

Тестостерон:
рекордно длительные
исследования

стр. 10

EAU: рекорды
роботической
хирургии

стр. 12

Фронтальной хирург:
воспоминания
детей

стр. 18

ПКР: максимальный
эффект

стр. 20

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

Прежде всего, хочу поздравить вас с 70-летней годовщиной Победы!

Сколько бы ни было противоречий между политическими лидерами, тем не менее, это единственный праздник, который на постсоветском пространстве объединяет всех без исключения. Отдавая дань памяти участникам и ветеранам войны, мы, к сожалению, не всегда вспоминаем врачей, служивших на передовой линии фронта. Они шли с армией, находились под обстрелами и бомбежками, попадали в окружение и погибали. Они были первыми, кто оказывал квалифицированную хирургическую помощь раненым, прежде чем тех доставляли в тыл, в эвакуогоспиталь. Об этом мне известно не понаслышке: мой дед, Гуфран Таиров, до войны работал хирургом местной больницы в Таджикистане, а в августе 1941 г. был призван и в составе Первого Белорусского фронта прошел войну командиром хирургического взвода. Мы знаем, что близкие наших коллег и друзей тоже служили военными врачами на передовой, о чем имеются отдельные разрозненные данные. Но чтобы увековечить память, у нас нет достаточной информации о многих из них.

Поэтому в год 70-летия Победы РООУ обращается к коллегам с просьбой рассказать семейные фронтовые истории. И мы надеемся, что с вашей помощью будет издана книга о врачебном подвиге наших близких, материалы для которой вам поможет подготовить журналист газеты.

Тема этого номера посвящена конгрессу EAU. Участники представили тысячи докладов и обсудили сотни вопросов. Мы выбрали самые значимые сообщения. Хочу обратить внимание на формат и содержание публикаций — отчет представлен в виде резюме по отдельным темам.

Хочу также поблагодарить российских делегатов конгресса EAU, принявших участие в подготовке материалов. Благодаря их глубоким знаниям и профессионализму, вы можете узнать о наиболее интересных исследованиях и приоритетных вопросах, которые решает сейчас современная медицина.

Например, в статье «Тестостерон: рекордно длительные исследования» представлены данные уникального наблюдения за пациентами, получающими гормональную заместительную терапию. А в тексте «EAU: рекорды роботической хирургии» описан яркий опыт проведения робот-ассистированной радикальной цистэктомии с полностью интракорпоральным формированием неoblадера. Коллеги, представьте уровень владения роботической хирургией, позволивший успешно проводить такие операции!

Каждый год EAU награждает ученых за исследования и публикации в области урологии. Однако разобрать и обсудить их не всегда возможно даже для участников конгресса, поэтому мы подготовили специальный обзор работ, отмеченных EAU наградами. Они опубликованы с пометкой «награда».

Также мы публикуем обзоры изменений в рекомендациях EAU. Большинство из них относятся к лечению злокачественных новообразований мочеполовой системы — в каждом номере мы будем представлять правки по отдельным нозологиям. Подробнее изменения и новые зарубежные и отечественные данные будут обсуждаться на X Юбилейном Конгрессе РООУ, который пройдет в октябре 2015 г. в Москве.

Тема номера

EAU15 | MADRID

20-24 March 2015

Sharing knowledge - Raising the level of urological care

EAU: не все, но самое главное

Более 12 тыс. участников из 117 стран посетили XXX конгресс Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology; EAU), прошедший в марте в Мадриде. Около 2 тыс. вебкастов, более 1100 тезисов, почти 100 видеоматериалов и несколько десятков исследований, отмеченных наградами, — таков результат конгресса. Оргкомитет называет прошедшее мероприятие поистине рекордным.

В отличие от конгрессов Американской ассоциации урологов (American Urological Association; AUA), Европейского общества клинических онкологов (European Society for Medical Oncology; ESMO) или Американской ассоциации клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology; ASCO), конгресс EAU примечателен обилием секций и тематик и присуждением наград за прорывные исследования.

Конгресс EAU динамичен — смена докладов и лекторов напоминает калейдоскоп, здесь невозможно весь день оставаться на одном месте. Напротив, AUA выделяет основные темы, отводя им самые большие залы и весь рабочий день. А в отличие, например, от ESMO лекция EAU не повторяется дважды.

Принимая в учет особенности конгресса и интересы читателей, редакция УС постаралась отобрать самые интересные сообщения, комментарии экспертов и мнения самих участников. Таких материалов оказалось много — они не уместились на страницы не только традиционной Темы номера, но и всего выпуска. Поэтому в следующих номерах УС будет еще публиковать материалы Юбилейного конгресса, сейчас же вниманию читателей предложены резюмирующие тексты по темам, занявшим большую часть конгресса.

Материалы EAU15 читайте на с. 2-17 ▶

Коротко



Онкоурологи поделятся передовым опытом на X Юбилейном Конгрессе РООУ

X Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов состоится в Москве с 1 по 3 октября 2015 г. Традиционно обсудить самые острые вопросы специальности и поделиться накопленными знаниями в столицу России приедут делегаты не только нашей страны, но и стран СНГ, Европы и Америки.

На сегодняшний день Конгресс онкоурологов под эгидой РООУ остается одним из самых значимых событий в медицинской науке и практическом здравоохранении. Наш конгресс собирает свыше тысячи специали-

тов, как маститых профессоров, так и молодых врачей, которые не просто перенимают опыт ведущих экспертов, но и представляют результаты собственных научных исследований.

За прошедшие 10 лет мы стали свидетелями стремительного развития хирургических технологий, появления новых, конформных, высоко точных методов лучевой терапии, инновационных подходов в лекарственном лечении злокачественных новообразований, поиска наиболее эффективных комбинаций этих методов.

Все эти годы мы были вместе и принимали активное участие в обсуждении, разработке и введении в клиническую практику самых передовых диагностических и лечебных методик. Надеюсь, дальнейшие шаги в борьбе с онкоурологическими заболеваниями мы также будем делать сообща.

Искренне рад встрече со старыми друзьями и с новыми участниками Конгресса!

Президент РООУ
д.м.н., проф. **В.Б. Матвеев**

Дорогие коллеги, друзья!

Приглашаю вас на X Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов!

Мы встретимся с вами в десятый раз, чтобы обсудить самые острые вопросы нашей специальности, поделиться накопленными знаниями.

EAU: дискуссия о ПКР



Алексей Сергеевич Калпинский

К.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Органосохраняющие операции и биопсия опухолей почки стали наиболее обсуждаемыми темами конгресса. Оживленную дискуссию вызвал доклад профессора В.Б. Матвеева, в котором автор определил показания к агрессивной хирургической тактике у пациентов с местно-распространенным раком почки стадии T4 без отдаленных метастазов.

Биопсия опухоли почки

При биопсии опухоли почки существует неопределенность в отношении риска кровотечения и опухолевого обсеменения хода иглы. Спорными остаются вопросы техники выполнения, позволяющей получить адекватный образец при опухолевой гетерогенности. Неоднозначно мнение об эффективности – диагностической точности биопсии и ее влиянии на тактику лечения.

На XXX конгрессе Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) доктор A. Volpe представил доклад по спорным вопросам.

Согласно современным представлениям, биопсию необходимо выполнять с помощью канюли 17G, иглы для аспирационной пункции 22G и иглы для биопсийного пистолета 18G для получения столбика тканей. В большинстве случаев биопсию можно провести под контролем ультразвукового исследования, а в случае сложной локализации — под контролем компьютерной томографии. Обязательно использование коаксиальной техники.

По данным A. Volpe et al. (Eur. Urol., 2012), при биопсии риск кровотечения низкий (0–1,3%), а диагностическая ценность составляет 78–100%; при этом медиана диагностической точности в выявлении злокачественной опухоли составляет более 90,3%; а для небольших новообразований — 96%. Согласно данным нового мета-анализа L. Marconi et al. включившим 57 статей и 5228 больных, чувствительность биопсии с гистологическим исследованием составила 99,1% и специфичность 99,7%, а чувствительность и специфичность аспирационной пункции с цитологическим исследованием составила 93,2 и 89,8% соответственно.

Осложнения

В рамках проспективного многоцентрового исследования RECORd1 A. Minervini et al. проанализировали интра- и послеоперационные осложнения у больных раком почки T1 после выполненной резекции (Abstract 109). Из 965 больных у 4,9% были выявлены интраоперационные и у 13,3% — послеоперационные хирургические осложнения (7,6% — Clavien 2 и 3,8% — Clavien 3). При многофакторном анализе статус по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составил ≥ 1 , диаметр опухоли, открытый доступ и кровопотеря оказались достоверными прогностическими факторами хирургических послеоперационных осложнений.

Маннитол vs плацебо

M. Spaliviero et al. представили промежуточные данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы по оценке влияния внутривенного введения маннитола (Abstract 113). Основная цель — оценка функциональных результатов после операции. Кандидатов для резекции почки рандомизировали в группу маннитола (12,5 грамма) или плацебо (физиологический раствор). Критериями включения были возраст > 18 лет, наложение зажима на почечную артерию во время резекции почки и СКФ > 45 мл/мин/1,73 м².

Маннитол или плацебо вводился за 30 минут до наложения зажима на почечную артерию. Во время операции ученые придерживались стандартной внутривенной инфузии для поддержания стабильной гемодинамики и выделения мочи $\geq 0,5$ мл/кг/час. В послеоперационном периоде СКФ оценивалась через 6 нед и 6 мес. Динамическая нефросцинтиграфия была выполнена перед операцией и через 6 мес после.

В промежуточный анализ включили 88 пациентов с полностью прослеженными данными, средний возраст составил 57 лет. Перед операцией средняя СКФ составила 80 мл/мин/1,73 м² у 41 пациента, который получил маннитол, и 87 мл/мин/1,73 м² у 47 больных, получивших плацебо. Средняя раздельная функция почек по данным предоперационной динамической нефросцинтиграфии составила 50% в обеих группах. Кровопотеря, время ишемии и частота осложнений в течение 90 дней после операции были сопоставимы в обеих группах.

Таким образом, в промежуточном анализе функции почек после проведенной резекции через 6 нед и 6 мес в рандомизированном двойном слепом исследовании не были достигнуты критерии досрочного прекращения. Исследование продолжается.

Таким образом, продемонстрирована целесообразность биопсии с получением как минимум двух столбиков длиной не менее 10 мм, причем для увеличения диагностической ценности необходимо избегать зоны некротических изменений. При крупных опухолях для исключения областей с центральным некрозом предпочтительна биопсия из периферических участков. В случае если биопсия не информативна, а радиологические данные указывают на возможный злокачественный характер опухоли, необходимо выполнить повторную биопсию или рассмотреть возможность хирургического вмешательства.

Оценка степени дифференцировки опухоли — довольно сложная задача, отметил A. Volpe. Точность определения в среднем составляет 62,5%, но она может быть улучшена, если использовать упрощенную двухуровневую систему оценки (высокозлокачественные или низкозлокачественные опухоли).

«Биопсия обязательно показана кандидатам для активного наблюдения, больным, которым перед началом таргетной терапии не рекомендована циторедуктивная палиативная нефрэктомия, а также перед проведением аблативных методов», — отметил A. Volpe — В связи с низкой диагностической ценностью не рекомендуется проводить биопсию кистозных образований категории \leq III по Bosniak, за исключением кист с наличием солидных участков (Bosniak IV). Биопсия опухолей почки ≤ 15 мм обладает низкой диагностической ценностью».

Пределы резекции

Согласно рекомендациям EAU, резекцию необходимо выполнять всем больным со стадией T1a и T1b, если это технически возможно. По мнению M. Kuczyk, к основным противопоказаниям относятся наличие опухолевого тромбоза почечной вены, инвазия почечных сосудов и сомнительная онкологическая радикальность.

Резекция улучшает общую выживаемость и снижает смертность за счет сохранения функции почки, частота осложнений невысока, отметил M. Kuczyk. Он продемонстрировал данные о преимуществе в выживаемости у больных с локализованным почечно-клеточным раком (ПКР) и акцентировал внимание на противоречивых данных в общей и опухолево-специфической выживаемости среди пациентов старше 65 и 75 лет. В сравнительном анализе Patel et al. (Urology,

2014) авторы показали достоверные различия в опухолево-специфической выживаемости в группе больных 75–80 лет, которым была выполнена резекция почки или радикальная нефрэктомия по сравнению с пациентами, получившими нехирургическое лечение. Однако достоверных различий при резекции почки и радикальной нефрэктомии ученые не выявили.

На общую выживаемость больных влияет развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), поэтому несомненным преимуществом в сохранении функционирующей паренхимы обладает органосохраняющее лечение. Demirjian et al. (J Urol, 2014) сравнили клинические показатели групп больных с хирургически обусловленной ХПН, пациентов, которым операция была выполнена на фоне уже существующей ХПН (более одной тыс. чел в каждой группе) и почти 43 тыс. больных с ХПН, обусловленной только сопутствующими заболеваниями. Достоверно меньшая смертность от причин, не связанных с ПКР, отмечена у пациентов с хирургически индуцированной ХПН. Вероятность прогрессивного снижения функции почек (50% снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или необходимости гемодиализа) была самой

низкой в группе хирургически индуцированной ХПН и самой высокой в группе ХПН, обусловленной только сопутствующими заболеваниями, при учете возраста, пола, расы и исходной СКФ ($p < 0,001$).

«Существует связь между суммой баллов по шкале нефрометрии R.E.N.A.L. и частотой осложнений при резекции почки», — отметил M. Kuczyk. А по данным Stroup et al. (Urology, 2012), наиболее высокая сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. более чем в 1,5 раза увеличивает риск мочевого свища после резекции почки.

Доклад F. Porziglia был посвящен роли ишемии при резекции почки. У больных, уже имеющих снижение функции почек, толерантность к ишемии относят к факторам, не зависящим от хирурга. Однако от врача зависит продолжительность тепловой/холодовой ишемии, процент «здоровой» паренхимы почки, удаляемой с опухолью, и методика ушивания паренхимы.

Снизить продолжительность ишемии возможно за счет раннего снятия зажима с почечных сосудов и их пережатия по необходимости, применения техники частичной ишемии, охлаждения почки для создания холодной ишемии и подготовки органа с применением маннитола и фуросемида. В настоящее время безопасным периодом ишемии считается время 25 минут.

«После резекции функция почки не может быть оценена только по уровню креатинина крови, так как на его концентрацию у больных со «здоровой» контралатеральной почкой влияют возраст, пол и объем мышечной массы», — отметил докладчик. У 25% пациентов с нормальным уровнем креатинина СКФ составляет менее 60 мл/мин/1,73 м². Методом оценки почечной функции у больных с обеими почками должна быть динамическая нефросцинтиграфия.

Согласно данным F. Porziglia с соавторами (VJU Int., 2015, Apr.), тепловая ишемия более 25 мин в 6,5 раза чаще сопровождается значительным снижением функции почки. Среди больных с нормальной функцией почек до проведения операции, после ее проведения ученые не выявили достоверных различий почечной функции в группе без ишемии (-5%) и с ишемией менее 25 мин (-6%). При многофакторном анализе в группе без ишемии прогностическим фактором значительного снижения функции почки в послеоперационном периоде, было исходное ее нарушение до проведения операции. **УС**

Данные РОНЦ: агрессивное лечение

Оживленную дискуссию вызвал доклад профессора В.Б. Матвеева, посвященный хирургическим подходам к лечению больных местно-распространенным ПКР. В исследовании проанализированы данные 348 пациентов со стадией pT3a-T4N0/M0 без опухолевого венозного тромбоза (Abstract 810).

Средний диаметр опухоли почки составил 11 (8–29) см, вовлечение соседних органов выявили у 10,3% больных. Полное удаление опухоли выполнено 97,1% больным. Медиана наблюдения составила 36 (6–220) месяцев. Во всех случаях верифицирован ПКР (с саркомоподобным компонентом в 3,2% случаев), стадия pT3a диагностирована у 92,0% больных; pT4 — у 8,0%; pN+ — у 52 (14,9%) пациентов.

Интраоперационные осложнения были зарегистрированы у 9,4% больных, послеоперационные — у 18,4% пациентов; послеоперационная летальность составила 2,7%. Пятилетняя общая, опухолево-специфическая и безрецидивная выживаемость составили 55,8, 59,0 и 45,1% соответственно.

Независимыми прогностическими факторами опухолево-специфической выживаемости были стадия pT, pN и степень злокачественности опухоли G ($p = 0,001$). Количество прогностических факторов также оказывало самостоятельное влияние на опухолево-специфическую выживаемость ($p < 0,0001$). По мнению авторов, агрессивное хирургическое лечение является единственным эффективным методом терапии пациентов с местно-распространенным ПКР. Частота осложнений и смертности для данного подхода невысоки и приемлемы, а выявленные прогностические факторы могут быть использованы в качестве критериев для отбора кандидатов с целью хирургического лечения.

Лучшее клиническое исследование, опубликованное в журнале European Urology



ПКР: сохранность нефронов не увеличивает выживаемость

Выживаемость пациентов с ПКР малого размера зависит не от объема вмешательства, а от дооперационного функционального состояния почек.

Сохранять ли почку при солитарных опухолях малого размера? В результате обзора двадцати исследований S.P. Kim et al. заключили, что при небольших опухолевых образованиях (T1a и отобранные T1b) резекция почки связана с сохранностью почечной функции и увеличением общей выживаемости (J Urol, 2012).

«Основной целью было сравнение компенсированной (СКФ < 60), субкомпенсированной (СКФ < 30) и декомпенсированной (СКФ < 15) почечной недостаточности среди пациентов, перенесших радикальную нефрэктомия или резекцию, — пишут авторы работы. — Мы изучили зависимость эффектов от изначального уровня креатинина и сопутствующих заболеваний».

«Почечная недостаточность средней тяжести, ставшая следствием оперативного лечения, может не оказывать столь же негативного

(J Urol, 2013). Если же дооперационная функция почек была нормальной, СКФ не была независимым фактором прогноза.

Аналогично Ibrahim et al. не обнаружили увеличение риска тяжелой почечной недостаточности и смерти от всех причин среди почти 3700 доноров даже через 30 лет после донации почки.

Таким образом, в EORTC 30904, единственном рандомизированном исследовании, сравнивающим два подхода, резекция снизила случаи компенсированной ХПН, но при 9-летнем наблюдении не повлияла на выживаемость пациентов. «Это еще раз подтверждает, что сама по себе потеря нефронов напрямую

не влияет на выживаемость, исключая случаи массивной утраты этих функциональных элементов», — завершают ученые. Однако они обращают внимание, что медиана наблюдения смертности от всех причин составила 9,3 года, СКФ — 6,7 лет. Исследователи считают, что при более длительном наблюдении и ином дизайне выводы могут несколько измениться.

Статья «Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904» (Eur Urol, 2014) признана лучшей научной работой, опубликованной в 2014 г. в European Urology.

Подготовила **Ольга Гордеева**

В исследование вошло более 500 пациентов, которым была проведена радикальная нефрэктомия или резекция почки с марта 1992 по январь 2003 г. Группа Скосырева наблюдала динамику СКФ в каждой группе. После резекции органа реже выявлялось снижение СКФ легкой и умеренной степени, однако случаи значительного снижения СКФ или почечной недостаточности были одинаковы в обеих группах. Положительное влияние резекции, отмеченное уменьшением количества случаев снижения СКФ легкой и умеренной степени, никак не сказывалось на смертности от всех причин.

Однако по данным Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC), у пациентов, перенесших резекцию почки, общая выживаемость была ниже в сравнении с больными, которым была выполнена радикальная нефрэктомия. При медиане наблюдения 9,3 года различия в раково-специфичной выживаемости не были статистически достоверны (Van Poppel et al., Eur Urol, 2011). Эмиль Скосырев (Emil Scosyrev) и коллеги из Медицинского центра Рочестера (University of Rochester Medical Center, Rochester, USA) изучили почечную функцию после радикальной и органосохраняющей операции.

влияния, как недостаточность средней тяжести, связанная с диабетом или гипертонией», — пишут авторы работы.

Исследователи считают, что дооперационное общее соматическое здоровье, а также нормальная почечная функция — более значимый фактор прогноза, нежели объем вмешательства. Это показано и в других работах. Так, в исследовании Lane et al., включившем 4180 пациентов, снижение СКФ коррелировало со смертностью независимо от возраста и других сопутствующих заболеваний только при наличии хронической болезни почек до операции

Резекция или нефрэктомия?

U. Capitanio et al. доложили результаты долгосрочного исследования по оценке выживаемости и функциональных результатов при резекции почки и радикальной нефрэктомии с учетом клинических характеристик, сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистого риска (Abstract 107). В исследование было включено почти 1200 человек с клиническим диагнозом T1a-T1bN0M0. Радикальная нефрэктомия выполнена 57% больных, резекция почки — 43%.

Через 5, 10 и 15 лет после операции ХПН была зарегистрирована у 6,3, 16,4 и 42,3% в группе пациентов с резецированной почкой. У пациентов после радикальной нефрэктомии ХПН зарегистрирована в 13,2, 28,4 и 48,9% случаев через 5, 10 и 15 лет соответственно.

При многофакторном анализе у больных, перенесших резекцию почки, выявлен сопоставимый риск смерти от других причин в сравнении с радикальной нефрэктомией (p=0,8). По мнению авторов, при оценке долгосрочной выживаемости и функциональных результатов у больных с клинической стадией T1a-T1b и нормальной функцией почек до операции почечная резекция значительно снижает риск развития ХПН, но не влияет на смертность от других причин.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002115

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (32,00/ 56,00 мг), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, пленочная оболочка — ципрадрин красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующее лечение;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутри. Прием препарата не зависит от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать

дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритематозности, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Передозировка

Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г.).
2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-1939.
3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii165-vii171, 2012.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer. Version 1. 2013. NCCN.org



медиана ВБП* по сравнению с 4,7 мес на сорафенибе²

Благодаря превосходству в эффективности **ИНЛИТА®** – **НОВЫЙ СТАНДАРТ** 2-й линии терапии распространенного ПКР²⁻⁴

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS³: — 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001)
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе): — 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокинах (ОР=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001) — 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитиниба (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)

- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния: — 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P=0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы: — Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астения и запор — Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3-4 степень) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

Инлита®
АКСИТИНИБ 1 мг и 5 мг в таблетках

Pfizer Oncology

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

ИПВ/ИИ/А/14/013

Хирургические цели таргетной терапии



Виталий Александрович Черняев

К.м.н., научный сотрудник урологического отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», руководитель секции молодых онкоурологов РООУ

Неоадьювантная терапия — стандарт лечения при некоторых онкологических заболеваниях, но возможен ли данный подход при ПКР? Потенциальными целями неоадьювантной терапии могут быть — уменьшение размера первичной опухоли, что может позволить выполнить резекцию при опухоли единственной почки или при двустороннем поражении. С помощью неоадьювантной терапии может быть уменьшена протяженность опухолевого тромба или объем метастазов.

