

Сетки в сетях FDA
и в урогинекологии

Календарь
мероприятий-2017

Парижский
знаменатель.
О системе цитологии
уринарного тракта

Тонкости течения.
Интервью
с Кристофером Чепплом

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

Поздравляю вас с Новым 2017 годом!

Уходящий год оказался поистине результативным. Появились новые классификации — патологическая классификация ВОЗ и Парижская система оценки цитологии уринарного тракта. Помимо ежегодных обновлений рекомендаций EAU и AUA представлены новые рекомендации Европейского общества по кардиологии (ESC) и Пильдии специалистов по ИППП (IUSTI), которые также затрагивают практику уролога. А в течение года FDA одобрило несколько новых препаратов с показаниями по лечению онкоурологической патологии.

Об этих изменениях мы писали в течение года, и в новогоднем выпуске публикуем итоговые материалы — об изменениях и достижениях, меняющих практику.

Я благодарю всех специалистов, принимающих участие в работе над газетой «Урология сегодня». Ведь в последнее время не только общественные СМИ, но и медицинские издания нередко действовали по принципам «журналистики» (от англ. churn out — штамповать), суть которой сформулировал несколько лет назад Ник Дэвис в книге «Новости с Плоской Земли»: «...переработка непроверенных материалов и пресс-релизов, продиктованных чьими-то интересами».

Я хочу сказать, что именно благодаря открытости экспертов и их готовности

работать с редакцией газеты становится возможным создание уникального профессионального текста, написанного по всем законам научной журналистики.

Я признаю, что «журналистские» тексты появлялись и на страницах нашего издания. Но в 2016 г. мы постарались сделать газету «Урология сегодня» принципиально иной: мы расширили круг экспертов, все публикации проходят независимую экспертную оценку. Как результат тексты стали более качественными, что, однако, понравилось не всем коллегам и рекламодателям.

Продолжая мысль о качестве информации и знаний, не могу не коснуться выборов в Академию РАН, которые прошли в октябре этого года. Они оказались скандальными, широко освещались в прессе и до сих пор остаются в центре дискуссий и политических решений.

Но не без гордости и с искренним уважением хочу отметить, что проф. В.Б. Матвеев и проф. Д.Ю. Пушкарь наконец-то получили академические звания, несомненно заслуженные и подтвержденные результатами их научной работы. От имени нашего издания и от себя лично я рад поздравить коллег с получением ученого звания.

В то же время я надеюсь, что в Российской академии наук будет продолжаться процесс реформирования, в результате чего многие другие достойные ученые смогут стать академиками, и в РАН будет меньше тех, к кому можно отнести слова Л.Н. Толстого: «... Хотя и ясно оказывается, что исполнять какую-нибудь существенную должность они не годятся, [...] они не могут быть выгнаны и потому получают фиктивные места и нефиктивные тысячи...».

Еще раз поздравляю всех с Новым годом!

Надеюсь, что наступающий год принесет не меньше ярких и важных новостей и открытий!

Тема номера

Вызов хирургической онкологии

Риск опухолевой инвазии, то есть проникновения локализованного рака почки в здоровую паренхиму, не зависит от толщины псевдокапсулы, но связан со степенью дифференцировки опухоли. Он также возрастает при увеличении степени градиции по Фурману. Опубликовав такие данные в текущем году в The Journal of Urology, C. Snarskis C. et al. ссылаются на методы патологической оценки локализованной опухоли. Однако новый взгляд на оценку онкологического риска снова поднимает вопрос о безопасности и оправданности энуклеации. О технических аспектах, онкологических результатах и стандартизации отчетов при органосохранной хирургии — в материале УС с мировыми лидерами.



**Дмитрий
Владиславович
Перлин**

Д.м.н., проф., гл. врач
ГУЗ «Волгоградский
областной уронефро-
логический центр»,
зав. кафедрой урологии,
нефрологии и ФУВ
ГБОУ ВПО «ВолГМУ»,
действующий член EAU

Псевдокапсула — естественный ориентир для иссечения опухоли. Именно она и позволяет выполнять энуклеацию. Сравнивая с методиками стандартной резекции, ученые все чаще приходят к выводу об эквивалентности онкологических результатов [1]. А в одной из последних публикаций показано, что при энуклеации частота позитивного хирургического края выше, что, однако, никак не влияет на онкологическую безопасность [2].

— Особенность данных относительно местных рецидивов при локализованных опухолях почки в том, что биология малых



**Alexander
Kutikov/
Александр
Кутиков**

Д.м.н., ассистент кафедры
онкохирургии Онкологи-
ческого центра Фокс Чейз
(США)

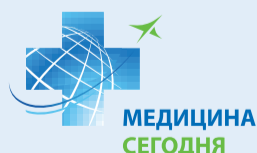
опухолей почек крайне доброкачественная, — обращает внимание проф. А. Кутиков.

Активное наблюдение абсолютно безопасно при таких образованиях. И если малый микроскопический участок остался не резецирован, в большинстве случаев это никогда не будет клинически значимым, а если и станет, то пройдет многие годы, прежде чем рецидив будет определяться с помощью методик визуализации.

Продолжение на с. 2 ▶

Коротко

Курсы IRCAD/EITS в 2017 году



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

Компания «Медицина сегодня» — официальный партнер Института лапароскопической хирургии IRCAD (Страсбург, Франция), обладает солидным опытом

в обучении медицинского персонала в России и за рубежом, включая все организационные вопросы: регистрацию, визы, билеты и проживание. Планируйте ваш год с «Медициной сегодня»!

Лапароскопическая хирургия в урологии

06–10 февраля 2017 г.

12–16 июня 2017 г.

04–08 декабря 2017 г.

Общая лапароскопическая хирургия

23–27 января 2017 г.

15–19 мая 2017 г.

03–07 июля 2017 г.

18–22 сентября 2017 г.

13–17 ноября 2017 г.

Эндоскопическая урология

12–13 января 2017 г.

Минимально инвазивная перианальная и трансанальная хирургия

31 мая 2017 г.

Лапароскопическая колоректальная хирургия

01–03 июня 2017 г.

Минимально инвазивная хирургия в гинекологии

06–08 марта 2017 г.

27–29 ноября 2017 г.

10–12 апреля 2017 г.

22–24 мая 2017 г.

04–06 сентября 2017 г.

09–11 октября 2017 г.

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

Членам Российского общества онкоурологов, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Российского общества детских онкологов предоставляется скидка 20% от стоимости регистрации.

◀ Продолжение, начало на стр. 1

— Я говорю своим пациентам, что у меня есть три приоритетных цели при каждой операции на почке: (1) онкологическая безопасность, (2) сохранение паренхимы, (3) завершение процедуры минимально инвазивным способом, — продолжает проф. А. Кутиков. — Онкологическая безопасность остается главной целью, и в отношении нее я стараюсь не идти на компромиссы.

Опасения

— Техника энуклеации в большинстве случаев предпочтительна, — отмечает в интервью УС проф. Д.В. Перлин, отвечая на вопрос о его личном опыте. — Так называемые «противопоказания» могут возникнуть во время операции, например, когда псевдокапсула очень тонкая и любая минимальная тракция приводит к ее перфорации.

Эксперт также отмечает, что почти невозможно энуклеировать ангиомиолипому, саркому и некоторые другие редкие опухоли почки. Несмотря на известные преимущества и то, что эта техника — по сути «ровесница» резекции почки, многие специалисты до сих пор относятся к энуклеации с недоверием или опасением.

— По моему мнению, осознанная энуклеация должна использоваться с большой осторожностью, — предупреждает проф. А. Кутиков. — Нарушение псевдокапсулы опухоли почки имеет место до 20% случаев, в том числе при новообразованиях T1a [3]. Необходимо крайне тщательно оценивать предоперационные снимки: если имеется неровность контура или около основного образования визуализируется небольшая сателлитная опухоль, более широкий край резекции имеет первостепенное значение.

Однако необходимо учитывать и то, что именно объем утраченной паренхимы — наиболее важный прогностический фактор почечной функции после операции. Поэтому любая техника, направленная на минимизацию удаления паренхимы и обеспечивающая достаточные онкологические результаты, должна быть принята во внимание [4].

Ишемия

Техника энуклеации позволяет хорошо визуализировать опухоль, потенциально не требует ишемии и минимизирует повреждение окружающей паренхимы.

По данным ранней серии A. Kutikov et al. (2008), пережатия почечных воротных сосудов не потребовалось ни в одном случае, что обеспечивает помимо меньшей прямой травмы паренхимы при энуклеации меньшее опосредованное повреждение, вызванное ишемией.

Уже дальнейшие исследования [5] показали хорошую переносимость ишемии здоровой почечной тканью и ее меньшее прогностическое значение в сравнении с остаточным объемом паренхимы. Таким образом, данный фактор может иметь второстепенное влияние на функцию почек после операции.

— Как резекцию, так и энуклеацию я предпочитаю выполнять в условиях ишемии, — отвечает проф. Д.В. Перлин на вопрос о возможности безышемического выполнения операции. — Ишемия позволяет не столько уменьшить кровопотерю, сколько обеспечить хорошую визуализацию и соблюдение основного онкологического принципа.

Как отмечает эксперт, он давно не использует сдавление паренхимы, и если локализация опухоли и тип ветвления почечной артерии позволяют, то он использует селективное пережатие ветвей артерии.

— На одном из мастер-классов, проведенных в текущем году в Краснодаре в режиме live-

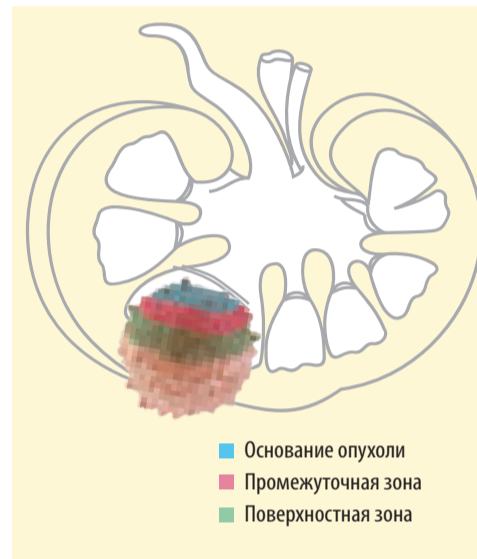
surgery, нам удалось выполнить энуклеацию с ишемией 3 мин, — рассказывает профессор. — Вероятно, такая ишемия никак не скажется на функции почки.

А. Кутиков убежден, что почка может хорошо переносить условия ишемии.

— Я использую сегментарную ишемию довольно редко и обычно пережимаю основную почечную артерию, — говорит он.

Некоторые авторы указывают на необходимость ушивания паренхиматозного дефекта и использования гемостатических агентов [6], однако это отнюдь не всегда обязательно.

— С целью гемостаза мы используем биполярную коагуляцию, монополярную в режиме «спрей» с аргоном или без, — рассказывает проф. Д.В. Перлин. — Крупные венозные сосуды прошиваем.



Адаптировано по материалам A. Minervini, M. Carini, R.G. Uzzo, et al – Eur Urol 2014, Vol 66, p. 803-805.

Рис. Система подсчета баллов SIB (Поверхностный-Средний-Базовый) для стандартизации отчетов о нефрон-сберегающих технологиях резекции

Абляция ложа

Дискутабельным остается вопрос о целесообразности лазерной абляции ложа опухоли после энуклеации, которая помимо обеспечения гемостаза позволяет разрушать распространяющиеся за псевдокапсулу опухолевые клетки.

Nd-YAG лазер обладает большей глубиной проникновения в сравнении с аргоновым лазером (4–7 и 2,4 мм) и электрокоагуляцией. Опасения вызывает теоретическая возможность разрушения предшествующего шва паренхимы, а также риск позднего некроза, что может вызвать отсроченное кровотечение или формирование мочевого свища [7].

— В начале своей практики я применял Nd-YAG лазер для абляции основания опухоли [8], — рассказывает проф. А. Кутиков. — Сейчас я просто пытаюсь резецировать минимальный край паренхимы вокруг опухоли. В тех случаях, когда я считаю, что край был слишком близким, я или выполняю абляцию ложа электрокоагуляцией, или резецирую более широкий край паренхимы.

Проф. Д.В. Перлин отмечает, что был вынужден отказаться от радиочастотной абляции:

— В связи со слишком глубоким проникновением и повреждением большой массы паренхимы.

Интраоперационные исследования

Для интраоперационной оценки радикальности вмешательства возможно использование ультразвукового исследования (УЗИ), при котором край опухоли определяется как гиперэхогенный обод вокруг образования, что характеризует энкапсуляцию [9].

А. Кутиков также отмечает необходимость применения интраоперационного УЗИ.

— Мы практически всегда выполняем доплерографию в период операции, прежде всего — для подтверждения зон кровоснабжения ветвей почечной артерии и возможности селективной и суперселективной ишемии.

— Перед тем как внедриться в паренхиму при больших опухолях или сложной анатомии, с помощью доплеровского УЗИ я обычно подтверждаю достижение оптимальных условий ишемии почки, — объясняет он. — Я нахожу УЗИ с доплером существенно более полезным в практике в сравнении с FireFly.

В научном сообществе широко обсуждается повышение диагностической точности за счет срочной гистологической оценки хирургических краев (frozen section) [10].

Энуклеация: опухоль удаляется вдоль псевдокапсулы без дополнительной окружающей ткани
Энуклеорезекция: резекция минимального слоя паренхимы с практически видимой опухолью
Резекция: контур опухоли не может быть оценен через удаленную паренхиму
с: капсулотомия

Для поверхностной зоны:

0 = энуклеация
1 = энуклеорезекция

Для промежуточной зоны и основания опухоли:

0 = энуклеация
1 = энуклеорезекция
2 = резекция

— Я использую frozen section сравнительно часто, однако нахожу пользу этого достаточно низкой, — замечает А. Кутиков. — Практически всегда патолог подтверждает то, что я вижу во время операции (хотя я могу сказать пациенту, что мы изучили хирургический край и убедились в его негативном характере).

Проф. Д.В. Перлин тоже отмечает, что необходимость во frozen section крайне редка.

— Кроме того, степень ошибки методики слишком велика даже в «хороших руках», — говорит он.

Онкологические результаты

Основная причина для беспокойства, ограничивающая широкое принятие энуклеации, — страх недостаточной онкологической эффективности.

На самом деле, энуклеация опухолей почек — это своеобразный вызов хирургической онкологии. Некоторые опухоли других органов (например, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы) селективно удаляются с помощью энуклеации, но при этом они должны иметь доброкачественное строение или быть клинически незначимыми. Более широкое иссечение должно быть связано с серьезными рисками, в таких случаях должны быть доступны адьювантные методики, способные оказать существенный лечебный эффект при остаточном заболевании. Опухоли почки, даже малых размеров, не отвечают этим критериям [11].

Недостаточно ясной остается взаимосвязь опухоли с почечной паренхимой, однако исследования последних лет дали много ценной информации относительно данного вопроса. Хотя микроскопическая инфильтра-

ция псевдокапсулы опухоли имеет место в не более 39% случаев, это не находит отражения в частоте местных рецидивов, которые могут быть связаны с массивной инвазией капсулы при агрессивных подтипах почечно-клеточного рака (ПКР) [12]. Онкологическая эффективность энуклеации может объясняться биологическими особенностями ПКР сT1, который обычно демонстрирует экспансивный рост, а не инфильтрацию [13].

