

Мастер-класс  
Европейской  
урологической  
школы

3

Инфекция  
родом  
из тропиков

4

Болезнь  
Пейрони: разбор  
клинических  
случаев

6

Радий-223:  
в зоне доступа

8

## От редактора



**Николай  
Александрович  
ГРИГОРЬЕВ**

Д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой  
урологии Медицинской  
школы ЕМС

### Уважаемые коллеги!

Этот номер нашей газеты начинается с материала, посвященного литолитической терапии. И в этой связи я хотел бы заострить ваше внимание на проблеме консервативного лечения мочекаменной болезни. Мы прекрасно научились удалять камни из мочевых путей, но далеко не все пациенты после хирургического лечения находятся под контролем уролога с целью проведения консервативной терапии, направленной на профилактику рецидива камнеобразования. Почему так? Почему мы с удовольствием готовы оказывать оперативную помощь пациентам и совсем не любим заниматься вопросами метафилактики? Причины несколько. Одна из них, на мой взгляд, состоит в том, что мероприятия по метафилактике мочекаменной болезни — это очень непростое дело, требующее специальных знаний, и не все хирурги-урологи мотивированы на пополнение этих знаний и на сложную, кропотливую работу с пациентами в послеоперационном периоде. Нам проще объявить об отсутствии времени и отправить пациента искать того врача, у которого это время, нужные знания, а главное — желание, есть. Если при этом пациенту еще и не объяснили важность метафилактики, он, скорее всего, не попадет в руки нужного специалиста и вновь окажется в поле зрения уролога спустя какое-то время уже с рецидивом болезни.

У нас с вами сегодня очень много нерешенных вопросов: кто должен проводить метафи-

лактику, где территориально это делать, кто за это должен платить и т.д. Мне представляется, что идеальной могла бы быть схема работы, когда хирург-уролог передает пациента после операции в подразделение своей же больницы, специально занимающееся вопросами консервативной терапии и метафилактики.

Такая практика существует в очень небольшом числе учреждений. Но даже в отсутствии организованных подразделений по консервативному лечению мочекаменной болезни мы с вами морально не вправе не проводить такого лечения. Избитая фраза «удаление камня не означает избавления от мочекаменной болезни» наилучшим образом отражает суть рассматриваемого вопроса. Каждый из нас должен принять то, что если мы не занимаемся вопросами метафилактики мочекаменной болезни у пациента, которого успешно прооперировали и удалили камень из мочевых путей, то мы неправильно его лечим. Именно так я предлагаю рассматривать этот вопрос и, возможно, это станет для нас мотивацией к правильным действиям.

Согласно новым клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по лечению мочекаменной болезни необходимо исследовать химический состав удаленных конкрементов и проводить обследование для выявления возможных причин камнеобразования. Да, наши рекомендации пока содержат недостаточно конкретики в этом вопросе, но я уверен, что следующие редакции восполнят эти пробелы. Вопросы консервативной терапии подробно освещены в европейских клинических рекомендациях, так что можно уверенно брать их за основу.

В текущем номере газеты вы найдете, как всегда, интересные материалы из других областей нашей специальности.

Желаю вам интересного и плодотворного чтения!

## Экспертное мнение

### Время растворять камни

*Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, диагностируется в 32–40 % случаев обращений к урологу, занимая второе место по частоте выявления среди всех урологических заболеваний после инфекционно-воспалительных. При этом в последние годы наблюдается устойчивый прирост встречаемости камней из мочевой кислоты, связанный с увеличением распространенности метаболического синдрома, ожирения и изменением привычек питания.*

Поиски средств, которые были бы способны растворять камни в почках и мочевом пузыре и тем самым избавляли бы пациента от небезопасного хирургического вмешательства, велись урологами на протяжении многих лет. Первое описание растворения камня было опубликовано A. Crowell в 1924 году. С помощью примитивного ретроградного катетера пациенту с цистиновым камнем вводили щелочной антисептический раствор мербромидина. Сеансы проводились ежедневно, и на полное растворение ушло 10 месяцев. Параллельно пациент получал натрия бикарбонат для подщелачивания мочи. Позже, в 1938 году, J. Hellstrom использовал 1 %-ную фосфорную кислоту со смесью борной кислоты и перманганата кальция для подкисления мочи у пациента с инфекционным камнем.

Важной вехой развития восходящего литолиза фосфатных камней стала публикация H.I. Suby и F. Albright в 1943 году. Исследователи вводили раствор, содержащий цитрат и магний, через мочеточниковый катетер. Самым близким к реали-



**Кирилл  
Александрович  
ШИРАНОВ**

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

зации цели растворить камни оказался 10 %-ный гемиацетидин (ренацидин). На пике своей популярности его активно применяли для полного очищения почки от камней у пациентов с рецидивными струвитными камнями в качестве средства для эрадикации бактериальной инфекции. Однако с развитием эндоскопических технологий и описанием тяжелых осложнений ретроградного литолиза, связанных прежде всего с повышенным давлением в чашечно-лоханочной системе,

Продолжение на стр. 2 ▶

РООУ  
Российское общество онкоурологов

## МЕРОПРИЯТИЯ 2021

РОССИЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА  
ОНКОУРОЛОГОВ

3 СЕНТЯБРЯ 2021

Конференция Российского общества онкоурологов в Сибирском федеральном округе

30 СЕНТЯБРЯ –  
01 ОКТЯБРЯ 2021

XVI Международный  
Конгресс РООУ (г. Москва)

ФЕВРАЛЬ –  
ИЮНЬ 2021

Серия мероприятий Tumor Board

Tumor Board – уникальный проект объединения опыта и точек зрения специалистов со всего мира.

Каждый Tumor Board – это подробный разбор текущего клинического случая или сложного кейса в ретроспективе.

Приглашаем специалистов задуматься и разобраться с неординарными кейсами!

Присылайте свои случаи для разбора с ведущими экспертами – roou@roou.ru

## Время растворять камни

◀ Продолжение, начало на стр. 1

растворение инфекционных и фосфатных камней стало по большей части историческим фактом.

В настоящее время единственным показателем для литолитической терапии являются мочекаислые камни, но не камни из натрия или аммония урата. Камни из мочевой кислоты имеют плотность от 200 до 450 HU, однако для подтверждения состава рекомендуется выполнить рентгенофазовый анализ или иметь убедительные анамнестические данные. Недавно в журнале *European Urology Focus* была опубликована номограмма для прогнозирования состава камня из мочевой кислоты.

Основные типы камней мочевыводящих путей\*

Химический состав	Частота встречаемости, %
Кальция оксалат моногидрат	60–70
Кальция оксалат дигидрат	10–15
Мочевая кислота	10
Дигидрат мочевой кислоты	2–5
Урат аммония	0,5–1,0
Карбонат-апатит	5
Кальция гидрогенфосфат	1
Магния-аммония фосфат	5–10
Цистин	0,5

\*Российские клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь» (01.06.2020). Утверждены Минздравом России

**Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) 2021 года при рентгеннегативных камнях вначале необходимо проводить камнерастворяющую терапию**

Первое упоминание о литолитической терапии при мочекаислых камнях датируется 1959 годом, а в 1978-м описан чрескожный гемолитиз. В литературе можно найти публикации по применению таких веществ, как лактат, бензоат натрия и салицилат. Тем не менее в настоящее время для растворения мочекаислых камней используют, как правило, три группы препаратов: цитратные смеси или цитраты (5–12 г/сут в зависимости от pH мочи), аллопуринол (100–300 мг/сут) и натрия бикарбонат (4,5 г/сут).

### Принцип действия литолитической терапии

Литолитическая терапия основана на подщелачивании мочи с помощью цитратных смесей или бикарбоната натрия. При этом цитраты обладают более широким спектром действия. Оптимизация pH мочи позволяет повысить растворимость веществ, входящих в состав камней. Растворение происходит вследствие замещения водорода гидроксильных групп мочевой кислоты во 2-м и 6-м положениях пуринового ядра на щелочные металлы, поступающие из цитратов. Таким образом, цитратная смесь выступает в роли буферной системы, которая вследствие

гидролиза соли сильного основания (бикарбоната калия) и слабой лимонной кислоты определяет ощелачивающее действие препарата и образование енольной формы мочевой кислоты. Кроме того, цитрат ингибирует фосфатзависимую глутаминазу, угнетая аммонийгенез, что повышает выделение  $K^+$  и  $Na^+$  с мочой и приводит к смещению pH мочи в сторону алкалоза. Помимо подщелачивания мочи, другие эффекты цитратной терапии включают:

- повышение pH мочи до целевых показателей;
- снижение абсорбции  $Ca^{2+}$  за счет связывания его ионами цитрата;

- снижение экскреции  $Ca^{2+}$  за счет увеличения его канальцевой реабсорбции;
- ингибирование связывания кальция с оксалатом и фосфатом в моче;
- ингибирование спонтанной кристаллизации и агрегации оксалата кальция и мочевой кислоты.

Кристаллизация мочевой кислоты в большей степени зависит от pH мочи, чем от концентрации этой кислоты в моче. pH утренней мочи у больных с мочекаислыми камнями, как правило, находится в интервале 5,0–6,0, в подавляющем большинстве случаев — в диапазоне 5,0–5,5. При этом для ингибирования кристаллизации мочевой кислоты необходимо достигать pH от 6,2 до 6,8, а для получения литолитического эффекта — от 6,8 до 7,2. Наиболее выраженный литолитический эффект достигается при поддержании узкого диапазона 7,0–7,2. Поскольку при использовании цитрата натрия повышается риск развития гиперкальциемии и образования кальцийсодержащих камней, более предпочтительными считаются препараты с низким содержанием натриевой соли цитрата. Кроме того, при слишком сильном ощелачивании мочи (pH > 7,4) повышается риск развития кальцийфосфатных камней.

Следующим показанием к приему цитратных смесей являются крупные мочекаислые камни у пациентов, которым планируется ДУВЛ, с целью уменьшения плотности камня. В рандомизированном исследовании было показано, что на фоне литолитической терапии требуется меньшее количество импульсов для дезинтеграции камня, что, в свою очередь, повышает эффективность лечения и уменьшает травматизацию почки. В случае обструкции мочевыводящих путей камнем из мочевой кислоты также можно проводить литолитическую терапию в сочетании с дренированием мочевыводящих путей. Кроме того, по данным исследований, комбинация подщелачивающей терапии и тамсулозина обладает высо-

кой эффективностью при камнях дистального отдела мочеточника размером более 8 мм.

Ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол применяется при мочекаислых камнях у больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и моче в комбинации с цитратными смесями в максимальной дозе до 300 мг/сут. Его также можно назначить дополнительно при неэффективности подщелачивающей терапии (у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, хронической диареей и илеостомой) или при частых рецидивах мочекаислых камней, несмотря на нормализацию pH мочи. В таких случаях дозировка составляет 100 мг/сут.

К настоящему времени не опубликовано рандомизированных исследований по эффективности литолитической терапии, хотя ее используют в течение нескольких десятилетий. Уже в 1984 году J.S. Rodman и соавт. представили практические рекомендации:

- обильное питье (более 3 л в сутки);
- диета с низким содержанием пуринов, животного белка и поваренной соли;
- коррекция метаболического синдрома;
- отсутствие обструкции дистальнее камня;
- литолитическая терапия.