Таргетная терапия наиболее эффективна при светлоклеточном варианте ПКР. Согласно многоцентровому исследованию Kroeger et al. (2013 г.), включившему 2215 пациентов, общая выживаемость при несветлоклеточном варианте составила 12,8 мес, а при светлоклеточном ПКР — 22,3 мес ($p < 0,0001$). Поэтому перед началом лекарственного лечения желательнее убедиться в наличии у пациента именно светлоклеточного варианта ПКР.

В РФ зарегистрировано семь таргетных препаратов, в некоторых случаях еще применяется интерферон-альфа. Одинаково ли они эффективны в рамках неоадьювантного подхода? «При применении иммунотерапии на дооперационном этапе не приходится ожидать клинически-значимых результатов», — отметил А. Вех в своем докладе, представленном на EAU. — При применении интерферона альфа у пациентов с диссеминированным ПКР практически отсутствовал ответ со стороны первичной опухоли».

В основном исследования носят ретроспективный характер и ограничиваются небольшим количеством наблюдений. В работе Abel et al. (2011 г.) сравнивались сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и темсиrolimus. Наибольший эффект со стороны первичной опухоли был отмечен при использовании сорафениба и сунитиниба. Если же для неоадьювантного лечения применяли бевацизумаб или темсиrolimus, то медиана уменьшения размера первичной опухоли составляла менее 5%. При использовании сорафениба или сунитиниба, по данным разных авторов, уменьшение первичной опухоли происходит в среднем на 10–20%. В работе Karim et al. продемонстрированы неплохие результаты при использовании акситиниба (медиана уменьшения размеров первичной опухоли — 28%, частота объективных ответов на лечение — 45%), однако в связи

с небольшим количеством пациентов требуется дальнейшее изучение.

«Неоадьювантная терапия необходима для предоставления хирургических возможностей», — отметил А. Вех в своем докладе, сравнивая онкологические результаты различных режимов. Некоторые хирурги отмечают интраоперационные осложнения таргетной терапии, связанные с развитием периренального фиброза и склероза. Частота подобных осложнений при использовании сорафениба на превышала 1–2%, наиболее часто осложнения регистрируются при использовании бевацизумаба — 12%.

В связи с особенностями механизма действия лекарственных препаратов данной группы требуется временной интервал между окончанием приема и возможностью хирургического вмешательства. При использовании сорафениба, сунитиниба, акситиниба достаточно 72 часов. Наибольшая отсрочка в операции необходима после бевацизумаба — не менее 2 нед. Редукция протяженности опухолевого тромба — одна из задач неоадьювантного лечения. Большинство литературных данных являются описаниями клинических случаев. Доступно лишь одно крупное исследование Cost et al., в которое было включено 25 пациентов. Согласно данным исследователей, медиана уменьшения протяженности опухолевого тромба составила 1,5 см. Только у одного пациента применение дооперационного лечения повлияло на хирургическую тактику (изменение IV уровня протяженности опухолевого тромба на III).

На сегодняшний день основной причиной применения неоадьювантного подхода является наличие клинически значимых метастазов, лечение которых не может быть отложено на время выполнения паллиативной нефрэктомии. Так, согласно данным Kutikov et al., до 31% пациентов после выполнения паллиативной нефрэктомии не получают показанной им системной терапии в силу прогрессирования заболевания. Однако есть и отрицательный момент в данном подходе. К сожалению, у 15–20% больных также может развиваться прогрессирование во время перерыва в лекарственном лечении для выполнения нефрэктомии. Также необходимо помнить о данных Motzer et al., согласно которым 20–25% пациентов с метастатическим ПКР являются резистентными к таргетной терапии.

Сейчас проводится два крупных рандомизированных исследования (CARMENA и EORTC SURTIME), которые должны дать ответ на вопрос о роли неоадьювантного подхода и целесообразном времени выполнения паллиативной нефрэктомии в эру таргетной терапии. **Кроме того, в настоящее время ведется локальное наблюдательное исследование SANE, в котором принимают участие 12 крупных онкологических центров по всей России. Его цель — изуче-**

Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!*

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто (≥1/10): лимфоциты, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

*C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayer.ru

ние ответа опухоли на терапию сорафенибом, проводимой до и, в случае необходимости, после циторедуктивной нефрэктомии или резекции почки и, возможно, определение пациентов, которые получают наибольшую пользу от применения препарата в неоадьювантном режиме. Продолжается привлечение новых центров к участию в исследовании. При этом окончание набора пациентов запланировано на январь 2016 г.

Неоадьювантная таргетная терапия пока не является стандартным лечебным подходом. При ее планировании необходимо понимать, что частота клинически значимых объективных ответов не превышает 6–16%. Сегодня кандидаты для неоадьювантной терапии — это пациенты со сложными опухолями единственной почки или билатеральным опухолевым поражением, когда альтернативой лекарственному лечению

служит только перевод в ренопривное состояние; пациенты с метастатическим ПКР, имеющие клинически значимые проявления именно со стороны метастатических очагов, для которых фатальной может стать отсрочка в системном лечении. В будущем для расширения показаний к дооперационному лекарственному лечению, для идентификации той когорты пациентов, которые получают максимальную пользу от неоадьювантной терапии, необходима разработка новых биомаркеров, с помощью которых можно будет прогнозировать ответ на планируемое лекарственное лечение.

При подготовке материала использованы данные дискуссии, прошедшей 6 марта 2015 г. в рамках международной конференции, прошедшей при поддержке Российского общества клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO), и лекции А. Вех, представленной на EAU. [VC](http://www.vc.ru)

Лучшее исследование по РПЖ

MiR-221 как маркер клинического исхода

Выживаемость больных раком предстательной железы (РПЖ) можно предсказать по некодирующей нуклеиновой кислоте — miR-221, которая может быть и мишенью для новой терапии.

Martin Spahn из Университета Вюрцбурга (University Hospital Wuerzburg) и его коллеги выяснили, что miR-221 — независимый предиктор раково-специфичной смертности при РПЖ.

Было известно, что даунрегуляция miR-221 связана с большей агрессивностью РПЖ, нарастающая даунрегуляция отмечена в метастатических очагах в лимфатических узлах. Теперь ученые показали, что miR-221 позволяет дифференцировать агрессивные и индолентные опухоли, функционирует как онкосупрессор.

Исследователи использовали клеточные линии, в которые вводился предшественник miR-221. Увеличение количества miR-221 приводило к ингибированию пролиферативной активнос-

сти на 48–69% и интенсификации апоптоза. Показано, что с увеличением количества miR-221 снижается инвазивная активность опухоли.

Исследователи выяснили, что влияние miR-221 на клетку схоже с действием интерферонов. Они считают, что возможна суммация эффектов miR-221 и интерферонов: пролиферативная активность при воздействии этих двух агентов снижалась на 78–81% по сравнению с применением только интерферонов.

Авторы полагают, что miR-221 может быть использована как прогностический маркер агрессивного РПЖ, а также как мишень для новой терапии.

Результаты опубликованы в *Survival in patients with high-risk prostate cancer is predicted by miR-221, which regulates proliferation, apoptosis, and invasion of prostate cancer cells by inhibiting IRF2 and SOCS3*, *Cancer Res*, 74(9) 2014.

Подготовила **Ольга Гурдеева**

«Урология сегодня» № 2 (36) 2015

Силденафил
ДИНАМИКО
ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ



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

Таблетка силденафила с модифицированным составом:¹

- дает качественную эрекцию;^{1, 2}
- обеспечивает минимум побочных эффектов;²
- * не вызывает привыкания.³



TEVA

1. Возможны побочные действия. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико.

2. Камалов А.А., Охлобатов Д.А., Осмоловский Б.Е., Тахирзаде А.М., Георгян А.Р. / Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. // Естественные и технические науки. – 2013. – № 1. 3. Giuliano F., Jackson G., Montorsi F., Martin-Morales A., Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. The International Journal of Clinical Practice. Blackwell Publishing Ltd, Jan 2010, 64, 2, 240–255. ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36. FIRE-DYN-AD-070415-EL-1414-060416. Реклама.

СНМП как сосудистая дисфункция

При симптомах нижних мочевых путей (СНМП) эффективность альфа-блокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) сопоставима, однако пациенты предпочитают иФДЭ-5. В пользу этой группы препаратов можно отнести не только выбор пациента, но и гипотезу о СНМП как о микроваскулярной и эндотелиальной дисфункции.

Удовлетворенность и комплаентность

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у больных с СНМП успешно можно применять иФДЭ-5, причем эффект превосходит таковой при использовании традиционной терапии альфа-блокаторами. Об этом в своем докладе на конгрессе EAU рассказал доктор M. Oelke (Hannover Medical School, Hannover, Germany) — активный исследователь проблемы СНМП/ДГПЖ.

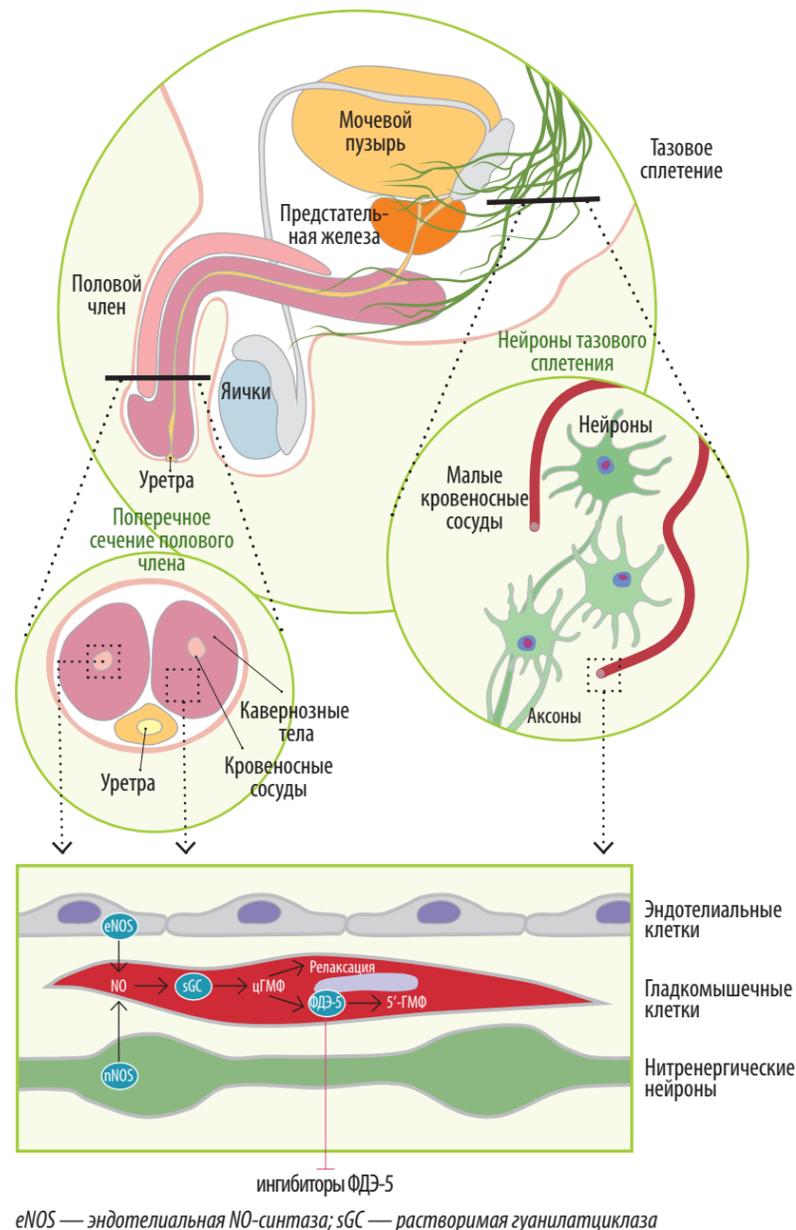
В 2013 г. M. Oelke и коллеги продемонстрировали эффективность тадалафила по сравнению с плацебо (Urology, 2013). В 2014 г. ученые сравнили удовлетворенность пациентов монотерапией тадалафилом 5 мг и тамсулозином 0,4 мг.

«Пациенту с СНМП требуется длительное лечение, поэтому удовлетворенность — едва ли не основной фактор успеха и высокой комплаентности», — отметили участники дискуссии, прошедшей на секции Male LUTS.

В исследовании приняли участие более 500 мужчин старше 45 лет (средний возраст — 64 года) с наличием СНМП более шести мес, IPSS ≥ 13, 15 ≤ Q_{max} ≤ 24 мл/с. Критериями исключения были: уровень простатического специфического антигена (ПСА) более 10 нг/мл, объем остаточной мочи ≥ 300 мл, а также прием финастерида и дутастерида в течение трех и шести мес, соответственно до начала исследования. Результаты оценивались по шкале удовлетворенности лечением, составленной на основании 13 вопросов. Общая удовлетворенность лечением достоверно отличалась в группах тадалафила и плацебо, однако значимой разницы между группами тамсулозина и плацебо не обнаружили. Такие же данные исследователи получили при изучении удовлетворенности эффективностью; значимых различий в оценке дозировок и наличия побочных эффектов не было.

«Пациенты в целом значительно лучше восприняли лечение тадалафилом, — отметили авторы исследования, — они хотели продолжать лечение именно этим препаратом, а также подтвердили, что могли бы посоветовать его другому больному в схожей клинической ситуации».

Полученные результаты показали, что эффективность тадалафила не изменялась в зависимости от того, получали ли пациенты перед исследованием терапию альфа-блокаторами или нет. Ученые



Релаксация гладкомышечных клеток сосудов полового члена и тазового сплетения инициирует приток крови как в кавернозные тела, так и к нейронам тазового сплетения. Релаксация опосредована NO, который продуцируется в эндотелии с участием эндотелиальной NO-синтазы, и в нитренергических нейронах с участием нейрональной NO-синтазы. NO проникает в мышечные клетки и активирует растворимую гуанилатциклазу, которая катализирует образование внутриклеточной цГМФ. Увеличение уровня цГМФ приводит к релаксации гладкомышечных клеток. Ингибиторы ФДЭ-5 ингибируют превращение цГМФ в 5'-ГМФ и таким образом поддерживают концентрацию цГМФ на высоком уровне.

Рис. 1. Действие иФДЭ-5 на СНМП

считают, что меньшая удовлетворенность в группе тамсулозина могла быть обусловлена завышенными ожиданиями пациентов — они знали, что один из препаратов может улучшить эректильную функцию.

К недостаткам работы можно отнести отсутствие прямого сравнения клинической эффективности между тамсулозином и тадалафилом. Однако целью исследования было изучение удовлетворенности, сравнивая эффективность тамсулозина и тадалафила по всем клиническим параметрам оценивалась ранее (M. Oelke et al., European Urology, 2012) — до появления тадалафила 5 мг в рекомендациях EAU. В пользу удовлетворенности тадалафилом говорят данные D. Hatzichristou, сообщившем о том, что более 80% пациентов с эректильной дисфункцией продолжают принимать препарат в дозировке 5 мг на протяжении 6 мес и более (Abstract 127).

Сосудистая дисфункция

Механизм действия альфа-блокаторов известен, но как же работают иФДЭ-5? В 2011 г. K. Andersson et al. предположили четыре механизма развития СНМП, на которые как раз и возможно осуществлять терапевтическое воздействие: снижение содержания оксида азота (NO), воспалительный процесс в нижних мочевыводящих путях,

атеросклероз и тазовая ишемия, а также повышенная активация симпатических нервных волокон (K.E. Andersson et al. NeuroUrol. Urodyn, 2011). Ингибиторы ФДЭ воздействуют на первый патологический компонент — они повышают активность NO, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры не только кавернозных тел, но и простаты, уретры и детрузора шейки мочевого пузыря; подавление ФДЭ-5 модулирует активность афферентных нервных волокон.

Система, регулирующая эректильную функцию и работу нижних мочевыводящих путей, состоит из трех основных компонентов: NO, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и ФДЭ. Эти составляющие взаиморегулируемы: так, NO-синтаза и ФДЭ отвечают за, соответственно, формирование и распад цГМФ, а ФДЭ влияет также и на продукцию NO. Последний известен как один из наиболее мощных вазодилататоров — он расслабляет гладкую мускулатуру кавернозных тел, что приводит к эрекции, влияет на мускулатуру уретры. Мишенями для NO могут быть уротелий, фибромускулярная строма, железистый эпителий и сосуды предстательной железы. Показано, что ингибирование ФДЭ влияет на расслабление детрузора, гладкой мускулатуры предстательной железы, а также мускулатуры

Продолжение на стр. 7 ▶

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ

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

Сиалис® 5 мг - одно решение двух проблем

www.ochenprosto.ru

Lilly

Рекомендация — следовать рекомендациям



**Андрей
Зиновьевич
Винаров**

Д.м.н., профессор,
заместитель директора
НИИ Уронефрологии
и репродуктивного
здоровья человека
ГБОУ ВПО «Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) позволяют снизить антибиотикорезистентность и уменьшить затраты на лечение. Таковы данные T. Cai et al., отмеченные EAU как лучшее неонкологическое исследование. Необходимость следовать гайдлайнам справедлива в отношении любой терапии: EAU выводит большинство антибиотиков в резерв, и это важно учесть в практике.

По сравнению с рекомендациями EAU 2011 г., то есть версией, которой пользуются российские специалисты, так как именно она пока доступна на русском языке, очевидны значимые изменения: теперь фторхинолоны рассматриваются как препараты резерва, а не выбора. Вместе с тем рекомендации 2015 г. остаются неизменными по сравнению с 2014 г.

Учитывая рост резистентности к фторхинолонам и аминопенициллинам, эти препараты перенесены в группу резерва.

В настоящее время наша задача — это сохранение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. И рекомендации направлены на проведение правильной стратегии в отношении антибактериальной терапии.

Поэтому для эмпирической терапии инфекций нижних мочевых путей (ИНМП), согласно европейским и российским рекомендациям, следует назначать фосфомицина трометамол, нитрофурантоин (макрокристаллический нитрофурантоин согласно рекомендациям EAU) и пивмециллинам (данный препарат не зарегистрирован в России); также может быть назначен триметоприм сульфаметоксазол только в регионах с низким уровнем резистентности к этому препарату.

Обращаясь к рекомендациям, необходимо акцентировать внимание на отличиях

в подходах при выборе антибиотикотерапии: эмпирическая назначается исходя из результатов эпидемиологических исследований, направленная — учитывает данные о микроорганизме, его чувствительности и резистентности.

Общепризнано, что цефалоспорины — высокоэффективный класс препаратов, однако их назначение в качестве эмпирической терапии при ИНМП — преступление, так как это приводит к селекции устойчивых микроорганизмов, как это наблюдается со штаммами, резистентными к фторхинолонам.

Применение цефалоспоринов неоправданно в лечении острого цистита, но они остаются препаратами выбора при пиелонефрите, в том числе тяжелого течения. Фторхинолоны остаются эффективными препаратами резерва при лечении ИНМП, но их не следует назначать в качестве эмпирической терапии или терапии первого выбора.

В случае ИНМП профессиональные ассоциации, в том числе EAU, рекомендуют применять «простые» препараты, которые будут действовать только в отношении инфекций мочевых путей — фосфомицина трометамол, нитрофурантоин и, может быть, триметоприм сульфаметоксазол исключительно в тех районах, где нет высокой резистентности к этому препарату. Наиболее оправдано применение фосфомицина трометамола, так как он показан только для лечения ИНМП и выводится с мочой (95%).

В отношении больных с рецидивирующими ИНМП важное положение затрагивает отмену антибиотикопрофилактики низкими дозами. Мы можем проводить профилактический курс, назначая полную дозу фосфомицина трометамола 3 г каждые 10 дней в течение трех мес. В 2015 г. EAU рекомендует в тех случаях, когда это возможно, обойтись без антибиотикотерапии и применять иммуномодулирующие препараты.

Четких рекомендаций по назначению пробиотиков нет, но при лечении женщин в постменопаузе EAU отмечает необходимость заместительной гормональной терапии.

МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Рекомендован как препарат первой линии
для лечения цистита Российскими национальными рекомендациями,
GL EAU, GL IDSA



- ▶ Пиковая концентрация Монурала в моче в 440 раз выше уровня МПК для *E. Coli*
- ▶ Самая высокая чувствительность к *E. Coli* в России, США и странах ЕС (ARESC, ДАРМИС)
- ▶ Одобрен FDA для применения у детей и беременных
- ▶ 1 доза 3 г на курс лечения при терапии острого цистита
- ▶ 1 доза 3 г каждые 10 дней, курс 3 месяца — при терапии рецидивирующего цистита

ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



Реклама РУ №ФСЗ 2008/02844

На конгрессе EAU также обсуждалось изменение взглядов на бессимптомную бактериурию: обнаружено отличие вирулентных штаммов *E. coli* от штаммов, ассоциированных с бессимптомной бактериурией.

Последние характеризуются «доброжелательностью», и в настоящее время проводятся исследования по их использованию для восстановления микробиома мочи. В настоящее время наша задача — это сохранение чувствительности микроорганиз-

мов к антибиотикам. И рекомендации направлены на проведение правильной стратегии в отношении антибактериальной терапии.

Необходимо понимать, что важно не просто следовать рекомендациям, но и правильно ставить диагноз, без чего мы дискредитируем и, безусловно, эффективные препараты. **УС**

Подготовил **Андрей Киричек**

Тема номера

СНМП как сосудистая дисфункция

◀ Начало на стр. 6

сосудов нижних мочевыводящих путей и, несмотря на то, что ФДЭ-5 только один из большой группы ферментов, именно он оказывает наибольшее влияние на состояние нижних мочевыводящих путей и кавернозное тело.

Было показано, что NO может модулировать рефлекс мочеиспускания, уменьшая возбудимость афферентных нервов мочевого пузыря. Благодаря парасимпатической иннервации с высвобождением NO происходит релаксация

уретрального сфинктера. Нарушения метаболизма NO — это ведущий этиологический фактор возникновения эректильной дисфункции. Применительно к этой проблеме иФДЭ-5 многократно демонстрировали свою эффективность. Точный патогенез СНМП неизвестен, однако, согласно развивающейся современной гипотезе, ведущую роль играют именно нарушения в системе NO и микроваскулярная дисфункция (S. Cellet et al., Nature Reviews Urology, 2014).

Кроме того, в эксперименте было показано, что иФДЭ-5 уменьшают сократимость мышц

мочевого пузыря и ингибируют пролиферацию стромальных клеток предстательной железы. Существует теория, что иФДЭ работают как антигипоксические агенты и вызывают дилатацию *vasa nervorum*, улучшая таким образом иннервацию всех органов уrogenитального тракта. Несмотря на многочисленные работы в этой области, необходимо проведение других исследований, которые помогут прояснить конкретные и точные механизмы действия иФДЭ на СНМП, а также понимать, какие еще преимущества помимо удовлетворенности и улучшения эректильной функции могут дать иФДЭ. Одним из ожидаемых эффектов

иФДЭ может быть кардиопротекторное влияние. Так, G. Hackett в своем докладе отметил, что смертность среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда в анамнезе ниже, если они принимают иФДЭ-5 по требованию (Abstract 126).

«Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить возможное кардиопротекторное действие иФДЭ-5 в разных режимах», — считает G. Hackett. **УС**

Подготовили **Алла Солодова, Андрей Киричек**

EAU: дискуссия о РПЖ



Александр Викторович Говоров

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

Формирование общемировой базы данных по активному наблюдению при раке предстательной железы (РПЖ), роль простатэктомии при метастатическом заболевании и целесообразность обучения консольных хирургов... Дискуссии конгресса обозначили не только научные, но и социально-административные вопросы.

Одна из наиболее обсуждаемых тем конгресса касалась диагностики и лечения РПЖ. Этому вопросу было посвящено 12 постерных сессий (143 постера), 7 объединенных и 3 тематические сессии, а также одно пленарное заседание.

Диагностика РПЖ

T. Seisen et al. (Abstract 316) провели проспективное сравнение диагностической ценности индекса здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, PHI) и анализа маркера РПЖ (Prostate Cancer Antigen 3, PSA3) при скрининге РПЖ. После определения PHI и PSA3 138 пациентам была выполнена первичная трансректальная биопсия предстательной железы из 12 точек. PSA3 оказался лучшим предиктором наличия РПЖ, чем PHI, площадь под кривой (Area Under Curve, AUC) 0,71 и 0,65 соответственно; $p=0,03$, в то время как PHI достоверно превосходил PSA3 в возможности выявления клинически значимого РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 , >3 позитивных столбиков при биопсии, $>50\%$ пораженной опухолью площади любого столбика): AUC 0,80 и 0,55; $p=0,03$. При мультивариантном анализе значение PSA3 >35 по-прежнему коррелировало с риском наличия РПЖ, но только PHI >40 позволял прогнозировать клинически значимый РПЖ (относительный риск=9,6; $p=0,001$), на основании чего авторы сделали вывод о целесообразности использования показателя PHI при скрининге РПЖ для минимизации гипердиагностики клинически незначимого заболевания.

Обсуждая современную роль биопсии предстательной железы под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ),

G. Villeirs на пленарном заседании отметил, что, согласно мнению специалистов по лучевой диагностике, пациентам с баллами 1 и 2 по шкале оценки MPT (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) нет необходимости немедленно выполнять биопсию предстательной железы, поскольку вероятность отсутствия у таких больных опухоли высокой степени злокачественности достигает 98%. Решение о биопсии у пациентов с 3 баллами по шкале PI-RADS определяется клиническими параметрами: плотностью и кинетикой PSA, возрастом и соматическим статусом пациента. Вместе с тем при 4 и 5 баллах по шкале PI-RADS может быть выполнена прицельная биопсия подозрительных участков ткани предстательной железы, позволяющая выявить большее количество низкодифференцированных опухолей при взятии меньшего числа фрагментов.

Ограничениями прицельной биопсии предстательной железы под МРТ-контролем в настоящее время остаются высокая стоимость и продолжительность исследования, отсутствие унифицированной техники биопсии, низкая доступность исследования в повседневной практике.

В отношении современной роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) J. De Jong в ходе 12-й тематической сессии подчеркнул, что проведение ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ с холином рекомендуется у больных с рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой терапии или брахитерапии при значении общего ПСА >2 нг/мл, коротком времени удвоения ПСА, исходной сумме баллов по Глисона ≥ 7 . Согласно опубликованному недавно мета-анализам, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с холином в отношении локализации рецидива РПЖ после потенциально курабельного лечения (местный рецидив, лимфатические узлы или кости) составила 85,6 и 92,6% соответственно. Исследование является малоинформативным при ПСА <1 нг/мл. В настоящее время продолжается целый ряд протоколов по оценке роли ПЭТ в выявлении отдаленных метастазов РПЖ, в том числе при кастрационно-рефрактерной форме заболевания; при этом изучаются не только радиофармпрепараты на основе холина, но и хорошо зарекомендовавшие себя 18FACBC, 68Ga-PSMA и 18F DHT.

Активное наблюдение

Достоверных методов идентификации «клинически незначимого» РПЖ недостаточно. S. Bruinsma et al. представили сведения о создании многоцентровой базы данных

Табл. 1. Сравнение результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии (РАПТ)

Авторы	Онкологические результаты
N. Suardi et al. (Abstract 186)	Меньшая частота позитивного хирургического края у больных высокого риска при РАПТ, а также у более опытного хирурга
F. Abdollah et al. (Abstract 191)	Одинаковая 7-летняя выживаемость без биохимического рецидива у 1100 больных РПЖ высокого риска при открытой и роботической операции
Функциональные результаты	
C. Meyer et al. (Abstract 620)	Меньшая частота осложнений, меньше кровопотеря, но выше стоимость при РАПТ (лучшее соотношение цена/качество в крупных центрах, выполняющих много операций)
J-U. Stolzenburg et al. (Abstract 622)	Лучшее восстановление эректильной функции после РАПТ с последующим применением ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в рандомизированном исследовании REACTT

November Global Action Plan 3 (GAP3) Active Surveillance project (Abstract 1036). В рамках этого проекта участвуют 19 клиник Европы, США, Канады, Азии и Австралии. В течение 30 мес планируется виртуально объединить существующие данные о клинических, морфологических, диагностических и иных параметрах пациентов-участников программ активного наблюдения для последующего создания универсальной модели оценки риска для каждого пациента и разработки общемировых стандартов включения больных в наблюдательные протоколы (см. рис.). Согласно мнению авторов, интеграция разноплановых данных о пациентах в единую электронную базу данных позволит оптимизировать селекцию кандидатов для активного наблюдения в разных странах и унифицировать подходы к последующему лечению при прогрессии заболевания.

Необходимость и целесообразность применения методов визуализации в программах активного наблюдения остается предметом дискуссии. N. Petrides et al. (Abstract 820) проанализировали результаты активного наблюдения 275 мужчин с РПЖ низкого и промежуточного риска, которым в ходе наблюдения выполнена мультипараметрическая МРТ малого таза более одного раза. У 118 (43%) пациентов исходно имелась опухоль, по оценке радиологов визуализируемая при МРТ (4 из 5 баллов по шкале Ликерта), из которых у 38 (32%) были отмечены признаки радиологической прогрессии за время наблюдения по сравнению с 30/157 (19%) пациентами без изначально визуализируемой опухоли (относительный риск 1,7). Вместе с тем, не всем пациентам с МРТ-прогрессией была выполнена повторная биопсия предстательной железы до начала лечения, и вопрос о роли МРТ при активном наблюдении и принятии решения о начале терапии требует дополнительного изучения.

и принятии решения о начале терапии требует дополнительного изучения.

Радикальная простатэктомия

До настоящего момента для сравнения результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии не проводилось многоцентровых рандомизированных исследований, включающих достаточное количество пациентов. В ряде наблюдательных когортных исследований авторы отмечали лучшие или сопоставимые онкологические результаты и функциональные исходы роботической операции по сравнению с открытой (табл. 1). Несмотря на это, большинство экспертов сходятся во мнении, что лучшие результаты определяются в основном опытом оперирующего врача и клиники, где проводится лечение, а не используемой техникой (M. Graefen, тематическая сессия 4).

A. Mattei в ходе той же сессии отметил, что нецелесообразно начинать роботическую программу, если в клинике выполняется менее 50 радикальных простатэктомий в год. Если в клинике инсталлирована роботическая система, то в начале обучения должно быть направлено на одного хирурга (до выполнения им как минимум 50–100 операций), при этом в течение первых 10–20 операций желательны присутствие в операционной врача, имеющего достаточный опыт проведения РАПТ. В начале обучения этапы операции должны быть стандартизированы по технике и времени выполнения, а интра- и послеоперационные осложнения следует тщательно документировать так же, как и онкологические/функциональные результаты (с использованием валидированных опросников).

Табл. 2. Сравнение результатов расширенной и стандартной лимфаденэктомии в рандомизированном исследовании

Оцениваемые показатели	Расширенная ЛАЭ	Стандартная ЛАЭ	Значение p
Время операции, мин	180	115	<0,001
Кровопотеря, мл	800	600	0,001
Гемотрансфузии, n (%)	7 (6,9)	0	0,047
Продолжительность госпитализации, ч	72	48	<0,001
Послеоперационные осложнения, n (%)	8 (7,7)	1 (0,5)	0,015
Число удаленных лимфоузлов, n (границы)	17 (14-23)	3 (2-4)	<0,001
Число пораженных лимфоузлов, n (%)	11 (10,7)	5 (4,4)	0,053
Больные РПЖ промежуточного риска D'Amico, n (%)	7 (9,6)	0	0,004
Больные РПЖ высокого риска D'Amico, n (%)	4 (14,3)	5 (17,9)	0,72

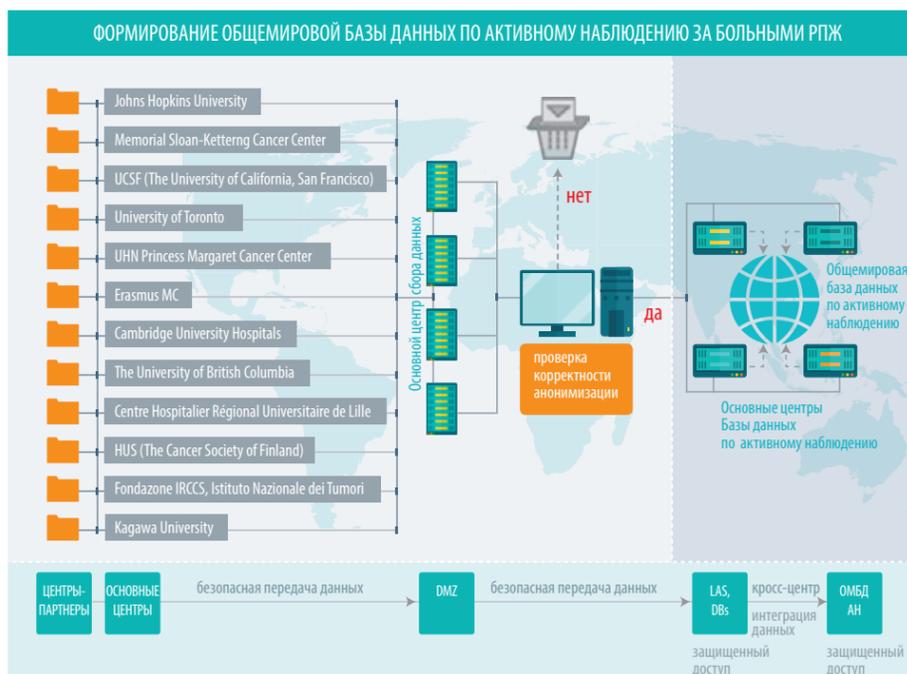


Табл. 3. Результаты сальважной терапии при рецидиве РПЖ

Авторы	Вид лечения	Число пациентов	Критерии включения	Результаты	Ограничения
P. Ost et al. (Abstract 447)	Стереотаксическая лучевая терапия	126	Выявление до пяти пораженных лимфоузлов (N1) или M1a/b/c	Выживаемость без прогрессии (ВБП) 25% через 3 г. Медиана ВБП 21 мес	Короткое время наблюдения: медиана 24 мес
C. Jilg et al. (Abstract 448)	Сальважная ЛАЭ	100	Позитивные лимфоузлы при ПЭТ с холином	Выживаемость без клинического рецидива 28% через 5 лет	Границы ЛАЭ не стандартизированы
N. Suardi et al. (Abstract 446)	Сальважная ЛАЭ	119	Позитивные лимфоузлы при ПЭТ с холином	27% пациентов без БХР	Границы ЛАЭ не стандартизированы

Для улучшения результатов оперативного лечения РПЖ R. Lamers et al. (Abstract 362) отметили исключительную важность адекватного информирования пациентов до операции о возможных исходах (осложнениях, адьювантной терапии, восстановлении функционального состояния и прочее), поскольку в их исследовании 34% больных (222/697) оказались не удовлетворены сведениями, полученными от врачей до операции, вследствие чего показатель их качества жизни после лечения оказался снижен.

Послеоперационная оценка видеозаписи радикальной простатэктомии независимыми экспертами с указанием хирургических аспектов, требующих модификации, также приводит к улучшению качества робот-ассистированной операции, сообщил J. Peabody et al. (Abstract 192).

J. Lestingi et al. (Abstract 904) были представлены результаты проспективного рандомизированного исследования, сравнивающего расширенную и стандартную лимфаденэктомию (ЛАЭ) у 216 больных РПЖ промежуточного и высокого риска (табл. 2).

Было отмечено, что при расширенной по сравнению со стандартной ЛАЭ число осложнений операции выше, а онкологические результаты при медиане наблюдения 13,4 мес схожие. Авторы предположили, что онкологические преимущества расширенной ЛАЭ станут очевидны при увеличении срока наблюдения после радикальной простатэктомии.

Сохраняя минимум половину ткани предстательной железы пациент остается способным удерживать мочу в 100% случаев, в 95% случаев сохраняется эректильная функция, в 84% случаев отсутствуют явления ретроградной эякуляции.

В исследовании G. Gandaglia et al., включавшем 529 больных с клинически локализованным РПЖ, была оценена долгосрочная выживаемость после радикальной простатэктомии и расширенной ЛАЭ (Abstract 644). Двадцатилетняя выживаемость без биохимического рецидива РПЖ составила 55,1%, без признаков клинической прогрессии — 71,6%, раково-специфическая выживаемость — 78,2%. Среднее время от момента операции до биохимического рецидива (БХР) составило 86 мес; от БХР до наступления смерти от РПЖ — 79 мес. Показатель раково-специфической смертности возрастал в зависимости от группы риска и возраста больных (от 3,3% при РПЖ низкого риска у мужчин <65 лет до 30,9% при РПЖ высокого риска в возрасте >65 лет). Время от даты операции до наступления БХР являлось независимым фактором риска смерти от РПЖ (p=0,001). У 6,9% пациентов рецидив был отмечен после 10 лет наблюдения.

P. Stattin et al. проанализировали влияние возраста и соматического статуса на выбор метода лечения нематастатического РПЖ высокого риска в когорте 19 190 шведских мужчин моложе 80 лет (Abstract 1010). Оказалось, что среди пациентов в возрасте 75–80 лет с индексом коморбидности

Чарлсона 0–1 только в 10% случаев было проведено потенциально радикальное лечение по сравнению с 50% курабельной терапии у мужчин <70 лет, и это при том, что в Швеции 52% 75-летних мужчин живут не менее 10 лет. Авторы сделали заключение о важности индивидуализированного выбора метода лечения, зависящего от ожидаемой продолжительности жизни, а не возраста пациента.

РПЖ очень высокого риска

A. Heidenreich et al. описали результаты циторедуктивной радикальной простатэктомии у 32 больных метастатическим РПЖ (≤3 очагов поражения в костях, с отсутствием висцеральных метастазов, без обширного метастатического поражения лимфоузлов и снижением уровня общего ПСА крови <1 нг/мл после 6-месячной неоадьювантной гормонотерапии) (Abstract 1018). Еще 38 пациентов, получавших только гормонотерапию, составили контрольную группу.

По результатам патоморфологического послеоперационного исследования метастазы в лимфоузлах имели место в 56,5% случаев, позитивный хирургический край отмечен у 14,3% больных.

При медиане наблюдения после операции 40,6 мес и 47 мес в контрольной группе время до установления диагноза «кастрационно-рефрактерного РПЖ» составило 40 мес и 29 мес соответственно (p=0,04).

У оперированных пациентов отмечена более длительная выживаемость без признаков клинической прогрессии (38,6 мес и 26,5 мес, p=0,032) и раково-специфическая выживаемость (95,6% и 84,2%, p=0,043). В группе изначального наблюдения без операции 29% больных в последующем перенесли паллиативные вмешательства — трансуретральную резекцию предстательной железы и чрескожную пункционную нефростомию. Исследователи сделали вывод о необходимости дальнейшего изучения роли радикальной простатэктомии при метастатическом РПЖ как этапа мультимодального лечения, снижающего риск местной прогрессии заболевания. Более подробные результаты данного исследования с меньшим числом пациентов опубликованы в 2015 г. в J Urol 193:832-838.

Комментируя указанное исследование, A. Briganti отметил, что стандартом лечения метастатического РПЖ остается андроген-депривационная терапия и что думать рассматривать возможность изменения существующего алгоритма лечения можно будет только после завершения исследований STAMPEDE, HORRAD, PEACE 1 и протокола клиники M.D. Anderson.

В целом ряде работ были представлены результаты сальважной терапии у больных с рецидивом РПЖ, которым ранее проводилось только гормональное лечение (табл. 3).

Обращает на себя внимание нерандомизированный характер исследований, небольшое число пролеченных пациентов, короткое время наблюдения, нестандартизированный подход к выбору терапии, однако общая тенденция демонстрирует смещение парадигмы активного/хирургического лечения в сторону (местно) распространенного и метастатического РПЖ.

R. Karnes et al. разработали и оценили так называемый «геномный классификатор» для отбора пациентов, нуждающихся в адьювантной лучевой терапии после радикальной простатэктомии (Abstract 1015). В исследование было включено 188 мужчин с рТ3 или позитивным хирургическим краем, оперированных в двух крупных клиниках США с 1999 по 2009 гг. Кумулятивная частота появления метастазов РПЖ спустя 5 лет после лучевой терапии составила 0,9 и 29% при низком, среднем и высоком значениях показателя разработанного «геномного классификатора» (GC). При низком значении GC (<0,4) не было отмечено различий в частоте метастазирования при проведении адьювантной или сальважной

лучевой терапии (p=0,79), в то время как при GC >0,4 метастазы после сальважной терапии развивались достоверно чаще, чем после адьювантного облучения (23 и 6%, p<0,01).

Авторы сделали заключение о целесообразности использования значения GC после радикальной простатэктомии для выбора адьювантной или сальважной лучевой терапии.

В распространявшемся на конгрессе приложении к журналу «European Urology», посвященном влиянию курения на урологические заболевания, C. De Nunzio et al. был представлен систематический обзор, продемонстрировавший взаимосвязь между курением и риском смерти от РПЖ, а также прямую зависимость между числом ежедневно выкуриваемых сигарет и раково-специфической смертностью. Было показано, что риск БХР или появления отдаленных метастазов РПЖ после радикального лечения у курильщиков выше, чем у некурящих, хотя патофизиологические механизмы, отвечающие за данный феномен, требуют дальнейшего изучения.

EAU: фокальная терапия



Константин Борисович Колонтарёв

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

Современные подходы к диагностике повышают эффективность фокальной терапии.

Говоря о фокальной терапии, профессор M. Emberton призвал «отвлечься от предстательной железы в целом и сфокусироваться на понимании опухоли как таковой». Именно в этом и есть залог успешного развития программы фокальной терапии. По данным H. Ahmed et al. (Lancet Oncology, April, 2012) сохраняя минимум половину ткани предстательной железы пациент остается способным удерживать мочу в 100% случаев, в 95% случаев сохраняется эректильная функция, в 84% случаев отсутствуют явления ретроградной эякуляции. Данные показатели всецело говорят в пользу преимуществ фокальной терапии.

Чтобы ответить на вопрос, быть или не быть фокальной терапии, необходимо провести дополнительные исследования, считают участники дискуссии. Однако профессор M. Emberton и его команда уже ответили на этот вопрос положительно, и уверены в том, что их поддерживают значительное количество специалистов, что обуславливает дальнейшую работу над проблемой.

Сегодня существует несколько вариантов проведения терапии, но основная проблема, по мнению M. Emberton, — это не выбор метода лечения, а выявление «подходящей» опухоли.

Для этой цели необходимо использовать новейшие подходы к диагностике рака простаты, а именно метод fusion — таргетную биопсию под МРТ/УЗИ контролем.

В своем выступлении профессор привел результаты нескольких исследований, подтверждающих высокую эффективность метода, превышающую стандартную технику биопсии простаты (Sonn et al., Eur Urol 2014; 65:809-815). Представленная работа M.M. Siddiqui et al. (JAMA Jan, 2015) свидетельствует о выявлении на 30% больше РПЖ высокого риска и на 17% меньше РПЖ низкого риска при выполнении таргетной биопсии под контролем МРТ. Более того, в таком случае биопсия обладала большим по сравнению со стандартной и комбинированной техниками показателем AUC (0,73 по сравнению с 0,59 и 0,67 соответственно).

Применение таргетной биопсии обсуждалось довольно широко в ходе всего конгресса, было представлено несколько интересных работ. Так, A. Fourcade et al. (Abstract 215) сообщили о своем опыте выполнения таргетной биопсии под контролем МРТ/Fusion ТРУЗИ. В данное проспективное исследование были включены 60 пациентов с наличием подозрительного очага в предстательной железе по данным МРТ. РПЖ был выявлен в 58,3% случаев.

В целом заболевание чаще выявлялось при использовании таргетной биопсии по сравнению со стандартной техникой (50% по сравнению с 41,6). Частота выявления клинически значимого рака простаты была также выше при использовании таргетной методики (38,3% по сравнению с 25).

Авторы сделали вывод о предпочтительном использовании таргетной биопсии в виду большей частоты общей выявляемости и диагностирования клинически значимых форм заболевания. **UC**

Тестостерон: рекордно длительные исследования

«Постоянная и продолжительная гормональная терапия позволяет получить максимум положительных эффектов». О лечении гипогонадизма УС рассказали мировые лидеры — G. Corona и A. Yassin, представившие на XXX ежегодном конгрессе EAU результаты 11-летнего наблюдения за пациентами, получающими ЗГТ.

ЗГТ без перерыва

«Мы представили самое длительное наблюдение. Если гормональная терапия и может быть безопасно прервана, то на очень небольшой срок – симптомы гипогонадизма проявляются уже в течение первого года без лечения»

A. Yassin

— Согласно Italian Consensus, гели и инъекции — лучшие из доступных вариантов заместительной гормонотерапии тестостероном (ЗГТ), так как они сводят к минимуму его влияние на гематокрит, — рассказывает в интервью УС G. Corona — Выбор препарата зависит от потребностей и предпочтений пациента, но поскольку большинству требуется постоянное лечение, пролонгированные инъекции тестостерона могут стать идеальной терапией, гарантируя стабильную концентрацию гормона в пределах средне-нормальных значений.

По мнению исследователей, многие эффекты ЗГТ дозозависимые, и если тестостерон находится на нижней границе нормы, то этого недостаточно для достижения оптимального клинического эффекта.

Так, еще в 2007 г. F. Assad et al. показали, что в группе пациентов, получавших инъекционный тестостерон ундеканат, были отмечены наиболее значимые клинические результаты в отношении сексуальной функции и метаболического синдрома. Уровень тестостерона достигал пределов средне-нормальных значений (18–19 нмоль/л), что соответствует требованиям Европейских урологических рекомендаций по лечению гипогонадизма. Полученные результаты достоверно превосходили показатели у пациентов, получавших гелевую форму: уровень тестостерона приближался только к ниже-нормальным значениям (13 нмоль/л), что отразилось на выраженности клинических эффектов (Journal of Andrology). Стабильная концентрация в пределах средне-нормального уровня — основная причина, по которой эффективность и безопасность долгосрочного применения показана именно в исследованиях с инъекционным тестостероном ундеканатом.