По данным новейших исследований [14], характеристики опухолевой псевдокапсулы предсказуемо различаются в зависимости от гистологического подтипа опухоли: при стадии pT1 наиболее плотная и толстая капсула имела место при светлоклеточном ПКР (средняя толщина — 0,7 мм, максимальная — 5 мм). Псевдокапсула на всем протяжении опухоли отмечена в 80% случаев при светлоклеточном ПКР и в 78% при папиллярном ПКР, в то время как при хромофобном ПКР и онкоцитоммах полная псевдокапсула имела место лишь в 24 и 4% случаев.

Авторы указывают на целесообразность выполнения предоперационной биопсии, которая позволит более точно спланировать хирургическое вмешательство, однако данный подход остается предметом дальнейшей дискуссии и может быть заменен качественными методиками визуализации и интраоперационной оценкой капсулы.

— Я не уверен, что риск нарушения хирургических слоев, как следствие биопсии, стоит получения информации, которая может быть бесполезна во время хирургической резекции, — отметил А. Кутиков, отвечая на вопрос УС о роли предоперационной биопсии. — Около 1–2% биопсий могут приводить к кровотечению, что делает резекцию почки более сложной.

Как отмечают эксперты, основное преимущество метода энуклеации в сохранении целостности псевдокапсулы и отличной визуализации, прежде всего при лапароскопических операциях за счет многократного увеличения.

— При пункции этот принцип как раз нарушается, также описаны локальные метастазы после биопсии, — обращает внимание проф. Д.В. Перлин. — Кроме того, при так называемом активном наблюдении, собственно для чего чаще и используют биопсию, речь идет в основном о небольших медленно растущих опухолях с целью определения потенциала «злокачественности» и предупреждения «ненужной» операции. Мы придерживаемся иной тактики: в условиях нашей клиники около 85% операций по поводу злокачественных новообразований выполняются эндоскопически с минимальной травматичностью и очень коротким периодом реабилитации пациента, поэтому я считаю, что менее опасно и психологически проще удалить любую опухоль и отдать ее морфологам. И даже если у нее минимальный потенциал злокачественности, то это не повод для упреков о проведенном излишнем лечении.

Результаты исследований, посвященных онкологической эффективности энуклеации новообразований почек, всеяют обоснованный оптимизм. Так, N. Longo et al. (2014) продемонстрировали значительно меньшую частоту положительного хирургического края после энуклеации в сравнении со стандартной резекцией почки (1,4% и 6,9%, $p = 0,02$). Довольно интересно объяснение данного явления: по мнению авторов, хирургическая капсула опухоли неравномерно окружена воспалительной тканью со средней толщиной около 1 мм, которая, однако, всегда присутствует при экстракапсулярной опухолевой экстензии.

При энуклеации наличие такой реактивной ткани «в слое» позволяет вводить диссекцию от опухоли, что невозможно при резекции.

Ранние исследования указывали на идентичную безрецидивную выживаемость пациентов после энуклеации в сравнении со стандартной резекцией [15, 16], в том числе и при стадии pT1b [17]. Более поздние работы подтверждают эти заключения. Так, в 2011 г. A. Minervini et al. представили данные мультицентрового нерандомизированного ретроспективного исследования, включившего результаты 537 энуклеаций и 982 стандартных резекций почки, при этом у 7 и 8% соответственно операции были выполнены при стадиях pT2 и pT3a. При медиане наблюдения 54,4 и 51 мес пяти- и десятилетняя выживаемость без прогрессии (ВВП) после энуклеации составила 91,4 и 90,8%, после резекции — 88,9 и 82% ($p = 0,09$). Не выявлено различий и в десятилетней раковоспецифической выживаемости: 93,2% — после энуклеации и 91,6% — после резекции почки ($p = 0,94$).

В дальнейшем данная группа авторов опубликовала результаты исследования, посвященного прогностической ценности пенетрации псевдокапсулы после энуклеации [18]. ВВП при инвазии опухоли в псевдокапсулу со стороны паренхимы не отличалась от таковой при отсутствии инвазии — 96,7 и 97,5%. В то же время инвазия в капсулу со стороны околопочечной клетчатки оказалась достоверным и независимым фактором риска развития рецидива (ВВП — 77,1% и 97,5%, $p < 0,001$).

Стандартизация отчетности

Одна из существенных проблем — это отсутствие единой стандартизированной системы, точно характеризующей выполненную органосохраняющую операцию. В настоящее время выделяют как чистые

техники энуклеации и резекции почки, так и промежуточный вариант — энуклеорезекция, а также различные «гибридные» варианты, обладающие теми или иными элементами обеих техник.

Основная причина для беспокойства, ограничивающая широкое принятие энуклеации, — страх недостаточной онкологической эффективности вмешательства.

— Формально почти не бывает полностью «чистой» энуклеации или резекции, — отмечает проф. Д.В. Перлин. — На практике мы почти всегда выполняем энуклеорезекцию, стараясь энуклеировать опухоль. Кстати, этот термин в отечественной практике много лет назад начал использовать Юрий Геннадиевич Аляев при выполнении открытых органосохраняющих операций на почке.

Терминологическая неопределенность создает трудности в клинической практике, обучении, коммуникации между хирургами и, главное, не позволяет адекватно оценивать имеющийся объем научной информации и проводить качественные сравнительные исследования эффективности органосохраняющих вмешательств.

Предложенная в 2014 г. шкала SIB (The Surface-Intermediate-Base Margins Score) основана на стандартизированной оценке выполненной операции непосредственно оператором. Шкала представляет собой балльную систему, где 1-я оценка присваивается методу удаления опухоли на границе ее поверхности с почечной паренхимой (0 — при энуклеации, 1 — при энуклеорезекции или резекции), 2-я и 3-я оценка характеризуют

удаление промежуточной части и основания опухоли (0 — при энуклеации, 1 — при энуклеорезекции, 2 — при резекции). Энуклеация, таким образом, описывается как 0+0+0, стандартная резекция — 1+2+2, широкое

иссечение поверхностной зоны с дальнейшим переходом к энуклеорезекции и энуклеацией основания опухоли — 1+1+0, и так далее. Преимущества шкалы SIB очевидны, при этом ей только предстоит пройти оценку в проспективных мультицентровых исследованиях.

— Я считаю очень важной стандартизацию и объективизацию обмена информацией в урологической литературе, — заявляет А. Кутиков. — Нам нужно говорить на общем языке. В настоящий момент резекция почки в разных учреждениях может подразумевать сильно различающиеся стратегии. Мы должны быть способны объективно сравнивать техники и подходы к лечению.

Фундаментальной проблемой кроме субъективности методики и необходимости обработки хирургом дополнительной информации представляется важность широкого принятия данной системы, что составляет основу ее функционирования. К сожалению, это требует времени, так как даже нефрометрические шкалы, при всей их безусловной полезности, в настоящий момент применяются далеко не во всех клиниках.

— Я считаю, что описанная система действительно может быть полезна для объективизации сравнения различных методик, — говорит проф. Д.В. Перлин. — Пока, когда кто-то показывает лучшие или худшие результаты при энуклеации или резекции, мы точно не знаем, о какой именно технике идет речь.

Однако необходимо официально принять эту классификацию на международном уровне. Во всяком случае, в нашей клинике мы планируем ее использовать в работе и готовы присоединиться к многоцентровой оценке результатов.

Заключение

При стремлении минимизировать инвазивность оперативных вмешательств, техника энуклеации опухолей почек представляется разумным и безопасным подходом, особенно актуальным в тех случаях, когда сохранение паренхимы особенно важно.

Онкологические результаты энуклеации не уступают таковым при стандартной резекции почки, при этом важное значение имеет наличие у опухоли псевдокапсулы, что дает возможность прецизионной диссекции образования.

Однако, вне всяких сомнений, требуются дальнейшие грамотно спланированные, в том числе рандомизированные, исследования, которые позволят прояснить онкологическую и функциональную эффективность органосохраняющих операций на почках и стандартизировать подходы к технике энуклеации. **УС**

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Егор Соколов**

ЭКСДЖИВА
(деносумаб)

Возможность задержать время до наступления болевого синдрома^{1,2}

ESMO рекомендует раннее начало терапии препаратом ЭКСДЖИВА с момента диагностики костных метастазов, в том числе у пациентов без выраженного болевого синдрома^{3,4}

Применение данного препарата требует дополнительного мониторинга. Все нежелательные явления должны быть репортированы

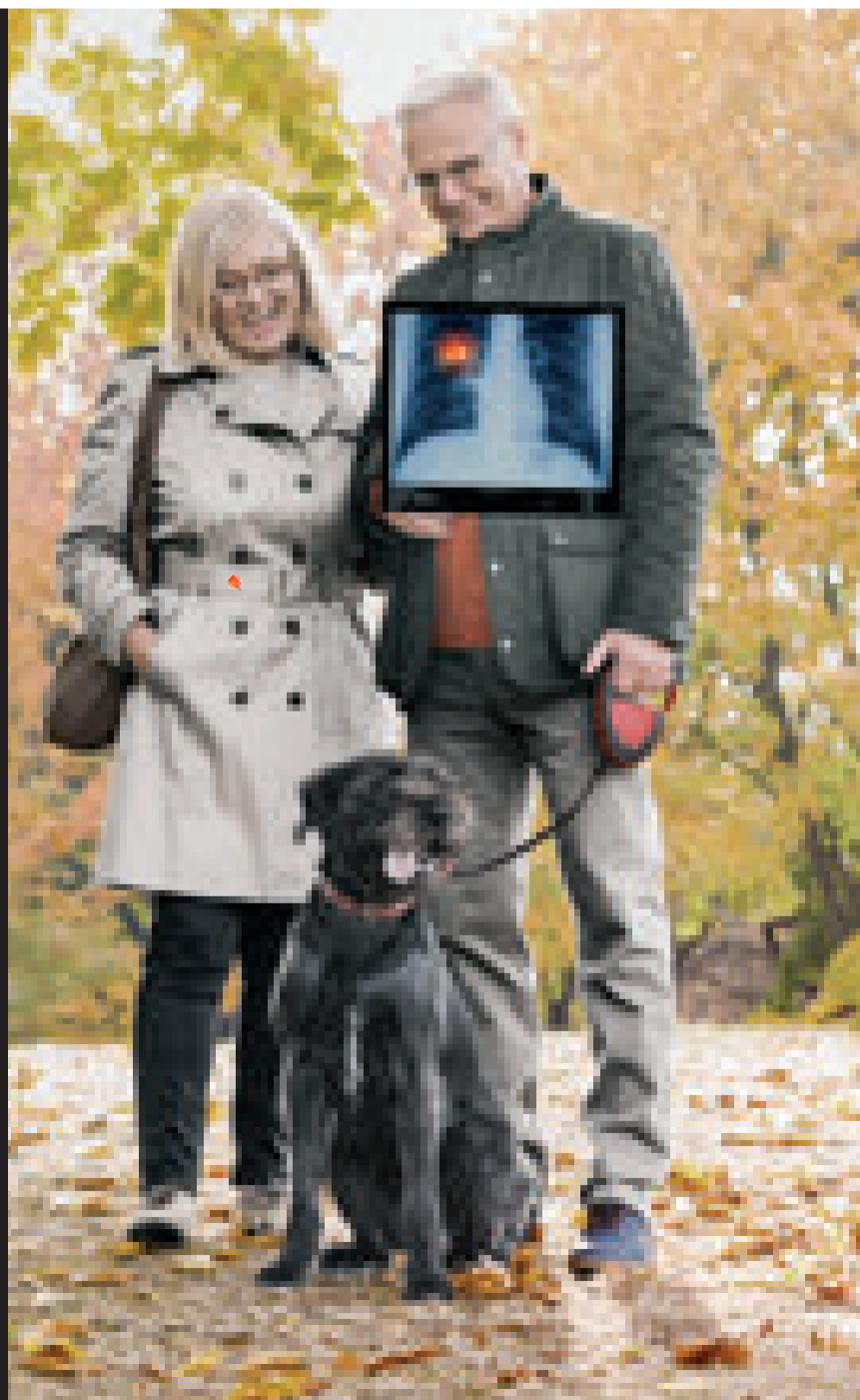
Литература:

1. von Moos R, et al. *Support Care Cancer*. 2013;21:3497-3507.
2. Patrick DL, et al. *Support Care Cancer*. 2015;23:1157-1168.
3. Coleman R, et al. *Ann Oncol*. 2014;25:(Suppl 3)iii124-iii137.
4. Ripamonti CI, et al. *Ann Oncol*. 2012;23:(Suppl 7)vii139-vii154.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

AMGEN
Oncology

За дополнительной информацией обращайтесь:
000 «Амджен» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78 Факс: +7 (499) 995 19 65
Дата подготовки материала: декабрь 2016
RU-P-162x-1216-042733



После СНААRTED?

С декабря 2016 г. в России стал коммерчески доступен энзалутамид (Кстанди) — представитель нового класса суперселективных антиандрогенов II поколения, уже включенный в стандарты 1-й линии терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Каким должно быть лечение в свете новых рекомендаций и данных, а также ввиду расширения доступности современных препаратов? УС обобщает данные, опубликованные в 2016 г.

После СНААRTED последовательность применения остальных препаратов рассматривается именно с условием того, что пациент уже прошел курс химиотерапии. Поднимается вопрос изменения профиля пациента и, соответственно, грядущего полного пересмотра рекомендаций и схем лечения.

Именно эти темы стали ключевыми в обзорах и экспертных мнениях, опубликованных в последние два года.

Химиотерапия в 2016 г.

Между тем «эра после СНААRTED» едва ли наступила: доцетаксел пока не имеет зарегистрированного показания для применения при гормонально-чувствительном РПЖ, хотя согласно Конституции Российской Федерации при назначении препаратов можно ссылаться на российские и/или международные клинические рекомендации.

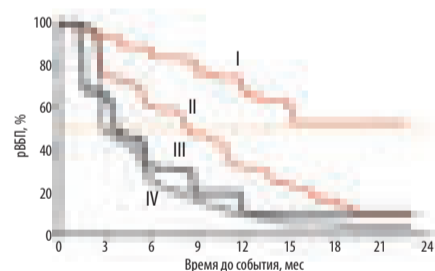
Более того, сами данные о химиогормональном лечении еще «дозревают». Так, на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), прошедшем в октябре текущего года, были представлены отдаленные результаты и оценка качества жизни пациентов в исследовании СНААRTED при медиане наблюдения 53,7 мес (Sweeney S., 720PD). Обновленные данные показали несколько меньшую разницу в выживаемости при добавлении химиотерапии у пациентов с высокой распространенностью процесса: отношение рисков (ОР) 0,63 в сравнении с ОР 0,6 в 1-й публикации при медиане наблюдения 29,2 мес. Кроме того, более убедительно было подтверждено, что достоверная разница в общей выживаемости (ОВ) достигается только в группе массивного метастатического поражения (ОР 0,63, $p < 0,001$), в то время как при низкой распространенности процесса как первичные (ОР 0,60, $p = 0,11$), так и обновленные данные при длительном наблюдении не выявили различий при добавлении химиотерапии (ОР = 1,04, $p = 0,86$). И это весомое замечание, потому что в международных рекомендациях разделение на группы низкой и высокой распространенности процесса отсутствует, в отличие от отечественных рекомендаций Российского общества клинической онкологии, в которых данное разделение введено с 2015 г. Поэтому основной вывод экспертов, представивших сообщение, — требуется дальнейший анализ результатов СНААRTED для определения категории пациентов, которым необходимо комбинированное лечение.