### Что важно учитывать при проведении лечения?

Эффективность литолитической терапии во многом зависит от тщательного контроля над уровнем pH мочи. Красугольным камнем лечения является приверженность терапии. В 2019 году опубликовано проспективное исследование, в котором показана очень высокая эффективность литолитической терапии (до 83 % в течение 6 месяцев). Одним из прогностических факторов полного растворения камня был уровень pH через 12 недель. Следует отметить, что в рамках данного исследования больным выдавались цитратные смеси в полном объеме, что могло в значительной степени повлиять на приверженность терапии и соблюдение питьевого режима. Необходимо объяснять пациентам, как определять pH мочи с помощью тест-полосок и корректировать дозу препарата с учетом уровня pH мочи, на который непосредственно влияет подщелачивающий препарат.

При камнях размером более 1–2 см длительность терапии может составлять от 4 до 6 месяцев. Уменьшение размеров камня через 3 месяца (а по данным ряда публикаций, через 1,5 месяца) рассматривается в качестве важного прогностического фактора эффективности. Хотя для оценки динамики гемолитиза рентгеннегативных камней традиционно используют УЗИ, учитывая ограничения данного метода, более предпочтительно выполнять КТ без контраста в низкодозовом режиме.

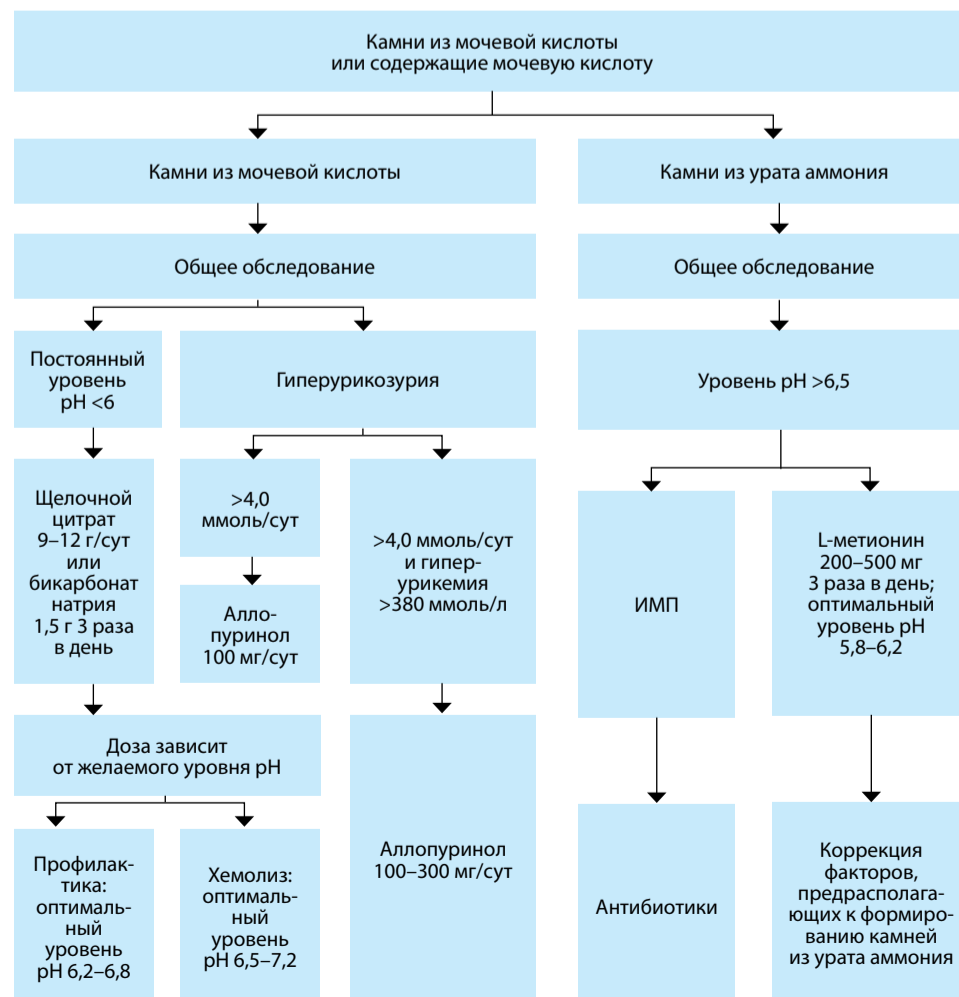
Еще одним камнем преткновения для литолитической терапии является соблазн урологов выполнить оперативное лечение, поскольку при мочекаислых камнях низкой плотности имеют высокую эффективность как ДУВЛ, так и эндоскопические методы. Без сомнения, современное малоинвазивное хирургическое вмешательство высокоэффективно и все больше привлекает врачей и пациентов. Однако, как говорил Николай Иванович Пирогов, «лучшая операция та, которую удалось не делать». Данный принцип как нельзя лучше подходит для литолитической терапии мочекаислых камней. Ниже представлен краткий алгоритм для ее проведения.

1. Вначале проводится измерение pH до еды 3 раза в день в строго определенное время суток без соблюдения диеты и питьевого режима.
2. Далее изучаются колебания pH мочи на фоне соблюдения диеты и питьевого режима.
3. Начало приема цитратных смесей в минимальной дозировке. В течение 3 дней измерений доза не должна меняться.
4. После этого при необходимости проводится корректировка дозы с небольшим шагом, чтобы избежать резких колебаний pH мочи.

Таким образом, литолитическая терапия играет важную роль при камнях из мочевой кислоты. Ее эффективность прежде всего зависит от информированности пациента и его готовности выполнять все предписания врача. Тщательный контроль и своевременная коррекция терапии позволяют добиться главного — избавить пациента от камня без хирургического воздействия.

*Список литературы находится в редакции*

### Алгоритм лечения пациентов с камнями из мочевой кислоты (разработан Европейской ассоциацией урологов [EAU])



# Мастер-класс по мышечно-инвазивному раку мочевого пузыря

Онкоурология — дисциплина, в которой очень много нерешенных вопросов. На их фоне особо выделяется проблема мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Европейская ассоциация урологов (EAU) в рамках организованной ею Европейской урологической школы (ESU) каждый год организует мастер-классы, где представляет самые современные данные по диагностике и лечению этого заболевания. В этом году мероприятие прошло 8–9 апреля в онлайн-формате под руководством научного комитета, в который вошли всемирно признанные эксперты: руководитель курса Fred Witjes (Нидерланды), председатель Европейского общества онкоурологов Morgan Rouprêt (Франция), председатель Европейской школы урологии Joan Palou (Испания) и Evangelos Liatsikos (Греция).



**Тарас Валерьевич ШАТЫЛКО**

К.м.н., врач УЗ-диагностики, онкоуролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

## Диагностика и визуализация

Место главного метода визуализации при МИРМП надежно удерживает мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ). Согласно данным, представленным в докладе Valeria Pianebianco (Италия), улучшить результаты применения мпМРТ при раке мочевого пузыря позволило внедрение трех подходов, направленных на стандартизацию и повышение диагностической ценности этого метода:

- система VI-RADS, позволяющая оценить глубину инвазии опухоли;
- система Node-RADS, призванная улучшить описание регионарных лимфоузлов;
- контрастирование ультрадисперсными суперпарамагнитными частицами оксида железа (USPIO), позволяющее выявлять признаки метастазирования опухоли даже в лимфатических узлах нормального размера.

Система описания результатов мпМРТ мочевого пузыря (VI-RADS) принципиально похожа на уже вошедшую в рутинную практику урологов PI-RADS, активно применяемую для диагностики рака простаты. Так же, как и в последней, результаты томографического исследования делятся на пять категорий начиная с первой, при которой вероятность инвазии в мышечный слой минимальна, и заканчивая пятой, при которой рост за пределы стенки мочевого пузыря очевиден.

К примеру, различие опытным радиологом тонкой грани между категориями VI-RADS 4 и VI-RADS 5 может уберечь пациента от агрессивной трансуретральной резекции, подсказав урологу, что здесь стоит ограничиться диагностической биопсией и сразу предлагать радикальную цистэктомию.

Позитронно-эмиссионная томография является не очень хорошим вариантом для определения метастазов в регионарных лимфоузлах, так как практически не выигрывает в чувствительности по сравнению с обычной более дешевой компьютерной томографией. Однако этот метод перспективен в плане выявления отдаленных метастазов.

Несмотря на то что на редкие гистологические варианты рака мочевого пузыря приходится до 20% случаев мышечно-инвазивных опухолей, Erik Veskimäe (Финляндия) в своей лекции подчеркнул, что доказательная база в отношении их лечения довольно слаба. Тем не менее существующие данные позволяют

рекомендовать при плоскоклеточном раке радикальную цистэктомию, а при аденокарциноме мочевого пузыря — радикальную цистэктомию с последующей лучевой терапией. При большинстве других редких гистологических вариантах, включая саркоматоидный и мелкоклеточный рак, показана неoadъювантная химиотерапия с цистэктомией. Адъювантная химиотерапия на данный момент не продемонстрировала эффективности при вариантной гистологии.

Georgios Gakis (Германия) в ходе своей видеодемонстрации напомнил, что даже первичная «диагностическая» трансуретральная резекция (ТУР) при благоприятном стечении обстоятельств может оказаться условно радикальной. Во всех подобных случаях необходима отсроченная повторная ТУР. Стоит рассматривать адъювантную БЦЖ-терапию и мультимодальную терапию, хотя возможна и таргетная терапия в рамках клинических исследований.

## Хирургия рака мочевого пузыря

Обсуждение хирургии при мышечно-инвазивном раке началось с принципов протоколов раннего восстановления (ERAS) в лекции Bas Wilhelmus Gerardus van Rhijn (Нидерланды). Применение принципов ERAS после цистэктомии довольно перспективно, но надо понимать, что они преимущественно экстраполированы из колоректальной хирургии и остаются недостаточно изученными и не стандартизованными в урологии.

Лимфодиссекция с разных сторон была рассмотрена в докладах Maria J. Ribal (Испания), Antoine G. van der Heijden (Нидерланды) и Joan Palou (Испания). Открытых вопросов относительно лимфодиссекции много, но неоспоримо то, что при мышечно-инвазивных опухолях мочевого пузыря она критически важна. Стандартным объемом считается лимфаденэктомия до перекреста мочеточников с магистральными сосудами. Польза от расширенной лимфодиссекции пока непонятна, но она, по-видимому, хотя бы не характеризуется повышенной частотой осложнений. Эксперты в ходе дискуссии сошлись в том, что оптимальные результаты лимфодиссекции достигаются в рамках открытых и робот-ассистированных операций. При классической лапароскопической хирургии она тоже выполнима, но, к сожалению, «угол атаки» инструментов при ней неизбежно ограничен, что может привести к техническим компромиссам.

Разные варианты цистэктомии продемонстрировали и обсудили Fred Witjes, Morgan Rouprêt и George Thalmann (Швейцария). Роботическая цистэктомию, по мнению Morgan Rouprêt, должна выполняться опытной и сплоченной командой, уже освоившей роботическую радикальную простатэктомию.

Рассматривались и щадящие варианты хирургического лечения МИРМП, в том числе

мультимодальная терапия, про которую более подробно говорил Bas Wilhelmus Gerardus van Rhijn. Была упомянута и парциальная цистэктомию, для которой, к сожалению, существует не так много показаний. К последним можно отнести рак в дивертикуле. Fred Witjes продемонстрировал методику простатасберегающей цистэктомии, характеризующуюся более высокой частотой сохранения потенции. Также при ней сохраняется эякуляторный рефлекс, но клинической значимости в этом мало, так как у прооперированных по этой методике мужчин семенная жидкость попадает в необладдер, что является своеобразной формой ретроградной эякуляции.