В исследовании A. Yassin пациенты получали инъекционный тестостерон ундеканат (1000 мг с 12-недельным интервалом) до 126 мес (Abstract 240). В протокол было включено 262 пациента, из них 147 вынужденно прекратили ЗГТ: «Двухлетний перерыв был связан с проблемами в финансовой компенсации, — пояснил УС автор исследования. — Остальные больные получали тестостерон ундеканат непрерывно». В задачи исследования входила сравнительная оценка изменений

концентрации тестостерона в группе пациентов, получавших терапию с перерывами, с группой непрерывного лечения. Оказалось, что при непрерывном приеме, концентрация гормона оставалась стабильной (около 19 нмоль/л) на протяжении всего периода наблюдения.

В группе получавших лечение с перерывами, рекордный минимум (около 7,5 нмоль/л) пришлось на период вынужденных каникул, однако после возобновления лечения показатель нормализовался.

При непрерывном лечении стабильными оставались все параметры, отражающие состояние предстательной железы: простатический специфический антиген (ПСА) составлял примерно 1,4 нг/мл, около 6 баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS), объем остаточной мочи снизился с 14,5 до 13,3 мл. Более того, окружность талии и вес прогрессивно снижались. Совершенно противоположная картина наблюдалась при прерывании лечения: на период «каникул» пришлось максимумы по IPSS (11,2 баллов), объему остаточной мочи (26,5 мл), окружности талии (более 105 см) и весу (более 97 кг); четверо пациентов столкнулись с острой задержкой мочи, один прошел трансуретральную резекцию простаты из-за нарастающих obstructивных симптомов.

A. Yassin и его коллеги совершенно точно подтвердили результаты пяти- и шестилетних клинических исследований и мета-анализов, опубликованных ранее (G. Corona et al., 2014; A. Haider et al., 2014; D. Francomano et al., 2013 и другие). В этих работах с продолжительной нормализацией гормонального фона ученые связывают увеличение плотности костной ткани, смягчение симптоматики сахарного диабета (СД) 2-го типа и метаболического синдрома (МС), улучшение сексуального и «общего» здоровья, снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений и так далее.

— Трансдермальные и инъекционные формы тестостерона могут успешно применяться, однако приверженность к терапии намного выше при применении парентеральной формы





Тестостерон ундеканат



Небидо® – высокоэффективная терапия гипогонадизма у мужчин^{1,2}
Небидо® – восстановление физиологического уровня тестостерона^{1,2}
Небидо® – удобная схема введения – 4–5 инъекций в год способствует высокой приверженности лечению²

Для удобства пациентов и врачей теперь Небидо® во флаконах!



НЕБИДО®, КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
 Лекарственная форма: Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл. Состав: 1000 мг тестостерона ундеканата в 4 мл раствора для инъекций. Показания: Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин (тестостерон-заместительная терапия). Противопоказания: андрогенозависимая карцинома предстательной или молочной желез у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Небидо® не должен применяться у женщин. С осторожностью: у пациентов с синдромом апноэ. Способ применения и дозы: Инъекция Небидо® производится один раз в 10–14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. Интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель. Побочные эффекты: При использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как полнотелость, увеличение веса, приливы, анемия, повышение уровня простатспецифического антигена, патологические результаты обследования предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, различные виды реакций в месте введения (боли, дискомфорт, зуд, отек, гематома, раздражение в месте введения). Регистрационный номер: ЛС-001028. Актуальная версия инструкции от 06.05.2014. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.
 1. Michael Zitzmann et al., «PASS: A Study on the Tolerability and Effectiveness of Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Male Hypogonadism in a Worldwide Sample of 1,438 Men» J Sex Med 2013;10:579–588jsm. 2. Giovanni Corona et al. «Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism» Expert Opin. Pharmacother. (2014) 15(13):1903–1926.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. www.bayerpharma.ru LRU,GM,12,2014,0477

препарата, то есть тестостерона ундеканата, что связано с его пролонгированным действием, — отметил в интервью УС доктор A. Yassin. Через год лечения терапию тестостероном-гелем продолжают всего 15% пациентов

(M. Schoenfeld et al.). Результаты многоцентрового проспективного исследования IPASS показали: через такой же временной период терапии инъекционным тестостероном ундеканатом придерживаются около 80% пациентов.

ЗГТ без рисков

«Длительное применение тестостерона ундеканата безопасно: не подтверждены опасения о развитии сердечно-сосудистых заболеваний и РПЖ; положительные результаты получены в отношении эректильной дисфункции и висцерального ожирения, связанного с возрастным гипогонадизмом. Снижение веса в результате ЗГТ даже превосходит результаты стандартной терапии, поэтому сейчас развивается идея использования тестостерона как нового препарата от ожирения и СД»

G. Corona

Эффекты длительного использования

Длительное применение тестостерона ундеканата не связано с увеличением риска рака предстательной железы (РПЖ), отсутствует негативное влияние на мочеиспускание или увеличение объема остаточной мочи, подтвердил доктор A. Haider, представив на Конгрессе EAU новые данные 7-летнего

наблюдения за почти 350 пациентами (Abstract 237). В исследовании A. Haider при каждом визите к доктору у пациента измерялся объем остаточной мочи и простаты, исследовалась кровь на ПСА, проводились антропометрические измерения, заполнялся опросник IPSS.

За весь период наблюдения РПЖ с индексом Глисона 5 и 6 был обнаружен у пяти пациентов,

то есть в 1,7% случаев. «Это не свидетельствует об увеличении онкологического риска», — говорит автор исследования.

— В целом опасения по поводу онкологических рисков при ЗГТ преувеличены, — отмечает в беседе с УС G. Corona. — Напротив, неоднократно показана связь низкого уровня тестостерона с РПЖ в общем, а также с выявлением опухоли с высоким индексом

Глисона, рецидивами после радикальной простатэктомии и снижением выживаемости.

У пациентов в исследовании A. Haider уровень тестостерона в среднем увеличился почти в два раза, IPSS снизился на 5 единиц. В течение всего наблюдения прогрессивно снижались индекс массы тела с 33,18±5,35 до 28,42±2,95 кг/м² и окружность талии (с 105,77±8,6 до 97,74±7,05). Одновременно

были отмечены положительные изменения липидного профиля крови, артериального давления, показатели метаболизма глюкозы и уровень С-реактивного белка как маркера воспаления. «Частично эти эффекты могут быть обусловлены общим снижением веса и одновременным уменьшением объема абдоминального жира», — считает автор работы.

Необходимо отметить, что сопоставимые результаты получены в других независимых исследованиях.

Порочный круг

Если при СД 1-го типа организм не вырабатывает инсулин, то при СД 2-го типа он просто не способен использовать его. Ожирение и СД 2-го типа сопутствуют друг другу. Чтобы описать эту связь, в 1970-х годах Sims et al. ввели термин diabetes. Сочетание диабета и ожирения создает более сложную клиническую картину, чем проявление каждой патологии в отдельности. Мировые лидеры критично относятся к терапевтическим опциям, направленным исключительно на снижение веса или контроль над метаболизмом глюкозы: «Проблема лишнего веса — это не проблема питания, это проблема гормональных нарушений».

— Конкретные патогенетические механизмы, связывающие резистентность к инсулину с гипогонадизмом, СД 2-го типа и МС сложны и часто разнонаправлены, — рассказывает У. С. Согона. — Вероятно, что висцеральное ожирение — причина гипогонадизма, но и гипогонадизм может быть причиной ожирения и резистентности к инсулину, что создает порочный круг.

Эффекты длительного применения тестостерона у пациентов с ожирением и СД 2-го типа изучал коллектив исследователей во главе с А. Хаидер, А. Яссин — они проанализировали данные двух проспективных исследований, в которых пациенты получали ЗГТ продолжительностью до 6 лет, из более чем 500 человек была выделена подгруппа мужчин с СД 2-го типа (Clinical Study, 2014). «Все 156 человек находились под наблюдением как минимум 1 год, 69 человек — до 6 лет, — поясняют авторы исследования. — Снижение количества пациентов отражает продолжительность терапии, но не приверженность лечению. За 6 лет всего 2 пациента прекратили лечение из-за выявления РПЖ».

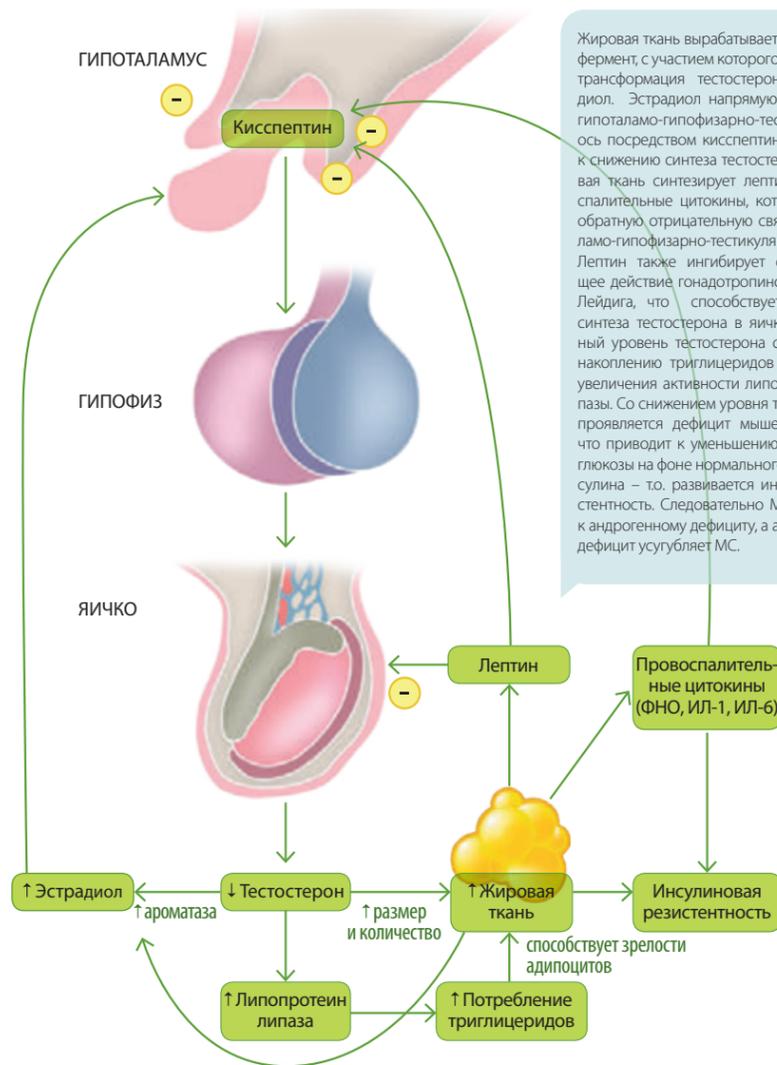
Физиологический уровень тестостерона оставался стабильным на протяжении всего лечения. Как результат терапии окружность талии уменьшилась в среднем на 11,56 см, вес снизился примерно на 15%. Уровень глюкозы натощак снизился с $7,06 \pm 1,74$ до $5,59 \pm 0,94$ ммоль/л, HbA1c в среднем снизился с 8,08 до 6,14%.

Положительные изменения были отмечены абсолютно по всем параметрам — систолическое и диастолическое давление, липидный профиль, печеночные ферменты. Анализируя данные, ученые отметили, что ЗГТ эффективна при diabetes — связано именно с тем, что тестостерон инициирует миогенез и ингибирует адипоцитогенез, регулирует углеводородный, липидный и белковый метаболизм. Более того, положительное влияние ЗГТ на систолическое и диастолическое давление было отмечено и ранее (J.F. Reckelhoff, 2001; R.K. Dubey, S. Oparil, 2002), пишут авторы исследования: «Тестостерон модулирует кровяное давление посредством нескольких механизмов — прямого влияния на сердце и почки, а также на сосуды и эндотелий».

Интересно отметить, что в этом исследовании до начала гормональной терапии пациенты получали стандартное «антидиабетическое» лечение, которое, однако, не вызвало эффектов, сравнимых с ЗГТ. «Применение экзогенного тестостерона вызвало значительное снижение уровня глюкозы натощак и HbA1c, подтверждая тем самым, что ЗГТ снижает гипергликемию и инсулиновую резистентность», — отмечают авторы работы.

В IPASS, 12-месячном наблюдении за почти 1500 мужчинами, получавшими инъекционный тестостерона ундеканоат, была отмечена аналогичная тенденция, наиболее ярко проявившаяся в группе пациентов с плохим контролем над HbA1c. Обсуждая роль лишнего веса и его взаимосвязь с гипогонадизмом, эксперты обращают внимание на то, что жировая ткань — это уникальный эндокринный «орган», продуцирующий провоспалительные цитокины и свободные жирные кислоты, которые стимулируют развитие инсулиновой резистентности.

По стандартам Международного общества по половой медицине (Standard Operating Procedures of the International Society for Sexual Medicine), изменение образа жизни должно стать первой линией терапии для всех



Жировая ткань вырабатывает ароматазу — фермент, с участием которого происходит трансформация тестостерона в эстрадиол. Эстрадиол напрямую ингибирует гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось посредством ксипептина, что ведет к снижению синтеза тестостерона. Жировая ткань синтезирует лептин и провоспалительные цитокины, которые имеют обратную отрицательную связь с гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной осью. Лептин также ингибирует стимулирующее действие гонадотропинов на клетки Лейдига, что способствует снижению синтеза тестостерона в яичках. Сниженный уровень тестостерона способствует накоплению триглицеридов посредством увеличения активности липопротеин липазы. Со снижением уровня тестостерона проявляется дефицит мышечной ткани, что приводит к уменьшению утилизации глюкозы на фоне нормального уровня инсулина — то, развивается инсулинорезистентность. Следовательно МС приводит к андрогенному дефициту, а андрогенный дефицит усугубляет МС.

Рис. 1. Связь метаболического синдрома и андрогенного дефицита

гипогонадных пациентов с ожирением, СД 2-го типа и МС. Однако снижение веса и уменьшение окружности талии, отмеченное у более чем 500 пациентов в данном исследовании, выглядят более значимыми при сравнении с результатами применения других препаратов в комбинации с изменением образа жизни.

— Большинство пациентов не справляются, а успешно похудевшие набирают потерянный вес: от 60 до 86% веса восстанавливается через три года и 75–121% после 5 лет, — рассказывает У. С. Согона. — Объединение ЗГТ с изменением образа жизни может дать лучшие результаты. Бариатрические операции приводят к значительному увеличению глобулина, связывающего половые гормоны

и общего тестостерона, однако хирургические вмешательства многим пациентам противопоказаны.

— Согласно Andrological Societies, пациенты с ожирением и метаболическими расстройствами составляют большую часть от общего количества больных с гипогонадизмом, — рассказывает У. С. Согона. — Соответственно, для таких мужчин настоятельно рекомендуется скрининг по тестостерону. Подводя итоги длительных наблюдений, эксперты единогласно отмечают, что эффективно справиться с проблемой «лишний вес-диабет-гипогонадизм» и разорвать порочный круг позволяет только нормализация гормонального фона.

Новые данные

«Положительное влияние тестостерона на скелет неоспоримо. В настоящее время появляется все больше данных о взаимосвязи гипогонадизма с другими заболеваниями»

Болезнь Пейрони

Тестостерон обладает иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами, устанавливает положительный азотистый баланс и увеличивает белковый синтез. Учитывая анаболические эффекты тестостерона, предполагается, что гормон может положительно влиять на процессы заживления. Н. Парк et al. изучили связь тяжести проявления болезни Пейрони и уровня тестостерона.

Оказалось, что при дефиците тестостерона (менее 12,1 нмоль/л) угол искривления полового члена больше в сравнении с пациентами с нормальным уровнем гормона — $32 \pm 15,9^\circ$ против $21,8 \pm 15,4^\circ$ соответственно.

При дефиците тестостерона сумма баллов по Международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function, IIEF) составила $7,4 \pm 3,7$, при нормальном уровне гормона — $10,8 \pm 4,8$;

соответственно размер фиброзных бляшек составил $3,0 \pm 1,2$ и $2,0 \pm 1,2$ см, однако различий в локализации не было.

Исследователи отмечают, что в группе с дефицитом тестостерона пациенты реже отвечали на консервативное лечение (Abstract 237).

Адипогенез

А. Абделхамед с соавторами изучили влияние тестостерона на морфологию адипоцитов — клеток, активно вовлеченных в «порочный круг» взаимной связи ожирения и гипогонадизма. В экспериментальной работе ученые использовали мышей, которые получали ЗГТ. Исследователи обратили внимание не только на клинические эффекты терапии, но и на клеточные.

Ученые впервые показали, что ЗГТ уменьшает размеры висцеральных адипоцитов — ключевых модуляторов МС (Research and Reports in Urology, 2015).

Инфаркт и митохондрии

Е. Ванг и коллеги изучили влияние тестостерона на кардиомиоциты и митохондрии. В эксперименте ученые смоделировали инфаркт миокарда, за две нед до этого кастрировав подопытных животных. Одни животные получали ЗГТ, другие — нет.

Через две недели после инфаркта биологи изучили сердечную деятельность, фиброз сердечной мышцы, апоптоз кардиомиоцитов, обратили внимание на интенсивность слияния и деления митохондрий, микроструктуру органелл и уровень аденозинтрифосфата в них. Оказалось, что у кастрированных животных было больше негативных изменений в митохондриях, выше уровень апоптоза, митохондриальных нарушений и их дисфункции.

У животных, получавших ЗГТ, частично были восстановлены функции кардиомиоцитов и митохондрий (Preprint Manuscript JOE-14-0638, 2015).

Почечная недостаточность

Пациенты с гипогонадизмом и хронической болезнью почек (ХБП) относятся к группе повышенного риска по сердечно-сосудистым осложнениям. N. Thirumavalan et al., проанализировали литературные данные специфично по проблеме гипогонадизма и ХБП.

Исследователи обратили внимание, что гипогонадизм среди пациентов с ХБП часто связан с ожирением и СД 2-го типа.

«ХБП приводит к снижению синтеза лютеинизирующего гормона и утилизации пролактина, что может нарушать синтез тестостерона, — пишут исследователи. — ЗГТ в группе пациентов с ХБП и симптоматическим гипогонадизмом может иметь положительные эффекты, однако имеются риски ее назначения» (Indian J Urol, 2015). **УС**

Подготовили Алла Солодова, Анна Петренко

EAU: рекорды роботической хирургии



Константин Борисович Колонтарёв

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

Уникальный опыт роботической хирургии и новые системы были представлены на Юбилейном конгрессе Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU). «Будущее принадлежит тому, кто готовится к нему сегодня», — эти слова М. Экса стали квинтэссенцией дискуссий и докладов по роботической хирургии.

Хирургия будущего

Традиционно несколько сессий на конгрессе были посвящены новейшим технологическим разработкам — например, 3D-шлем для визуализации оперативного поля хирурга и ассистента, передающий изображение в ультра HD качестве. Вниманию участников конгресса разработчики предложили уникальные инструменты, способные на микроскопическом уровне выполнять оперативные вмешательства.

Новый инструментарий вызвал скорее общий интерес, чем клинический. Однако цитируя Дж. Скалли, будущее принадлежит тем, кто видит возможности еще до того, как они становятся очевидными.

Впервые в Европе в режиме «живой хирургии» была проведена робот-ассистированная резекция почки на новом поколении роботической системы da Vinci Xi. Участники конгресса смогли ознакомиться с системой da Vinci SP (single port). В рамках проспективного исследования первой фазы по изучению безопасности и эффективности оперативного лечения на системе da Vinci SP Flamand et al. выполнили 11 робот-ассистированных радикальных простатэктомий. Все операции были успешно завершены. В течение трехлетнего периода наблюдения не было выявлено серьезных осложнений. Авторы сообщили о безопасном и эффективном выполнении радикальной простатэктомии на системе нового поколения (Abstract V34).

В ходе конгресса активно обсуждались вопросы усовершенствования лапароскопической техники: в основном применение

инноваций в области визуализации. Сравнивались несколько вариантов лазерной простатической энуклеации с демонстрацией оперативных вмешательств в режиме «живой хирургии». Также был продемонстрирован новый многообещающий подход к выполнению чрескожной нефролитотрипсии, широко обсуждались возможности малоинвазивной хирургии с использованием техники единого лапаро-эндоскопического доступа (Laparoscopic & Endoscopic Single Site Surger, LESS). Участники единогласно отметили, что в будущем развитие данной техники может быть найдено в робот-ассистированной технологии.

Дискуссия о роботах

«Необходимо значительно активнее привлекать новейшие подходы к лечению онкоурологических заболеваний, основной из которых — роботическая хирургия», — отметили участники специального заседания секций роботической хирургии (EAU Robotic Urology Section, ERUS) и уротехнологий (EAU Section of Uro-Technology, ESUT).

Профессор A. Mottrie отметил, что роботическая хирургия полностью отвечает всем требованиям для органосохраняющего оперативного лечения опухолей почки. Обращаясь к собственному опыту, профессор указал на значимо меньшее количество осложнений наряду с меньшим временем ишемии почки и значимо меньшим снижением органной функции при выполнении робот-ассистированных резекций. Онкологические аспекты также позволяют с оптимизмом смотреть в будущее, уверен доктор A. Mottrie. Согласно представленным данным, частота встречаемости положительного хирургического края колеблется в диапазоне от 0 до 10%. По аналогии с показателем, используемым для оценки эффективности выполнения радикальной простатэктомии, доктор A. Mottrie предложил новую концепцию для оценки эффективности оперативного лечения опухолей почки — почечная trifecta. Показатель представляет совокупность следующих аспектов: отсутствие положительного хирургического края, время ишемии менее 20 минут и отсутствие осложнений.

A. Mottrie отметил постоянное увеличение публикаций, посвященных робот-ассистированной хирургии почек и возможности применения данного подхода для выполнения наиболее сложных случаев. Завершая выступление, профессор указал на неоспоримую помощь новейших разработок, в том числе флуоресцентную технологию FireFly da Vinci, позволяющую выполнять оперативное лечение

с минимальным повреждением почечной функции. «Я верю, что роботическая хирургия станет будущим всей хирургии почки», — завершил свое выступление профессор A. Mattrie.

Профессор P. Wiklund посвятил свой доклад применению робот-ассистированной технологии в лечении рака мочевого пузыря (РМП). «В данной области пока чаще применяется открытая хирургия, что обусловлено тем, что многие специалисты проходят обучение роботической технике», — отметил профессор. При выборе традиционной техники операция выполняется быстрее, однако такие показатели как частота осложнений, кровопотеря и продолжительность госпитализации говорят в пользу робот-ассистированного подхода. К сожалению, большинство работ обладает невысокой степенью достоверности и в целом явные преимущества робот-ассистированного подхода в оперативном лечении РМП пока отсутствуют.

Профессор отметил, что в настоящее время отмечается явная тенденция к осуществлению интракорпоральной техники формирования искусственного мочевого пузыря, и это приведет к более частому применению роботической системы для лечения больных с РМП.