Авторы исследования GETUG-15, схожего по дизайну с СНААRTED, на конгрессе ESMO 2016 г. представили отдаленные данные наблюдения за пациентами при развитии КРРПЖ (P. Lavaud, 761P). По данным исследователей, у пациентов, которые получили химиогормональную терапию по поводу гормонально-чувствительного РПЖ, наблюдалось снижение эффективности доцетаксела при его повторном назначении на этапе развития кастрационной резистентности.

При этом новые гормональные препараты для лечения КРРПЖ сохраняли свою активность.

Обсуждая терапию, следующую после химиогормонального лечения, мировые эксперты отмечают: если пациент может перенести химиотерапию, то ему может быть предложен кабазитаксел — таксан, показавший эффективность у пациентов с доцетаксел-резистентным КРРПЖ. В мае 2016 г. на основании анализа доказательных данных кабазитаксел был классифицирован как средство исключительно 2-й линии терапии метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ) после доцетаксела. С другой стороны, кабазитаксел показал преимущества при эффективности доцетаксела в 1-й линии у пациентов только с мКРРПЖ. Это парадоксальная ситуация, и как выйти из нее — экспертам пока неясно.

«У всех пациентов с КРРПЖ, получающих доцетаксел, среднее время до прогрессирования составляет 6–9 мес от начала химиотерапии. Следующую, 2-ю линию лечения получают менее 50% пациентов», — отмечает М.И. Волкова, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.



Выживаемость без радиологической прогрессии
I — PREVAIL: не достигнута
II — AFFIRM: 8,3 мес
III — платцебо в PREVAIL: 3,9 мес
IV — платцебо в AFFIRM: 2,9 мес

1. Beer TM, et al. *N Engl J Med* 2014;371:424–33; 2. Scher HI, et al. *N Engl J Med* 2012;367:187–97.

Рис. 1. При назначении энзалутамида у пациентов с мКРРПЖ в 1-й линии (до химиотерапии) отмечается высокая эффективность

Также в 2016 г. на конгрессе Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) были представлены новые данные исследования, не обнаружившего значимых преимуществ кабазитаксела по сравнению с доцетакселом в 1-й линии терапии больных КРРПЖ 2016 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5006).

В рамках конгресса ESMO обсуждались результаты двух крупных исследований, которые, по словам M. Sydes, дают новую пищу для размышлений.

Исследование PROSELICA, non-inferiority trial, сравнило использование препарата кабазитаксел в двух дозах — 20 и 25 мг/м² во 2-й линии терапии мРПЖ (J.S. de Bono et al., abstract 722). Отмечено, что при использовании дозы 20 мг/м² снижается

Энзалутамид

Энзалутамид показал преимущество в ОВ в двух крупных исследованиях у пациентов с мКРРПЖ как во 2-й линии терапии после химиотерапии доцетакселом (AFFIRM), так и в 1-й линии терапии (PREVAIL).

В исследовании III фазы AFFIRM продемонстрировано преимущество в увеличении ОВ на 4,8 мес у пациентов, получавших энзалутамид во 2-й линии (18,4 vs 13,6 мес), с достоверным снижением риска смерти на 37% ($p < 0,001$). Другим преимуществом было достоверное улучшение качества жизни при оценке FACT-P на фоне терапии энзалутамидом по сравнению с группой плацебо.

В исследовании III фазы PREVAIL у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, энзалутамид показал достоверное преимущество в увеличении ОВ (35,2 vs 31,3 мес), со снижением риска смерти на 23% ($p = 0,0002$). Также отмечено увеличение радиологической выживаемости без прогрессирования (ВВП): медиана не достигнута vs 3,9 мес. Риск рентгенологической прогрессии заболевания снижается на 81%, более чем вдвое увеличивается медиана времени до начала химиотерапии — 28,0 vs 10,8 мес.

При сравнении результатов обоих исследований получены данные в пользу большей эффективности при назначении энзалутамида в 1-й линии. В сравнении с исследованием AFFIRM в PREVAIL получены лучшие показатели рентгенологической ВВП (рис. 1) и частоты объективного ответа (59 vs 29%), в том числе частоты полного ответа (20 vs 4%).

Увеличение ВВП отмечено независимо от наличия висцеральных метастазов, соматического статуса ECOG или возраста. Примечательно, что при химиотерапии доцетакселом доказана неблагоприятная прогностическая значимость висцеральных метастазов (исследование TAX-327).

В условиях отсутствия валидированных биомаркеров для улучшения результатов лечения больных мКРРПЖ рекомендовано придерживаться алгоритма выбора 1-й линии терапии при мКРРПЖ в соответствии с международными руководствами профессиональных ассоциаций.

частота нежелательных явлений III степени и выше. Вывод, сделанный модераторами постера, — кабазитаксел в меньшей дозе приемлем для лечения мРПЖ.

В исследовании FIRSTANA также не выявлено различий между дозировками кабазитаксела при сравнении частоты ответа по уровню простатического специфического антигена, ВВП и ОВ (S. Oudard, abstract 721).

Тщательный post-hoc анализ обеих работ показал прогностический эффект отношения нейтрофилов к лимфоцитам; «ниже отношение — хуже прогноз». Отвечая на вопрос УС о возможном изменении стандартной дозировки кабазитаксела, С. Sweeney сказал: «Оснований для этого нет».

Закономерный исход

Как бы не проводилась андрогенная депривационная терапия (АДТ), с добавлением химиотерапии или без нее, закономерный исход — резистентность к первичному гормональному лечению. «И все-таки, несмотря на подавление циркулирующего тестостерона, передача андрогенового сигнала остается ключевым фактором прогрессирования КРРПЖ», — говорят эксперты.

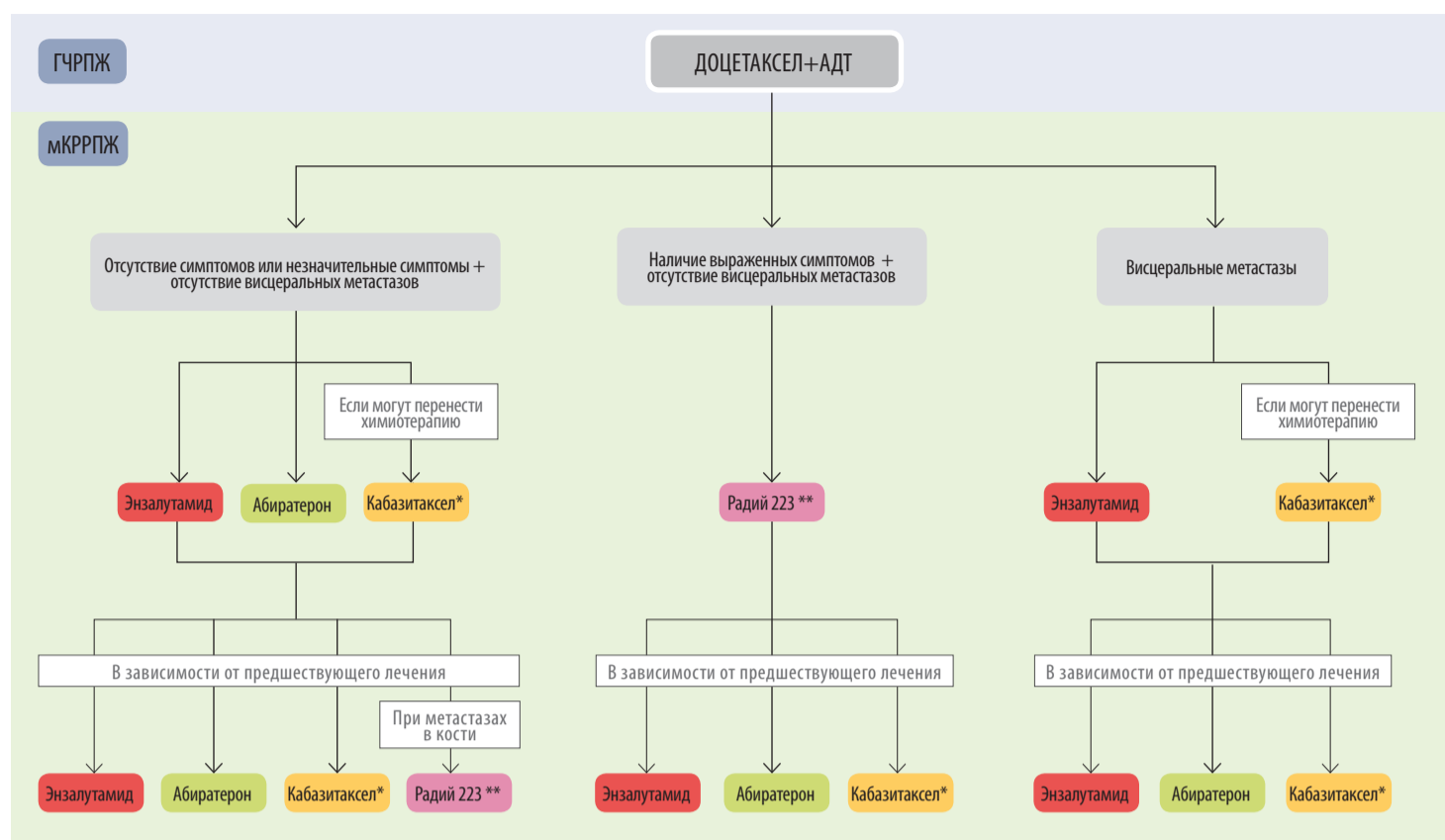
За развитие кастрационной резистентности отвечают различные молекулярные механизмы, некоторые из них (онкоген bcl-2, гены p53 и PTEN) нарушают апоптоз, с чем и связано агрессивное клиническое течение. Более глубоко изучены андроген-специфические механизмы. «Первым из них был обнаружен продолженный синтез андрогенов

в надпочечниках и *de novo* в опухолевых клетках РПЖ, который сохраняется на фоне АДТ. Кроме того, за счет гиперэкспрессии андрогеновых рецепторов (АР) и качественных их изменений обеспечивается адаптация опухоли к низким уровням тестостерона. Например, способность сплайс-вариантов АР к постоянной активации, для которой не требуется участия тестостерона», — рассказывает М.И. Волкова.

Еще один путь адаптации происходит на внутриклеточном уровне. «Дело в том, что биологические эффекты андрогенов опосредованы АР и его сигнальным внутриклеточным каскадом.

При развитии КРРПЖ в клеточном ядре и цитоплазме повышается активность и экспрессия множества коактиваторов АР, включаются перекрестные сигнальные системы с участием тирозинкиназных рецепторов (ERK, AKT, PI3K, mTOR). Конечный этап передачи сигнала реализуется на уровне ядерной ДНК, с запуском пролиферации и опухолевой прогрессии», — говорит проф. В.Б. Матвеев, член-корр. РАН, д.м.н., зав. урологическим отделением ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Механизмы резистентности КРРПЖ сложны. И в новом обзоре, опубликованном в *Nature* в ноябре текущего года, G. Roubaud et al. сравнивают их с тройным негативным раком молочной железы (РМЖ). Разумной стратегией лечения ученые считают своевременную смену терапии и использование всех ее современных возможностей.



* Назначить доцетаксел в 1-й линии терапии, если присутствуют признаки химиочувствительности к доцетакселу.
 ** Радий 223 может быть назначен всем пациентам с костными метастазами мКРРПЖ (при отсутствии висцеральных метастазов), однако не разработан порядок повторного лечения радием-223.
 Источник: S.V. Esteves et al. Clinical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;107: 119–127

Рис. 2. Возможный алгоритм лечения пациентов, получавших комбинированное химиогормональное лечение при гормонально-чувствительном мКРРПЖ

Суперселективное лечение

Новый гормональный препарат энзалутамид ингибирует передачу андрогенового сигнала внутри опухолевых клеток. Энзалутамид вошел в современные стандарты лечения КРРПЖ и может назначаться как в 1-й линии терапии КРРПЖ, так и во 2-й линии при прогрессировании после доцетаксела.

Механизм действия энзалутамида существенно отличается от абиратерона — 1-го гормонального препарата, продемонстрировавшего эффективность у больных КРРПЖ. Абиратерон действует на продолженный синтез андрогенов в надпочечниках и опухоли.

Побочные эффекты абиратерона вследствие особенностей его фармакодинамики —

артериальная гипертензия, гипокалиемия, задержка жидкости и нарушение функции печени.

«Для снижения степени их выраженности рекомендуют дополнительный прием преднизолона, а также регулярный мониторинг артериального давления и биохимических показателей анализа крови», — говорят эксперты.

Ограничением к терапии абиратероном могут стать побочные эффекты, связанные как с приемом абиратерона, так и опосредованные длительным использованием преднизолона. При этом энзалутамид не требует сопутствующего применения стероидов, специального мониторинга и может применяться независимо от приема пищи.

Энзалутамид (Кстанди) уже включен в рекомендации всех профессиональных международных сообществ (EAU, ASCO, ESMO и др.) и применяется в 65 странах мира. В России энзалутамид зарегистрирован в мае 2016 г.

В отличие от единственного механизма действия абиратерона, энзалутамид блокирует все III этапа передачи сигнала с AR внутрь клетки. Его действие реализуется на поверхности клеток (блокада связывания AR с андрогенами), в их цитоплазме (блокада внутриклеточного транспорта AR), а также в клеточном ядре (блокада связывания AR с ДНК и ее активации). Как следствие, «энзалутамид признается суперселективным антиандрогеном II поколения, который полностью блокирует активность AR на всех этапах передачи сигнала», — говорит проф. В.В. Матвеев.

При создании энзалутамида учитывались причины неэффективности традиционных антиандрогенов (бикалутамид, флутамид). Дело в том, что механизм их действия также обеспечивается за счет связывания AR на поверхности клеток, однако для антиандрогенов I поколения описан противоположный эффект — парадоксальное стимулирование AR с последующим опухолевым прогрессированием. «Энзалутамид — единственный на сегодня «чистый» антагонист AR, лишенный даже минимальной агонистичес-

Продолжение на с. 6 ▶

Когда рак переходит в стадию мКРРПЖ, меняется только лечение

- КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни¹
- КСТАНДИ отодвигает время до начала химиотерапии с нескольких месяцев до нескольких лет¹
- КСТАНДИ хорошо переносится, его просто и удобно принимать^{1,2}

Кстанди™
энзалутамид

То, что действительно имеет значение при мКРРПЖ*

АО «Аstellас Фарма»
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16.
Тел.: +7 (495) 737-07-56

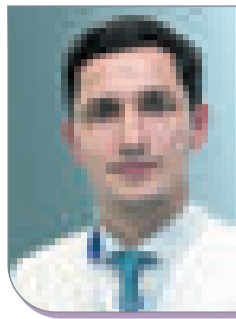
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Ссылки:
1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424–33.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди для медицинского применения (ЛП-003605 от 04.05.2016).
Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.
Перед применением препарата Кстанди ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на www.grfs.rosminzdrav.ru).
Номер регистрационного удостоверения ЛП-003605, 04.05.2016.