## Деривация мочи

Если удалось удалить мочевой пузырь и регионарные лимфатические узлы, радоваться рано, поскольку необходимо добиться, чтобы в послеоперационном периоде удов-

рокутанеостомии, которая многими считается порочной методикой. Главной положительной особенностью уретерокутанеостомии является отсутствие необходимости вскрытия просвета желудочно-кишечного тракта, что очень важно для истощенных пациентов с тяжелым соматическим статусом. При наличии единственной функционирующей почки выведение мочеточника на кожу мало в чем уступает той же самой операции Брикера.

Большую лекцию, посвященную осложнениям деривации мочи, прочитал Joan Palou. В частности, он обсудил с аудиторией тактику при лихорадке, мочевых затеках и нарушении герметичности кишечника. Особое внимание было уделено стенозу кишечно-мочеточниковых анастомозов. Факторами риска этого осложнения профессор назвал повреждение адвентиции мочеточника, ангуляцию и натяжение с развитием ишемии. Роль антирефлюксных методик в развитии стеноза

«Золотого стандарта» для отведения мочи после радикальной цистэктомии не существует. Метод должен быть выбран с учетом не только медицинских особенностей пациента, но и его дисциплинированности, места проживания, финансовой обеспеченности и других социальных факторов

летворительно работал и не снижал качество жизни пациента избранный механизм деривации мочи. «Золотого стандарта» для отведения мочи после радикальной цистэктомии по-прежнему нет. Метод должен быть выбран с учетом не только медицинских особенностей пациента, но и его уровня образования, дисциплинированности, места проживания, финансовой обеспеченности и других социальных факторов.

Наиболее универсальным видом деривации мочи остается уретероилеоконduit по Брикеру. Различные варианты формирования необладдера из подвздошной кишки были продемонстрированы George Thalmann и Marek Babjuk (Чехия). Ортотопический необладдер любой конфигурации (W-образный, S-образный и т.д.) приемлем при условии, что соблюдается принцип создания резервуара с низким давлением. Несколько членов научного комитета мастер-класса высказались против применения швеек при формировании резервуара, ссылаясь на риск камнеобразования и ранши. Уретеросигмостомию и гетеротопические континентные резервуары являются экзотическими опциями, которые, однако, допускаемы для отдельных пациентов после подробной беседы с обсуждением их плюсов и минусов. Любопытно, что европейские эксперты положительно высказались об урете-

неоднозначна. Эндоурологические вмешательства в виде баллонной дилатации или рассечения применимы при поражении правого мочеточника, небольшой протяженности стенозированного участка и поздних стенозах, которые возникли более чем через год с момента операции. Во всех остальных случаях говорят о сложном стенозе, требующем проведения большой реконструктивной операции. У пациентов с неблагоприятным прогнозом в плане продолжительности жизни целесообразна установка металлического стента.

## Заключение

Школы ESU были и остаются весьма успешным международным образовательным проектом. Об этом не в последнюю очередь говорит их большая популярность, сохраняющаяся даже после перевода в онлайн-формат и утраты фактора научного туризма. Наверное, регулярных мероприятий, где более емко обсуждались бы почти все аспекты диагностики и лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, не существует. А ведь помимо описанного выше, в рамках школы обсуждались химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, сексуальная дисфункция после цистэктомии, представленные участниками клинические случаи и выбранные ими научные публикации в формате Journal Club.

## Инфекция родом из тропиков

Давно признано, что ВИЧ-инфекция стала пандемией современности и ее распространению, принимая во внимание пути передачи, способствуют некоторые другие инфекции, передаваемые половым путем. В частности, донованоз (паховая гранулема) — хроническое прогрессирующее и вялотекущее инфекционное заболевание, поражающее кожу и слизистые оболочки половых и перигенитальных областей. Несмотря на то что провокаторами этой болезни являются бактерии, обитающие в жарком и влажном климате, вероятность встретиться с ней существует и в российской клинической практике по причине развития международного туризма.

Ранее считалось, что донованоз вызывают простейшие, однако после ряда научных исследований было установлено, что его возбудителем является грамотрицательная факультативная аэробная коккобацилла *Klebsiella granulomatis* (изначально она называлась *Calymmatobacterium granulomatis*). Несмотря на низкую патогенность возбудителя, в США ежегодно регистрируют около ста случаев заражений. Эндемичными же в отношении паховой гранулемы являются тропические и субтропические страны и территории, такие как Австралия, Аргентина, Бразилия, Французская Гвиана, Индия, Индонезия, страны Карибского бассейна, Папуа — Новая Гвинея и Южная Африка. Путь передачи преимущественно половой, но возможно интранатальное инфицирование новорожденного при условии наличия инфекции в родовых путях матери.



Рисунок 1. Язвенно-узловое поражение при донованозе в области крайней плоти



Рисунок 2. Обширные вегетации в области половых губ с изъязвлением



Рисунок 3. Язвенные поражения на половом члене и вегетации с изъязвлением на коже паховой области

Описаны случаи возникновения данного заболевания до начала половой жизни. До сих пор неясным остается длительность инкубационного периода: в одних исследованиях указаны периоды от 2 недель до месяца, в других — от 42 до 50 дней, а эксперименты на добровольцах демонстрировали начало клинических проявлений через 21 день.

Половые органы поражаются в 90 % случаев, паховая область — в 10 %; экстрагенитальное поражение наблюдается в 6 % случаев, причем последнее описано как у гомосексуалистов, так и гетеросексуалов. У мужчин чаще всего поражаются крайняя плоть и область заднего прохода, у женщин — область малых половых губ, влагалища, иногда встречаются поражения шейки матки и верхних отделов половых путей, которые могут имитировать карциномы соответствующих локализаций (рис. 1–3).

На начальной стадии донованоза папулезное поражение или подкожный узелок превращается в изъязвление на эритематозной блестящей, рыхлой поверхности, размеры которой медленно увеличиваются. В целом поражения безболезненны, лимфаденопатия в паховой области чаще отсутствует. Результатом длительного течения заболевания может быть развитие слоновости, что является следствием местного поражения лимфатической системы. Со временем язвы заживают с выраженными явлениями фиброза, вызывающего облитерацию лимфатических путей. Данный исход в основном наблюдается в области женских половых органов и редко у пациентов мужского пола.

Стоит отметить, что очаги донованоза, в отличие от длительно существующих язвенных дефектов другой локализации и этиологии, подвергаются злокачественной трансформации в исключительных случаях, хотя имеются сообщения о развитии плоскоклеточного рака вульвы.

Редкими осложнениями донованоза являются сращение мошонки и полового члена, его самоампутация, стеноз уретрального, влагалищного и анального отверстий. В единичных случаях, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, может происходить гематогенное распространение с поражением печени, селезенки и костей.

### Донованоз и ВИЧ-инфекция: что общего?

Наличие язв на половых органах повышает риск передачи ВИЧ после незащищенного сексуального контакта с человеком, инфицированным ретровирусом, в 4,7 раза. При паховой гранулема области изъязвления кровоточат даже от незначительного механического воздействия, что обеспечивает контакт ВИЧ-инфекции с кровью. В регионах, где донованоз является эндемическим заболеванием, распространенность ВИЧ и темпы ее прироста значительно выше. В настоящее время обязательным является обследование на ВИЧ-инфекцию в случае подтвержденного донованоза.

Коинфекция донованоза с ВИЧ обычно требует более длительного лечения, поскольку язвы у таких пациентов довольно долго не за-

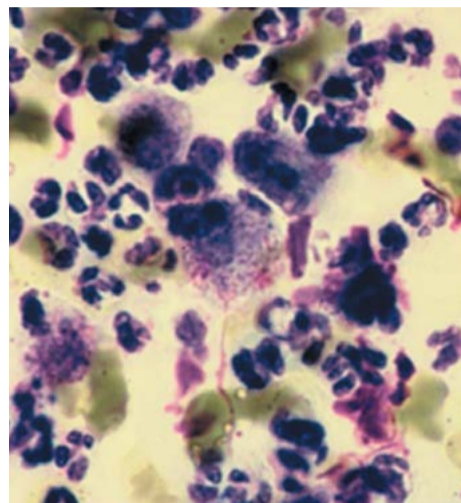


Рисунок 4. Гистиоциты с тельцами Донована. Окрашивание по Гимзе

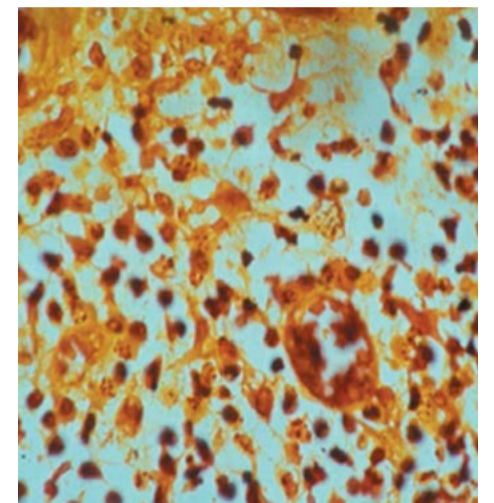


Рисунок 5. Наличие тел Донована. Окрашивание по Вартину–Старри

живают. У пациентов со СПИДом из-за тяжелой иммунологической депрессии паховая гранулема может развиваться с атипичными клиническими проявлениями — возникновением новых очагов поражения или расширением уже существующих, а также сохранением бактериологической позитивности, несмотря на адекватное лечение.

### Особенности диагностики

Для окончательной диагностики донованоза необходимо провести цитологическое и гистологическое исследования материала из патологических очагов. Дифференциальный диагноз донованозных поражений следует проводить с первичным сифилисом, плоской кондиломой, фagedеническим шанкромом, хроническими герпетическими язвами, гигантской остроконечной кондиломой, венерической лимфогранулемой и плоскоклеточным раком. В списке исключения должны быть учтены заболевания, которые могут проявляться язвенно-гранулематозными поражениями, такие как туберкулез кожи, паракокцидиомикоз и гангренозная пиодермия.

Для цитологического исследования забирают материал с участков активной грануляции, на которых нет признаков вторичной инфекции. Мазки желательно собирать с части

фрагмента, забранного для гистологического исследования, который следует прижать к предметному стеклу и затем окрасить по Гимзе, Лейшману или Райту (рис. 4).

При гистологическом исследовании в эпидермисе обычно выявляется акантоз псевдоэпителиоматозного характера. В дерме наблюдается интенсивный воспалительный инфильтрат, состоящий в основном из лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, небольших нейтрофильных абсцессов в эпидермисе и локальных скоплений нейтрофилов в верхней части дермы. Гистиоциты увеличены в размерах, цитоплазма их вакуоляризирована, в маргинальных случаях они имеют кистозный вид, внутри них можно обнаружить тельца включения, которые легко идентифицируются при окрашивании по Гимзе (рис. 5).

### К вопросу о лечении

В настоящее время рекомендованной терапией первой линии является азитромицин (2 таблетки по 500 мг в день) в течение 3 недель или до полного заживления поражений. Можно использовать и доксициклин (100 мг каждые 12 часов) в течение как минимум 21 дня или до полного заживления язв. Также эффективен ципрофлоксацин (750 мг каждые 12 часов) в течение 21 дня или до полного заживления. Если в первые дни лечения ответа в очаге поражения нет, рекомендуется добавить внутривенный аминогликозид, например гентамицин (1 мг/кг в день, 3 раза в день) в течение как минимум 21 дня.