J. Collins et al. (Abstract 540) проанализировали онкологические результаты 467 случаев радикальной робот-ассистированной цистэктомии (РПЦ) выполненной интракорпорально. Данные для анализа были взяты из мультицентровой Европейской базы данных научной рабочей группы секции роботической урологии EAU (ERUS Scientific working group, ESWG). Ученые оценивали длительность безрецидивного промежутка общую и раково-специфическую выживаемость. Средний период наблюдения составил 17,9 мес (1–130 мес). Позитивный хирургический край был отмечен в 5% случаев. Трехлетние показатели безрецидивного промежутка общей и раково-специфической выживаемости составили 73, 75 и 73% соответственно. Авторы сделали вывод о том, что полученные результаты являются приемлемыми, сопоставимыми с результатами традиционной открытой техники, а интракорпоральная РПЦ представляет собой эффективный и безопасный метод оперативного лечения пациентов с РМП.

J. Collins et al. представили еще одну работу, посвященную оценке частоты развития осложнений при выполнении интракорпоральной РПЦ (Abstract 438). Исследователи проанализировали результаты 428 случаев,

взятых из базы данных ESWG. Выявленные осложнения были распределены согласно классификации Clavien-Dindo. В 90-дневный период после оперативного вмешательства осложнения отмечались в 64% случаев, в 57% случаев осложнения были выявлены в течение месяца после операции и в 23% случаев в период между 30 и 90 днями. В 36% случаев классифицировались в группы низкой степени тяжести (Clavien I-II), в 29% — в группы высокой степени тяжести (Clavien III и выше). Тридцати- и девяностодневная смертность составили 0,9 и 2,1% соответственно. Так как в основном были отмечены осложнения низкой степени, авторы отметили целесообразность интракорпоральной техники РПЦ.

Профессор F. Montorsi представил доклад о применении робот-ассистированной технологии для оперативного лечения рака простаты. Для молодых пациентов с низкой степенью риска радикальная робот-ассистированная простатэктомия представляет настоящую фокальную терапию, тогда как золотым стандартом лечения пациентов с промежуточным риском является выполнение радикальной роботической простатэктомии в сочетании с расширенной лимфодиссекцией. Говоря о пациентах высокого риска, профессор отметил, что выполнение операции в сочетании с расширенной лимфаденэктомией — лишь первый шаг в структуре мультимодальной терапии.

На сегодняшний день к неоспоримым фактам можно отнести следующие утверждения:

- частота наличия положительного хирургического края меньше при применении роботической техники;
- частота развития недержания мочи значимо различается в зависимости от техники оперативного вмешательства, что справедливо также и для сохранения эректильной функции;
- частота развития биохимического рецидива аналогична данному показателю при открытой операции.

Профессор также коснулся вопроса выполнения лимфаденэктомии, обратив внимание, что степень ее выполнения полностью зависит от предпочтений хирурга.

В рамках конгресса каждый смог найти для себя что-то интересное, новое и полезное, ясно одно, что непререкаемых истин в отношении методик и техник нет, а это значит, что нас ждет еще больше новых разработок и технологий, что, несомненно, ведет к прогрессу урологии в целом. **УС**

Следовать рекомендациям выгодно

Новые гайдлайны помогают в борьбе с резистентностью к антибиотикам, сокращая при этом затраты на лечение до 60%.

В 2010 г. EAU представила новые рекомендации по лечению урологических инфекций, а в 2011 г. группа практикующих врачей из Италии, Германии, Норвегии и Великобритании начала проверять их эффективность и рациональность, следуя всему предписанному в гайдлайнах. В течение почти трех лет T. Cai et al. оценивали исходы более 3,5 тыс. урологических вмешательств (открытые, лапароскопические, эндоскопические и роботизированные), выполненных в строгом соответствии с рекомендациями EAU. Затем исследователи сравнивали эти результаты с более чем

2,5 тыс. похожих процедур, проведенных в 2006–2008 гг, то есть до появления новых гайдлайнов.

Оказалось, что с появлением новых рекомендаций резко снизилась стоимость лечения за счет сокращения расходов на антибактериальные препараты и другие непрямые затраты, при этом количество инфекционных осложнений не выросло, а осталось на прежнем уровне. Самым главным результатом работы, по мнению авторов, явилось то, что достоверно уменьшилась резистентность к антибактериальным лекарственным средствам.

«Мы ежемесячно сверяли соответствия своих назначений и рекомендаций. Например, по старому протоколу стандартом было назначение ципрофлоксацина до операции по поводу доброкачественной гиперплазии

предстательной железы, а затем в течение 7 дней после, новый же протокол подразумевает введение антибиотика только перед вмешательством. Мы не увидели роста инфекционной патологии, но было очевидно достоверное снижение бактериальной резистентности. Так, резистентность E. coli к ципрофлоксацину снизилась на 15%», — комментирует ведущий исследователь T. Cai, Госпиталь Санта Чиара, Тренто, Италия (Santa Chiara Hospital, Dept. of Urology, Trento, Italy).

Свое заявление ученый подкрепляет цифрами: затраты на препараты сократились с €46,90 за процедуру до €18,77, то есть на 60%.

«Наша работа показывает, что следование нескольким простым правилам может существенно снизить количество назначений антибактериальных препаратов без ущерба для

здоровья пациентов, экономя при этом средства и снижая резистентность», — заключает профессор R. Pickard, Университет Ньюкасла, Великобритания (Newcastle University, Institute of Cellular Medicine, Newcastle, United Kingdom).

Исследователи подчеркивают важность распространения этих данных среди врачей общей практики, поскольку рекомендации помогают не только добиться хороших результатов, но и выиграть обеим сторонам: пациенту и врачу.

Результаты работы T. Cai были представлены на EAU, Abstract *** Adherence to European Association of Urology guidelines on prophylactic antibiotics: An important step in antimicrobial stewardship.

Лучшая Европейская публикация по минимально-инвазивной хирургии



Роботизированные операции не уступили открытым

Исследователи с максимальным опытом выполнения РРЦ с полностью интракорпоральным формированием неoblадера впервые сообщили о наличии сравнимых с открытой хирургией результатов.

Впервые о выполнении РРЦ сообщил в 2003 г. M. Menon et al. Ученые использовали роботическую систему da Vinci для выполнения радикальной цистпростатвезикулэктомии и билатеральной тазовой лимфаденэктомии у 17 пациентов. Оперативное вмешательство и дальнейшая кишечная реконструкция выполнялись экстракорпорально через небольшой разрез, тогда как формирование анастомоза между уретрой и резервуаром осуществлялось роботически. Авторы сделали вывод о возможности быстрого и точного удаления мочевого пузыря с помощью робота da Vinci.

Неoblадер интракорпорально

В 2003 г. W.D. Beecken et al. сообщили о РРЦ с интракорпоральным формированием арктифициального мочевого пузыря. В 2004 г. M. Menon et al. опубликовали данные о РРЦ у женщин, причем в двух случаях матка и влагалище были сохранены.

Вопрос о преобладании эффективности РРЦ над традиционной техникой остается открытым — незначительное количество работ посвящены сравнительным исследованиям радикальной цистэктомии роботическим и открытым доступом. Так, G.J. Wang et al. проспективно сравнивали 33 случая РРЦ

с 21 случаем открытой радикальной цистэктомии (2008): формирование арктифициального мочевого пузыря выполнялось экстракорпорально — авторы отметили некоторое превосходство в таких показателях, как степень кровопотери и необходимость в проведении гемотрансфузии. По продолжительности операции, госпитализации и частоте осложнений предпочтительнее открытая техника РЦ с формированием арктифициального мочевого пузыря.

В настоящее время наиболее часто используется экстракорпоральная техника кишечной пластики, что обусловлено значимо меньшим временем формирования кишечного резервуара.

A.E. Canda et al. проанализировали 25 случаев полностью интракорпорального формирования кишечного резервуара после радикальной цистэктомии. Средние значения таких показателей, как длительность оперативного вмешательства, степень кровопотери и количество удаленных лимфатических узлов, составили 9,9 часов, 429 мл и 24,8 узла соответственно. Средний период наблюдения составил 6,3 мес. Авторы отметили приемлемую частоту развития осложнений и сделали вывод о возможности и безопасности выполнения РРЦ с интракорпоральным формированием кишечного резервуара.

M.N. Jonsson et al. изучили функциональные и онкологические результаты 65 случаев РРЦ с интракорпоральным формированием резервуара и сделали вывод о технической возможности вмешательства с приемлемым

значением функциональных и онкологических показателей.

Максимальный опыт

Максимальный опыт опубликован в работе S. Tuzitiz et al. Авторы выполнили и проанализировали 70 случаев РРЦ с полностью интракорпоральным формированием неoblадера. Средний период наблюдения составил 30,3 мес. Отрицательный хирургический край был отмечен в 98,6% (69 из 70 пациентов) случаев. Согласно классификации Clavien, осложнения были отмечены у 31,4% пациентов в 30-дневный послеоперационный период и у 18,6% пациентов в сроки более 30 суток после оперативного лечения. «Через 12 мес после операции до 90% пациентов могли удерживать мочу в дневное время. В когорте пациентов с сохранной иннервацией более 80% мужчин сохранили потенцию, более 65% женщин — сексуальную активность», — отмечают авторы.

Безрецидивный промежуток, раково-специфическая и общая выживаемость составили 80,7, 88,9 и 88,9% в 24-месячный срок наблюдения соответственно. «Эти показатели снизились на 40–50% если присутствовало местное метастазирование», — отмечает S. Tuzitiz. Авторы работы впервые сообщили о наличии сравнимых с открытой хирургией результатов выполнения РРЦ с полностью интракорпоральным формированием резервуара.

В России

В России опыт РРЦ с интракорпоральным формированием резервуара исчисляется

единичными случаями. Однако принципы лапароскопической хирургии диктуют необходимость в поиске оптимальных решений для осуществления полноценной роботической операции интракорпорально.

Разработка новых подходов и инструментов, представляет один из возможных путей дальнейшего развития роботической хирургии. Более того, РРЦ с формированием кишечного резервуара не относится к часто выполняемым процедурам. Поэтому приобретение опыта наряду с возможным появлением новых инструментальных решений может привести к появлению значимых успехов в этом технически непростом оперативном вмешательстве. Отсутствие сравнительных исследований диктует проведение масштабных работ, которые позволят определить место РРЦ. Роботическая хирургия в России стремительно развивается, ожидаемым будет внедрение в рутинную практику таких технически сложных манипуляций, как РРЦ с интракорпоральным формированием резервуара.

Награда за лучшую публикацию по минимально-инвазивной хирургии в урологии была присуждена S. Tuzitiz. Результаты исследования опубликованы в статье *Oncologic, functional, and complications outcomes of Robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal Neobladder diversion*, *European urology*, 64 (2013) 734–741.

Подготовила Ольга Гордеева

КУРСЫ IRCAD/EITS 2015 г.



Это возможность в короткие сроки повысить профессиональный уровень, овладеть новыми методами и развить навыки малоинвазивной хирургии.

Курсы по лапароскопической и роботизированной хирургии Европейского института телехирургии IRCAD/EITS (Страсбург, Франция) признаны ведущими мировыми специалистами образцом организации учебного процесса. Они одобрены Европейским советом аккредитации непрерывного медицинского образования (EACCME) и институтом Европейского союза медицинских специалистов.

Программа включает теорию и практические сессии. Во время курсов проводятся интерактивные сессии между экспертами и учащимися.

Компания «Медицина Сегодня» обладает солидным опытом в обучении медицинского персонала в России и за рубежом, ее сотрудники возьмут на себя все организационные вопросы: регистрацию, визы, билеты и проживание.

22–23 октября	22–23 октября	10–12 декабря
Лапароскопическая урология и почечнокаменная болезнь.	16–20 ноября Общая лапароскопическая хирургия.	Лапароскопическое и роботизированное лечение рака простаты и мочевого пузыря.
ПРОДВИНУТЫЙ КУРС	ИНТЕНСИВНЫЙ КУРС	ПРОДВИНУТЫЙ КУРС

Зарегистрироваться и получить подробную программу можно на сайте www.mctoday.ru и по электронной почте: info@protiv-raka.ru.

20%
СКИДКА

от стоимости регистрации предоставляется членам обществ: Российского общества онкоурологов, Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Российского общества детских онкологов, Общества специалистов по нервно-мышечным болезням

ЛЕВИТРА® ОДТ* ФОРМУЛА УСПЕШНОГО СЕКСА



- Самое быстрое развитие эффекта¹
- Результат с первой таблетки²
- Особое удобство приема³

*ОДТ – орально диспергируемые таблетки, или таблетки, растворимые в полости рта.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Левитра® ОДТ. Лекарственная форма: таблетки диспергируемые в полости рта, 10 мг. Состав: Каждая таблетка содержит 10 мг варденафила. Показания к применению: эректильная дисфункция. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота; одновременное применение с умеренно активными или мощными ингибиторами СYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин. Безопасность препарата не исследовалась и пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями: тяжелые нарушения функции печени, заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа, артериальная гипотензия (систолическое АД в покое менее 90 мм рт. ст.), недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев), нестабильная стенокардия, наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит; детский возраст (до 18 лет). С осторожностью: у пациентов с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), заболеваниями, предрасполагающими к прилипу (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни, препарат следует назначать только после оценки соотношения польза-риск. Побочное действие: К наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся: головкружение, головная боль, vasodilatation, заложенность носа, диспепсия. Регистрационный номер ЛП-001328. Актуальная версия инструкции от 19.08.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. 1. Debruyne F. et al. J. Sex. Med. 8: 2912-23. 2. Perelman M., Edwards D. Perceptions of Erectile Dysfunction Therapy and Acceptance of an OridispersiblePhosphodiesterase Type 5 Drug Formulation Among Patients and Physicians // MensHealth. 2010. №7 (3). P. 325. 3. Регистрационный номер ЛП-001328. Актуальная версия инструкции по медицинскому применению препарата Левитра от 19.08.2013. Med; 8: 2912-2011

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231 1200, факс: 8 (495) 231 1202. www.bayerpharma.ru



Симптомы нижних мочевых путей: динамический компонент

На спонсорском симпозиуме компании «Рекордати», прошедшем 22 марта в Мадриде в рамках XXX конгресса Европейской ассоциации урологов (EAU), ведущие урологи с мировым именем рассмотрели дифференцированный подход к терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и данные по этой теме, полученные с позиции доказательной медицины. Были обсуждены результаты нового мета-анализа, проведенного на основе 21-го рандомизированного клинического исследования (РКИ), что еще раз подтвердило положительное воздействие альфа-адреноблокаторов

на динамический компонент инфравезикальной обструкции (ИФО) и обструктивные симптомы. Помимо этого, на симпозиуме были представлены результаты нового крупного исследования SiRE, посвященного силлодозину.

Председателем спонсорского симпозиума был F. Montorsi | Франческо Монторси (Милан, Италия), который открыл симпозиум и в конце подвел его итоги. С докладами выступили: C. Roehrborn | Клаус Роерборн (Даллас, США); F. Fusco | Фернандо Фуско (Неаполь, Италия); C. Llorente | Карлос Льоренте (Мадрид, Испания)

C. Roehrborn

«При низком риске прогрессирования ДГПЖ, отсутствии значительного увеличения предстательной железы (объем до 40 мл) и уровне сывороточного простатического специфического антигена менее 1,4 нг/мл оправдана монотерапия альфа-адреноблокаторами с персонифицированным подбором препарата»

По данным Olmstead County Study (Jacobsen et al., J Urol, 1999), повышение индекса симптомов по опроснику Американской урологической ассоциации (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI) более чем в 1,5 раза наблюдается у мужчин в возрасте 60–69 лет по сравнению с пациентами 40–49 лет ($p < 0,001$), факторами риска развития острой задержки мочи (ОЗМ) является возраст 70–79 лет, сумма баллов 8 и выше по шкале AUA-SI, Q_{max} 12 мл/с и менее.

Активное наблюдение таких пациентов оправдано лишь при низком риске прогрессирования болезни (молодой возраст, сывороточный ПСА менее 1,4 нг/мл, сумме баллов менее 7 по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Scoring Prognostic System IPSS) и удовлетворительном качестве жизни (не более 2 баллов вопросу об оценке

качества жизни (QoL). Ретроспективный, мультивариантный регрессионный анализ исследования REDUCE (European Urology, 62, 224–234 2012) выявил достоверное снижение риска клинического прогрессирования ДГПЖ при назначении дутастерида мужчинам с увеличенной предстательной железой и отсутствием СНМП.

Однако остается дискуссионным первичное назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы мужчинам при увеличении предстательной железы без клинических проявлений.

При сочетании выраженных симптомов по шкале IPSS (>18 баллов), низком качестве жизни, гиперплазии простаты (объем более 40 мл), наличии ИФО и сывороточном ПСА выше 1,4 нг/мл стандартом терапии должно быть комбинированное медикаментозное лечение с назначением альфа-адреноблокатора и ингибитора 5-альфа-редуктазы.

Не отраженная в клинических рекомендациях комбинация ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и ингибиторов 5-альфа-редуктазы может быть допустима у пациентов с тяжелыми СНМП, эректильной дисфункцией — 15 баллов по Международному индексу эректильной функции, увеличенной простатой и ПСА выше 1,4 нг/мл. Безопасность и эффективность комбинированного лечения тадалафилом и финастеридом у таких больных была подтверждена в 6-месячном двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ (Roehrborn et al., J Sex Med, 2015).

У пациентов с преобладанием симптомов накопления целесообразна комбинация альфа-адреноблокаторов и антимиокардиальных препаратов, что подтверждено в исследованиях SATURN (Van Kerrebroek et al., Eur Urology Vol. 64, 398–40, 2013), ALFAUR (Mc Neill et al., J Urol., 2004; 171, 2916–202004)

и RETEN (Desgrandchamps et al., BJU Int. 2006; 97, 727–33, 2006).

Практика и большое количество РКИ показали эффективность терапии альфа-адреноблокаторами у пациентов с ОЗМ, обусловленной аденомой простаты, однако наличие внутривезикулярного роста простаты следует рассматривать как прогностический фактор прогрессирования ДГПЖ у пациентов, получающих терапию альфа-адреноблокаторами/ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

К практикующему урологу чаще всего обращаются мужчины старше 40 лет, с жалобами на СНМП с признаками ИФО. Для таких пациентов оправдана монотерапия альфа-адреноблокатором с персонифицированным подбором препарата, основанном на индивидуальных особенностях течения заболевания.

«Обладая максимальной селективностью к альфа-1А-рецепторам, силлодозин характеризуется низкой частотой ортостатической гипотензии — всего 2,6% в общей популяции пациентов и 5,0% у пациентов старше 75 лет. В отличие от других альфа-адреноблокаторов осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы крайне редко служат поводом для отмены силлодозина»

C. Roehrborn

Исследование SiRE

Профессор С. Ллоренте (Испания) представил данные нового крупного многоцентрового РКИ IV фазы SiRE (Silodosin in real Life Evaluation), в котором приняли участие 1036 мужчин с СНМП/ДГПЖ из 95 центров 10 европейских стран.

Согласно протоколу, пациенты принимали силлодозин 8 мг ежедневно на протяжении 24 нед. Критериями включения были: СНМП, обусловленные ДГПЖ, возраст старше 60 лет, IPSS более 12 баллов. Среди критериев исключения значились гиперчувствительность к силлодозину, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность. Средний возраст пациентов составил 68 ($\pm 5,7$) лет, средний уровень сывороточного ПСА 2,6 нг/мл, среднее время с момента установления диагноза ДГПЖ — 3,6 лет, IPSS на момент начала исследования составлял $18,9 \pm 4,9$ балла. Эректильная дисфункция была зафиксирована у 15,5% пациентов, нарушения эякуляции у 3,8% пациентов, 61% пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания, 19% - дислипидемию, 17% - сахарный диабет. В целом лекарственные препараты по поводу сопутствующих заболеваний принимали 70% пациентов. В ходе исследования СНМП оценивались тремя различными методами: с помощью опросников Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) и IPSS,

а также с помощью трехдневного FVC (Frequency-Volume Chart). К концу исследования по сумме баллов по IPSS у 77,1% пациентов наблюдалась позитивная динамика. Ноктурия (>2 эпизодов за ночь), определяемая по IPSS, наблюдалась в начале исследования у 85,7% больных и только у 52,4% пациентов к моменту завершения исследования.

По данным опросника ICS-male, наиболее частым симптомом в начале исследования была вялая струя мочи, наиболее тягостным симптомом — ноктурия, по которой в ходе исследования у 52,6% пациентов к концу 24-й нед терапии наблюдалась явная положительная динамика. После 24 нед лечения отмечалось снижение частоты мочеиспускания и диуреза (с 1793 мл до 1666 мл), в том числе ночного диуреза (с 482 мл до 418 мл); увеличение среднего объема мочи за мочеиспускание (с 173 мл до 183 мл), в том числе в ночное время с 206 мл до 212 мл. По данным Nakagawa (2010), между ноктурией и повышенной смертностью пациентов с СНМП существует взаимосвязь.

Силлодозин достоверно облегчает ноктурию, что было подтверждено данными IPSS, опросниками ICS-male и FVC. Положительный эффект лечения отмечался при использовании всех методик опроса.

УРОРЕК

Силодозин 4 мг; 8 мг

Учащенное мочеиспускание

Ноктурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА в матче против ДГПЖ

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

- ✓ САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ^{1, 2, 3}
- ✓ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ (одновременно учащенное мочеиспускание, ноктурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином⁴
- ✓ ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ^{4, 5}

1. Tatemichi S. et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199

3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: 59-513
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

ООО «Русфик». Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ
Тел./факс: + 7 495 258-20-06, www.rusfic.ru

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.

F. Fusco

«Если хирургическое лечение и медикаментозная терапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы влияют на статический компонент ИФО, то терапия альфа-адреноблокаторами — на ее динамический компонент»

Широкое распространение трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) объясняется высокой эффективностью — через 12 мес после операции уменьшается выраженность симптомов на 63–88% от исходного уровня, что коррелирует со снижением на 10–13 баллов по IPSS и повышением Q_{max} на 150–300% от исходного уровня. Такое увеличение Q_{max} эквивалентно изменению этого показателя до 14–23 мл/с.

Однако ИФО остается уродинамическим диагнозом. При 10-летнем наблюдении за уродинамикой пациентов, перенесших ТУР предстательной железы, достоверно увеличивается Q_{max} и снижается индекс ИФО мочевого пузыря (Bladder outlet obstruction index, BOOI). При условии корректно выполненного оперативного вмешательства сохранение СНМП в послеоперационном периоде

в большинстве случаев связано с детрузорной дисфункцией, а не с устойчивой ИФО, как считалось ранее (W. Alun Thomas, The Journal of Urology, 2005).