* для таргетной терапии мКРРПЖ

RUS-/06.2016/ATA/BORGES/804 XTD/2016/0003/RU

Нейроурология как тенденция



Валентин Александрович Рубанов
Уролог, эндоуролог, руководитель Центра нейроурологии сети клиник EMC (European Medical Centre)

Новые данные и тренды развития нейроурологии представлены на Ежегодной конференции по нейроурологии, прошедшей в ноябре текущего года в Москве.

Нейроурология — это сложное направление функциональной урологии. Занимаются ею немногие специалисты. Точной статистики, вероятнее всего, нет. Интересно, что даже в ежегодном отчете Американской ассоциации урологов (American Urological Association, AUA) The State of the Urology Workforce and Practice in the United States, который составляется на основе данных опроса более 11 тыс. специалистов, нейроурология в отдельную субспециальность не выделена и представлена в категории «Другое». Нейроурология только сейчас набирает популярность и получает развитие, благодаря активной работе Общества нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания. Она решает вопросы на стыке специальностей, однако на настоящий момент междисциплинарное взаимодействие развито недостаточно.

Катетеризация

В 60-х годах троскратно увеличилась выживаемость пациентов в первый год после спинальной травмы. Это было связано с внедрением в клиническую практику принципов периодической катетеризации мочевого пузыря.

В отсутствие лечения основное осложнение нейрогенных нарушений опорожнения мочевого пузыря — пузырно-мочеточниковый рефлюкс с развитием почечной недостаточности, а также воспалительных заболеваний и уросепсиса. Это один из основных вопросов, для решения которого требуется тесное взаимодействие с неврологами. В России до сих пор актуальна проблема предоставления и выполнения периодической катетеризации, а также снабжения пациентов катетерами.

Рекомендации по периодической катетеризации хорошо известны. Однако они не соблюдаются! Почти 35% пациентов нарушают режим катетеризации: опорожняют мочевой пузырь менее четырех раз или более шести раз в сутки. Эти данные озвучены в докладе «Российский опыт периодической (ауто) катетеризации у неврологических больных», который подготовили специалисты кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Г.Г. Кривобородов, Н.С. Ефремов, Е.И. Тур.

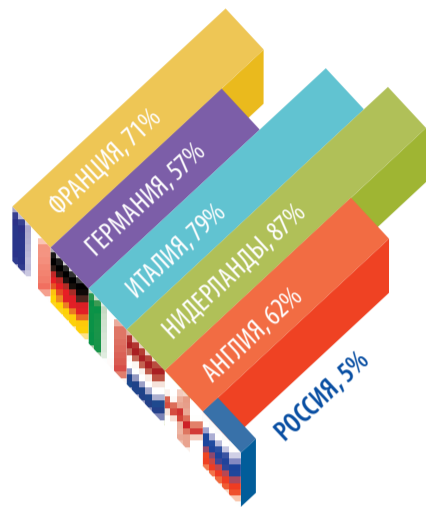


Рис. 1. Назначение периодической катетеризации (ПК). На графике обозначена доля пациентов из тех, кому ПК показана, %

В исследование вошло 100 пациентов из различных регионов Российской Федерации: 71 мужчина и 29 женщин. Средний возраст составил 40 лет. Срок наблюдения — около 33 мес. В 73% случаев причиной нейрогенных нарушений мочеиспускания была спинальная травма.

При, казалось бы, хорошей осведомленности урологов (в 80% случаев катетеризацию назначают урологи или нейроурологи) итоги исследования оказались не столь радужными. Из 100 пациентов, обученных катетеризации, на амбулаторном этапе почти 40% прервали катетеризацию в те или иные сроки.

Это значительная цифра, особенно если обратить внимание на причины прерывания: почти 60% — мнимое восстановление мочеиспускания (как по мнению пациента, так и врача); замена подгузником, уропрезервативом; настоятельная рекомендация врача отказаться от периодической катетеризации;

трудности с выполнением процедуры и замена на постоянный дренаж.

В докладе отмечается, что комплексное уродинамическое исследование было выполнено 50% пациентов. Но если обратиться к когорте отказавшихся, то всего двум (!) пациентам. То есть налицо отсутствие адекватной оценки симптомов нижних мочевыводящих путей и необоснованный отказ от катетеризации. В первую очередь это говорит о недостаточной осведомленности российских специалистов. А значит, понятно направление для развития в наступающем году.

Другие тренды

В ходе конференции был поднят вопрос: может ли ультразвуковое исследование заменить уродинамическое при нейрогенных нарушениях? Название доклада провокационно. В самом деле, может ли низкоинформативное исследование заменить высокоинформативное? И хотя эта тема обсуждается и в ходе зарубежных конгрессов, ответ очевиден — нет.

Если обратиться к вопросам консервативной терапии, то каких-то новых данных и обнадеживающих результатов нет. Лидером среди антимикуриновых препаратов остается тропия хлорид, который и так довольно широко применяется среди нейроурологических пациентов.

Интересен доклад Г.В. Касяна о возможности применения мирабегрона, в том числе в комбинации с солифенацином (новые данные клинического исследования фазы 3b BESIDE). Кроме того, по предварительной оценке (E. Andretta et al.), он может назначаться пациентам с нейрогенными нарушениями. Этот вопрос будет изучаться в ближайшие годы, но на настоящий момент ценно именно сообщение об эффективности и возможности применения мирабегрона.

Жаркая дискуссия разгорелась относительно вопроса о сакральной нейромодуляции. Ведь в 2016 г. одним из лучших докладов ежегодной конференции AUA признано сообщение, содержащее данные не в пользу нейромодуляции.

На AUA было отмечено, что рефрактерном гиперактивном мочевом пузыре сакральная нейромодуляция с помощью системы InterStim менее эффективна в сравнении с инъекциями

онаботулинумтоксина А (ботокс). По данным проспективного исследования ROSETTA, включившего 386 женщин, ботокс оказался значительно эффективнее сакральной нейромодуляции (Cindy L. Amundsen, PI-LBA 01). Также, по словам зарубежных экспертов, принявших участие в конференции, даже в крупных центрах сакральная нейромодуляция применяется нечасто: при ежегодных 350 инъекциях ботокса всего 15–20 нейромодуляций. Однако не должно быть одностороннего взгляда на выбор между нейромодуляцией и инъекциями ботокса. В нашей стране этот метод также широкого распространения не имеет и не развивается. Хотя если он подходит пациенту, то проблема решается на годы. Главное — выделить пациента и иметь достаточные навыки для применения метода на практике.



Рис. 2. Структура причин, приводящих к нарушению функции опорожнения мочевого пузыря, %

Заключение

Конференция с международным участием «Вопросы нейроурологии» ежегодно проводится по инициативе комитета Международного общества нейроурологии совместно с ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также при поддержке Российского общества урологов и Общества нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания. Программа конференции включает доклады ведущих отечественных и зарубежных специалистов по основным вопросам общей и частной нейроурологии и интересна не только урологам, но и неврологам, педиатрам, реабилитологам, травматологам, нейрохирургам и врачам других специальностей. [УС](#)

Актуально

◀ Окончание, начало на стр. 5

кой активности», — объясняет проф. В.Б. Матвеев.

Еще одно преимущество заключается в способности энзалутамида к блокированию мутантных вариантов AR. «Частота скрытых мутаций гена AR достигает 10% при развитии КРРПЖ. Длительный прием абиратерона способствует отбору мутантных форм AR», — рассказывает М.И. Волкова.

В экспериментальных работах отмечено превосходство в степени связывания энзалутамида с AR выше в 5–8 раз, чем с бикалутамидом. Существенно также, что только энзалутамид продемонстрировал способность к блокированию конечного этапа реализации андрогенового сигнала — транскрипции ДНК. Посредством подавления процесса связывания AR с ДНК энзалутамид контролирует генную транскрипцию в опухолевых клетках.

В отношении выбора между абиратероном и энзалутамидом S. Estévez в статье о перспективах терапии РПЖ «после СНААТЕД» выделяет следующие рекомендации [1]:

1. Пациентам с диабетом, получающим иммуносупрессивную терапию и имеющим любые противопоказания к применению кортикостероидов должен быть назначен энзалутамид.
2. Так как при лечении абиратероном более 30% пациентов имели задержку жидкости или отеки, а также такие нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, как гипертензия, для пациентов с сердечной недостаточностью энзалутамид может иметь лучший профиль безопасности.
3. Пациентам с судорогами в анамнезе энзалутамид не рекомендован.

Энзалутамид повышает экспрессию PD-L1

Исследование СНААТЕД действительно перевернуло представление о возможностях терапии гормонально-чувствительного РПЖ, выдвинув химиотерапию в 1-ю линию лечения. Едва ли ученые забыли о гормо-

нальном лечении, но очевидно — внимание распределилось неравномерно. Между тем в 2016 г. появились данные по длительному наблюдению эффективности энзалутамида у пациентов из исследования I/II фазы: 31% хемо-наивных пациентов с КРРПЖ оставались на энзалутамиде более чем 2 года, 17% — более 4 лет. Резюмируя все

новое, обнародованное в 2016 г., ученые и впрямь задумываются о месте химиотерапии и оптимальной последовательности не в ущерб качеству жизни.

И, пожалуй, в ближайшие годы линейка препаратов для лечения РПЖ снова расширится. Так, на конгрессе ESMO A. Hansen et al. (abstract 725) показали, что, по предварительным данным исследования KEYNOTE-028, резистентность к энзалутамиду ведет к экспрессии PD-L1. Это означает, что современная иммунотерапия, уже получившая одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения уротелиального и почечно-клеточного рака может быть эффективной и у пациентов с РПЖ. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Андрей Киричек**

только при сексуальной стимуляции. Противопоказания (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; одновременный прием донаторов оксида азота или органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; одновременный прием ритонавира, пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна, в том числе с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациентам с потерей зрения на один глаз вследствие периферической оптики. Краткая информация о препарате для врачей: Динамико. МНН: силденафил (sildenafil). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Полная информация — см. Инструкцию по применению). Дозы и применение: Взрослым пациентам рекомендуется принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Побочные эффекты (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Головная боль, головокружение, «приливы», нарушение зрения, нарушение цветовосприятия, заложенность носа, диспепсия. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Регистрационный номер: ПП-000129. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

ДИНАМИКО

ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ

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

Таблетка силденафила с модифицированным составом¹:

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



www.happyend.ru

ТЕВА

1. Более подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Динамико. 2. Под качественной понимается эрекция, достаточная для удовлетворительного полового акта. 3. Камалов А.А. и соавт. Естественные и технические науки. 2013, 1, 105-113. 4. Giuliano F. et al. Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64, № 2. P. 240-255. ООО «Тева». 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36. DNCO-RU-00107-Dok-Pharm-03102018

Современный подход к гормонотерапии рака предстательной железы

Российские онкоурологи продолжают назначать антиандрогены для лечения гормончувствительного рака предстательной железы (РПЖ), часто ссылаясь на дефицит финансирования. Парадоксально, но и клинически, и экономически целесообразным становится выбор современных препаратов для кастрационной терапии: улучшаются не только результаты лечения и удовлетворенность пациентов, но и снижаются затраты. Об оптимизации гормонотерапии и выборе в условиях ограниченного финансирования — в материале «УС» по итогам Дискуссионного совета XI конгресса Российского общества онкоурологов (РООУ).

«2879 руб. в месяц выделялось на проведение гормонотерапии у одного пациента с гормончувствительным РПЖ в 2012 г.», — об этом, ссылаясь на данные своего анализа, сообщил зам. гл. врача по организационно-методической работе Городского клинического онкологического диспансера (ГКОД) г. Санкт-Петербурга П.С. Борисов.

Возможно ли в этих условиях обеспечить лечение современными препаратами?

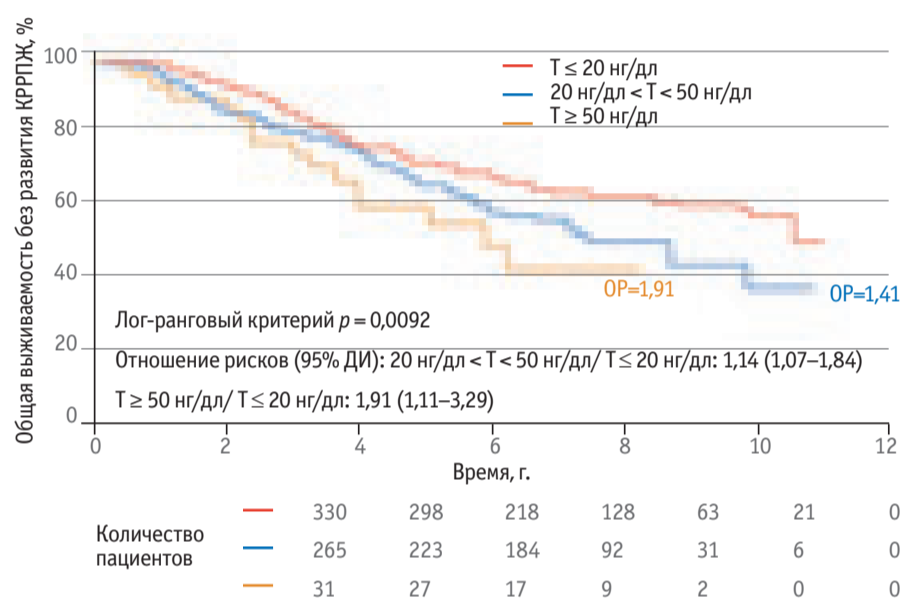
Антиандрогены вне рекомендаций

Ведущие профессиональные сообщества: Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU), Европейская ассоциация терапевтической радиационной онкологии (European Society for Radiotherapy & Oncology, ESTRO) и Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), рекомендуют назначать кастрационную терапию в комбинации с химиотерапией для пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ), уровень доказательности 1, степень рекомендации А. «Добавление доцетаксела в 1-ю линию терапии увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) на 13 мес у пациентов с гормончувствительным мРПЖ [1] в сравнении с 2,5 мес у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ)», — отметил проф. Б.Я. Алексеев.

На сегодняшний момент для кастрационной терапии могут использоваться препараты агонистов или антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). Отсутствуют рекомендации высокого уровня доказательности по выбору между этими препаратами, за исключением случаев компрессии спинного мозга при мРПЖ, когда показано назначение антагонистов ЛГРГ или хирургической кастрации.