Независимо от выбранной терапевтической схемы, продолжительность лечения должна зависеть от темпов заживления очагов поражения. Если рубцевание не происходит в течение 6 недель, необходимо провести биопсию поражения, чтобы исключить возможность злокачественной трансформации с развитием плоскоклеточной карциномы. После лечения и полного заживления очагов пациент должен находиться под наблюдением не менее года с явкой каждые 2–3 месяца.

Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева

Иллюстрации позаимствованы из источника: Belda Junior W. Donovanosis. An Bras Dermatol. 2020; Nov-Dec; 95 (6): 675–683. DOI: 10.1016/j.abd.2020.07.002.

Очаги донованоза, в отличие от длительно существующих язвенных дефектов другой локализации и этиологии, подвергаются злокачественной трансформации в исключительных случаях, хотя имеются сообщения о развитии плоскоклеточного рака вульвы

# Мужской гипогонадизм: от диагностики до лечения

Известно, что развивающийся с возрастом у мужчин гипогонадизм приводит не только к эректильной дисфункции и простатиту. От недостатка тестостерона страдают практически все системы и органы. Главный редактор газеты «Урология сегодня» профессор Николай Александрович Григорьев рассказал, какими возможностями диагностики и коррекции этого состояния располагает современная медицина и, в частности, клиника Европейского медицинского центра (ЕМС), в которой он ведет прием.

— Николай Александрович, в последние десятилетия в мире достигнуто значимое улучшение качества диагностической и лечебной помощи урологическим пациентам. Каковы новейшие возможности клиники ЕМС в этом направлении?

— Клиники Европейского медицинского центра следуют принципам холистической медицины, провозглашенным еще в XVIII веке знаменитым русским врачом профессором Михаилом Яковлевичем Мудровым, который утверждал, что надо лечить больного, а не болезнь. Программа нашего центра «Здоровье на 360°» направлена именно на это. «Здоровье на 360°» — это целостный и персонализированный подход. С момента первого обращения в клинику за каждым пациентом закрепляется личный врач и разрабатывается персональный план здоровья. Далее личный врач координирует усилия всех специалистов, вовлеченных в диагностический и лечебный процесс. В результате достигается максимальное качество помощи пациенту, экономится его время и снижается уровень стресса. К этому следует добавить, что мы используем самые современные и точные диагностические методики, зачастую недоступные в других лечебных учреждениях. Яркий пример — диагностика гипогонадизма методом тандемной масс-спектрометрии. Этот метод признан «золотым стандартом» лабораторного определения уровня тестостерона, однако в России он пока широко не применяется.

— В рекомендациях Европейской ассоциации урологов большой раздел посвящен мужскому гипогонадизму. Чем это вызвано?

— Мужской гипогонадизм негативно влияет на функции всех органов и систем, отягощает течение любого урологического заболевания и снижает эффективность лечения. Без восстановления физиологического уровня тестостерона невозможно эффективное лечение эректильной дисфункции, хронического длительно текущего рецидивирующего бактериального простатита, симптомов нижних мочевых путей. Это особенно актуально для мужчин с сопутствующими соматическими заболеваниями, входящих в группу риска развития осложнений. Вот почему Европейская ассоциация урологов призывает проводить скрининг на возрастной гипогонадизм всех мужчин, имеющих симптомы дефицита тестостерона, и при снижении уровня этого гормона ниже 12,1 нмоль/л и отсутствии противопоказаний рассматривать необходимость тестостерон-заместительной терапии.

— Среди урологов амбулаторного звена бытует мнение, что гипогонадизм у мужчин — это проблема, которой должны заниматься эндокринологи. К урологам имеют отношение только сексуальные нарушения, возникающие на фоне данного заболевания. Так ли это?

— Это опасное заблуждение. Урологи ежедневно сталкиваются на приеме с гипогонадными пациентами, поскольку распространенность этого заболевания при урологической патологии очень высока и значительно превышает его частоту в общей популяции мужчин. Например, эректильная дисфункция у 36 % пациентов развивается на фоне дефицита андрогенов, при хроническом длительно текущем рецидивирующем бактериальном простатите дефицит тестостерона выявляется у 58,9 % мужчин, аденома простаты сопровождается возрастным гипогонадизмом у 53,6 % пациентов.

Конечно, гипогонадизм часто сочетается с эндокринной патологией. В этих случаях его распространенность еще выше: если эректильная дисфункция развивается у мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, то вероятность гипогонадизма повышается до 70 %. Выявлять гипогонадизм и ставить вопрос о тестостерон-заместительной терапии должен тот специалист, к которому обратился пациент. Если причина обращения — урологическая патология, то диагностику гипогонадизма должен проводить уролог. При сочетании урологической патологии с сахарным диабетом и (или) метаболическим синдромом лечением должны заниматься и уролог, и эндокринолог. В Европейском медицинском центре как раз и реализуется комплексный подход в лечении пациентов через упомянутую выше программу «Здоровье на 360°».

— Каково отношение к проблеме мужского гипогонадизма в урологической клинике ЕМС? Как организован скрининг дефицита тестостерона? Какие инновационные методики диагностики и лечения используются?

— В урологической клинике ЕМС к мужскому гипогонадизму относятся как к состоянию, негативно влияющему как на исходы любой урологической патологии, так и на эффективность лечения.

Поэтому определение уровня общего тестостерона включено в стандартные программы обследования мужчин с эректильной дисфункцией, хроническим длительно текущим рецидивирующим бактериальным простатитом, аденомой простаты, сахарным диабетом, ожирением. Даже программа профилактического обследования мужчин старше 40 лет включает определение общего тестостерона.

Еще раз хочу подчеркнуть, что лабораторная диагностика гипогонадизма в ЕМС проводится самым точным методом — тандемной масс-спектрометрией. Эта методика сегодня недоступна в большинстве медицинских учреждений. Как правило, лаборатории используют метод иммуноферментного анализа, дающего в случае низких концентраций тестостерона до 40 % ошибок. ЕМС, применяющий метод тандемной масс-спектрометрии, по праву можно называть центром экспертной диагностики гипогонадизма.

— Пациенты с возрастным гипогонадизмом входят в группу риска развития разнообразных соматических осложнений. А какие риски для этой категории больных несет тестостерон-заместительная терапия, и можно ли их снизить?

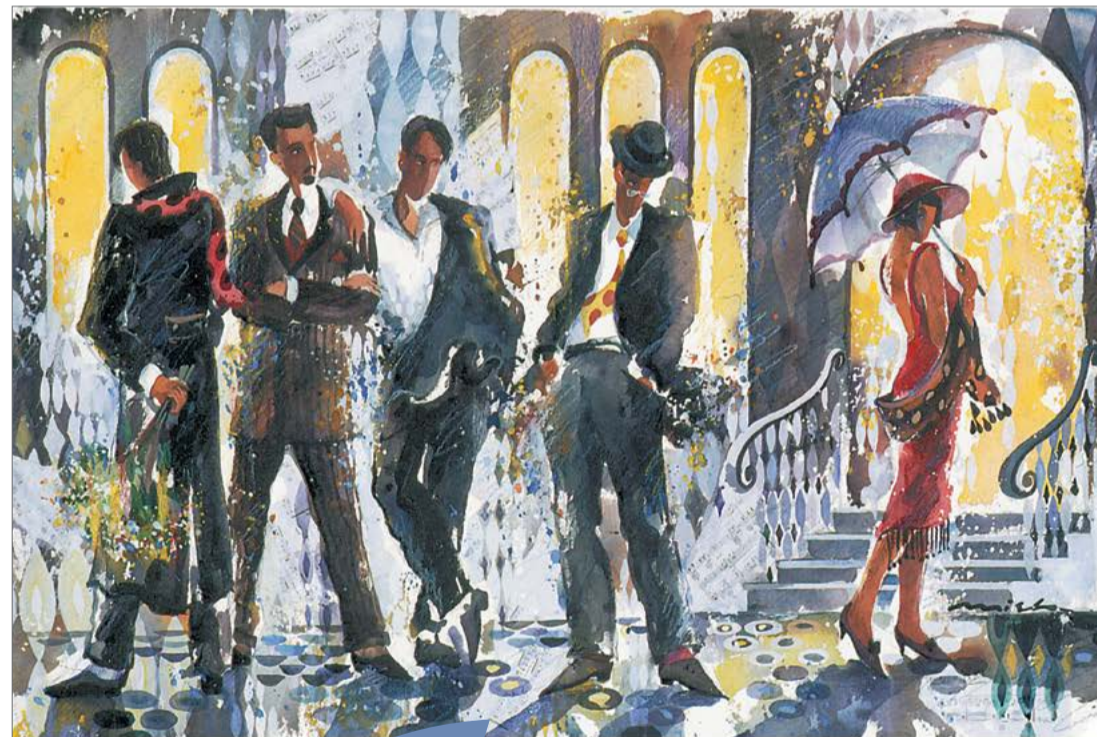
— Не секрет, что многие врачи и пациенты все еще пребывают в плену мифов об опасности тестостерон-заместительной терапии для простаты и сердечно-сосудистой системы. Это серьезное препятствие для восстановления физиологического уровня тестостерона, которое было развенчано многочисленными исследованиями. Необходимо разъяснять пациентам истинное положение дел, а также использовать наиболее безопасные формы такой терапии.

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по гипогонадизму 2021 года призывают в начале лечения использовать гель, содержащий тестостерон, а не длительно действующие препараты, чтобы можно было

изменить или отменить терапию в случае возникновения побочных эффектов. Такое же мнение высказывается и в клинических рекомендациях Минздрава России «Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин с сахарным диабетом»: «На начальном этапе лечения рекомендуется отдать предпочтение препаратам короткого действия над препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска».

Поскольку пациенты с возрастным гипогонадизмом или гипогонадизмом на фоне сахарного диабета или ожирения входят в группу риска развития любых осложнений, лучшим выбором для них является гелевая форма тестостерона, обеспечивающая оптимальный профиль эффективности и безопасности как в начале лечения, так и при длительной терапии.

Беседовала Татьяна Исакова



## Андрогель®

тестостерон 50 мг

### Контролируемая терапия дефицита тестостерона

- Физиологические значения концентрации тестостерона без пиков
- Суточные колебания соответствуют циркадным ритмам эндогенного тестостерона

Рекомендации Европейской Ассоциации урологов по гипогонадизму призывают:

**Используйте гель тестостерона, а не длительно действующие препараты-депо при инициации терапии, так как в этом случае лечение может быть скорректировано или прекращено при необходимости!**

1. Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов по гипогонадизму 2021  
<https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#3>  
 ООО «Безен Хелскеа РУС», Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.  
 Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.безен.рф](http://www.безен.рф)

**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

# Диалоги в ординаторской: болезнь Пейрони

*Характерными признаками болезни Пейрони являются искривление пениса и боль при эрекции, вызванные образованием фиброзных бляшек в его белочной оболочке. Лечению таких пациентов был посвящен виртуальный круглый стол, в котором приняли участие специалисты сети клиник «Медси» Геннадий Владимирович Ширин, Екатерина Викторовна Цыкина, Ксения Андреевна Черноскутова, Намик Сабирович Газыев и модератор Юрий Васильевич Кастрикин. Были рассмотрены два клинических случая.*

## Клинический случай № 1

Начал диалог Г.В. Ширин с представления клинического случая, который он наблюдал в своей практике.