У пациентов, получающих только ингибиторы 5-альфа-редуктазы, проспективные уродинамические исследования показали достоверное снижение объективных признаков ИФО в зависимости от продолжительности лечения (не менее 12–24 месяцев) и значительного объема предстательной железы (более 40 мл). А вот в результате 12-недельного плацебо-контролируемого РКИ не было выявлено достоверных изменений ИФО у пациентов, получающих ежедневно ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа тадалафил (R. Dmochowski, The Journal of Urology, 2013). Как продемонстрировали P. Abrams и соавт., применение антимиокардиального препарата толтеродина у мужчин с ИФО для лечения гиперактивного мочевого пузыря хорошо переносится, не приводит

к затруднению мочеиспускания, но и не улучшает показатели обструкции (The Journal of Urology, 2006).

Разумнее, в сравнении с хирургическим лечением терапия альфа-адреноблокаторами не столь эффективна: этот класс препаратов уменьшает выраженность симптомов на 30–50% от исходного уровня (снижение по IPSS на 5–6 баллов), что почти вдвое уступает снижению IPSS после ТУР предстательной железы, увеличение Q_{max} отмечается на 20–25% от исходного уровня (что коррелирует с увеличением на 1,4–3,2 мл/с) и уступает более чем в 10 раз данному показателю после ТУР предстательной железы. При этом за последние 30 лет было проведено более 20 РКИ, в которых изучалось уродинамическое воздействие альфа-1-адреноблокаторов у мужчин с СНМП/ДГПЖ. Особенность «класс-специфического эффекта» альфа-адреноблокаторов в том, что они уменьшают

обструкцию практически у всех пациентов. В сравнении с другими альфа-адреноблокаторами, которые в среднем снижают индекс BOOI на 12,52, силодозин оказывает более выраженное воздействие на обструктивный компонент, уменьшая BOOI до 30,45. По данным проспективного исследования профессора Y. Matsukawa (2009), через 4 нед от начала приема силодозина сумма баллов по IPSS снижается на 6,2 балла, BOOI — на 26,8, Q_{max} увеличивается на 3,1 мл/с ($p < 0,001$). Еще большая эффективность силодозина наблюдается при длительном применении: по данным T. Yamanishi (2010), через 12 нед терапии наблюдается снижение IPSS на 7 баллов, BOOI на 37,8, увеличение Q_{max} на 3,8 мл/с ($p < 0,001$). **УС**

Подготовили Алла Солодова, Андрей Киричек

«Альфа-адреноблокаторы эффективно влияют на выраженность ИФО при СНМП/ДГПЖ. Сравнительных РКИ по уродинамической эффективности альфа-адреноблокаторов нет, однако, по имеющимся данным, из всех препаратов этого класса силодозин обладает наиболее выраженным воздействием на уродинамические параметры обструкции»

F. Fusco

Простатические пептиды: патогенетический подход в лечении урологических заболеваний

Пептидная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи физиологических процессов, регулирующих работу клеток, тканей, органов и организма в целом. В начале 80-х годов было показано, что короткие пептиды, выделенные из различных органов и тканей, обладают выраженной тканеспецифической активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях. Дальнейшие исследования выявили феномен тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены. Анализ результатов дал основание сделать принципиальный вывод о возможности целенаправленной индукции дифференцировки клеток и использовании биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма. На основе полученных данных был разработан новый класс лекарственных препаратов — пептидные регуляторы. К настоящему времени успешно применяются пептидные препараты, полученные из вилочковой железы, коры головного мозга, предстательной железы. Для лечения хронического простатита, состояний после оперативных вмешательств на предстательной железе была разработана серия простатических пептидов Витапрост.

Актуальность подбора эффективной патогенетической и безопасной терапии хронического простатита сложно переоценить, принимая во внимание общеизвестный факт, что данное заболевание считается наиболее распространенным среди мужчин в возрасте от 25 до 55 лет. Современные подходы при выборе тактики лечения предусматривают необходимость рассматривать хронический простатит в качестве совокупности как инфекционных, так и неинфекционных факторов генеза. Это делает патогенетически рациональным назначение препаратов на основе простатических пептидов. Органо-

тропные и полифункциональные свойства пептидов улучшают гемодинамику предстательной железы, уменьшают отек, способствуют снижению воспалительного процесса.

Хронический простатит обнаруживается почти у 90% больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Доказана взаимосвязь между наличием гистологических признаков воспаления в простате и выраженностью клинической симптоматики, оцениваемой по шкале IPSS. Учитывая этот факт, очевидно, что при подборе терапии ДГПЖ недостаточно только антиандрогенных препаратов, необходимы лекарственные средства, обладающие комплексными свойствами противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов. Это обосновывает назначение простатических пептидов при ДГПЖ.

В клинической практике простатические пептиды нашли широкое применение у больных, перенесших оперативные вмешательства на тазовых органах с рефлекторной задержкой мочеиспускания. Как известно, нарушения иннервации, сопровождающиеся атонией детрузора, типичны для таких пациентов. Простатические пептиды оказывают прямое миотропное действие на гладкомышечные клетки, что приводит к нормализации сократительной активности детрузора.

Все перечисленное позволяет рассматривать простатические пептиды в качестве необходимого компонента терапии для широкого применения в урологии. Отсутствие видоспецифичности и иммуногенности делает этот уникальный класс препаратов высокобезопасными лекарственными средствами. **УС**

Подготовила Екатерина Кулакова



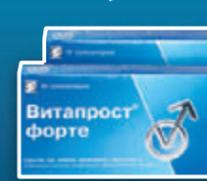
Витапрост® Форте

Свобода от аденомы



- ✓ Снижает уровень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ
- ✓ Достоверно уменьшает выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики
- ✓ Купирует сопутствующее воспаление
- ✓ Обладает эффектом терапевтического последствия
- ✓ Не вызывает колебаний артериального давления
- ✓ Не снижает либидо

Схема лечения ДГПЖ с наилучшим профилем безопасности



Витапрост® форте
по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 20 дней

2+2
упаковки упаковки



Витапрост® таблетки
по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней



20 ДН.

+



20 ДН.

Данная медицинская информация предназначена только для работников здравоохранения



Лекарственный препарат Витапрост® Форте входит в Российские клинические рекомендации РОУ по лечению ДГПЖ

РМП: персонализированная реальность



Сергей Александрович Рева

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

«По данным Национальной службы здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS), рак мочевого пузыря (РМП) — это наиболее «дорогое», часто рецидивирующее заболевание, однако затраты на исследования по РМП наименьшие — не более 1% среди онкологических заболеваний», — отметил профессор J. Paine, расставив акценты в первый же день конгресса. Новейшие данные и технологии заставят пересмотреть возможности терапии РМП, уверены участники конгресса.

Снижение стоимости

Снизить стоимость могут ранние визуализация и инстиляция, неoadьювантная химиотерапия (НХТ) и ранее критикуемая уретерокутанеостомия у пожилых больных и пациентов высокого риска. Учитывая приблизительно равный уровень эффективности и доказательности различных методов диагностики поверхностного РМП — цистоскопии с узкоспектрным изображением (Narrow-band imaging, NBI), фотодинамической диагностики (Photodynamic diagnosis, PDD) и других современных методик, стоимость процедуры приобретает ключевую роль.

«Выявление микроваскулярной инвазии может иметь решающее значение», — отметил V. Malavaud, процитировав Folkman (1971 г.). Эта идея воплощена компанией Olympus: NBI повышает выявляемость злокачественных поражений на 29%. Но при приблизительно равной чувствительности (около 90%) PDD имеет меньшую частоту ложно-положительных результатов, одинаковую частоту выявления злокачественных поражений, но большую стоимость за счет расходного материала, отметил V. Jensen.

На 2015 г. среди эндоурологических манипуляций доля онкологических составляет около 20%, что объясняет активные разработки новых инструментов. Так, на конгрессе был представлен новый гибкий уретероскоп URF-V2, который дает преимущество в качестве изображения. При меньшем размере инструмента уменьшается и травма стенки верхних мочевых путей (ВМП), использование технологии NBI повышает частоту выявляемости опухолей.

Лимфодиссекция

На Первой пленарной сессии J. Gshwend представил данные SWOG (Southwest Oncology Group) 1011, в котором было показано улучшение выживаемости при расширенной лимфаденэктоми (ЛАЭ) по сравнению со стандартной на 55%. По мнению докладчика, выполнение ЛАЭ необходимо во всех случаях до уровня пересечения подвздошных сосудов с мочеточником. Исключением может быть заболевание при стадии T1, когда частота поражения лимфоузлов составляет менее 5%, однако и в этом случае надо быть уверенным в отсутствии карциномы in situ. G. Thalmann отметил, что, однако, при суперрасширенной ЛАЭ не отмечается улучшения выживаемости, а функциональные результаты хуже (P. Zehnder et al., 2011).

Дискуссию продолжил S. Shariat, обратившись к данным T. Koppie et al., 2013: «Только 18%

хирургов при нефроретерэктомии выполняют ЛАЭ». Докладчик отметил, что четких рекомендаций нет, хотя еще в 2007 г. T. Kondo et al. указали на ее терапевтические преимущества. В 2014 г. эти же авторы отметили улучшение выживаемости при раке ВМП любой локализации, особенно в лоханке за счет проведения ЛАЭ: частота локальных рецидивов в течение 5 лет составила 2,9 и 10,9% с и без ЛАЭ соответственно. Кроме того, T. Abe et al., 2010, показали лучшую безрецидивную и общую выживаемость (ОВ) после хирургического лечения при pN0 по сравнению с pNx. Резюмируя, докладчик отметил важность полноценной (при опухоли лоханки — от почечных сосудов до нижней брыжечной артерии, а при поражении верхних 2/3 мочеточника — до бифуркации аорты) лимфодиссекции во всех случаях при выполнении нефроретерэктомии, кроме, возможно опухоли в стадиях Tа и Tб.

Доклад S. Lerner был посвящен одному из крупнейших молекулярно-генетических проектов по созданию генетического атласа рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), цель которого — изучение генетического профиля почти четырех морфологических типов опухолей. «При РМП выявлено три кластера, 238 значимо мутирующих гена, предикторы чувствительности к ряду таргетных препаратов и значимые мишени — HER2/ERBB2, FGFR3 и другие», — сообщил докладчик. При подтверждении этих находок, по словам докладчика, «идея персонализированной медицины станет ближе к повседневной реальности».

Роботы и цистэктомия

С активной дискуссией прошла сессия «Является ли роботическая цистэктомия стандартом будущего?». P. Wiklund отметил, что, по результатам консенсуса в г. Пасадена (США), был сделан вывод о достаточном количестве данных для признания эффективности и безопасности роботизированной цистэктомии, проявляющейся меньшей частотой осложнений I–II-й степени и сопоставимыми экономическими показателями по сравнению с открытой хирургией.

Напротив, V. Boshner на основании данных собственного анализа (MSKCC, 2014) отметил, что сегодня большинство публикаций посвящено экстракорпоральному формированию кондугита (23 статьи), и только шесть работ — континентного резервуара при, несмотря на это, высокой частоте 90-дневных осложнений (в среднем 72–76%). Кроме того, в последних работах показана более высокая частота экстраатазовых метастазов в лимфоузлы и очень мало данных о функциональных результатах — обструкции мочеточников, эректильной функции, континенции (F. Nguyen et al., 2015).

«Роботическая цистэктомия пока не может быть признана стандартом лечения мышечноинвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП)», — заключил модератор сессии U. Studer. Завершая дискуссию, V. Boshner отметил, что пациент должен спрашивать врача о наиболее привычном методе.

Подробно был рассмотрен вопрос точности стадирования. К сожалению, современные методы диагностики не в состоянии выявить все отдаленные изменения и в 50% случаев МИРМП хирургическое лечение не эффективно. P. Kollberg et al. в качестве стадирующего инструмента, помимо стандартных методов, использовали позитронно-эмиссионную компьютерную томографию с фтордиокси-глюкозой (FDG-PET/CT); это привело к изменению первоначального плана лечения в 27%, в том числе у 15% пациентов цистэктомия не выполнялась вообще из-за впервые выявленных (не определявшихся на компьютерной томографии) отдаленных метастазов.

Химиотерапия

Сессия EORTC-GUCG была посвящена обсуждению целесообразности неoadьювантной и адьювантной химиотерапии при уротелиальном раке. С 2011 г., когда была доказана эффективность НХТ при РМП, значимых изменений не произошло: метод остается стандартом в лечении мышечно-инвазивного и местно-распространенного РМП. При этом он достаточно редко применяется.

Касательно адьювантной химиотерапии С. Sternberg в своем докладе озвучил данные мета-анализа 2014 г. (Lowe et al., 2014) и EORTC 30994, в ходе которого проведено сравнение эффективности немедленной и отсроченной химиотерапии при высоком риске рецидива после радикальной цистэктомии, автор подчеркнул преимущества немедленных режимов. Для 5-летней ОВ — 53,6% при немедленной химиотерапии против 47,7% при отсроченной, для выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 47,6 против 35,2% соответственно. Кроме того, при немедленной химиотерапии отмечена меньшая частота развития отдаленных метастазов, локорегионарных рецидивов и меньшая токсичность. Интересно, что разница в ОВ определялась только среди больных с pN-: 79,5% против 59,0, тогда как при pN+ ОВ при немедленной и отсроченной химиотерапии составила соответственно 42,7 и 42,9%. Автор доклада сделал вывод об ожидающемся включении адьювантной химиотерапии в стандарты с высшим (level 1) уровнем доказательности.

Вопросу неoadьювантной и адьювантной химиотерапии при раке ВМП посвящено несколько работ, доложенных на конгрессе. S. Morigiwa et al. представили алгоритм выбора кандидата для НХТ, основанный на патологическом риске и предоперационной функции почек. По данным авторов, чувствительность и специфичность алгоритма составляют 74 и 77% соответственно (Abstract 335).

Большой интерес связан с наступающим прорывом, а именно открытием рецепторов и лигандов PD-1, PD-L1, и антител к ним. Новейшие достижения озвучил T. Powles. Так, новый исследуемый препарат MPDL3280A показал уменьшение опухолевых очагов в среднем на 43% (по критериям RECIST v1.1) в группе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1; у пациентов без экспрессии PD-L1 объективный ответ был отмечен в 11% случаев. В настоящее время препарат включен в два крупных исследования в Европе. «Он может стать прорывом в иммунотерапии метастатического РМП», — считает S. Lerner.

Еще один иммунный препарат, ингибитор PD-1 пембролизумаб, показал частоту объективного ответа 24% у PD-L1-положительных пациентов (E. Plimack et al., 2014). В настоящее время проходит сравнительное исследование эффективности пембролизумаба со стандартной химиотерапией (III фаза). T. Powles считает возможным использование данного вида лечения в I-й линии терапии метастатического РМП у отобранных пациентов, и в качестве поддерживающего лечения после стандартной химиотерапии или в адьювантном режиме при неммышечноинвазивном РМП. Кроме того, необходимо изучение эффективности иммунопрепаратов в сочетании с блокаторами антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytotoxic lymphocyte antigen-4, CTLA-4) (A. Snyder et al., 2014).

РМП без инвазии

Важная проблема лечения больных с неммышечноинвазивным РМП — это уменьшение частоты рецидивов и прогрессирования. Стандартным методом остается введение вакцины БЦЖ,

доказательность для других интравезикальных препаратов очень мала.

В своем докладе F. Pisano по результатам мультицентрового исследования сделал интересные выводы: без поддерживающего курса по времени до развития первого рецидива штамм Copnought эффективнее штамма Tisce, но с поддерживающим курсом Tisce обладает преимуществом.

В настоящее время идет несколько исследований III фазы по сочетанию гипертермии с митомидином С, результаты некоторых из них были представлены на конгрессе. По данным J. Kelly et al., проведение термохимиотерапии после рецидива на фоне инстиляций БЦЖ повышает 24-месячную безрецидивную выживаемость с 25 до 40%. Автор отметил, что в этом случае ранняя цистэктомия дает преимущество при наличии карциномы in situ. Более того, другое исследование показало преимущество радиочастотно-индуцированной термохимиотерапии (RITE) с митомидином С по сравнению с БЦЖ-терапией. В своей работе авторы использовали систему Synergo, позволившую уменьшить 24-месячную частоту прогрессирования до M+ с 2,8% при БЦЖ до 1,7% при гипертермии; при сопоставимых патологических показателях безрецидивная выживаемость в группе (RITE) увеличилась с 71 до 89,5% (T. Arends et al.).

В другом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность БЦЖ, валрубицина и гипертермии с митомидином С. Эффективность вакцины БЦЖ была выше при отсутствии карциномы in situ; одноступенчатая безрецидивная выживаемость при внутривезикальном применении препарата валрубицин составила 10%, при гипертермии с митомидином С — 50% (Thematic session 06).

Одна из тенденций в лечении неммышечноинвазивного РМП — возобновление интереса к резекции en block. Возможно, это связано с развитием лазерных технологий и техники Hybrid Knife (с использованием водной гидродистензии) и объясняется предотвращением возможной диссеминации опухолевых клеток. При этом обязательным условием является взятие холодной биопсии ткани основания опухоли. Данным методикам посвящено несколько исследований, представленных в докладе профессор F. Witjes. Ни в одном из случаев в результате исследования не был выявлен положительный край резекции, во всех случаях был представлен мышечный слой. По данным различных авторов частота рецидивов через 12 мес при резекции en block не превышает 20% (Kramer et al., 2014; He et al., 2014). Наглядная демонстрация данных технологий была представлена на видеосессии (M. Wolters, session V40).

Еще одна методика с использованием трансуретральных технологий — gas less single port surgery — система RoboSurgeon (Y. Fujii, Japan). Авторы предлагают при T2-3 применять комбинированно трансуретральную резекцию с ультразвуковым контролем и определением краев опухоли и однопортовую эндоскопическую систему для выполнения лимфодиссекции, удаления стенки мочевого пузыря с экстравезикальным компонентом. В другой своей работе эти же авторы предлагают рассматривать вовлечение шейки мочевого пузыря в опухолевый процесс при неммышечноинвазивном РМП как важный прогностический признак развития рецидива наряду со стандартными критериями EORTC (Abstract 943).

Несмотря на значительный достигнутый успех, остается много противоречий. Но, выражаясь словами Нильса Бора, именно они дают надежду на прогресс. **УС**

Лучшая научная статья, опубликованная в European Urology



БЦЖ: такие разные бактерии

Эффективность двух самых используемых штаммов бактерии Гальметте-Гарена различается в полтора раза. В настоящей работе впервые показана клиническая значимость различий между штаммами.

Иммунотерапия РМП интравезикальной инстилляцией бактерией Гальметте-Гарена за 35-летнюю историю существования доказала свою эффективность. На данный момент используется более 8 штаммов, однако не первый год ученые спорят об их эквивалентности (R. Brosch et al., 2007; M.A. Behr, 2002).

A. Cyrill Rentsch et al. из Университетского госпиталя Базеля, Швейцария (University Hospital Basel, Basel, Switzerland), сравнили два наиболее используемых штамма БЦЖ — Connaught и Tice.

Для этого они провели проспективное исследование с участием более ста тридцати пациентов с немешечноинвазивным РМП — одни получали БЦЖ со штаммом Connaught, другие — со штаммом Tice.

Оказалось, что безрецидивная выживаемость у пациентов, получавших штамм Connaught, составляла 74%, тогда как аналогичный показатель для штамма Tice — 48%. Показатели 5-летней ВВП составили 94,1 и 87,9% соответственно. В экспериментальной части работы, проведенной на мышах, исследователи отметили, что штамм Connaught отличается большим привлечением CD8+, CD4+, CD3+ лимфоцитов и NK клеток к месту патологического очага. Применение бактерии Connaught вызвало более высокую интенсивность Т-клеточного ответа селезенки.

Ученые предположили, что клинический эффект может быть обусловлен бактериальным титром. Поэтому в каждом случае проводили подсчет живых бактерий, в результате не было обнаружено достоверных различий.

Исследователи отмечают, что гипотезы о различной эффективности штаммов выдвигались и ранее — имеется немало количество публикаций, в которых описаны мутации и полиморфизмы, характерные для конкретных штаммов. Однако в настоящей работе впервые показана клиническая значимость этих различий и их влияние на течение болезни.

«Причины различий нужно искать в ДНК этих бактерий. Так, известно, что у штамма

Connaught отсутствует ген RD15, а штамм Tice имеет мутацию, делающую его более подверженным оксидативному стрессу», — объясняет A. Cyrill Rentsch. Исследователь акцентирует внимание на необходимости дальнейшего изучения различий штаммов БЦЖ, используемых в иммунотерапии РМП.

«Потребуется более масштабные и долгосрочные исследования, чтобы подтвердить влияние на ОВ», — завершают исследователи, предупреждая от поспешных выводов. Подробнее об исследовании можно прочитать в статье *Bacillus Calmette-Gu rin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy*, Eur. Urol., 2014, Oct.; 66(4): 677–88.

Подготовила **Ольга Гордеева**

Эндоскопия

NBI — технология спектральной визуализации сосудистой структуры тканей, усиливающая визуализацию кровеносных сосудов и других тканевых структур на поверхности слизистой оболочки. NBI позволяет увеличить выявляемость злокачественных поражений почти на 30%, чувствительность технологии около 90%.

Спектральная визуализация представлена в видеосистеме EVIS EXERA II и совместима с видеофиброскопом CYF-V2. Такой метод эндоскопии значительно улучшает качество осмотра, сокращает время исследования

и количество биопсий. Согласно гайдлайну Европейской ассоциации урологов, 2015 (European Association of Urology, EAU), системы, позволяющие прицельно выполнять биопсию подозрительных участков, могут использоваться как альтернатива рандомной биопсии при, например, позитивной цитологии и отсутствии видимых при стандартной цистоскопии образований.

В сочетании с HD-изображением (как, например, в платформе CV-170) технология дает большие возможности при первичной диагностике и в наблюдении за оперирован-

ными пациентами. По новым данным, представленным в докладе J. Rassler (Германия), при доброкачественной гиперплазии предстательной железы трансуретральная энуклеация предстательной железы биполярной петлей (TransUrethral Enucleation with Bipolar, TUEB) обладает сопоставимыми результатами при сравнении с традиционной трансуретральной резекцией при краткосрочном и длительном наблюдении (EAU Guideline, 2015), но более выгодными периоперационными характеристиками (S. Mamoulakis, 2014). По сравнению с традиционным открытым вмешательством

существенные преимущества отмечаются у этого метода при железе большого объема (>80 мл) в отношении послеоперационной кровопотери, степени снижения гемоглобина, длительности катетеризации, длительности госпитализации, частоте рекатетеризации — уровень доказательности 1a (B. Geavlete, 2013).

Очевидно, что необходимы сравнительные исследования между новыми методами лечения, показавшими более эффективные результаты в сравнении с открытой аденомэктомией и трансуретральной резекцией.

На секции Европейского общества по онкологической урологии (European Society of Oncological Urology, ESOU) было представлено несколько новейших методик выявления регионарных лимфоузлов. При отмеченных преимуществах недостатком остаются ошибки интерпретации данных, что связано с недостаточным опытом.