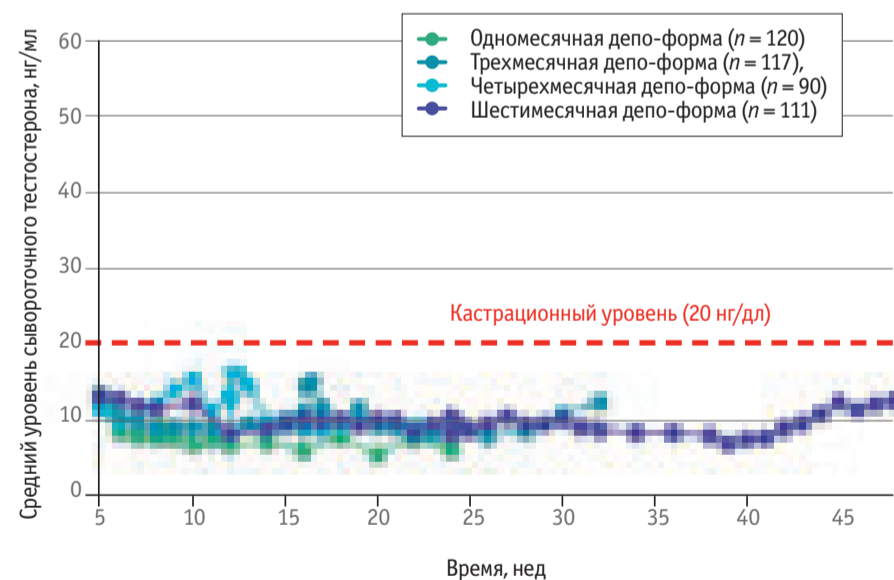
«Сегодня использование антиандрогенов в качестве монотерапии не должно рассматриваться для пациентов с мРПЖ, так как доказана их меньшая эффективность по сравнению с медикаментозной или хирургической кастрацией», — подчеркнул проф. О.Б. Карякин.

В 2014 г. F. Kunath опубликовал данные кокрановского обзора, показавшего преимущества кастрационной терапии в сравнении с монотерапией антиандрогенами по показателям ОВ, клинической прогрессии, частоты отмены или прерывания лечения вследствие непереносимой токсичности [2]. В 2000 г. в журнале Lancet были опубликованы данные мета-анализа, обнаружившего небольшое преимущество в 5-летней ОВ у пациентов с распространенным РПЖ, получавших максимальную андрогенную блокаду (МАБ) в сравнении с кастрационной терапией (27,6% vs 24,7%, $p = 0,005$) [3].



Источник: Klotz L, et al., J Clin Oncol 2015;33:1151–6.

Рис. 1. Снижение тестостерона < 20 нг/дл связано с улучшением общей выживаемости и длительностью ответа на гормональную терапию



Источник: Shore ND, et al., 2016 BJU International | doi: 10.1111/bju.13482.

Рис. 2. Концентрация сывороточного тестостерона на 5–48-ю нед в исследовании ADSC-LA

Однако длительный прием антиандрогенов сопровождается ухудшением качества жизни, увеличением частоты побочных явлений и стоимости лечения.

Согласно международным рекомендациям Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (National Cancer Comprehensive Network, NCCN), кастрационная терапия — это стандарт терапии пациентов с мРПЖ. При этом режим МАБ не обеспечивает дополнительного эффекта по сравнению с кастрационной терапией, поэтому следует избегать добавления антиандрогенов к кастрационной

терапии (за исключением случаев кратковременного назначения антиандрогенов для профилактики «феномена вспышки» при первой инъекции аналога ЛГРГ).

При наступлении кастрационной резистентности РПЖ необходимо продолжать неопределенно долго кастрационную терапию вместе с назначением химиотерапии или новых гормональных препаратов (степень рекомендации А). «Эффективность всех возможных вариантов лечения мКРРПЖ была продемонстрирована только в комбинации с продолжающейся кастрационной терапией», — резюмирует проф. В.Б. Матвеев.

Улучшение результатов радикального лечения

Гормонотерапия остается неотъемлемым компонентом комбинированного лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ. С высокой степенью доказательности в руководствах EAU, ESTRO и ESMO рекомендуют проводить короткий курс гормонотерапии совместно с лучевой терапией (4–6 мес) у пациентов с локализованным РПЖ промежуточной группы риска (1b, A). После лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным и локализованным РПЖ высокого риска прогрессирования рекомендован длительный курс адъювантной гормонотерапии (2–3 года) (1a, A).

Длительная гормонотерапия в адъювантном режиме не только повышает показатели 5- и 10-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости ($p < 0,0001$), но и снижает опухолево-специфическую смертность ($p < 0,001$) [4, 5]. Значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений не отмечено (11,1% vs 8,2%, $p = 0,75$) [5].

В испанском исследовании 2015 г. показано улучшение результатов лечения у пациентов высокой группы риска, получивших 2-летнюю адъювантную гормонотерапию после высокодозной лучевой терапии (средняя суммарная очаговая доза, СОД 76–82 Гр). Увеличения частоты поздней токсичности не выявлено [6].

Эффективность медикаментозной кастрации не зависит от длительности действия депо-формы

Неoadъювантный режим гормонотерапии также повышает эффективность лечения. В ряде крупных исследований показано снижение 10-летней общей и опухолево-специфической смертности после 4–6-месячного неoadъювантного курса гормонотерапии перед проведением лучевой терапии ($p = 0,01$) [7, 8].

В настоящее время кастрационную терапию не рекомендуется проводить пациентам перед или после радикальной простатэктомии, за исключением пациентов с выявленными метастазами в лимфатических узлах (pN+) после радикальной простатэктомии (1b, A).

Постоянная гормонотерапия с непостоянным эффектом

Обновленные рекомендации EAU учитывают данные нового проспективного исследования

PR-7 в отношении современных представлений об уровне тестостерона, который необходимо достичь на фоне кастрационной терапии.

Согласно выводам исследователей отдаленные результаты при проведении постоянной гормонотерапии у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии или лучевого лечения коррелируют со степенью подавления тестостерона. Комментируя данные исследования, проф. В.Б. Матвеев отметил: «Снижение тестостерона < 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) в группе постоянной гормонотерапии было связано с достоверным улучшением опухолево-специфической выживаемости и большей длительностью ответа на лечение в сравнении с ранее считавшимся кастрационным уровнем тестостерона 50 нг/дл (1,7 нмоль/л)» (рис. 1).

Неожиданным открытием в рамках исследования PR-7 стала относительно низкая частота стойкого снижения уровня тестостерона при проведении постоянной гормонотерапии. По данным исследования, кастрационный уровень тестостерона ≤ 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) однократно достигался у 78% пациентов, при этом постоянное снижение ≤ 20 нг/дл в течение первого года лечения было достигнуто лишь у 27% пациентов.

В соответствии с рекомендациями EAU регулярный контроль простатического специфического антигена и тестостерона должен выполняться в рутинной практике перед каждым введением препаратов гормонотерапии. Это необходимо с целью подтверждения сохранения кастрационного уровня тестостерона на протяжении всего гормонального лечения.

позволяет длительно удерживать большую дозу активного вещества. Элигард 45 мг содержит двойную дозу активного вещества, в сравнении с традиционными агонистами ЛГРГ.

«Совершенно недавно были опубликованы данные американского исследования [10], показавшие, что при использовании различных депо-форм лейпрорелина («Элигард») с системой доставки «Атригель» у пациентов достигается стойкое подавление уровня тестостерона ниже 20 нг/дл (0,7 нмоль/л)», — отметил проф. Б.Я. Алексеев (рис. 2).

Необходимо учитывать и качество жизни пациентов, получающих гормональную терапию. Проведенные в странах Евросоюза исследования показали, что 3/4 пациентов предпочитают меньшую частоту инъекций, сделав выбор в пользу пролонгированных депо-форм агонистов ЛГРГ. При опросе урологов 77% врачей указали на то, что они отдают предпочтение 6-месячной депо-форме лейпрорелина в сравнении с депо-формами с более коротким действием.

В 2016 г. были опубликованы первые результаты многоцентровой российской наблюдательной программы RU-EGD-NI-001, подтвердившие безопасность и эффективность применения 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг в рутинной клинической практике российских онкоурологов (рис.3). Через 12 мес гормональной терапии было достигнуто снижение уровня ПСА на 82% (с 41,40 до 7,65 нг/мл), сывороточного тестостерона на 83% (с 88,0 до 15,2 нг/дл), улучшение качества жизни на фоне лечения (по данным опросника EQ-5D). Окончательные результаты исследования будут опубликованы в 2017 г.

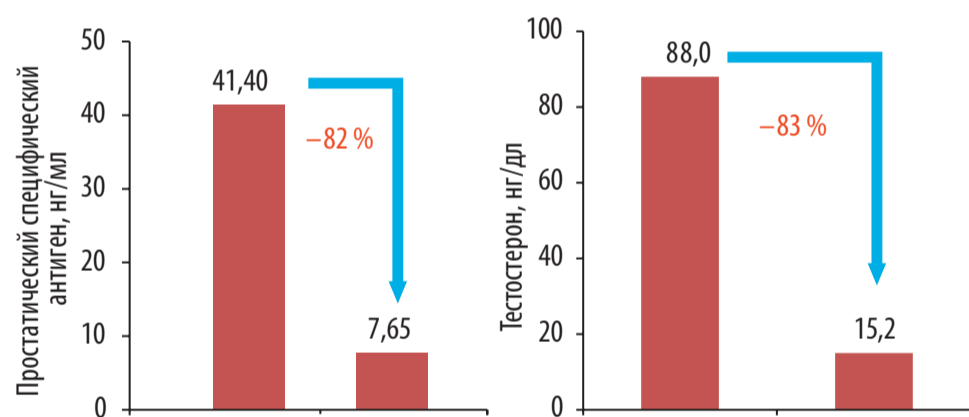


Рис. 3. Динамика изменения уровней тестостерона и простатического специфического антигена через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг у российских пациентов

Системы доставки: от традиционных к усовершенствованным

В ряде исследований было показано, что многие препараты агонистов ЛГРГ не всегда адекватно снижают сывороточный тестостерон. Так, уровень тестостерона < 50 нг/дл (1,7 нмоль/л) не достигается у 1–12,5% пациентов, получающих традиционные агонисты ЛГРГ, а современный кастрационный уровень < 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) не достигается уже у 13–40%.

«Одна из причин недостаточной эффективности традиционных агонистов ЛГРГ может быть связана с несовершенством традиционной системы доставки депо-форм», — отметила д.м.н. М.И. Волкова. В них используются микросферы, в которых происходит быстрая инактивация действующего вещества за счет большой поверхности полимера.

Напротив, новая форма доставки «Атригель», которая сегодня представлена только в одном препарате — лейпрорелине («Элигард»), позволяет получить постепенное равномерное высвобождение активного вещества. Применение биодegradирующего полимерного матрикса

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что использование пролонгированных депо-форм агонистов ЛГРГ приводит к улучшению качества жизни пациентов и уменьшению нагрузки на врачей, не ухудшая при этом результатов лечения.

Фармакоэкономическое обоснование

В крупном международном европейском исследовании, которое проводилось на территории девяти стран, оценивалась фармакоэкономическая эффективность 1-, 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина («Элигарда»). Исследователи пришли к заключению, что 6-месячная форма лейпрорелина («Элигард» 45 мг) — наиболее экономически выгодная, и предлагают рассматривать ее как терапию выбора для пациентов с РПЖ в странах Евросоюза. К аналогичным выводам пришли авторы подобного исследования из Италии.

Проведенное в России фармакоэкономическое исследование показало минимальные затраты на лечение «Элигардом» в дозе 45 мг один раз в 6 мес в сравнении с другими

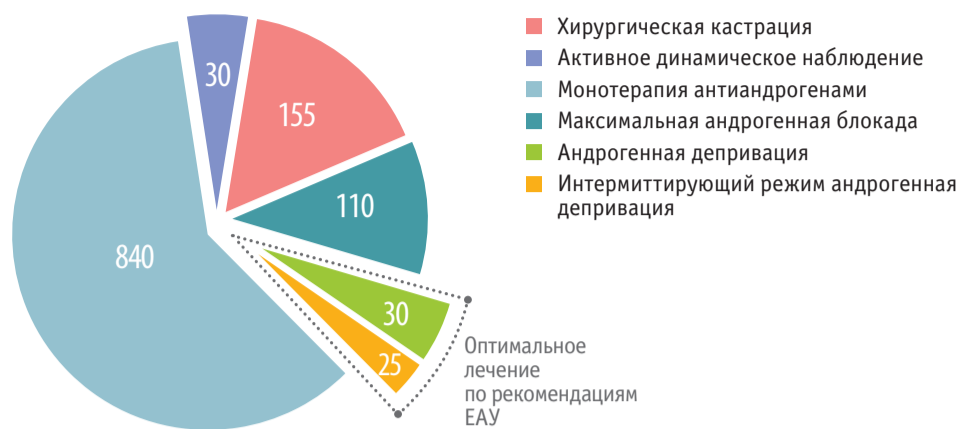


Рис. 4. Реальная практика гормонотерапии РПЖ (2012 г., СПб ГКОД)

доступными депо-формами агонистов ЛГРГ. Экономия средств при использовании «Элигарда» 45 мг признана существенной и составляет от 5 до 11 млн руб. из расчета лечения 100 пациентов на протяжении 5 лет. В первый год лечения экономия бюджета может составить от 1,5 до 3,5 млн руб.

Приведение реальной практики к мировым стандартам

В реальной практике в России наблюдается прямо противоположная тенденция: основной вид гормонотерапии до сих пор — монотерапия антиандрогенами (71%). В качестве «единственно эффективной схемы лечения» в учреждениях неонкологического профиля продолжают назначать МАБ (рис. 4).

На текущий момент выбор в пользу гормонального лечения часто делается необоснованно. Из числа пациентов с гормоночувствительным РПЖ, получивших гормонотерапию

в Санкт-Петербурге в 2012 г., лишь 67% имели показания к ее проведению.

«Если использовать общемировые стандарты проведения гормонотерапии РПЖ, то внедрение методов лечения согласно текущим рекомендациям EAU с использованием 6-месячных форм агонистов ЛГРГ не приведет к увеличению затрат», — привел результаты своего анализа зам. гл. врача ГКОД в Санкт-Петербурге врач онколог-уролог П.С. Борисов.

«В условиях ограниченного государственного финансирования необходимо отказаться от неэффективной терапии антиандрогенами в пользу выбора современной кастрационной терапии 6-месячными депо-формами и строго по рекомендациям EAU», — пришли к заключению эксперты. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Андрей Киричек

Р-ФАРМ

Инновационные технологии здоровья

На территории России функционирует более 45 филиалов и представительств, штат – свыше 3 500 сотрудников.

www.r-pharm.com

«Р-ФАРМ» -

РОССИЙСКАЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Сфера деятельности охватывает разработку, исследования, производство, вывод на рынок широкого спектра лекарственных средств, предназначенных преимущественно для стационарной и специализированной медицинской помощи.

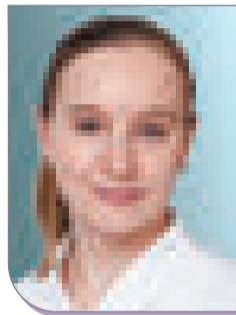
Собственная научно-исследовательская база, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы с ведущими российскими и зарубежными академическими научно-исследовательскими институтами.