В клинику обратился пациент 32 лет с жалобами на искривление полового члена, возникающее при достижении эрекции и сопровождающееся постоянными тупыми болями с достаточно четкой локализацией. Данное искривление создавало как механическое, так и психологическое препятствие для осуществления полового акта. Сопутствующей жалобой было снижение качества эрекции, которое пациент отмечал в течение последних 3 месяцев. При сборе анамнеза выяснилось, что около 7 лет назад у пациента во время полового акта возникли интенсивные боли в половом члене, а впоследствии появилась подкожная гематома. Боли самостоятельно купировались через день, гематома разрешилась через 5 дней. Пациент утверждал, что живет половой жизнью с 19 лет и до этого эпизода никогда не отмечал проблем с эрекцией. Травмы, операции, урологические заболевания отрицает.

Уже исходя из имеющихся данных Г.В. Ширин поставил предварительный диагноз: основной — болезнь Пейрони, сопутствующий — психогенная эректильная дисфункция. По результатам физикального осмотра, наружные половые органы развиты правильно, визуально не изменены. Наружное отверстие уретры не гиперемировано, выделений нет. Кожа мошонки также не гиперемирована, складчатость сохранена. Оба яичка находятся в мошонке. При пальпации по вентральной поверхности полового члена определяется плотное образование до 5 мм в диаметре, слегка болезненное при надавливании. Моделирование показало, что искривление полового члена составляет не более 15°. Степень искривления с помощью УЗИ не определялась.

Модератор дискуссии уточнил, не смущил ли лечащего врача столь молодой возраст пациента при постановке диагноза болезни Пейрони. Г.В. Ширин пояснил, что 32 года — достаточный возраст с учетом давности половой жизни. Лишь 5% случаев болезни Пейрони имеют врожденную этиологию, остальные являются приобретенными вследствие микроtraвм на фоне половых контак-

тов. Ю.В. Кастрикин также уточнил: не могла ли находка при пальпации быть рубцовой структурой с учетом наличия травматического события в анамнезе? Г.В. Ширин отверг гипотезу полного и неполного перелома полового члена, так как это более серьезные травмы с вовлечением белочной оболочки, требующие оперативного лечения. Исходя из анамнестических данных, более вероятно избыточная осевая нагрузка во время полового контакта, не приведшая к нарушению целостности белочной оболочки.

У модератора возник вопрос относительно генеза эректильной дисфункции. Ю.В. Кастрикин задал вопрос о наличии у пациента абдоминального ожирения, которое могло стать фактором развития нарушений эрекции. Г.В. Ширин отверг данную гипотезу, поскольку внешний вид пациента не вызывал подозрений относительно избытка у больного жировой массы в области живота. Однако признал, что окружность талии не измерялась. Кроме того, жалобы на эректильную дисфункцию возникли именно на фоне искривления полового члена.

Ю.В. Кастрикин обратил внимание участников дискуссии на возможность предоставления пациентам фотоснимков в состоянии эрекции для определения степени выраженности искривления полового члена. Н.С. Газыев согласился с модератором: рекомендация делать фотографии и предъявлять их врачу полезна для уточнения градуса искривления полового члена. Однако как еще более точную методику определения градуса искривления Н.С. Газыев назвал фармакодоплерографию. Он также поинтересовался, проводилась ли урофлоуметрия, УЗИ предстательной железы, и заполнял ли пациент опросник IPSS. Получив от Г.В. Ширин отрицательный ответ, эксперты сошлись во мнении, что в данном случае проведение исследований предстательной железы было бы оправданно. Исследования же уродинамики показаны при искривлениях полового члена более 60°. У обсуждаемого пациента искривление было не столь значимым, чтобы повлиять на качество мочеиспускания.

Г.В. Ширин представил результаты УЗИ мошонки с цветным доплеровским картированием, которое не выявило значимых отклонений от нормы. На УЗИ ствола полового члена определялось образование более высокой плотности, чем окружающие ткани, которое было расценено как фиброзные изменения. При исследовании гормонального профиля определялись глобулин, связывающий половые гормоны, общий тестостерон, пролактин, индекс свободных андрогенов и лютеинизирующий гормон. Отклонений от возрастной нормы не выявлено. Это позволило исключить патологии гормонального фона, которые могли бы влиять на развитие эректильной дисфункции.

Ю.В. Кастрикин выступил с предложением исследовать у данного пациента липидный профиль и уровень гликемии для исключения сахарного диабета. Это мнение поддержала Е.В. Цыкина, акцентировав внимание на том, что нарушения липидного профиля и уровня глюкозы крови являются факторами развития обсуждаемого заболевания. Г.В. Ширин согласился с коллегами, однако признал, что эти исследования выполнены не были, так как основная диагностическая гипотеза складывалась из невозможности проведения полового акта вследствие искривления полового члена, что нарушало качество жизни пациента.

На вопрос экспертам, насколько часто они определяют уровень свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, Г.В. Ширин ответил, что использует эти исследования в практике при наличии соответствующих возможностей, а при их отсутствии определяет свободный тестостерон с помощью номограммы исходя из уровня общего тестостерона.

Модератор уточнил, не были ли при общем осмотре выявлены изменения кистей или стоп, имея в виду контрактуру Дюпонтрена. Г.В. Ширин отверг эту теорию и представил результаты заключительного исследования — трехмерную УЗ-ангиографию полового члена.

В дистальной части ближе к вентральной поверхности была выявлена бляшка до 4 мм в диаметре в покое и до 5 мм при тумесценции. Структура бляшки представлялась однородной, с наличием акустической тени. Непосредственно за бляшкой отмечались складчатость и повышение эхогенности белочной оболочки на протяжении 1,5 см в покое и 2,8 см при тумесценции. В той же области на расстоянии 1,5 см определялась кальцинированная бляшка 0,06 см в диаметре, а на расстоянии 0,6 см от нее — еще одна аналогичная бляшка размером 0,04 см. При УЗ-ангиографии в режиме динамического направленного потока в зоне бляшек по вентральной поверхности отмечалось наличие мелких извитых сосудов с низкорезистентным кровотоком на протяжении 3,8 см. В кавернозных телах на данном уровне определялись дополнительные включения. Губчатое тело и уретра — без отклонений от нормы. Положительная реакция на фармакопробу (5/5).

Г.В. Ширин предположил, что наличие кальцинированных бляшек — это следствие перенесенных ранее травматических воздействий. Об одном из них пациент упоминал при сборе анамнеза, остальные могли пройти незамеченными. Наличие перифокального воспаления вокруг самой крупной бляшки свидетельствует о ее разрастании.

Пациенту был поставлен диагноз: болезнь Пейрони; множественные бляшки; формирующаяся бляшка в дистальном отделе с явлениями

перифокального воспаления (активная фаза)». Было назначено лечение: Пейрофлекс по одной капсуле 2 раза в сутки на протяжении 6 месяцев с контрольным обследованием через 3 месяца терапии; УЗ-ангиография полового члена для оценки эффективности терапии. Спустя 6 месяцев от начала терапии показано повторное обследование, и при отсутствии положительного эффекта в виде уменьшения размеров активной бляшки и снижения градуса искривления полового члена показано рассмотреть возможность других методов лечения — ударно-волновой терапии, хирургической коррекции.

Е.В. Цыкина предложила сочетать медикаментозную терапию с ударно-волновой, что, возможно, будет способствовать повышению эффективности лечения. Г.В. Ширин согласился, сказав, что при искривлении полового члена до 20° можно ограничиться назначением препарата Пейрофлекс, рассмотрев также ударно-волновую терапию. Однако при отсутствии необходимого оборудования достаточно только применения препарата. Ю.В. Кастрикин поддержал докладчика, сославшись на гайдлайны, которые рекомендуют ударно-волновую терапию исключительно для уменьшения болевого синдрома, но не для уменьшения угла искривления полового члена или размеров бляшки.

## Клинический случай № 2

Историю болезни второго пациента докладывала К.А. Черноскутова.

Мужчина 54 лет, причиной обращения к урологу стала боль в верхней трети полового члена по дорсальной поверхности при эрекции. Вне эрекции также наблюдались периодические болевые ощущения. В середине января 2020 года впервые отметил болезненность в верхней трети полового члена, которой предшествовал звук, похожий на щелчок. Затем на фоне эрекции обнаружил появление выбухающего сосуда на этом же участке, что также сопровождалось болевыми ощущениями. Проводил самостоятельное лечение без эффекта. Обратился к урологу в феврале 2020 года. На основе этих данных был поставлен предварительный диагноз: посттравматическая бляшка дорсальной поверхности полового члена.

При физикальном осмотре по дорсальной поверхности полового члена на 10 мм ниже венечной борозды пальпировалось фиксированное уплотнение, болезненное при надавливании. Кожа над ним не изменена. При УЗИ по дорсальной поверхности полового члена на уровне головки и 7–12 мм выше в направлении корня определялся участок повышенной эхогенности ткани размерами 6 × 4 × 7 мм с неоднородной структурой. По данным цветного доплеровского картирования, признаков наличия патологического кровотока не выявлено. Локальные изменения в кавернозных телах не определялись. Фармакодуплерография не проводилась. Пациент не жаловался на деформацию полового члена, и на предоставленных им фотографиях видимое искривление отсутствовало.

Ю.В. Кастрикин уточнил, были ли у пациента нарушения эрекции. К.А. Черноскутова ответила, что жалоб на нарушение эрекции пациент не предъявлял — с его слов, совершать половой акт он мог, но при этом отмечал появление боли.

Прочих обследований не проводилось.

Пациенту были предложены 2 варианта лечения: препарат Пейрофлекс по одной капсуле 2 раза в сутки с контрольным обследованием через месяц от начала терапии; мазь НПВП, местно-ферментативные суппозитории + таблетированный ангиопротектор. Пациент выбрал первый вариант. Через месяц был проведен контрольный осмотр. Пациент по-прежнему жаловался на болевые ощущения во время полового акта, которые, однако, стали незначительными и приобрели периодический характер. При пальпации данных об уплотнении прежней локализации получено не было. Рекомендована пролонгация терапии с повторным осмотром еще через месяц. Однако на повторный контрольный прием пациент не явился. Во время телефонного разговора с врачом больной сказал, что принял решение не продлевать терапию еще

на месяц, так как вскоре болевые ощущения полностью купировались. Г.В. Ширин рекомендовал убедить пациента продолжать лечение и провести повторное УЗИ, в идеале — с фармакопробой, через 3 месяца от начала терапии, чтобы препарат успел проявить действие более полно.

Оживленные дебаты развернулись вокруг использования НПВП в урологической практике. Г.В. Ширин в целом поддержал применение данной группы препаратов, указав на нецелесообразность их назначения при болезни Пейрони, за исключением случаев, когда требуется купировать болевой синдром. К.А. Черноскутова выразила согласие и пояснила, что назначала топические НПВП пациенту именно с противоболевой целью, поскольку у больного имелись болевые ощущения и вне полового акта.

Модератор озвучил вопрос, поступивший из онлайн-чата сессии: не было ли подозрений на патологию нижних мочевых путей, учитывая возраст пациента? К.А. Черноскутова пояснила, что пациент не предъявлял соответствующих жалоб, а в силу особенностей работы в страховой медицине проводить дополнительные обследования без достаточных на то оснований не поощряется. Доктор указала пациенту на необходимость проведения обследования предстательной железы и др. после купирования симптомов, которые послужили поводом обращения к врачу, так как снижали качество жизни. Однако из-за эпидемиологической обстановки провести дообследование не удалось.

Онлайн-аудиторию также интересовало использование магнитно-лазерной терапии при болезни Пейрони. Г.В. Ширин ответил, что введенное ему отделение оснащено соответствующим аппаратом, однако при болезни Пейрони данный вид лечения пока не применялся. Эксперт также высказал мнение, что, по его опыту, применение препарата Пейрофлекс наиболее эффективно в случаях, когда бляшка нахо-



Рисунок. Возможная тактика лечения болезни Пейрони на основании данных УЗИ (адаптировано из Pramar et al., 2020)

дится в стадии формирования — не более 6–9 месяцев после появления. Тогда терапия препятствует ее развитию. Если же возраст бляшки 5 или 10 лет, эффективность оказывается ниже.