ESOU: новейшие методики

Представил метод выявления пораженных лимфоузлов в режиме реального времени — Cellvizio, то есть выполнение интраоперационной оптической биопсии, позволяющей различить опухолевые клетки. Предварительно введенная флуоресцирующая зеленая метка накапливается в лимфоузлах и выявляется с помощью зонда диаметром менее 1 мм, от которого изображение выводится на экран. Процедура занимает 12–20 минут.

M. Brausi

Предложил метод, основанный на определении простатспецифического мембранного антигена (Prostate specific membrane antigen, PSMA), который экспрессируется опухолевыми (!) клетками. Предоперационное выявление PSMA, меченого ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-PSMA) с помощью позитронно-эмиссионной томографии, в стадировании регионарных метастазов обладает чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью 75, 98,8 и 91,6%, соответственно. Эти же показатели для компьютерной томографии в сравнительном исследовании составили 41,7, 85,5 и 72,3%. Это послужило толчком к развитию целого направления — PSMA-guided surgery, основанного на возникновении акустического сигнала при интраоперационном (или послеоперационном) исследовании пораженных лимфоузлов (Abstract 675).

T. Maurer

Предложил метод выявления пораженных лимфоузлов с помощью таргетной флуоресценции (F-targeted LND) при лапароскопической цистэктомии. Методика позволила выявить 16,7% позитивных лимфоузлов за пределами стандартных границ расширенной ЛАЭ и снизить частоту ложно-отрицательных результатов с 19 до 2% (S. Hruby, G. Janetschek, 2015).

G. Janetschek

Фронтальной хирург: воспоминания детей

Главный хирург Таджикской ССР – он приглашал фронтовых врачей на работу, так как знал, что более опытных специалистов не найти. Гуфран Таиров (1.05.1913–22.07.1975) прошел войну и награжден двумя орденами и четырьмя медалями. Твердость духа, целеустремленность, уникальный хирургический опыт и тысячи операций, которые он провел во время Великой Отечественной войны, позволили ему поднять хирургию на Родине.

Душа компании, добрый друг и непрекращаемый авторитет для многих врачей; всегда открытый, но задумчивый и неразговорчивый с неизменной папиросой «Герцеговина Флор» — таков наш герой, твердый и непреклонный в медицинских вопросах главный хирург Таджикской ССР Гуфран Таиров. Все, кто знал Таирова лично, подтвердят — он никогда не был партократом и к высшим постам не стремился. Видеть главное его научила война.

Твердым характером Гуфран Таиров напоминал свою маму — Назиру. Выражая свое почтение, люди называли ее Би-Назира — приставка «би» употребляется, чтобы выразить свое особое уважение. За авторитет и мудрость соседи прозвали ее «Би-Назира-комиссар».

Отец семейства, Шакир, работал управляющим угольными шахтами купца Дорогомилова в Бухарском эмирате, в Ташкенте. По служебным вопросам он нередко вместе с женой посещал Россию, где Би-Назира и выучила русский язык. Много позже, после смерти мужа и национализации имущества большевиками, именно знание языка помогло ей поднять детей.

Оставшись с 16-летней дочерью Умринисо и 5-летним сыном Гуфраном, Би-Назира работала переводчиком в госпитале — помогала русскоговорящим докторам общаться с пациентами на узбекском и таджикском языках. Это и предопределило выбор профессии: по настоянию матери дети получили медицинское образование.

Окончив Среднеазиатский медицинский институт (САМИ) в Ташкенте, Умринисо стала первой женщиной-стоматологом в Таджикистане, а Гуфран прошел войну фронтовым врачом и стал главным хирургом Таджикской ССР.

Дорогами войны

Мать женила Гуфрана по местным обычаям — в 16 лет. И сразу же после свадьбы последовало исключение из комсомола: человек со старыми убеждениями не мог стать прогрессивной частью современной молодежи того времени. Уже после войны Гуфран не раз приглашали вступить в партию, но будучи верующим человеком



Гуфран Таиров
Деревня Деньково, февраль 1942 г.



Гуфран Таиров
Берлин, май 1945 г.

но когда выяснилось, что он квалифицированный врач, его перевели в хирургический взвод.

— Если бы изначально разобрались, что Гуфран врач, то, скорее всего, он попал бы не на фронт, а в тыловой госпиталь, — говорит младшая дочь Зухра.

Но судьба распорядилась иначе, и ему довелось пройти всю войну в составе 17-й гвардейской кавалерийской дивизии, сформированной еще в 1920 г. как 7-я Туркестанская кавалерийская бригада. Гуфран стал ординатором-хирургом 24-го полевого подвижного госпиталя по Западному фронту — одному из самых сложных и тяжелых фронтов ВОВ.

В августе 1942 г. дивизия, в которой он служил, участвовала в Ржевско-Сычевской наступательной операции, а в последующем совершала отважные рейды по тылам противника в районах городов Гжатск, Сычевка, Ржев, Белый.

Хирургический взвод работал на износ: полевые госпитали разворачивали буквально в нескольких сотнях метров от линии фронта, врачи оперировали раненых круглосуточно и в условиях постоянных бомбежек. Молодому хирургу Гуфрану приходилось иметь дело с огнестрельными и минно-взрывными ранениями, термическими ожогами, обморожениями.

С ноября 1942-го по январь 1943 г. кавалеристы провели рейд по немецким тылам на глубину 380 км. Это единственный военный эпизод, о котором знают дети и внуки Гуфрана: 40 дней дивизия шла в условиях сурового мороза, провизия закончилась — бойцам и врачам приходилось есть разваренную кору и размоченные кожаные ремни.

— Кругом грязь, вши, в полевом госпитале заканчиваются лекарства, бинты и силы на исходе, — вспоминает рассказ отца средняя дочь Хикоят. — Но хирурги продолжали работать днем и ночью.

В 1943 г. Гуфран Таиров возглавил хирургический взвод 17-й гвардейской кавалерийской дивизии, с которой прошел до Берлина.

Награды



1942
Награжден орденом Красной Звезды



1943
Награжден медалью за оборону Москвы



1945
Награжден орденом Отечественной войны II степени



1945
Награжден медалью за освобождение Варшавы



Награжден медалью за взятие Берлина



Награжден медалью за победу над Германией

и имея собственные убеждения, он тактично отказывался — его состоятельность подтверждал не партбилет, а хирургическое мастерство.

Институт Гуфран окончил в 1935 г., отслужил в армии и работал хирургом в местной больнице. В августе 1941-го был призван на фронт — начал конным кавалеристом,



Гуфран Таиров с сослуживцами, 1941 г.



Гуфран Таиров со своим командиром и операционной сестрой Симой, лето 1942 г.

Зв. Майор Мед. Службы Шаиров работая командиром хирургического взвода как квалифицированный хирург. За время нахождения воевал в тяжелых условиях проявил мужество и самоотверженность в деле спасения жизни раненых бойцов и офицеров на фронте и в тылу трудностями, совершая операции Марши Свободы в тылу врага. Шаиров внаоч жизни многим людям спас жизнь раненых бойцов и офицеров, волею судьбы возвращена жизнь, только благодаря умелой и самоотверженной работе тов. таваб

Представление Гуфрана Таирова к награждению орденом Отечественной войны II степени, 10.04.1945 г.

30.10.1942 г. Гуфран Таиров был представлен к награждению орденом Красной Звезды. Подробную информацию о подвиге военного врача хранит фронтовой приказ (орфография сохранена): «Товарищ Таиров опытный хирург, с хорошими квалификационными качествами. Честно и с заботой относится к выполнению долга перед ранеными. В период боевых действий, при массовом поступлении раненых тов. Таиров не один десяток спас жизни раненых товарищей. Он не признает ни усталости, ни сна до тех пор, пока есть раненые требующие его помощи. В условиях бомбежек неприятелем, рискуя своей жизнью тов. Таиров ни на минуту не прекращал оказания квалифицированной помощи; в это время им было проведено 24 сложнейших хирургических операций, спасших жизни 24 раненым. Тов. Таиров богат опытом в работе в полевых условиях и охотно делится своим опытом с медработниками. Своим трудом и отношением к раненым тов. Таиров вполне заслуживает представления его к правительственной награде ордена "Красной Звезды"».

Выживать было непросто, но Гуфрану помогал его неутомимый нрав и любовь к жизни. Он шутил с сослуживцами-врачами и ранеными бойцами. Не забывал писать. Но на фарси письма не пропускала военная цензура, а на кириллице жена читать не умела: поэтому письма супруге читали ее дети.

О войне Гуфран рассказывать не любил. — Слишком тяжелые воспоминания, — считал его младшая дочь.

Война научила Гуфрана курить: сначала перекуры были просто минутой передыха, а после — возможностью остаться наедине со своими воспоминаниями. Дети Гуфрана рассказывают, что свою любимую папиросу «Герцеговина Флор» он курил обычно в задумчивости и с отрешенным видом.

Мирное время

После войны Гуфран еще год работал в госпиталях Германии. Он демобилизовался

в 1946 г. и вернулся домой, где его ждали жена и четверо детей, которые не узнали отца. Своего единственного сына, который родился в начале 1942 г., Гуфран и сам впервые увидел после войны. По местным традициям, когда в семье рождается сын, родители устраивают туй — грандиозный праздник с щедрым

угощением. Но какой уж тут праздник: послевоенная разруха, голодные времена...

Счастливым отец нашел выход из ситуации: он продал привезенный с собой из Германии мотоцикл и на вырученные деньги вся махалля — улица и примыкающие к ней

дома — гуляла три дня. Плов и мясо были царским угощением.

Широкой и щедрой душой Гуфран дорог своим близким и памятен людям, которым довелось с ним работать. Благодаря огромному и уникальному опыту хирургических операций, тысячи из которых он провел во время войны, Гуфран Таиров поднял хирургию в Таджикской ССР на новый уровень и вырастил целое поколение врачей. Он никогда не стремился к высшим постам и навсегда сохранил глубокое уважение к врачам — он приглашал фронтовых хирургов на работу, так как знал, что более опытных специалистов не найти.

Читая подобные истории жизни, доблести и человечности, кажется, что уж эта история не о нас — она о прошлом, о другой стране, других людях и другом времени. Но именно те люди заложили фундамент нашей жизни, а мы должны ее достойно продолжить и помнить о той войне и ее героях! **УС**

Подготовили Людмила Оробец,
Екатерина Печурико

Хроника ВОВ

«Бывших» военных врачей не бывает!
В них смелость, отвага и стойкость бойца»...
С. Белоключевский

Врачей и особенно хирургов на фронте катастрофически не хватало — большинство медсестер, санитаров и санинструкторов успело окончить только ускоренные курсы. Почти половина госпиталей и фармацевтических складов практически сразу оказалась на оккупированной территории. И все-таки, невзирая на хаос раннего периода, была выстроена четкая система полевой медицинской службы, а этапная система лечения раненых в итоге была признана самой эффективной в мировой практике. Согласно данным Министерства обороны Российской Федерации, за годы Великой Отечественной войны через систему военной медицины СССР прошли 22 млн человек, из них более 70% (17 млн) были возвращены в строй. Без этих людей едва ли мыслима Победа!



Майор Таиров в кругу однополчан, лето 1944 г.



Гуфран Таиров с женой Мухарам и дочерью Хикоят

РООУ
Российское общество онкоурологов

Уважаемые коллеги!

В год 70-летия Победы Российское общество онкоурологов планирует выпустить книгу памяти врачей, которые во время Второй мировой войны работали в полевых госпиталях.

Мы считаем, что фронтовые врачи и медицинские сестры незаслуженно

забыты, а их подвиг — одна из самых нераскрытых страниц истории тех трагических и великих событий. Память об этих людях должна быть увековечена!

Мы приглашаем вас принять участие в подготовке книги к выпуску и просим откликнуться каждого, чьи родные, близкие или друзья были военными врачами или медицинскими сестрами в годы Второй мировой.

Это возможность рассказать о ваших отцах и дедах, матерях и бабушках, о людях,

которые всегда были в годы войны на передовой — на передовой жизни — и сражались за спасение людей.

Издание книги планируется осенью 2015 г. Вы можете позвонить нам по телефону: +7 (495) 645-21-98 или написать по адресу: roou@roou.ru — прислать уже готовые истории или сообщить, что знаете людей, жизнь и подвиг которых должны стать частью летописи времен. С вами свяжутся наши журналисты и запишут с ваших слов историю о военном враче, которая потом будет опубликована в книге вместе

с фотографиями. Мы принимаем материалы и ждем ваших звонков до 10 июля 2015 г.

Давайте помнить наших близких и коллег, которые выполняли свой врачебный долг в тяжелых условиях войны и спасли сотни и даже тысячи жизней!

С уважением, Президент РООУ
д.м.н., проф. В.Б. Матвеев

ПКР: максимальный клинический эффект

Таргетная терапия изменила течение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Обратившись к данным международных исследований и случаям из собственной практики, участники Дебатов по почечно-клеточному раку обсудили возможности современной терапии и выбор оптимальной последовательности препаратов.

В экспертном обсуждении приняли участие проф. Борис Яковлевич Алексеев, к.м.н. Мария Игоревна Волкова и д.м.н. Дмитрий Александрович Носов.

Каждой опухоли диаметром более 2 мм требуется собственная васкуляризация. Антиангиогенная терапия моноклональными антителами к васкулярному эндотелиальному фактору роста (VEGF) или ингибиторами тирозинкиназ рецептора VEGF останавливают ангиогенез, однако у большинства пациентов в течение 6–11 мес развивается резистентность. В последнее время растет интерес к молекулярным и клеточным основам резистентности, но большее прикладное значение имеет грамотное подобранная последовательность назначения препаратов.

Последовательная терапия

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) на фоне терапии 1-й линии составляет 8–12 мес, 2-й линии — 4–6 мес. Полная регрессия метастатических очагов отмечается в единичных случаях. Наиболее распространенный ответ на лечение — это длительная стабилизация опухолевого процесса, что делает необходимым продолжительное проведение терапии с последовательной сменой препаратов.

— С клинической точки зрения резистентность может быть первичной (исходной) или вторичной (приобретенной, адаптивной), — рассказывает Д.А. Носов. — Вторичная резистентность развивается при адаптации опухоли к анти-VEGF/VEGFR терапии в результате недостаточной блокады VEGFR-зависимого сигнального пути, активации альтернативных проангиогенных сигнальных путей и/или активации механизмов прогрессии, которые в меньшей степени зависят от неопангиогенеза.

Первичная резистентность — менее распространенный феномен: изначально на терапию не отвечает около 20% пациентов (С. Porta et al., 2013; D.Y. Heng et al., 2012).

— Опухоли, исходно резистентные к ингибиторам VEGFR, как правило, остаются нечувствительными и к другим видам терапии, — подчеркивает Д.А. Носов. — Необходимо понимание молекулярных механизмов, в основе первичной рефрактерности, требуются новые препараты для столь сложной группы больных.

Для преодоления вторичной резистентности к VEGFR-ингибиторам возможен переход на препарат с другим механизмом действия — ингибитор мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), эверолимус, или использование более селективного ингибитора тирозинкиназы, избирательно подавляющего активность семейства VEGFR 1–3 — акситиниба. Но пока еще нет достаточно убедительных данных об однозначном преимуществе той или иной последовательности в случае развития резистентности: ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR.

Смена механизма действия должна быть предпочтительной, однако не подтверждена и абсолютная перекрестная резистентность

между ингибиторами VEGFR. В исследовании INTORSECT (2013 г.) показана эффективность продолжения терапии ингибиторами VEGFR: при прогрессии на сунитинибе пациенты были рандомизированы в группы сорафениба или темсиролимуса — общая выживаемость оказалась большей в группе сорафениба (16,64 и 12,27 мес соответственно). Важно, что только пациенты с резистентностью к сунитинибу были включены в исследование, что позволяет говорить о предпочтительности ингибиторов тирозинкиназ VEGFR во 2-й линии. Однако просецировать INTORSECT на другие возможные последовательности препаратов одного класса нельзя, предупреждают эксперты — препараты одной терапевтической группы (ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы mTOR) имеют разную клиническую эффективность.

Специалисты единогласно отмечают, что для выбора и последовательного использования препаратов необходимо учитывать эффективность и продолжительность терапии ингибиторами VEGFR, переносимость и риск кумулятивной токсичности, общий соматический статус. Важную роль играет хирургическое лечение: при выполнении паллиативной нефрэктомии частота ответов на таргетную терапию выше. Во внимание следует также принимать локализацию и количество метастазов, риск потенциальной органной дисфункции, связанной с метастатическим процессом, отмечают участники Дебатов.

Длительный ответ

— Таргетные агенты 1-й линии, которые применяются согласно международным гайдлайнам, имеют сопоставимые медианы ВВП и отличающийся профиль токсичности, — отметил профессор Б.Я. Алексеев. — Поэтому выбор 1-й линии терапии должен быть индивидуальным.

В настоящее время основная научная дискуссия связана с выбором: эверолимус — первый препарат, рекомендованный для применения после ингибиторов VEGFR.

— Однако RECORD-1 — регистрационное исследование эверолимуса — это исследование скорее 3-й и более линий, а не 2-й, так как всего 21% получили эверолимус во 2-й линии (это без учета того, что до включения в исследование 65% больных получили другую активную терапию ПКР), а также в исследование были включены больные, прекратившие лечение из-за непереносимости ингибиторов VEGFR, — отметил профессор Б.Я. Алексеев. — В руководствах Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) после одной линии терапии ингибиторами VEGFR рекомендован эверолимус; после развития резистентности к mTOR-ингибиторам действенными могут снова оказаться ингибиторы VEGFR.

— На основании данных доказательной медицины, эффективная последовательность — это антиангиогенные препараты — ингибиторы mTOR, — отмечает М.И. Волкова, приводя анализ клинических исследований. — Есть группа больных, у которых эверолимус является очень эффективным и хорошо переносимым препаратом.

Клинический пример. Мужчина 55 лет, светлоклеточный рак левой почки T3aNxM1G3, метастазы в легкие. Пациенту выполнена нефрэктомия слева; согласно критериям MSKCC, пациент относится к группе промежуточного прогноза. В 1-й линии пациенту был назначен интерферон-альфа, через 2 мес наступило прогрессирование.

Во 2-й линии был назначен сорафениб 400 мг 2 р/сут, в течение 2–4 мес от начала лечения отмечались ладонно-подошвенный синдром III степени, гипертензия III степени, боль за грудиной и пограничное повышение уровня тропонина. В связи с нежелательными явлениями потребовалась редукция дозы до 400 мг/сут с двухнедельным перерывом в приеме препарата; были назначены фелодипин и метопролол. Через 6 мес были отмечены рост легочных метастазов, стабилизация по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria solid tumors, RECIST); через 7 мес — мелена, двукратно проведенные эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия не выявили источника кровотечения, проводилось переливание компонентов крови (позже с помощью капсульной эндоскопии был визуализирован, но не верифицирован метастаз в тощую кишку).

Через 11 мес после начала приема сорафениба эндоскопически не выявлено новых опухолевых образований, однако отмечено нарастание интенсивности клинических симптомов прогрессирования (слабость, потливость, кашель, одышка) соматический статус снизился до 3 по шкале ECOG. Выявлены КТ-признаки прогрессирования метастатического процесса в легких, визуализирован метастаз в тощую кишку.

— Я бы не стал рисковать, назначая в последующей линии ингибиторы VEGFR, — говорит проф. Б.Я. Алексеев. — Скорее всего, у данного пациента ингибиторы VEGFR не будут эффективны.

В 3-й линии терапии пациенту был назначен эверолимус 10 мг/сут, на фоне чего отмечены стоматит и тошнота II-й степени. После семидневного перерыва возобновлена была терапия эверолимусом в дозе 10 мг/сут, затем — 5 мг/сут.

Спустя 6 мес от начала терапии эверолимусом отмечено исчезновение клинических симптомов заболевания и увеличение соматического статуса до ECOG 1, по данным КТ выявлено значительное уменьшение метастазов в легкие. Спустя 17 мес от начала терапии отмечены КТ-признаки продолжающейся регрессии метастазов в легких. Спустя 20 мес больной жив с продолжающимся ответом на терапию эверолимусом (5 мг/сут), имеет хороший соматический статус (ECOG 0).

После развития резистентности к ингибиторам mTOR у данного пациента препаратом следующей линии может быть акситиниб, отметили эксперты.

— Ингибиторы mTOR позволяют восстановить чувствительности к антиангиогенной терапии, — подытожила М.И. Волкова, ссылаясь на данные проспективных (V. Grunewald et al., ASCO-GU 2010; B.I. Rini et al., ASCO-GU 2010) и ретроспективных (A. Blesius et al., ESMO 2010; G. Di Lorenzo et al., Eur. Urol. 2010) исследований.

Нежелательные явления. Мужчина 52 лет, заядлый курильщик с отягощенным анамнезом: нестабильная стенокардия (ангиопластика 2003 г.), артериальная гипертензия (2004 г.), сахарный диабет 2-го типа (2003 г.), гиперхолестеролемия (2001 г.). В ноябре 2005 г. у пациента выявлен рак правой почки: pT3N1M1 GII, светлоклеточный вариант (d 7,5 см), 4 метастаза в легкие, 1 метастаз в левый надпочечник. Пациенту выполнена нефрэктомия справа, адреналэктомия слева. В 1-й линии терапии пациенту назначен сунитиниб (50 мг/сут, 4 нед/2 нед): отмечена стабилизация в течение 13 мес,

далее — прогрессирование (новые очаги в легких, рецидив в культе надпочечника).

Обсуждая этот клинический случай, участники Дебатов сделали выбор в пользу эверолимуса во 2-й линии:

— Учитывая наличие сердечно-сосудистых заболеваний, я бы опасался назначать ингибиторы VEGFR, с которыми связан высокий риск гипертензии, — отметил Д.А. Носов.

На фоне терапии эверолимусом (10 мг/сут) отмечена стабилизация в течение 15 мес, далее — прогрессирование. В 3-й линии был назначен сорафениб 400 мг 2 раза в сутки: соматический статус повысился до ECOG 1, отмечена стабилизация в течение 4 мес, далее — прогрессирование. При увеличении дозы сорафениба до 600 мг 2 раза в сутки не было отмечено нарастания токсичности, стабилизация сохранялась в течение 3 мес.

Возвращаясь к вопросу о нежелательных явлениях, проф. Б.Я. Алексеев отметил, что для ингибиторов mTOR характерен неинфекционный пневмонит, что также необходимо учитывать при их назначении: в некоторых случаях гипертензия будет беспокоить пациента меньше.

Как отметили эксперты, в большинстве случаев пневмониты проявляются в качестве бессимптомных радиологических находок — признаками пневмонита могут быть неспецифическое снижение прозрачности легочной ткани (картина матового стекла), мультифокальная инфильтрация легочной ткани, очаговая картина матового стекла и диффузные мультифокальные инфильтраты высокой плотности.

— Отмена эверолимуса требуется только при IV степени тяжести пневмонита, — отметила М.И. Волкова. — При пневмоните II и III степени тяжести необходимо назначение глюкокортикостероидов в сочетании со снижением дозы и/или перерывом в терапии эверолимусом до регрессии пневмонита ≤ I степени.