Осуществляет выпуск готовых лекарственных форм, химических и биотехнологических субстанций.

на правах рекламы

Активное наблюдение: метастазы регистрируются вдвое чаще

Вопреки рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), активное наблюдение показано мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет. Таковы не рекомендации, а выводы ProtecT — первого рандомизированного исследования, сравнивающего активное наблюдение и радикальное лечение локализованного рака предстательной железы (РПЖ).



Анна Сергеевна Маркова
К.м.н., врач-онколог урологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

EAU рекомендует активное наблюдение (active surveillance) при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. Тактика активного наблюдения предполагает регулярный мониторинг и проведение радикального лечения при появлении признаков прогрессирования. Согласно рекомендациям EAU, данный подход позволяет избежать возможных осложнений хирургического и лучевого лечения и может быть предложен пациентам с самым низким риском прогрессирования: клиническая стадия T1/2, уровень простатического специфического антигена (ПСА) ≤ 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6, по данным биопсии ≤ 2 положительных столбика и минимальная доля опухоли в биоптате (≤ 50%) (степень рекомендации — А).

В случае наличия сопутствующих заболеваний, снижающих ожидаемую продолжительность жизни (менее 10 лет), или в случае пожилого возраста пациента EAU рекомендует выжидательную тактику (watchful waiting), которая подразумевает паллиативную помощь при появлении симптомов прогрессирования заболевания.

Дизайн ProtecT

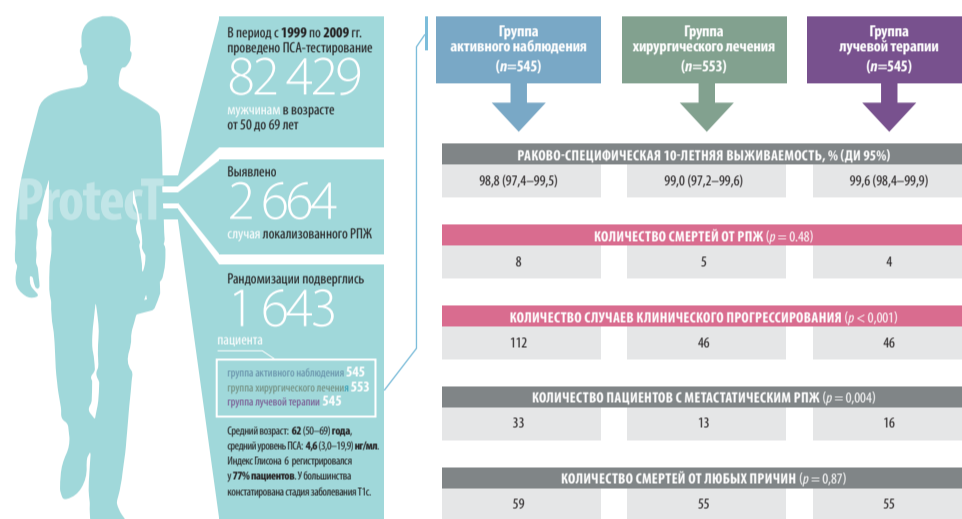
Активное наблюдение за пациентами включало определение уровня ПСА каждые 3 мес в течение 1-го года и каждые 6–12 мес в дальнейшем. В случае повышения уровня ПСА > 50% в течение 12 мес проводилось дополнительное обследование, по результатам которого принималось решение или о продолжении мониторинга, или о проведении радикального или паллиативного лечения.

Триггером для начала лечения было изменение уровня ПСА. Этим протокол ProtecT кардинально отличается от Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) и U.S. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT). В SPCG-4 была реализована выжидательная тактика, паллиативное лечение начинали при появлении симптомов прогрессирования. В исследовании же PIVOT не было запланировано лечения в случае прогрессии. Лучевая терапия проводилась согласно единому протоколу (РОД 2 Гр, СОД 74 Гр) в комбинации с неoadъювантной андроген-депривационной терапией (АДТ) от 3 до 6 мес. Прогрессирование после дистанционной лучевой терапии констатировалось стандартно при повышении уровня ПСА более 2 нг/мл относительно надира, после хирургического

лечения — как повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл. Во всех группах инициация АДТ была рекомендована при повышении уровня ПСА не более 20 нг/мл или менее, при наличии показаний. Обследование для исключения костных метастазов проводилось при достижении уровня ПСА 10 нг/мл.

отмечено прогрессирование РПЖ: из них 112 — в группе наблюдения; 46 — в группе хирургического лечения и 46 — в группе лучевой терапии ($p < 0,001$). Таким образом, выполнение простатэктомии или лучевой терапии уменьшает риск прогрессирования.

ПРОСТАТЭКТОМИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И ТАКТИКА АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ОЦЕНЕНЫ В ИССЛЕДОВАНИИ PROTECT.



ГРУППЫ РИСКА БИОХИМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РПЖ

НИЗКИЙ РИСК	УМЕРЕННЫЙ РИСК	ВЫСОКИЙ РИСК
ПСА < 10 нг/мл и Глисон < 7 и cT1-2a	ПСА 10–20 нг/мл или Глисон = 7 или cT2b	ПСА > 20 нг/мл или Глисон > 7 или cT2c
Любой ПСА, Глисон не имеет значения при опухолях cT3-4 или cN+		
Риск развития биохимического рецидива через 5 лет после радикального лечения, %		
< 25	25–50	> 50
Локализованный РПЖ		Местно-распространенный РПЖ

Основной целью протокола ProtecT было определение уровня смертности от РПЖ при медиане наблюдения в 10 лет. Вторичными конечными точками исследования стали уровень смертности от любых причин, частота развития прогрессирования РПЖ и появления отдаленных метастазов.

Новые данные

По данным ProtecT, 10-летняя раково-специфическая выживаемость составила 98,8% для всех групп. Статистически значимых различий между тремя группами сравнения не выявлено ($p = 0,48$). Показатель 10-летней общей выживаемости был несколько ниже и составил около 90% для всех групп.

После обнародования ProtecT в средствах массовой информации последовали публикации с заголовками о том, что лечиться столь же эффективно, как не лечиться. «Если вы прочитаете комментарий редакции, опубликованный в том же номере NEJM, то подумаете, что речь идет о совершенно другом исследовании», — отметил Simon Crompton в Cancer Blog.

Внимание врачей должен привлечь тот факт, что в группе наблюдения более чем в два раза чаще регистрировалось прогрессирование заболевания, включая появление метастазов. Так, всего у 204 пациентов было

Тем не менее около половины пациентов (44%) из группы активного наблюдения не получили радикального лечения в течение 10-летнего периода и смогли избежать побочных эффектов этого лечения.

Также отмечена тенденция к увеличению риска смерти от РПЖ у пациентов старше 65 лет, находившихся в группе активного наблюдения, по сравнению с группами лечения ($p = 0,09$). Возможно, это связано с увеличением вероятности выявления с возрастом опухолей большего объема, а также ошибочной градацией опухоли по степени злокачественности по результатам первичной биопсии, в том числе из-за возрастного увеличения объема предстательной железы.

В комментарии редакции NEJM Anthony V. D'Amico делает такое заключение: «Если мужчина желает избежать развития метастатического РПЖ [...] мониторинг должен быть рассмотрен в том случае, если [...] ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет, что соответствует медиане наблюдения этого исследования».

Увеличение частоты регистрации метастазов в группе активного наблюдения закономерно предполагает меньшую продолжительность жизни этих пациентов по сравнению с М0 пациентами. Но только более длительный

период наблюдения необходим для оценки динамики показателей выживаемости больных в зависимости от выбранной тактики.

Пока же авторы статьи приводят такие подсчеты: чтобы предотвратить появление метастазов у одного больного, вместо активного наблюдения необходимо выполнить 27 простатэктомий или провести курс дистанционной лучевой терапии 33 больным.

Ограничения и сильные стороны

Протокол ProtecT разрабатывался более 20 лет назад. За это время стали доступны мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, минимально-инвазивные операции, лучевая терапия с модуляцией интенсивности и брахитерапия.

Также в исследование были включены пациенты с более высоким показателем по шкале Глисона, чем обычно рекомендуется для тактики активного наблюдения. Это может не совсем точно отражать эффективность данного подхода с точки зрения частоты прогрессирования и результатов выживаемости.

Сильные стороны ProtecT — это наличие рандомизации, сравнение лечебных подходов с включением лучевой терапии, стандартизированное обследование и лечение пациентов, а также регулярный контроль в течение всего периода наблюдения.

Пока что врачи могут оперировать только данными 10-летнего периода наблюдения, в то время как различия могут появиться при более длительном сроке наблюдения.

Для практики

Результаты ProtecT совпадают с результатами протокола PIVOT в том, что выполнение простатэктомии не приводит к уменьшению общей или раково-специфической смертности по сравнению с активным мониторингом даже при 12-летнем периоде наблюдения.

В исследовании ProtecT, так же как и в исследованиях PIVOT и SPCG-4, доказана эффективность немедленного радикального лечения в отношении снижения риска прогрессирования.

Пациентам с локализованным РПЖ низкого риска можно рекомендовать наблюдение без риска для жизни, ведь смертность от РПЖ в течение 10 лет не превышает 1% вне зависимости от лечебной тактики. Однако следует информировать пациента о примерно вдвое большем риске развития метастазов при выборе наблюдательной тактики, что однако не отражается на показателях 10-летней выживаемости.

Также имея в виду отсутствие статистически значимых различий по уровню смертности между группами хирургического и лучевого лечения, пациенты с РПЖ низкого или

умеренного риска могут делать выбор между этими видами лечения, опираясь на данные о качестве жизни после их проведения, без страха выбрать менее эффективный метод.

На рекомендации по выбору лечебной тактики большое влияние оказывает возраст и ожидаемая продолжительность жизни пациента. По данным ProtecT, для пациентов старше 65 лет без сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет радикальное лечение может быть более эффективно по сравнению с наблюдением в отношении снижения риска смерти от РПЖ ($p = 0,09$). Принимая во внимание, что

у пациентов из группы активного наблюдения чаще развивалось прогрессирование заболевания, пациентам более молодого возраста, у которых диагностирован локализованный РПЖ низкого риска, при сохраненном соматическом статусе также может быть предпочтительнее выбор в пользу радикальных методов лечения с учетом длительной ожидаемой продолжительности жизни.

Пациентам с локализованным РПЖ, относящимся к группе низкого и умеренного риска прогрессирования и имеющим ожидаемую продолжительность жизни менее 10 лет, показана выжидательная тактика, так как

преимущества радикальных методов лечения в отношении увеличения продолжительности жизни не будут реализованы.

Заключение

Выбор лечебного подхода при локализованном РПЖ предполагает тщательное определение группы риска. Использование номограмм и оценка ожидаемой продолжительности жизни должны быть важными составляющими при планировании лечения. Несмотря на наличие перечисленных инструментов, остается неопределенность относительно степени риска прогрессирования заболевания. Врачи не всегда рекомендуют данный подход

к лечению из-за отсутствия четких рекомендаций по отбору пациентов для активного наблюдения. А сами пациенты боятся использовать тактику активного наблюдения, видя единственную возможность излечения в скорейшем начале лечения.

«Самый важный вывод исследования ProtecT — доказательство увеличения риска появления метастазов при использовании тактики активного наблюдения, в то время как «лучший» метод лечения раннего РПЖ остается неизвестным», — заключает Anthony V D'Amico, комментируя ProtecT (N Engl J Med 2016; 375:1482-1483). [УС](#)

Простатит снижает фертильность

Хронический простатит (ХП) ухудшает репродуктивное здоровье. Работы, опубликованные в 2016 г., вносят ясность в патогенетический механизм и предлагают новые фармакологические мишени.

Девять из десяти случаев симптоматического простатита в поликлиниках приходится на ХП/синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Согласно классификации 1994 г. Национального института здоровья (The National Institutes of Health, NIH), это 3-й тип простатита (НИН III). Кроме того, выделяют и два его подтипа: воспалительный ХП/СХТБ НИН IIIa и невоспалительный ХП/СХТБ НИН IIIb [1].

Помимо хронической тазовой боли пациенты предъявляют жалобы на боли в гениталиях и в животе, болезненность при эякуляции, симптомы нижних мочевых путей и эректильную дисфункцию [2].

Бесплодие

Ученые связывают ХП/СХТБ с бесплодием.

Результаты мета-анализа 2014 г. показали, что при ХП НИН III значительно снижается концентрация сперматозоидов и их прогрессивная подвижность. Кроме того, уменьшается доля сперматозоидов с нормальной морфологией, а объем спермы увеличивается по сравнению с контрольной группой. Корреляции между этим заболеванием и общим количеством сперматозоидов, их общей подвижностью и жизнеспособностью не были выявлены [1].

В текущем году было опубликовано исследование, в котором ученые показали, что ХП/СХТБ НИН IIIb связан со значительным нарушением практически всех параметров спермы вне зависимости от возраста пациента. В частности, нарушаются подвижность сперматозоидов, их морфология и pH спермы. Наблюдаются и другие изменения: у пациентов старше 33 лет повышается уровень провоспалительного интерлейкина-8 в семенниках и сывороточного простатического специфического антигена.

Такие данные, подтверждающие опосредованное негативное влияние ХП/СХТБ НИН IIIb на репродуктивную функцию, были получены при изучении параметров крови, мочи и эякулята 150 пациентов и 40 здоровых добровольцев.

Авторы публикации акцентируют внимание на хемокинах и их рецепторах — молекулах, регулирующих иммунную систему в норме

и при патологии. В частности, исследователи сфокусировались на молекуле CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4), рецепторе хемокина CXCL12, который отвечает за активацию лимфоцитов и их трансэндотелиальную миграцию в зону воспаления. Этот рецептор экспрессируется в нейтрофильных гранулоцитах, макрофагах, тучных клетках и их предшественниках. Нарушение оси сигнализации CXCL12/CXCR4 уже отмечено при многих заболеваниях.

В результате эпигенетических изменений нарушений в ДНК сперматозоидов не происходит, но уровень метилирования генома соматических клеток меняется. Инактивация CXCL12 и CXCR4 может оказаться результатом или причиной того, что воспаление простаты носит затяжной характер [3].

Иммунитет

Среди других причин нарушения фертильности при ХП ученые называют аутоиммунную реакцию.

В доклинических исследованиях было отмечено, что, в зависимости от генетических особенностей животных, воспаление при ХП может протекать с разной степенью интенсивности [4].

Считается, что один из факторов развития бесплодия — это антиспермальные антитела (АСАТ). В литературе неоднократно отмечено, что АСАТ оказывают негативное влияние на параметры спермы.

И хотя причинно-следственная связь АСАТ с бесплодием — вопрос дискуссионный, новый мета-анализ подтверждает, что при ХП по сравнению со здоровой контрольной группой АСАТ появляются чаще. Такая корреляция четко прослеживается для ХП НИН III, однако она не так значительна для типа НИН II.

Авторы подчеркивают, что ХП или наличие АСАТ отнюдь не всегда ведут к бесплодию, и этот вопрос требует дальнейшего изучения [5].