Эксперты также сошлись во мнении, что на практике они не применяют ферментную терапию ректальными суппозиториями лонгидазы, как и электрофорез с лонгидазой. Ю.В. Кастрикин указал на наличие исследований тамоксифена при болезни Пейрони,

однако уровень их доказательности назвал недостаточным, в связи с чем подобные рекомендации отсутствуют в действующих гайдлайнах. Г.В. Ширин подтвердил, что, хотя и нечасто, но назначает пациентам антиэстрогенные препараты, и призвал всегда тщательно учитывать все показания и противопоказания к применению данной группы лекарственных средств (рис.).

Подготовила Екатерина Демьяновская

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 ONCOTODAY

**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**  
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 видеозаписей, 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 насущные 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

## Радий-223: в зоне доступа

В настоящее время российские пациенты могут рассчитывать на реальную помощь в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) полным спектром самых современных препаратов, ранее одобренных для применения согласно мировым стандартам терапии, но еще недавно малоизвестных на практике по разным причинам.



**Анна Сергеевна  
МАРКОВА**

К.м.н., научный сотрудник  
ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

Долгое время основной опцией для терапии пациентов с диссеминированными формами РПЖ являлась химиотерапия доцетакселом. Новые современные препараты были ограниченно доступны, в результате последующие линии терапии получали не все пациенты и не в полном объеме. Сегодня ситуация совершенно иная: все одобренные для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) препараты вошли в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) для медицинского применения, включая радий-223.

### Наращивание темпа

Теперь радий-223 (<sup>223</sup>Ra) тоже в зоне доступа. Потребовалось время для решения регуляторных, технических и организационных вопросов, так как такое лечение является дорогостоящим и требует специальных условий, позволяющих работу с радиофармпрепаратами. Проведение терапии радием-223 возможно только в лицензированных медицинских учреждениях.

Первые четыре пациента получили терапию радием-223 в конце 2017 года. Но массовое внедрение в рутинную клиническую практику в нашей стране стало возможным только после получения разрешения на его применение в рамках системы ОМС в начале 2020 года. На сегодняшний день 22 центра, расположенных в разных регионах нашей страны, открыты для пациентов, которым показана терапия радием-223. В Москве он доступен в трех медицинских учреждениях. С начала 2021 года каждый месяц терапию радием-223 получают около 200 пациентов.

В планах — не останавливаться на достигнутом. Продолжается активная работа с другими медицинскими учреждениями страны. Для центров, только начинающих терапию радием-223, проводятся онлайн-школы, освещающие организационно-методические аспекты работы. К следующему году планируется увеличить количество таких центров.

### Четкая логистика

За короткий срок удалось сделать очень много для налаживания лечебного процесса, чтобы это было взаимно удобно для пациента и врача. Выстроена надежная и безопасная система своевременной доставки препарата от производителя до медицинского учреждения. Особенность препарата в том, что он радиоактивен и имеет короткий срок хранения. Необходима четкая логистика доставки из Норвегии, где находится производство. Препарат доставляется дважды в месяц, что оптимально

при сроке годности флакона 28 дней. Для оформления заказа необходимо подать онлайн-заявку в специально созданной программе «Радийум». На этой платформе также есть калькулятор, который позволяет рассчитать дозу с учетом массы тела пациента и активности препарата индивидуально под каждого пациента.

### Отличие от бета-эмиттеров

Радий-223 известен еще с 2013 года, когда он был одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) для применения при мКРРПЖ с изолированными костными метастазами. С тех пор он стойко удерживает лидерские позиции, являясь первым и единственным радиофармпрепаратом на основе альфа-эмиттера радия-223, достоверно увеличивающим продолжительность жизни больных с мКРРПЖ. Радий-223 обладает таргетным цитотоксическим действием на опухолевые клетки костных метастазов. Попадая в организм человека, он, подобно кальцию, захватывается костной тканью, образуя комплексы с гидроксипатитом. Радий-223 является короткоживущим изотопом, время полураспада составляет 11,4 дня. Альфа-излучение имеет преимущество по сравнению с бета-излучением, так как обеспечивает более сильное таргетное локальное воздействие при меньшей проникающей способности. Данная физическая характеристика обуславливает низкую частоту гематологической токсичности терапии. Именно гематологическая токсичность является основной проблемой при использовании бета-эмиттеров стронция-89 и самария-153, которые оказывают лишь паллиативное действие в виде купирования болевого синдрома и зачастую ограничивают возможности в последующих линиях терапии. В настоящее время радиофармтерапия бета-эмиттерами практически не применяется по причине большого количества побочных эффектов и доступности современных препаратов, достоверно увеличивающих продолжительность жизни больных мКРРПЖ.

### Подтвержденная эффективность

Эффективность радия-223 доказана по результатам ставшего регистрационным исследованием ALSYMPCA. Радий-223 показал достоверное увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) и времени до развития первого симптомного скелетного осложнения у больных мКРРПЖ с костными метастазами. Показатель ОВ больных, получавших препарат, составил 14,9 против 11,3 месяца в группе плацебо ( $p = 0,002$ ). Радий-223 увеличивает не только продолжительность жизни больных, но и время до появления костных осложнений почти на 6 месяцев (медиана составляет 15,6 против 9,8 месяца;  $p < 0,001$ ), а также достоверно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает качество жизни больных мКРРПЖ. Отдельно следует отметить, что показатель ОВ пациентов, получивших пять и более инъекций радия-223, был существенно выше, чем

у тех, кто получил менее пяти введений. Медиана ОВ составила 17,9 против 6,2 месяца соответственно. Для достижения максимального эффекта рекомендуется проведение минимум 5–6 инъекций. Исследование ALSYMPCA инициировано до внедрения абиратерона и энзалутамида, поэтому в нем изучалось только влияние предшествующей химиотерапии доцетакселом на ОВ больных, получавших радий-223. Было показано, что радий-223 эффективен вне зависимости от предшествующего применения доцетаксела, а также не отрезает возможность проведения последующей терапии таксанами.

### Благоприятный профиль безопасности

Радий-223 имеет благоприятный профиль безопасности. Для него нехарактерны выраженные явления гематологической токсичности, известные при использовании стронция-89 и самария-153. В исследовании III фазы ALSYMPCA частота нежелательных явлений при применении радия-223 была сопоставима с группой плацебо. Количество пациентов, прервавших лечение из-за НЯ, было даже ниже в группе радия-223, чем в группе плацебо, что подчеркивает положительный лечебный эффект этого препарата и низкий профиль токсичности. Наиболее значимым НЯ, ассоциированным с применением радия-223, была признана тромбоцитопения. Пациенты, получавшие предшествующую химиотерапию доцетакселом, закономерно имели более высокую частоту побочных эффектов.

### Место радия-223 в терапии мКРРПЖ

Основной целью лечения мКРРПЖ является максимальное увеличение ОВ пациента с сохранением качества жизни, что возможно достичь только при последовательной терапии. Выбор терапии при мКРРПЖ во многом стал зависеть от предшествующего лечения после кардинального изменения стандартов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) и перехода доцетаксела и антиандрогенов нового поколения в рекомендации к применению на докастрационном этапе. Таким образом, первая линия терапии преимущественно определяется применением антиандрогенов нового поколения или доцетаксела на этапе чувствительности к кастрационной терапии, профилем токсичности препаратов и предпочтениями пациентов. Радий-223 можно назначать как до, так и после химиотерапии доцетакселом, что позволяет применять его даже в первой линии терапии мКРРПЖ. Отсутствие симптомов у пациента не является строгим противопоказанием согласно последним данным исследований и позиционированию в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России (АОР). Влияние на выбор могут оказывать способ применения препарата и необходимость использования преднизолона. Последний не требуется при терапии энзалутамидом и радием-223. Основным противопоказанием к назначению радия-223 является наличие висцеральных метастазов.

Появление радия-223 в зоне доступа было долго ожидаемо российскими специалистами. Являясь радиофармпрепаратом, он позволяет провести смену механизма действия. Эффективность лечения может снижаться за счет перекрестной резистентности, характерной для препаратов с однонаправленным механизмом действия. К примеру, последовательное назначение абиратерона или энзалутамида может привести к уменьшению их терапевтического потенциала. Нарушение активности сигнального пути андрогенного рецептора может стать причиной перекрестной резистентности этих методов лечения. При наличии в анамнезе терапии последовательности «доцетаксел (при мГЧРПЖ) — абиратерон/энзалутамид (первая линия мКРРПЖ)», оптимальным вариантом выбора может быть радий-223, обладающий качественно иным механизмом действия, который не пересекается ни с одним из одобренных при КРРПЖ агентов. Важность смены механизма действия отмечена в российских рекомендациях по лечению рака предстательной железы.

Но многие пациенты и врачи на докастрационном этапе все чаще выбирают именно ингибиторы андрогенного сигнала ввиду удобства их применения *per os* и лучшей переносимости по сравнению с химиотерапией. Тогда в первой линии мКРРПЖ чаще всего назначается доцетаксел как наиболее простая и доступная опция. В этом случае применение радия-223 во второй линии терапии позволяет с большей вероятностью провести полный курс терапии радиофармпрепаратом из шести введений, а значит, провести последовательное лечение без потери в эффективности. Терапия радием до развития висцеральных метастазов позволяет не упустить терапевтическое окно для его назначения, следовательно, пациент сможет получить максимальное количество линий терапии в дальнейшем.

### Успешное применение в рутинной практике

Программа iEAP расширенного доступа была инициирована сразу после завершения регистрационного исследования ALSYMPCA. Это было международное несравнимое исследование IIIb фазы, включавшее 696 больных КРРПЖ с метастазами в кости из 14 стран мира. Пациенты получали лечение радием-223 в дозировке 50 кБк/кг, в то время как текущая международная рекомендация установлена в 55 кБк/кг. Целью исследования являлись оценка безопасности применения радия-223 и ОВ больных, получавших лечение в условиях рутинной клинической практики. В отличие от ALSYMPCA, допускалось включение пациентов с бессимптомным течением КРРПЖ (20%). По результатам наблюдательной программы iEAP были подтверждены эффективность и безопасность применения Ra-223 в рутинной клинической практике у больных КРРПЖ с костными метастазами. Медиана ОВ больных составила 16,0 месяца, что даже несколько выше, чем в исследовании ALSYMPCA (14,9 месяца). Радий-223 показал максимальную эффективность у пациентов без симптомов заболевания перед началом лечения и при проведении пяти и более введений. Также в пользу более раннего назначе-



ния радия-223 — до развития выраженной симптоматики — говорят данные O. Sartor et al. (2018), представившего результаты программы раннего доступа к радио-223 в США. Больные мКРПГЖ, которым проведено три и более линии терапии, со статусом ECOG 2 и выше и низким уровнем гемоглобина перед началом лечения менее вероятно получают все шесть инъекций и не получают соответствующего преимущества от терапии. Кроме того, на более поздних линиях лечения пациенты могут не успеть пройти терапию радием-223 из-за развития висцеральных метастазов.