Приводя два клинических случая, демонстрирующих опыт длительного применения эверолимуса (9 и 19 мес), Б.Я. Алексеев и М.И. Волкова отметили прогрессивное снижение симптомов пневмонита на фоне приема стероидов.

— Как правило, после 10-дневного курса терапии преднизолоном пневмонит регрессирует и более не возвращается, — отметил проф. Б.Я. Алексеев. — В моей практике не было ни единого случая рецидива пневмонита.

Следующей вехой в терапии должно стать появление маркеров ответа и понимание биологических причин резистентности, возможностей ее преодоления, в том числе с использованием новых препаратов. Пока же наибольшее значение имеет грамотный выбор 2-й линии терапии.

«Частота ответа, ВВП и общая выживаемость, наблюдаемые в рандомизированных клинических исследованиях с единственным терапевтическим агентом, вышли на плато, — отметили A. Laurence et al., представляя в European Urology (2015) систематический обзор по последовательности и комбинации терапии при ПКР. — Чтобы получить максимальный клинический эффект, нам необходимо сфокусироваться на изучении оптимальной последовательности доступных препаратов». **УС**

Подготовила Алла Солодова

«Дежурный» диагноз — баланопостит



**Галина
Алексеевна
Петрова**

Д.м.н., проректор
и заведующий кафедрой
кожных и венерических
болезней ГБОУ ВПО
«НиЖГМА»
Минздрава России

Клинические проявления воспалительных заболеваний полового члена сходны, а установить этиологические факторы нередко проблематично. Зачастую поставить правильный диагноз помогает взаимодействие урологов, онкологов и венерологов.

Баланопостит: трудности дифференциальной диагностики

– Галина Алексеевна, почему баланопостит сложно диагностировать?

– Это самая частая патология головки полового члена (ГПЧ) и крайней плоти у мужчин. Этиология баланопоститов довольно разнообразна: они могут быть инфекционными (вызванными различными патогенными и сапрофитными микроорганизмами) и неинфекционными (простой контактный, аллергический контактный).

Существуют разновидности баланопоститов с неустановленной этиологией: цирцикулярный баланопостит, плазмоцеллюлярный баланит Зоона, ксеротический облитерирующий баланопостит. Довольно часто баланопостит возникает при различных метаболических расстройствах или неадекватных гигиенических процедурах: как при полном их отсутствии, так и в результате чрезмерной увлеченности гигиеной. Последняя причина стала особенно актуальной именно сегодня, в связи с появлением на рынке многочисленных средств для интимной гигиены. В зависимости от патогенеза баланопоститы могут быть первичными или вторичными, например, развиваться в качестве осложнения инфекций, передающихся преимущественно половым путем (ИППП).

Иногда правильный диагноз может быть установлен только в результате совместного взаимодействия венеролога, уролога и онколога. Но начать все-таки лучше с дерматовенеролога.

Трудность дифференциальной диагностики баланопоститов заключается в том, что, независимо от природы, почти все они имеют практически одинаковые клинические проявления, может быть за исключением только ксеротического облитерирующего баланопостита, симптомы которого достаточно специфичны. Кроме того, задачу осложняют различные кожные заболевания с локализацией в области ГПЧ: псориаз, красный плоский лишай, многоформная экссудативная эритема, другие разновидности токсидермии и даже чесотка. Проблема усугубляется еще и тем, что проявления ряда кожных заболеваний изолированно развиваются только в области половых органов. Я уже не говорю о необходимости в каждом случае дифференцировать баланопоститы с ИППП и особенно с первичным и вторичным сифилисом, проявления которого могут быть очень похожими на баланопостит. Нередко баланопостит может развиваться как осложнение сифилиса и полностью замаскировать сифилитические проявления. Помимо указанных причин, многие специалисты не имеют достаточного

клинического опыта и полного представления о многообразии заболеваний ГПЧ, что довольно критично, учитывая, что последствия ошибок в дифференциальной диагностике бывают очень серьезными.

– Мы можем говорить о проблеме недостаточной диагностики, когда специалисты ставят диагноз «баланопостит», хотя в действительности имеют дело с другими патологиями ГПЧ?

– В большинстве случаев при любых воспалительных (а иногда и невоспалительных) изменениях ГПЧ ставится «дежурный» диагноз «баланопостит», даже без уточнения его этиологии, не всегда соответствующий реальному заболеванию. В этом основная причина неадекватной тактики лечения, неудовлетворенности больного и, в конечном итоге, формирования мифов о каких-то невероятных трудностях при лечении этой патологии. Вторым по «популярности» почему-то является диагноз кандидозного баланопостита. В реальности кандидозный баланопостит редко встречается у пациентов и обычно развивается у определенного контингента больных (на фоне избыточного питания, сахарного диабета, иммунодефицитных состояний, нарушений кровообращения, лечения кортикостероидами или цитостатиками). Все-таки генитальный кандидоз — это скорее женская проблема, а возможность половой передачи сильно преувеличена. Диагностика баланопоститов носит междисциплинарный характер. При этом вопросам патологии ГПЧ уделяется недостаточно внимания на курсах подготовки как венерологов, так и урологов. Иногда правильный диагноз может быть установлен только в результате совместного взаимодействия венеролога, уролога и онколога. Но начать все-таки лучше с дерматовенеролога.

– Какие пациенты попадают в группу риска развития баланопоститов?

– На возникновение заболевания оказывают влияние многие факторы. Если расположить их в соответствии со значимостью, то начать надо с анатомических особенностей: врожденная узость наружного кольца крайней плоти; кстати, вероятность развития баланопостита у обрезанных мужчин практически отсутствует.

Затем, если говорить о молодых пациентах, к факторам риска относятся особенности сексуального поведения. Например, оральный и ректальный секс создают условия для повышенной травматизации и сопровождаются контактом с совершенно неподходящей флорой.

То же самое можно сказать об избыточной гигиене (нарушение барьерных функций эпителия ведет к развитию защитной воспалительной реакции). Число такого рода пациентов сегодня непрерывно увеличивается. Это постоянные пациенты венерологов и урологов, которые регулярно лечатся, ходят от врача к врачу и никак не могут поправиться. Далее, следует назвать избыточный вес, сахарный диабет, другие эндокринные и метаболические расстройства, например, мочекаменная болезнь и другое.

И еще раз хотелось бы привлечь внимание коллег к случаям, когда баланопостит развивается вторично, на фоне другого заболевания, которое ни в коем случае нельзя пропустить.



«Оптическая биопсия»

– Каким образом должна проводиться дифференциальная диагностика между баланопоститом и другими заболеваниями ГПЧ?

– Диагностическая тактика в этом случае представляет собой большую проблему. В связи с тем что клинические проявления большинства баланопоститов неспецифичны, более того, неотличимы от других воспалительных, а иногда и невоспалительных (например, болезнь Кейра) заболеваний ГПЧ, диагностические возможности ограничены.

В какой-то степени могут помочь анамнестические данные, но для выяснения всех обстоятельств болезни подчас необходимы какие-то интимные подробности, о которых больной предпочитает молчать, а в случае с ИППП пациент обычно делает все, чтобы сбить врача с толку. Но это не исключает тщательного сбора анамнеза.

Более того, больного необходимо расположить к себе и приложить максимум усилий для получения необходимой информации. Хотелось бы подчеркнуть, что для исключения диагностических ошибок во всех случаях необходимо тщательно осмотреть все кожные покровы и слизистые на предмет высыпаний, что может помочь не пропустить сифилис, пропальпировать лимфоузлы.

Тщательное лабораторное обследование для исключения ИППП — один из доступных инструментов диагностического поиска для любого врача, что, кстати, является непрерываемым правилом, можно сказать, основой диагностики баланопоститов.

А вот возможности морфологической диагностики в этой анатомической области весьма ограничены. Биопсия назначается только тем пациентам, у которых подозревают онкологическое заболевание.

На нашей кафедре при необходимости морфологического исследования с успехом используется метод оптической когерентной томографии (ОКТ), так называемая «оптическая биопсия» — метод прижизненной визуализации тканей на глубину до 1,5 мм с использованием в качестве зондирующего излучения низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона. Разрешающая способность метода — 20–30 мкм.

Более 10 лет мы занимаемся изучением возможностей ОКТ для прижизненной морфологической диагностики кожных заболеваний и заболеваний ГПЧ. Диагностические показатели методики достаточно высоки.

Во всяком случае, мы прижизненно с высокой надежностью можем дифференцировать воспалительные и невоспалительные заболевания ГПЧ, многие из них характеризуются весьма типичной картиной и позволяют заподозрить онкологические заболевания для того, чтобы затем прицельно и обоснованно осуществлять биопсию. Метод был разработан в Институте прикладной физики РАН (г. Нижний Новгород), разрешен к применению и широко используется за рубежом.

– К какому специалисту уролог должен прежде всего направить пациента в случае затруднения в постановке диагноза при воспалении ГПЧ?

– Таких пациентов рациональнее направить сначала к дерматовенерологу. Ведь очень важно провести полный осмотр пациента. Кроме того, у венерологов любые кожные проявления рассматриваются с позиции исключения сифилиса. Это значительно сужает диагностический поиск. Диагностическая ситуация, кстати, значительно осложняется, если до обращения больной занимался самолечением или получал длительную неадекватную терапию.

Комфортная терапия

– Каковы особенности лечения баланопоститов?

– Лечение определяется природой процесса. При выборе терапии необходимо учитывать анатомические особенности головки и внутреннего листка крайней плоти, которые могут влиять на фармакокинетику препаратов и способствовать быстрому развитию осложнений. Учитывая эти факторы и повышенную влажность, усиливающую всасывание при местном применении препаратов, не следует назначать на область ГПЧ сильные и очень сильные кортикостероидные препараты. Это увеличивает вероятность развития побочных эффектов.

В связи с анатомическими особенностями ГПЧ большое значение имеет и лекарственная форма применяемых местных препаратов. Мази, например, могут вызвать дополнительную мацерацию, что будет поддерживать воспалительный процесс. Оптимальны для использования препараты в виде раствора, спрея или, по крайней мере, крема. Терапия должна быть комфортной, эффективной и безопасной. Помимо этого, поскольку заболевания половых органов оказывают очень неблагоприятное воздействие на психологический статус больного, необходимо помочь ему и с этих позиций, а иногда мы привлекаем и психотерапевтов к лечению таких пациентов. **УС**

Подготовила
Арменуи Гаспарян

Уратный нефролитиаз: ВОЗМОЖНОСТИ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Около 20–30% всех случаев нефролитиаза — уратного типа. Основная форма лечения данного заболевания — литолитическая терапия цитратными смесями.



Тигран Григорьевич Маркосян

Д.м.н., профессор кафедры восстановительной и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный врач ОАО «МОСНАЛМЕД»



Дмитрий Георгиевич Чириченко

Д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России



Екатерина Анатольевна Фролова

Врач-уролог отделения урологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

синтез мочевой кислоты назначением ингибиторов ксантиноксидазы. Через 1,5–2 мес лечения стабильными дозами цитратов происходит увеличение экскреции аммиака на фоне уменьшения содержания глутамин в крови, что способствует снижению рН мочи и повышает эффективность литолиза.

Увеличение доз цитратных препаратов уменьшает синтез аммиака и, соответственно, повышает рН мочи, но одновременно резко возрастает образование малорастворимых солей щавелевой кислоты. Как следствие, прекращается литолиз, так как оксалаты осаждаются на поверхности урата. В таких ситуациях целесообразно добиваться повышения рН мочи путем назначения бикарбоната натрия (в том числе щелочных минеральных вод).

Необходимо подчеркнуть, что цитраты также действуют на оксалат кальция. Почечный транспорт кальция подвержен влиянию ошелачивания среды. При этом снижается экскреция кальция в связи с увеличением его канальцевой реабсорбции. Абсорбция кальция в кишечнике снижается из-за связывания его ионами цитрата, рН-зависимое растворение оксалата кальция может быть достигнуто созданием баланса между связывающей активностью цитрата для кальция и магния. При снижении числа ионизированных производных оксалата кальция риск кристаллизации солей и камнеобразования сводится к минимуму. Однако химическому растворению поддаются лишь камни, состоящие из мочевой кислоты и дигидрата мочевой кислоты. Химическое растворение камней, состоящих из урата аммония, 2,8-дигидроксинадина, ксантина и цистина, невозможно.

Дискуссия об эффективности литолиза при монотерапии и в сочетании с методами малоинвазивного хирургического лечения продолжается до настоящего времени. По-прежнему практически нет указаний на возможность литолиза при камнях мочеточника, поскольку одно из противопоказаний к цитратной терапии — нарушение пассажа мочи.

Клиническое описание

Больной С., 57 лет, поступил с жалобами на тупую ноющую боль с обеих сторон поясничной области, отсутствие мочи в течение двух суток, сухость во рту, слабость. При ультразвуковом исследовании выявлена дилатация верхних мочевыводящих путей слева. При мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в левом мочеточнике выявлен уратный камень диаметром 0,8 см (рис. 1); в связи с некупируемой почечной коликой верхние мочевыводящие пути слева дренированы стентом. В анализе крови отмечено повышение уровня мочевой кислоты, в связи с чем пациенту назначен аллопуринол.

Литолиз проводили препаратом Блемарен (лимонная кислота + калия гидрокарбонат + натрия цитрат). Для уточнения целесообразности назначения Блемарена и определения дозы препарата до начала лечения пациент в течение 4–5 дней измерял рН мочи с помощью лакмусовых



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография. Мультипланарная реформация. Камень левого мочеточника (указан стрелкой)

полосок строго в определенное время суток: 07 ч — 14 ч — 19 ч (или 08 ч — 15 ч — 20 ч). Больному рекомендована гипопуриновая диета (ограничение вплоть до полного исключения таких продуктов, как красное мясо, мясные субпродукты, жирная рыба, грибы, крепкие спиртные напитки, красное вино, бобовые, темное пиво, шоколад, крепкий чай и кофе, соленья, копчености, щавель, сельдерей, перец), увеличение водной нагрузки на 30%, а также прием гидрокарбонатных лечебных минеральных вод. С началом питания в этом режиме в течение 4–5 дней пациент вновь измерял рН мочи в те же самые промежутки времени. Получив среднестатистические данные по всем

пробам мочи, подобрали оптимальную дозу лекарственного препарата, при которой рН мочи в течение суток составлял бы 7,0–7,2 (именно при этих значениях рН осуществляется литолиз мочекислых камней).

У больного С. с помощью литолитической терапии за три недели камень был растворен (рис. 2), период госпитализации составил 5 суток, мочеточниковый стент удален через 1,5 мес. В течение 5 мес наблюдения рецидивов камнеобразования не отмечено.



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография. 3D-реконструкция. Камня левого мочеточника нет. Верхние мочевыводящие пути слева дренированы стентом

Методика литолиза

Литолиз — сложный биохимический процесс. Цитраты не воздействуют напрямую на мочекислые камни, и механизм их действия нельзя упрощать до простого подщелачивания мочи.

Лимонная кислота служит ключевым субстратом цикла трикарбоновых кислот, который играет решающую роль в нормализации обменных нарушений, биосинтезе аминокислот, пуринов, жирных кислот. Метаболиты лимонной кислоты принимают активное участие в образовании пуринов и мочевой кислоты.

Цитратная смесь — это буферная система, которая вследствие гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты определяет ошелачивающее действие препарата и образование енольной (растворимой) формы мочевой кислоты. Цитрат инактивирует фосфатзависимую глутаминазу и угнетает аммонийногенез, что повышает выделение калия и натрия с мочой и приводит к алкалозу мочи.

Растворение камней происходит вследствие замещения водорода гидроксильных групп мочевой кислоты во втором и шестом положениях пуринового ядра на щелочные металлы, поступающие из цитратов. Биодоступность цитратных смесей приближается к 100%: цитрат метаболизируется почти полностью и только 1,5–2% выводится с мочой в неизменном виде. Эффекта от терапии цитратами можно ожидать только после нормализации пуринового обмена. Цитратные препараты не могут воздействовать на все патогенетические факторы уратного нефролитиаза, поэтому необходим дифференцированный подход к оценке гиперурикемии. Снижения выраженности гиперурикемии можно добиться, уменьшая

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**

БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Оксалатные
- ✓ Смешанные*

+

- Индивидуальный подход к дозированию
- Поддержание необходимого водного баланса

ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

Представительство Эспарма ГмбХ в России: 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: +7 (499) 579 3370, факс: +7 (499) 579 3371. www.esparma-gmbh.ru

* При содержании оксалатов менее 25%. ** По данным компании IMS за 2011 год. Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

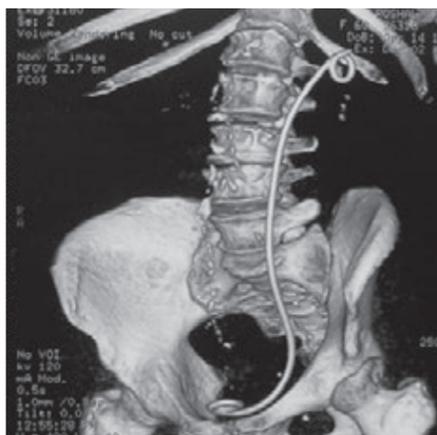


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография. 3D-реконструкция. Камни в левой почке. Верхние мочевыводящие пути дренированы стентом

Больная Р., 60 лет, поступила с жалобами на приступообразные боли в левой поясничной

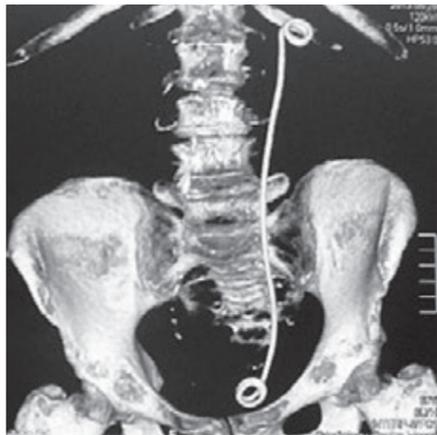


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография. 3D-реконструкция. Камней в левой почке нет. Верхние мочевыводящие пути дренированы стентом

области, повышение температуры тела до 38 °С. При мультиспиральной компьютер-

ной томографии с контрастированием выявлены уратные камни диаметром от 0,5 до 2 см в лоханочно-мочеточниковом сегменте нижней чашечки левой почки (рис. 3); в связи с некупируемой почечной коликой верхние мочевыводящие пути слева дренированы стентом, камень из лоханочно-мочеточникового сегмента смещен в почку. Учитывая исходную пиелитическую инфекцию, пациентке назначен левофлоксацин на 10 суток. После нормализации анализов выписан Блемарен. Подбор дозы осуществлялся по схеме, описанной выше. С помощью литолитической терапии в течение двух недель камни были растворены (рис. 4), мочеточниковый стент удален через месяц. Спустя мес после отмены Блемарена отмечен рецидив — в нижней чашечке сформировался камень до 1,0 см. Больной повторно назначен Блемарен, камень растворен через 2 недели.

Учитывая быстрый рецидив камнеобразования, пациентке рекомендовано продолжить прием Блемарена под контролем рН мочи.

В настоящее время пациентка принимает препарат по 1 таблетке 1 раз в сутки утром.

Заключение

Литолитическая терапия продемонстрировала высокую эффективность при уратном нефролитиазе на фоне ненарушенного или восстановленного при помощи мочеточниковых стентов оттока мочи по верхним мочевыводящим путям, что в ряде случаев помогает избежать оперативного лечения.

Главное условие эффективности литолитической терапии — достижение целевого значения рН мочи и соблюдение правил дозировки цитратных препаратов. Исходя из нашего опыта наблюдения за такими больными, отсутствие литолиза камня в течение трех мес служит показанием к отмене цитратной терапии и выбору хирургического лечения. **УС**

Подготовила **Елена Султанова**

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ УРАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Выбор диеты определяется химическим составом камней



Юлия Геннадьевна Чехонина

К.м.н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания»

Так как ураты чаще образуются при слабощелочной реакции мочи (рН 5–5,5 и ниже), для ее ослабления до рН 6–6,5 необходимо скорректировать режим питания. Желательно, чтобы во время каждого приема пищи больной употреблял сочетание овощных и крупяных блюд для более равномерного

воздействия на реакцию мочи. Рекомендуется дробный режим питания: количество пищи разбивается на 4–6 приемов. При отсутствии противопоказаний, склонности к отекам следует увеличить потребление жидкости до двух литров в сутки, распределяя равномерно это количество в течение дня. Установлено, что с повышением рН мочи с 5 до 7 растворимость уратов увеличивается в 25 раз.

При мочекишечной диатезе больному, в зависимости от его состояния, следует существенно ограничить или полностью исключить из рациона на 1,5–2 мес продукты, содержащие пуриновые основания и мочевую кислоту. Мясо и рыбу применяют для приготовления различных блюд только после предварительного отваривания. Солить следует уже готовую пищу.

ЗАПРЕЩАЮТ

Мясные и рыбные бульоны
Жирные мясо и рыба
Почки, язык, мозги
Цыплята и телятина
Консервированные сардины и шпроты
Брусника
Клюква
Крепкие чай и кофе
Алкоголь

ОГРАНИЧИВАЮТ

Красное мясо: говядина, свинина, баранина, курица, индейка
Овощи: бобовые, щавель, шпинат, редис, цветная капуста
Морепродукты: креветки, крабы
Дрожжи
Спирулина
Грибы
Арахис
Шоколад
Соль

РАЗРЕШАЮТ

Овощи, фрукты, ягоды
Крупы
Яйца
Макароны
Хлеб
Молоко, кисломолочные напитки, сметана, творог, нежирный сыр
Некрепкий чай с молоком или лимоном
Соки
Компоты из сухофруктов, отвар шиповника



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

01–03 октября 2015
Гостиничный комплекс «Космос», Проспект Мира, д. 150

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

Полную информацию о стоимости регистрационного взноса и процессе регистрации вы можете получить на сайте www.roou-congress.ru
Обязательно проверьте наличие вашей фамилии в списке зарегистрированных участников!

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

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

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

Категория взноса	Ранняя регистрация до 16.07.2015		Поздняя регистрация с 16.07.2015 до 16.09.2015		Регистрация на Конгрессе	
	Члены РООУ	Прочие специалисты	Члены РООУ	Прочие специалисты	Члены РООУ	Прочие специалисты
Врачи-специалисты	700 Р 30 \$ 20 €	1 400 Р 60 \$ 40 €	1 200 Р 40 \$ 30 €	2 400 Р 70 \$ 50 €	2 000 Р 50 \$ 40 €	4 000 Р 80 \$ 60 €
Клинические ординаторы, аспиранты и студенты медицинских вузов	бесплатно		бесплатно		бесплатно	

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

Урология сегодня | № 2 (36) 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор: к.м.н. Б.Ш. Камолов
Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: Л.Ю. Оробец
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Е.Л. Сухачёва

Руководитель проекта: Е.В. Митрофанова
mitrofanova@abvpress.ru

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

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова

ПЕЧАТЬ
ООО «Тверская фабрика печати»
Заказ № 4068. Тираж 10 000 экз.

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

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