Заключение

ХП остается головоломкой для врачей: такой диагноз ставится 4,5–9% мужского населения,

ВОЗВРАЩЕНИЕ ЛЕГЕНДЫ ♂

Успешная комбинация!*

Витапрост®
Плюс
Лечение бактериального простатита

Один суппозиторий содержит простаты экстракт 100 мг (в пересчете на водорастворимые пептиды – 20 мг), ломефлоксацина гидрохлорид – 400мг

Регистрационный номер ЛРС-002821/07

• Два проверенных компонента
• Гарантированный результат**

*AA (American Airlines) — самая сильная стартовая комбинация при игре в покер

**По данным открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, применение препарата Витапрост® Плюс приводит к эрадикации 95—100% микроорганизмов, имеющих установленное значение в этиологии хронического бактериального простатита

STADA

рецидивы же случаются почти у половины из них, отмечают авторы приведенных исследований. Интерес к связи между ХП, в частности ХП НИН III, и репродуктивным мужским здоровьем растет; в ближайшее время ученые ожидают немало новостей, которые

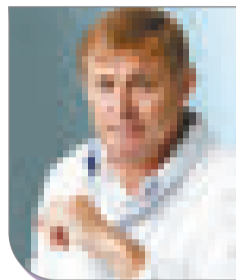
позволят прояснить патогенез и, возможно, найти оптимальные подходы к лечению. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Анна Петренко

Сетки в сетях FDA

В январе 2016 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) повысило класс опасности сеток для трансвагинальной пластики до III — высокоопасные медицинские изделия. Это не первый документ FDA, настораживающий в отношении сеток. Но, как отмечают урологи, реакция медицинского сообщества и пациентов на действия FDA порой выражается в крайностях. О роли сеток в урогинекологии, трендах развития направления и выборе пациента для сетчатого имплантата — в материале УС.



Пьер Моно / Pierre Monod
Доктор медицины, проф. (Франция), руководитель Центра роботической хирургии сети клиник EMC (European Medical Centre)

Хирургические сетки применяются с 50-х годов для лечения грыж. С 1970-х гинекологи используют их для абдоминальной реконструкции пролапса тазовых органов (ПТО), с 1990-х — для трансвагинальной реконструкции ПТО. В 2002 г. FDA одобрило первую сетку для реконструкции ПТО по форме 510(k), то есть на основании существенного сходства с сетками для лечения грыж. Спустя почти полтора десятилетия FDA обявляет производителя подтвердить эффективность и безопасность сеток для трансвагинальной пластики ПТО.

Невзвешенное отношение

В общем-то в требованиях FDA нет ничего предосудительного и странного. Дело в том, что вместе с растущей популярностью сеток возросло и число сообщений о серьезных осложнениях, в том числе требующих повторных операций. Сейчас эксперты приводят достаточно «но» в отношении того, почему проводятся повторные операции. Так, E. Goulimi et al. в обзоре текущего года отмечают, что данные о повторной операции зачастую включают в том числе операции по поводу стрессового недержания.

Тем не менее в 2008 и 2011 гг. FDA предупредило о высокой частоте осложнений и рекомендовало взвешенно относиться к выбору сетчатой пластики при ПТО. Эти уведомления, как и повышение степени риска, не относятся к slingам и сеткам для трансабдоминальной пластики.

Однако реакция общества на призыв к взвешенному отношению оказалась неожиданной. «Из уведомлений FDA юристы узнали о новом направлении...», — отмечают T. Watanabe и M. Chancellor. В США появились адвокаты, специализирующиеся на «делах о сетке» и объединившиеся на специализированном ресурсе pelvicmeshlawyers.com.

А сами пациенты, не вдаваясь в тонкости терминологии и показаний, стали отказываться от любых операций, связанных с установкой сетчатого имплантата. Интересно, что после первого предупреждения частота использования сеток продолжала увеличиваться. А в 2011 г. этот показатель резко сократился, специалисты связывают этот тренд с агрессивной риторикой FDA.

Более всего влиянию оказались подвержены малые и средние клиники. Эта тенденция, по мнению авторов исследования, может быть объяснена лечением «менее сложных пациентов», то есть отказом от операций в тех случаях, когда хирургия действительно не нужна.

«Еще одной характеристикой таких клиник может быть «сниженная толерантность к судебным тяжбам», — отмечают авторы исследования.

Без разбора

«Несмотря на то что в 2011 г. FDA выпустило предупреждение о серьезных осложнениях, связанных с использованием трансвагинальных сеток для коррекции ПТО, пациенты стали с особым опасением относиться к любой хирургии, выполняемой трансвагинально, в том числе по поводу недержания мочи», — отметили A. Drain et al. в одной из публикаций [1].

По мнению авторов, предупреждение FDA стало демаркационной полосой: до июля 2011 г. хирургическая профилактика недержания мочи проводилась в 55% случаев при коррекции ПТО, сразу после появления предупреждения и до настоящего времени — менее чем в 40% случаев.

— Но в отношении стрессового недержания мочи ситуация абсолютно иная, — обращает внимание проф. Пьер Моно на необходимость делать различие между сетками и slingами. — При стрессовом недержании мочи трансвагинальный доступ признан золотым стандартом, так как вагинальный разрез не превышает 2 см и риски осложнений малы.

Авторы отмеченной выше публикации обращают внимание на то, что в их собствен-

Табл. Сравнительные характеристики нанофиброзного сетчатого протеза и Gynemesh™PS

Характеристики	Нанофиброзная сетка	Gynemesh™PS
Материал	Поливинилиденфторид	Полипропилен
Плотность, г/м ²	120	42
Структура сетки	Неплетеная, нанофиброзные нити	Плетеная, монофиламентная
Диаметр пор, нм	1000–2000	2440
Порозность, %	40	70

ной клинике, на базе которой и проведено это ретроспективное исследование, практика не изменилась: количество проводимых уродинамических исследований и частота выявления стрессового недержания мочи остаются постоянными на протяжении всего периода. А потому дело именно в настороженности пациенток, уверены специалисты.

— Чтобы принять решение о необходимости выполнения таких операций, нужно иметь данные о наличии/отсутствии инконтиненции, а также данные уродинамических исследований, в том числе точку утечки мочи и профиль давления закрытия уретры (urethral closure pressure), — отмечает в интервью УС проф. Пьер Моно. — Если профилактическая операция не нужна, то пациентка должна быть предупреждена о риске стрессового недержания мочи (< 10 %).

Выбор в пользу сеток

Сетки не должны попасть в законодательные сети. Таков посыл экспертов, принимающих участие в дебатах и международных урологических конгрессах, прошедших в 2016 г. Предупреждения FDA и повышение степени риска в качестве медицинского изделия не должны исключить сетчатые имплантаты из практики. Сохраняя настороженность, специалисты оправдывают их использование именно в тех случаях, когда оно необходимо.

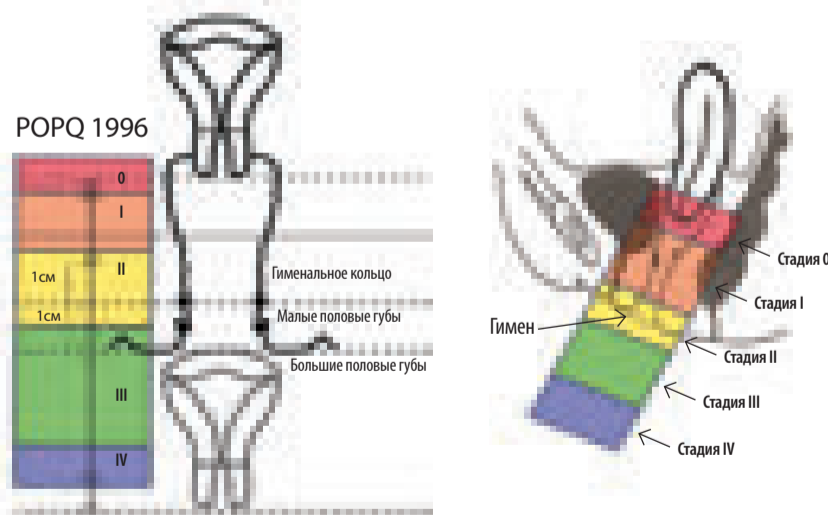
Объединенный комитет Американского колледжа акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и Американское общество урогинекологов (American Urogynecologic Society, AUGS) в 2011 г. рекомендовали трансвагинальный доступ при установке сетки только для пациенток с рецидивом ПТО (особенно при переднем пролапсе) или имеющих противопоказания для открытого или лапароскопического трансабдоминального доступа. Рекомендации по отбору пациенток для трансвагинальной кольпопексии также были разработаны на консенсусе Международной ассоциации урогинекологов (International Urogynecological Association, IUGA) в 2012 г. Наиболее подходящие кандидаты для вагинальной кольпопексии, по мнению ассоциации, — это женщины с рецидивом ПТО и одним из следующих состояний: цистоцеле II стадии или состояния, приводящие к повышению внутрибрюшного давления (хроническая обструктивная болезнь легких, хронические запоры и другие). Противопоказаниями к вагинальной кольпопексии были определены возраст менее 50 лет, наличие заднего пролапса любой стадии или переднего пролапса I-II стадии.

Если риск рецидива высок, то выбор должен быть в пользу сеток, отмечают S. Kontogiannis et al. в обзоре, опубликованном в текущем году [2]. «К факторам риска рецидива необходимо отнести III-IV стадию по POP-Q, возраст менее 60 лет, диабет и наличие рецидива пролапса в анамнезе, — пишут авторы обзора. — Они связаны с неблагоприятным исходом применения собственных тканей».

Авторы статьи заключают, что при переднем пролапсе сетки позволяют достичь лучших объективных и субъективных результатов, но связаны с более высоким риском недержания мочи и травм мочевого пузыря. В отношении пролапса заднего компартмента нет

Стадирование пролапса

Для стадирования ПТО используется классификация POP-Q, предложенная в 1996 г. Согласно классификации, стадия пролапса определяется при измерении расстояния между ведущей точкой пролапса (наиболее низко расположенной точкой опущенной слизистой влагалища, матки или шейки матки) и гименальным кольцом.



Стадия 0 — нет пролапса.
Стадия I — наиболее выпадающая часть стенки влагалища не доходит до гимена на 1 см.
Стадия II — наиболее выпадающая часть стенки влагалища расположена на 1 см проксимальнее или дистальнее гимена.
Стадия III — наиболее выпадающая точка более чем на 1 см дистальнее гименальной плоскости, но при этом общая длина влагалища уменьшается не более чем на 2 см.
Стадия IV — полное выпадение; наиболее дистальная часть пролапса выступает более чем на 1 см от гимена, а общая длина влагалища уменьшается более чем на 2 см.

Пропалс

ПТО — это совокупность разных по своей природе нарушений, приводящих к нарушениям мочеиспускания, дефекации и сексуальной дисфункции, что значительно нарушает качество жизни женщин. Общепринято разделять пролапс передней области (цистоцеле), апикальный пролапс (опущение матки/свода влагалища) и пролапс задней области (ректоцеле).

Цистоцеле



Опущение матки



Опущение влагалища



Ректоцеле



достаточного количества данных, позволяющих сделать вывод о безопасности. Говоря о пролапсе апикального компартмента, авторы отмеченного обзора пишут: сакрокольпоплексия дает лучшие результаты и достаточно безопасна в сравнении с трансвагинальной хирургией, но главным ее недостатком остается инвазивность.

ем им стадии «кривой обучения», а не результатом несовершенства сетчатых имплантатов или самой техники ее установки.

К примеру, С. Long et al. опубликовали в 2012 г. в журнале *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* данные исследования, в котором у семи

В России 15–30% женщин страдают ПТО, при этом женщины фертильного возраста составляют не менее одной трети числа пациенток с пролапсом. Среди женщин пожилого и старческого возраста частота пролапса гениталий достигает 50–60%. В США за 1-ю декаду 2000-х годов ежегодно впервые выявляли пролапс у 20–23 тыс. женщин, 10–15% из которых получали какое-либо хирургическое лечение.

Критично к литературе

S. Kontogiannis et al. призывают внимательно и порой даже критично относиться к литературным данным об осложнениях, а также к описанному опыту лечения самих осложнений [2]. Сведения о повторной операции могут включать в том числе операции по поводу стрессового недержания. Если же речь идет действительно об операции по поводу осложнений, связанных с применением сетки, то многие эрозии бессимптомны и обнаруживаются как случайные находки. И, например, AUA не рекомендует в таких случаях удалять сетку.

Другой факт, на который обращают внимание авторы обзора, — это связь между объективным анатомическим лечением и субъективным улучшением симптоматики. Довольно часто самой пациенткой эффект, полученный от лечения, оценивается пессимистичнее, чем врачом, что говорит о недостаточных функциональных результатах.

Поэтому основной тренд для развития — определить, «сколько надо лечить, чтобы излечить».

Важно и то, что зачастую осложнения или неуспешность лечения, публикуемые в литературе, становились следствием недостаточного опыта хирурга и прохождении

из 113 прооперированных женщин (6,2%) развился рецидив ПТО [3]. В большинстве случаев (шесть из семи) рецидив возникал у тех пациенток, которых оперировал хирург с опытом менее 50 операций, то есть еще на стадии «кривой обучения».

Сетки будущего

По мнению проф. П. Моно, увеличить безопасность реконструктивных операций по поводу ПТО может лапароскопический доступ.

— Урологи в отношении лапароскопического выполнения операции более опытные, чем гинекологи, поэтому они становятся и должны становиться все более вовлеченными в лечение ПТО, — говорит проф. П. Моно в интервью УС.

«Основным направлением развития подходов к лечению в ближайшее время будет поиск путей предотвращения осложнений, вызванных имплантацией сетки, — считает E. Constantini из Urology and Andrology Clinic в Милане. — Для этого необходимо разрабатывать методы отбора пациенток, улучшать характеристики сетки и проводить обучение хирургов».

Основываясь на ранее проведенных исследованиях, эксперты единогласно отмечают: варианты сетчатой пластики имеют большую эффективность в восстановлении нормальной анатомии. Это вынуждает производителей

разрабатывать протезы из более безопасных материалов и определять их оптимальные характеристики, позволяющие снизить риск эрозий. Одно из направлений — снижение размера имплантата и его веса, соответственно меньшая площадь соприкосновения с тканями пациента, по данным M. Vu et al. [4].

Как известно, на сегодняшний день большинство сеток для пластики тазового дна изготавливается из монофиламентных полипропиленовых (ПП) нитей. В литературе появляются сообщения о новых сетчатых протезах из различных материалов, которые в эксперименте имеют более предпочтительные характеристики по сравнению с ПП.

— Безопасные сетки — это изделия из монофиламентных ПП нитей с порами > 75 микрон или мультифиламентные полиэстеровые сетки с большими порами, — говорит проф. П. Моно.

В 2013 г. в *Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials* специалистами под руководством S. Edwards опубликована работа, сравнивающая механические свойства монофиламентных сеток из полиамида и полиэфирэфиркетона различной архитектуры плетения с уже существующими на рынке ПП-сетками (Polyform®, Gynemesh™, IntePro®). Отдельно изучались характеристики макропористых полиамидных сеток как с желатиновым покрытием, так и без него. Данный вид протезов в эксперименте был более растяжим по осевой нагрузке, имея при этом приемлемую степень сопротивления на разрыв при перпендикулярно действующей силе.