По предварительным результатам продолжающегося до 2023 года проспективного неинтервенционного исследования REASSURE, в котором оценивалась безопасность радия хлорида в рутинной клинической практике у 1465 пациентов, применение радия-223 характеризуется приемлемым профилем безопасности без регистрации новых НЯ, и большинство пациентов могут получить более пяти инъекций. Две трети (67 %) больных получили пять и более доз. НЯ различной степени тяжести регистрировались у 701 (48 %) пациента. НЯ III степени выявлены у 11 % больных, а отмена терапии по причине токсичности производилась лишь у 6 % пациентов. Наиболее частыми НЯ были диарея (11 %), тошнота (9 %) и анемия (8 %). Нейтропения и тромбоцитопения не являлись лидирующими в перечне побочных эффектов. Новых НЯ зафиксировано не было.

В настоящее время продолжается изучение эффективности радия-223 после применения антиандрогенов нового поколения и в комбинациях с ними. Это представляет интерес, так как в регистрационном исследовании ALSYMPCA, инициированном до широкого внедрения абиратерона и энзалутамида, изучалась эффективность радия-223 до и после химиотерапии доцетакселом, а в исследовании III фазы ERA 23 комбинация радия-223 с абиратероном характеризовалась повышенным риском развития паталогических переломов костей. В ретроспек-

тивном нерандомизированном исследовании FLATIRON изучалась одновременная или последовательная терапия радием-223 и энзалутамидом или абиратероном. Приблизительно половина (55 %) пациентов также получали сопутствующую терапию деносуабом или бисфосфонатами. CCC регистрировались у 168/625 (27 %) больных. Самым частым событием было проведение паллиативной лучевой терапии для уменьшения болевого синдрома (21 % случаев). В исследуемой популяции в целом патологические переломы случались у 10 % пациентов, варьируя от 8 % в группе последовательного применения радия-223 и абиратерона, до 18 % в группе одновременного применения радия-223 и абиратерона. У пациентов, которые получали сопутствующие остеомодифицирующие препараты, частота возникновения патологических переломов была меньше, чем у тех, кто не получали данную сопутствующую терапию. Медиана ОВ больных составила 28,1 месяца от момента установления диагноза «мКРПГЖ» и 15,2 месяца от начала терапии радием-223, что сопоставимо с результатами исследования ALSYMPCA. При применении терапии энзалутамидом в сочетании с радием-223 наблюдалась тенденция (без статистической значимости) к улучшению медианы ОВ в сравнении с последовательным режимом (28,1 против 26,9 месяца). Последовательное применение радия-223 и абиратерона, напротив, было ассоциировано с более высокой медианой выживаемости, чем при комбинированном режиме применения этих препаратов (34,5 против 28,3 месяца). По данным исследования FLATIRON, применение радия-223 после андрогенов нового поколения было эффективным. Результаты общей выживаемости были сопоставимы с исследованием ALSYMPCA. Комбинация радия-223 с антиандрогенами нового поколения в настоящее время не зарегистрированы к применению в рутинной клинической практике. Использование остеомодифицирующих агентов деносуаба или бисфосфонатов

## В ПОМОЩЬ СПЕЦИАЛИСТАМ

Все проходит четко и быстро, если перед направлением на терапию радием-223 пациент будет полностью обследован, исключены возможные противопоказания к терапии. Для избежания возможных проблем при направлении пациента в медицинские учреждения, лицензированные на терапию радием-223, в помощь специалистам разработан специальный чек-лист, доступный на сайте [roou.ru](http://roou.ru). В чек-листе учтены базовые параметры для назначения альфа-терапии, наличие хотя бы одного «красного фактора» является прямым и бескомпромиссным противопоказанием к проведению альфа-терапии. Все остальные компоненты спорного характера (желтый маркер) подлежат дополнительному рассмотрению и консультации с врачом в центре проведения терапии. Наличие зеленых маркеров позволяет рассмотреть с пациентом вопрос о возможности инициации терапии радием-223 и дальнейшего направления в радиологическое отделение.

Ссылка на чек-лист: [https://roou.ru/blog/2021/05/12/alfa-terapiya-bez-kompromissov/?utm\\_source=sendpulse&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=-daidzhest-rou-samoe-aktualnoe](https://roou.ru/blog/2021/05/12/alfa-terapiya-bez-kompromissov/?utm_source=sendpulse&utm_medium=email&utm_campaign=-daidzhest-rou-samoe-aktualnoe)

снижает частоту патологических переломов и других осложнений, связанных с метастатическим поражением скелета, и может быть рекомендовано специалистами.

## Быстро и амбулаторно

Радий-223 имеет удобный и простой режим применения, включающий одну внутривенную инъекцию по 55 кБк/кг каждые 4 недели. Лечение проводится амбулаторно, сразу после введения радиофармпрепарата пациент может уехать домой. Доза рассчитывается в зависимости от массы тела. Курс лечения состоит из шести введений. С осторожностью следует назначать радий-223 у пациентов с ухудшением функционального статуса и при снижении функции костного мозга, а также при хронических и острых заболеваниях кишеч-

ника, что связано с преимущественным выведением радиофармпрепарата через кишечник. Следует проводить общий анализ крови у пациентов перед каждым применением радия. Перед первым введением радия-223 абсолютное число нейтрофилов должно быть более  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , количество тромбоцитов — более  $100 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — более 10 г/дл. Перед последующими введениями абсолютное число нейтрофилов должно быть более  $1 \times 10^9/\text{л}$ , количество тромбоцитов — более  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Ввиду отсутствия у радия хлорида выраженной гематологической токсичности каждый клинический случай следует рассматривать индивидуально с возможностью допуска небольших отклонений от представленных выше значений по решению междисциплинарной команды специалистов.

Ксофиго® показан для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПГЖ) с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов



**Ксофиго® продемонстрировал значимое увеличение показателей общей выживаемости и времени до наступления первых костных осложнений, а также благоприятный профиль безопасности<sup>1-4</sup>**

**Ксофиго® – первый и единственный одобренный альфа-эмиттер**

Двойной механизм действия Ксофиго® способствует подавлению метастазов рака предстательной железы и снижению активности клеток опухоли в костной ткани.<sup>1-4</sup>



Ксофиго® показан для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов.

**Ксофиго®. Международное непатентованное или группировочное наименование:** радия хлорид [ $^{223}\text{Ra}$ ].  
**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [ $^{223}\text{Ra}$ ], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).  
**Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.  
**Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует).  
**С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоящей компрессией спинного мозга; переломами костей;

болезнь Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК  $<30$  мл/мин).  
**Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.  
**Регистрационный номер:** ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.  
**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия.  
**Производство готовой лекарственной формы:** Институт Энергетических Технологий, Норвегия.  
**Выпускающий контроль качества:** Байер АС, Норвегия. Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

**Литература:** 1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;69(3):213-223. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксофиго®. 3. Nilsson S, Cislo P, Sartor O et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol. 2016;27(5):868-874. 4. Saad F, Carles J, Gillesen S et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1306-1316.



АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, [www.pharma.bayer.ru](http://www.pharma.bayer.ru)  
PP-XOF-RU-0048-1

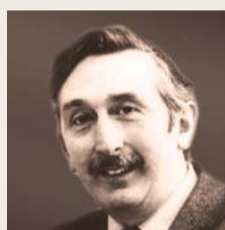
Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.

# Ученые, изменившие урологию

Продолжаем начатый в прошлом номере рассказ о лауреатах Нобелевской премии, которые внесли значительный вклад в развитие медицины, в том числе урологии.

1986

1979



**Аллан Кормак,  
Годфри Хаунсфилд**  
«За разработку компьютерной томографии»

## Как «Битлз» помогли открыть КТ

Нобелевских премий в области медицины удостоивались и инженеры. Благодаря одному из них появилась компьютерная томография.

Электронику и радиотехнику Годфри Хаунсфилд изучал по книгам в британской армии, куда пошел волонтером накануне Второй мировой войны. Позже поступил в Электротехнический инженерный колледж Фарадея в Лондоне, по окончании которого устроился в крупную звукозаписывающую компанию EMI. Однажды на вечеринке с участием группы «Битлз» Хаунсфилд высказал идею об автоматическом распознавании образов, основанном на степени поглощения рентгеновских лучей биологическими тканями, которая впоследствии воплотилась в EMI-сканер (1969). Любопытно, что данный метод еще в конце 1950-х годов разработал другой ученый — Алан Кормак. Хаунсфилд независимо от Кормака придумал схожую систему (пучок гамма-излучения пропускаться через муляж тела и подхватывался счетчиком Гейгера с противоположной стороны). В 1971 году в Уимблдоне был сконструирован первый клинический томограф, а уже через год была получена первая сканограмма головного мозга пациентки. С 1972 года компания EMI начала коммерческий выпуск компьютерных томографов.

1982



**Карл Суне Бергстрем,  
Бенгт Самуэльсон,  
Джон Вейн**

«За открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ»

## Простагландины — путь от простаты

Простагландины были впервые описаны в 1930 году, когда их выделили гинекологи Колумбийского университета при исследовании секрета предстательной железы и семенных пузырьков. Изучая химическое строение этих веществ, Суне Бергстрем пришел к выводу, что они образуются из арахидоновой кислоты. В ходе совместной работы с Бенгетом Самуэльсоном и Джоном Вейном было обнаружено, что арахидоновая кислота присутствует во всех ядерных клетках животных. Это открытие проложило путь биологическим испытаниям, в ходе которых выяснилось, что разные ткани выделяют разные простагландины с различными биологическими функциями. Так, простагландины группы E обладают сосудорасширяющим действием, приводя к снижению артериального давления (АД). Простагландины группы F, напротив, вызывают сокращение гладких мышц стенок кровеносных сосудов и, следовательно, повышение АД. В последние годы появилось значительное количество публикаций, посвященных применению простагландина E1 для лечения эректильной дисфункции.

1984

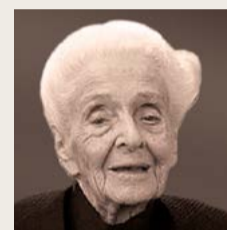


**Нильс Йерне,  
Жорж Кёлер,  
Сезар Мильштейн**

«За теории относительно специфичности в развитии и контроле иммунной системы и открытие принципа продукции моноклональных антител»

## Антитела, ставшие «золотыми пулями»

Нильс Йерне изначально прославился как автор теории селекционного образования антител. Он предположил, что в крови содержится много различных антител и когда они встречаются со «своими» антигенами, образуются соединения, которые распознаются лимфоидными клетками, запускающими процесс их клонирования. В 1969 году Йерне возглавил Институт иммунологических исследований в Базеле. Здесь он выдвинул теорию, что антитела вырабатываются для распознавания измененных антигенов тканевой совместимости, не являющихся ни антигеническими, ни токсичными. Теория отражала функцию Т-клеток — компонентов иммунной системы, уничтожающих инфицированные и раковые клетки. В дальнейшем ее развили Жорж Кёлер и Сезар Мильштейн, открыв принцип продукции моноклональных антител, которые сегодня используются в терапии различных онкологических заболеваний, в том числе рака почки. Их называют «золотыми пулями», поскольку они действуют прицельно на мишени в клетках.



**Стэнли Коэн,  
Рита Леви-Монтальчини**  
«За открытие факторов роста»

## Как мышцы помогли открыть тайну роста

В фокусе интересов молодого выпускника бруклинского колледжа Стэнли Коэна была биохимия процессов роста. Открытия в этой области он сделал вместе со своей коллегой Ритой Леви-Монтальчини. Долгое время ученые не понимали, почему при слиянии яйцеклетки и сперматозоида возникают миллиарды клеток нового организма, которые в дальнейшем формируют различные ткани. Эксперименты показывали, что если к клеткам, культивируемым *in vitro*, добавить некоторые экстракты из органов и сыворотки крови, их рост продлевается. Но какие факторы на это влияют, оставалось загадкой.

