некроза. Перфорацию мочевого пузыря можно исключить при пробе Зельдовича (введении и эвакуации по уретральному катетеру жидкости в объеме 300 мл).

Урология сегодня № 5–6 (67) 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Директор: Леонид Маркович Наумов

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор: Николай Александрович Григорьев
Шеф-редактор: д.м.н., проф. Г.Г. Кривобородов
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Выпускающий редактор: О.Н. Кононова
Руководитель проекта: О.А. Строковская

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Кмн. Б.Ш. Камолов
Дмн., проф. А.З. Винаров
Дмн., проф. Н.А. Григорьев
Дмн. А.В. Говоров
Проф. Пьер Моно
Кмн. А.С. Маркова

Кмн. В.А. Рубанов
М.Ш. Булыгов
А.В. Ахлестина
В.Е. Бугасв
А.А. Киричек

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик:
Ю.В. Первисяпа
Корректор: А.С. Савельев

ПЕЧАТЬ
Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт».
Нижний Новгород, Окский съезд, 2, к. 1.
Заказ № 213356

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). 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.