В 1952 году Рита Леви-Монтальчини обнаружила, что вещества, содержащиеся в некоторых опухолях мышей, могут вызывать бурный рост отделов нервной системы у куриных эмбрионов. Эти вещества были названы фактором роста нервной ткани (NGF). Спустя несколько лет Коэн с группой ученых, куда входила и Леви-Монтальчини, удалось получить экстракт NGF из опухоли мыши. А чуть позже вещество, обладающее аналогичными свойствами, было обнаружено в слюнных железах взрослых мышей. Таким образом, был найден еще один фактор роста — эпидермальный, который стимулировал рост эпителиальных клеток кожи и роговицы (EGF).

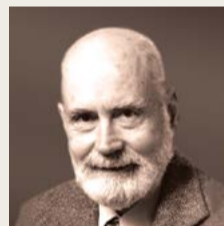
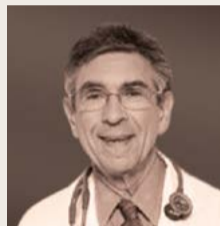
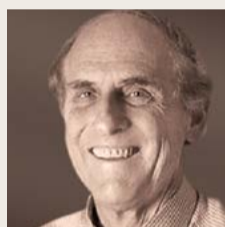
В 1975 году Коэн выделил EGF из мочи беременных женщин. Выяснилось, что данный фактор стимулирует рост многих типов клеток. Как оказалось, в процессе участвует и ферментативная система, универсальная для действия других факторов роста, гормонов и онкогенных вирусов. В 1980-х годах исследователи доказали, что онкогены несут в себе код для производства белков, сходных с факторами роста, и когда их регуляция нарушается, может развиться опухоль. В медицине NGF стали использовать для восстановления поврежденных нервов, а EGF — для улучшения эффективности пересадки кожи. Кроме того, факторы роста стали мишенями для лечения онкозаболеваний.

2011

2012

1990

2016



**Брюс Бетлер,  
Жюль Хоффман,  
Ральф Стейнман**

«За работы по изучению активации врожденного иммунитета»

**Роберт Лефковиц,  
Брайан Кобилка**

«За изучение рецепторов, сопряженных с G-белком»

**Есинори Осуми**  
«За открытие механизмов аутофагии»

### Клетки против рака

Брюс Бетлер и Жюль Хоффман выяснили, что организмы живых существ имеют две линии защиты. Первая — это врожденный иммунитет, направленный на разрушение клеточной мембраны чужеродной клетки. Вторая — иммунитет приобретенный (адаптивный), он борется с молекулами-чужаками, которым удалось победить врожденный иммунитет. В основе адаптивного иммунитета — Т-клетки (Т-лимфоциты). При попадании чужеродного тела они производят цитокины, а те уже синтезируют В-клетки (В-лимфоциты), которые вырабатывают антитела к вирусам и бактериям. Ральф Стейнман, открывший в 1970-х годах новый вид клеток (дендритные), которые содержатся в тканях организма, соприкасаемых с внешней средой (в коже, легких и т.д.), доказал, что именно через них врожденный иммунитет сообщает о необходимости активации Т-клеток.

Жюль Хоффман в 1996 году выявил ген, который кодирует специальные рецепторы на поверхности дендритных клеток, распознающие молекулы в структуре мембран бактериальных патогенов, посылая сигнал на устранение «чужака». Их назвали Toll-подобными рецепторами. В 1998 году Брюс Бетлер обнаружил, что Toll-подобные рецепторы взаимодействуют с рецепторами бактериальных липополисахаридов (LPS) — молекул, которые гиперстимулируют иммунитет, приводя к активации воспалительных процессов. Так выяснилось, что «зловредными» компонентами мембраны клеточных бактерий, вызывающих реакцию врожденного иммунитета, оказались LPS. Открытие ученых помогло разработать противоопухолевые препараты, в том числе для лечения рака простаты.

### Датчик, активирующий гормоны

Долгие годы ученые не могли понять, как клетки организма «осязают» окружающую их среду. Роберт Лефковиц и Брайан Кобилка раскрыли механизм работы рецепторов, сопряженных с G-белком, и стали лауреатами Нобелевской премии по химии. Эти рецепторы оказались тем датчиком, который принимает сигнал от гормонов и заставляет их активироваться.

Лефковиц еще в 1968 году нашел на поверхности клеток несколько рецепторов и среди них — адреналиновый β-адренорецептор (он метил гормоны радиоактивным изотопом йода, что помогало отслеживать их перемещение). А в 1980-е годы его сподвижник Кобилка смог определить ген, кодирующий β-адренорецептор. Впоследствии ученые открыли целое семейство рецепторов, сопряженных с G-белком: они кодируют около тысячи генов и ответственны за распознавание света, запахов, адреналина, гистамина, дофамина и серотонина. Почти половина всех лекарств работают, оказывая влияние на рецепторы, сопряженные с G-белком.

Благодаря этому открытию был разработан адреноблокатор, ставший основой для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, гиперактивного мочевого пузыря, острой задержки мочи и др. В последние годы появился новый класс препаратов — β-3-адреномиметики, которые высокоэффективны в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами.

### Объявляем голодовку

Аутофагия — один из фундаментальных клеточных процессов. Уничтожение вышедших из строя клеток происходит постоянно. К сожалению, с возрастом механизмы аутофагии ослабевают, что становится толчком для развития болезни старости. Есинори Осуми подробно описал механизм аутофагии клеток живых организмов. Клетки начинают избавляться от своих патогенов при сильном стрессе, например голоде. В результате замедляются процессы старения и можно избежать тяжелых патологий, таких как рак, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет и др. Кроме того, ученый установил гены, отвечающие за аутофагию.

Сейчас исследователи изучают различные способы воздействия на аутофагию и разрабатывают препараты, способные ее активировать, для терапии онкологических и почечных заболеваний. Разгрузочная диета рассматривается как один из способов уменьшения возрастных патологий почки. Иногда применяют препараты, имитирующие ограничение калорийности.

Развитие генной инженерии и дальнейшее изучение механизмов аутофагии позволяет рассчитывать на создание новых, более эффективных лекарственных средств от самых разных болезней.

### От трансплантации — к регенеративной медицине

На счету выпускника медицинской школы Гарварда Джозефа Мюррея несколько открытий в области трансплантологии. В 1954 году он первым в мире выполнил успешную пересадку почки человека его близнецу. В 1959 году ученый совершил первую трансплантацию почки от неродственного донора, а еще через три года — от умершего донора. Кроме того, он стал мировым лидером в трансплантационной биологии и использовании иммунодепрессантов и исследовании механизма реакции отторжения трансплантата.

Нобелевскую премию Джозеф Мюррей разделил с коллегой Эдвардом Донналом Томасом, впервые в мире осуществившим пересадку донорского костного мозга. Таким образом, был расширен перечень донорских органов. Работы этих первопроходцев стали основой для развития трансплантологии.

# Новости

## Диагностика рака простаты по анализу мочи

Корейскими учеными разработан не требующий проведения биопсии метод диагностики рака простаты по анализу мочи, обладающий практически стопроцентной точностью.



Сегодня скрининг рака простаты основан преимущественно на анализе сывороточного простат-специфического антигена, который, к сожалению, обеспечивает высокий уровень ложноположительных результатов. Этот факт заставляет пациентов неоправданно проходить через болезненную инвазивную процедуру забора образцов ткани предстательной железы для подтверждения диагноза, а также способствует гипердиагностике рака простаты с его последующим «лечением».

Неудивительно, что современная урология требует новых методов для более точного скрининга онкологической патологии. Согласно последним данным, применение алгоритмов машинного обучения в совокупности с ультрачувствительной полупроводниковой биосенсорной системой, реагирующей при наличии в капле мочи даже минимального количества биомаркеров рака предстательной железы, дало положительные результаты, повышая точность диагностики злокачественного новообразования до 99 %. Учитывая неинвазивный характер процедуры и результаты, указывающие на высочайшую точность метода, в ближайшем будущем мы, вероятно, увидим сдвиг в парадигме классического клинического подхода в диагностике урологической патологии.

## Одним выстрелом — двух зайцев?

Лечение эректильной дисфункции оказалось приятным «побочным эффектом» у мужчин, принимавших ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5).



Крупное исследование, проведенное в Швеции, участие в котором приняли около 18 тысяч пациентов, показало, что у мужчин, перенесших инфаркта миокарда, которые использовали ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции, было отмечено снижение риска смертности в течение 5 лет в первую очередь за счет уменьшения частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с принимавшими препарат простагландина альпростадила. Однако результаты исследования не могут трактоваться однозначно, поскольку его серьезным недостатком является то, что ингибиторы ФДЭ-5 и альпростадил применяются не каждый день, а по мере необходимости. Группа исследователей также признала, что они не знали точное количество лекарств от эректильной дисфункции, которые пациенты принимали еженедельно. Также было недостаточно информации о некоторых факторах риска, связанных с эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, индекс массы тела, курение, физическая активность). Наблюдаемая связь использования ингибитора ФДЭ-5 и выживаемости у мужчин с ишемической болезнью сердца интригует, но все же недостаточна для изменения клинической тактики. Для достоверного утверждения об эффективности ингибиторов ФДЭ-5 в отношении профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы необходимо проведение рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.

# Клиническая задача



Дорогие читатели, представляем новую рубрику с говорящим названием «Клиническая задача», которая позволит вам проверить и освежить свои знания. В каждом номере газеты мы будем публиковать одну задачу с несколькими вариантами ответа, из которых следует выбрать один. Правильно ли вы ответили, вы узнаете из следующего номера.

## Клинический случай

У 23-летней женщины произошел перелом костей таза в результате ДТП.

## Результаты обследования

Жизненные показатели в пределах нормы, пульс 75 уд./мин, давление 125/80 мм рт. ст., температура тела в норме. При цистограмме выявлена незначительная экстравазация контраста в забрюшинную клетчатку в области шейки мочевого пузыря. Мочевой пузырь сдавлен тазовой гематомой. Кроме того, при влажной исследовании определяется разрыв слизистой. Других переломов или повреждений не диагностировано.

## Тактика лечения

Выберите ответ, который считаете правильным:

- установка уретрального катетера;
- установка цистостомы;
- установка уретрального катетера и ушивание влажной;
- ушивание стенки мочевого пузыря и установка тампона во влажную;
- ушивание влажной и стенки мочевого пузыря.

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



XXI 23-25 сентября 2021  
КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

Организаторы:



При поддержке:



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

CONGRESS-ROU.RU



PUBLISHING HOUSE

## 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»
- Клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства
- Справочники для специалистов

Удобный функционал: возможность чтения офлайн

Бесплатно — для смартфонов и планшетов на iOS и Android



СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

## Урология сегодня № 2-3 (65) 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  
retrenko@abvpress.ru

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.м.н. Б.Ш. Камолов  
Д.м.н., проф. А.З. Винаров  
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев  
Д.м.н. А.В. Говоров  
Проф. Пьер Моно  
К.м.н. А.С. Маркова

К.м.н. В.А. Рубанов  
М.Ш. Булыгов  
А.В. Ахлестина  
В.Е. Бугаев  
А.А. Киричек

### ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик:  
Ю.В. Перевиспа  
Корректор: А.С. Савельев

### ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт».  
Нижегород, Окский съезд, 2, к. 1.  
Заказ № 211558

### 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.

www.abvpress.ru