Благодаря этому протез, возможно, будет больше окутывать стенки влагалища и меньше сопротивляться смещениям окружающих тканей, но в то же время предотвращать рецидив ректо- или цистоцеле. В экспериментах на мышах при трансвагинальной имплантации данные виды сеток имели хорошую биосовместимость, а при использовании полиамидной сетки с желатиновым покрытием степень ее обрастания коллагеновыми волокнами спустя 90 дней от имплантации была наибольшей по сравнению с другими протезами. Также экспериментально изучались свойства сеток

из нанотрубчатых нитей поливинилиденфторидом. Одно из таких исследований опубликовано в январе 2016 г. в *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. Изучаемый протез по сравнению с сеткой Gynemesh™PS (Ethicon, США) в гораздо большей степени способствовал адгезии стволовых клеток и неоваскуляризации (таблица), вызывая более интенсивный воспалительный процесс и покрываясь более толстым слоем соединительной ткани. На основании полученных данных авторы исследования считают, что сетки из такого материала могут стать новым поколением протезов для трансвагинальной пластики, а пути улучшения ее характеристик авторы видят в уменьшении веса материала, его жесткости и увеличении порозности.

Заключение

Было бы неверно утверждать, что сетка — это панацея. Но и оценивать ее как исключительное зло — неправильно.

Эксперты предупреждают хирургов от использования сетчатых трансплантатов в ситуациях, когда имеется только анатомический дефект ректовагинальной перегородки без каких-либо функциональных расстройств. В целом же активное обсуждение преимуществ и недостатков сетчатых имплантатов не должно становиться трендом для отказа от их использования.

— Такого тренда нет и не будет! Сетки и слинги необходимы для лечения ПТО и стрессового недержания, — отмечает проф. П. Моно. — Они не плохие и не хорошие, они необходимы нам! И все, что мы должны делать, — это следовать правилам безопасности на всех этапах: от выбора пациента до самого выполнения операции. УС

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Влад Бугаёв

Данная статья отражает независимое мнение эксперта и не является рекламной публикацией.

Uphold™ LITE Система поддержки влагалища
включая Capio™ SLIM Устройство захвата нити

Boston Scientific
Advancing science for life™

Желаемый результат
с Меньшим Имплантатом
и Минимально Инвазивной Фиксацией

При участии
LITE Mesh Technology



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ · 2017

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ИНФОРМАЦИЯ
ЯНВАРЬ	20–22	14-й съезд сессии Европейской ассоциации урологов (EAU) по онкоурологии	ИСПАНИЯ Барселона http://esou17.uroweb.org/
	25–28	5-й Международный съезд по нейроурологии	ШВЕЙЦАРИЯ Цюрих https://www.swisscontinencefoundation.ch/veranstaltungen/intro/default.asp?userlang=EN
	26–27	VIII Всероссийская урологическая видеоконференция	РОССИЯ Москва http://www.uroweb.ru/
	27–30	Конгресс Европейской онкологической организации (ECCO 2017)	НИДЕРЛАНДЫ Амстердам http://www.eccocongress.org/
ФЕВРАЛЬ	4–7	Ежегодный форум европейских урологов	ШВЕЙЦАРИЯ Давос http://esudavos17.uroweb.org
	9–10	XI Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2017»	РОССИЯ Москва http://uroweb.ru/meets/17347.html
	15–17	Конференция «Малоинвазивные технологии в урологии – 2017»	УКРАИНА Яремче http://uroweb.ru/meets/17414.html
	16–17	Мастер-класс «Лапароскопическая хирургия верхних мочевых путей у взрослых и детей»	РОССИЯ Новосибирск http://uroweb.ru/meets/17225.html
	16–18	Ежегодный симпозиум Американского общества клинической онкологии (ASCO) по изучению злокачественных новообразований мочеполовой системы	США Орландо http://gucasym.org
24–25	Конференция для главных специалистов РООУ, посвященная вопросам диагностики и лечения рака предстательной железы, рака почки и рака мочевого пузыря	РОССИЯ Пятигорск http://www.roou.ru	
МАРТ	2–4	II Российская школа-конференция по урологии и онкоурологии. Урологический клуб «Мартовские встречи-2017»	РОССИЯ Кемерово http://uroweb.ru/event/17270.html
	16–17	Московская урологическая школа под научным руководством проф. Д.Ю. Пушкаря	РОССИЯ Москва http://urostandart.ru/
	24	Конференция «Наблюдение при раке предстательной железы: инновации и помощь в ближайшие 12 месяцев»	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ Лондон http://www.eso.net/events-2.html?e=4th_ESO_Prostate_Cancer_Observatory:_innovation_and_care_in_the_next_12_months_
	24–28	32-й конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ Лондон http://eau17.uroweb.org
25–27	18-й Международный съезд Европейской ассоциации урологических медсестер (EAUN)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ Лондон https://eventegg.com/eaun-2017/	
АПРЕЛЬ	6–7	VI Всероссийская школа по детской урологии-андрологии	РОССИЯ Москва http://uroweb.ru/meets/16672.html
	19–22	28-й конгресс Европейского общества педиатрической урологии (ESPU)	ИСПАНИЯ Барселона https://meeting2017.espu.org/
	27–30	Ежегодный съезд Американской ассоциации урологичеких хирургов (AAGUS)	США Ки-Бискейн http://www.aagus.org/AAGUS_Meeting.htm

Я Н В А Р Ь	Ф Е В Р А Л Ь	М А Р Т	А П Р Е Л Ь	М А Й	И Ю Н Ь
пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс
1	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4
2 3 4 5 6 7 8	6 7 8 9 10 11 12	6 7 8 9 10 11 12	3 4 5 6 7 8 9	8 9 10 11 12 13 14	5 6 7 8 9 10 11
9 10 11 12 13 14 15	13 14 15 16 17 18 19	13 14 15 16 17 18 19	10 11 12 13 14 15 16	15 16 17 18 19 20 21	12 13 14 15 16 17 18
16 17 18 19 20 21 22	20 21 22 23 24 25 26	20 21 22 23 24 25 26	17 18 19 20 21 22 23	22 23 24 25 26 27 28	19 20 21 22 23 24 25
23 24 25 26 27 28 29	27 28	27 28 29 30 31	24 25 26 27 28 29 30	29 30 31	26 27 28 29 30
30 31					



ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ИНФОРМАЦИЯ
МАЙ	12–16	Ежегодный съезд Американской ассоциации урологов (AUA)	США Бостон http://www.aaup2017.org/
	13–14	V Конгресс урологов Сибири	РОССИЯ Белокуриха http://www.oorou.ru/ru/events/all?type=main
ИЮНЬ	2–6	Ежегодный съезд Американского общества клинической онкологии (ASCO)	США Чикаго http://am.asco.org/
	3–6	54-й конгресс Европейской ассоциации почки и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA)	ИСПАНИЯ Мадрид http://www.era-edta2017.org/en-US/home
	9	Конференция РООУ в Приволжском федеральном округе	РОССИЯ Нижний Новгород http://www.roou.ru/events/view/285
	28–30	Всемирный конгресс по раку предстательной железы	ПОРТУГАЛИЯ Лиссабон http://prosc.org/node/2113
	29 – 1.07	III Международный Иссък-Кульский форум урологов	РОССИЯ с. Сары-Ой, Иссък-Кульская область http://uroweb.ru/meets/17374.html
ИЮЛЬ	9–15	Мастер-класс по общей урологии от ESU и Weill Cornell	АВСТРИЯ Зальцбург http://esusalzburg17.uroweb.org/general-information/
СЕНТЯБРЬ	8–12	Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO 2017)	ИСПАНИЯ Мадрид http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress
	12–15	Ежегодный съезд международного общества по недержанию мочи (ICS)	ИТАЛИЯ Флоренция http://www.ics.org/2017
	20–23	69-й съезд немецкой ассоциации урологов (DGU)	ГЕРМАНИЯ Дрезден http://www.dgu.de
	25–27	14-й ежегодный съезд секции роботической урологии Европейской ассоциации урологов (ERUS)	БЕЛЬГИЯ Брюгге http://erus17.uroweb.org
	28–30	XIV Межрегиональная научно-практическая конференция урологов Дальнего Востока с международным участием «Россия — Дальний Восток: урология, онкоурология, репродуктивная и сексуальная медицина»	РОССИЯ Владивосток http://uroweb.ru/event/17467.html
ОКТАБРЬ	5–6	XII конгресс РООУ	РОССИЯ Москва http://www.roou.ru/events/view/284
	12–14	Европейский съезд по симптомам нижних мочевых путей (ELUTS17)	ГЕРМАНИЯ Берлин http://eluts17.uroweb.org/
	19–22	37-й съезд международного общества урологов (SIU)	ПОРТУГАЛИЯ Лиссабон http://www.siu-urology.org
ДЕКАБРЬ	21	Конференция РООУ в Сибирском федеральном округе	РОССИЯ Барнаул http://www.roou.ru/events/view/286

И Ю ЛЬ	А В Г У С Т	С Е Н Т Я Б Р Ъ	О К Т Я Б Р Ъ	Н О Я Б Р Ъ	Д Е К А Б Р Ъ
пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс
	1 2	1 2 3	1	1 2 3 4 5	1 2 3
3 4 5 6 7 8 9	7 8 9 10 11 12 13	4 5 6 7 8 9 10	2 3 4 5 6 7 8	6 7 8 9 10 11 12	4 5 6 7 8 9 10
10 11 12 13 14 15 16	14 15 16 17 18 19 20	11 12 13 14 15 16 17	9 10 11 12 13 14 15	13 14 15 16 17 18 19	11 12 13 14 15 16 17
17 18 19 20 21 22 23	21 22 23 24 25 26 27	18 19 20 21 22 23 24	16 17 18 19 20 21 22	20 21 22 23 24 25 26	18 19 20 21 22 23 24
24 25 26 27 28 29 30	28 29 30 31	25 26 27 28 29 30	23 24 25 26 27 28 29	27 28 29 30	25 26 27 28 29 30 31
31			30 31		

Перспективное самопоедание

В прошедшем году Нобелевская премия присуждена Есинори Осуми за раскрытие механизмов аутофагии. Какое отношение имеет аутофагия к заболеваниям почек и онкоурологии? Об этом — в материале УС по данным новейших публикаций.

Аутофагия — это процесс утилизации внутренних компонентов клетки. Основной принцип заключается в слиянии аутосомы с «мусором» внутри и лизосомы мембранного пузырька с ферментами. В результате аутофагии поврежденные или старые клеточные компоненты расщепляются, например до аминокислот или жирных кислот. Молекулярные «единицы» возвращаются обратно в цитозоль и используются в качестве источника энергии или строительных блоков для новых сложных молекул.

Аутофагия

«Самопоедание» есть не что иное, как механизм контроля качества внутриклеточных молекул и органелл. Аутофагические процессы протекают в любой клетке, а изменение темпов такого «пищеварения» может быть причиной серьезных заболеваний или, напротив, развития резистентности к лечению. Нарушение утилизации поврежденных белков и органелл связано с заболеваниями, ассоциированными со старением [1].

Аутофагия также способствует избавлению от бактериальной и вирусной нагрузки [2], оказывает цитопротекторное действие

и играет роль в выживании клетки в стрессовой ситуации, например при голодании, гипоксии, проведении антибактериальной или химиотерапии [3].

Дефекты аутофагии обнаружены при онкологических, нейродегенеративных заболеваниях (в том числе при болезни Паркинсона), сахарном диабете 2-го типа и ожирении, сердечно-сосудистых, инфекционных и иммунных нарушениях... Этот список отнюдь не полон.

Ренопротекция

Активно изучается взаимосвязь процессов «самопоедания» клеток и патологии почек. И хотя еще многое предстоит выяснить, ученые уже отмечают значимую роль аутофагии в поддержании нормального функционального статуса почек, а также при острой почечной недостаточности, диабетической нефропатии и поликистозе почек.

Оказалось, что функционирование нефронов нарушается как при усиленной аутофагии, так и, наоборот, при пониженной. Множество биохимических, биологических, генетических и клинических исследований клубочковой функции показали двойственную роль

молекул, задействованных в регуляции аутофагии. Это наводит на мысль, что такие вещества могут как помочь, так и покаречить.

Эксперты считают, что новые работы приведут к захватывающим открытиям и изменят терапевтические подходы в лечении заболеваний почек.

Исследователи отмечают: аутофагия может стать мишенью при лечении острой почечной недостаточности. Несмотря на известный патогенез, исход этого заболевания остается прежним: даже при интенсивной терапии смертность достигает 40–80%. По данным литературы, при острой почечной недостаточности аутофагии отведена ренопротекторная роль по отношению к клеткам почечных канальцев. Более глубокое изучение механизма этого процесса сулит появление новых терапевтических возможностей.

Другой точкой практического приложения должно стать лечение диабетической нефропатии. Снижение почечной функции связано с потерей подоцитов и микрососудистыми изменениями. Как показали результаты исследований, аутофагия играет прямую протекторную роль при диабетической нефропатии. Кроме того, длительное воздействие гипергликемии может приводить к гашению аутофагии в подоцитах, а это, в свою очередь, способствует прогрессии заболевания и, вероятно, гипертрофии подоцитов. Более того, активацию пути сигналинга, задействованного в регуляции

аутофагии, связывают с ускорением получения клубочковой травмы при диабетической нефропатии.

Вещества, регулирующие аутофагический ответ, могут изменять и скорость прогрессирования поликистоза почек. Кроме того, отмечено, что у аутофагии может быть и другая роль — сохранение клеток при воздействиях внешних стрессов. По литературным данным, аутофагия также участвует в подоцитопатии при фокальном сегментарном гломерулосклерозе.

Адаптация и трансплантация

При старении в клетке накапливаются поврежденные макромолекулы и органеллы — в основном митохондрии. Часто это становится физиологической основой дисфункции органов и приводит к развитию так называемых возрастных заболеваний.

Темпы аутофагии снижаются с возрастом. Это, в свою очередь, ускоряет старение. Почки очень чувствительны к таким изменениям, как тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз и гломерулосклероз, которые усугубляются у пожилых людей. Показано, что дефицит аутофагии в клетках почечных канальцев приводит к преждевременному старению и что «самопоедание» выполняет защитные функции в клетках проксимальных канальцев. Таким образом, если бы удалось разработать особую терапию, регулиующую аутофагический ответ, можно было

 ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАФЕДРА УРОЛОГИИ

Дорогие коллеги!

ПРИВЕТСТВУЮ ВАС ОТ ИМЕНИ ОРГАНИЗАТОРОВ ДЕВЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

26-27 января 2017 г.

Сегодня в России под эгидой различных профессиональных объединений урологов проводится множество научных форумов, посвященных различным аспектам урологии. Мы видим своей основной задачей объединение урологов различных специализаций для открытого и беспристрастного обмена опытом, выработки единой позиции по наиболее важным вопросам науки и практики, ведь логическим завершением всякого научного исследования, является успешно проведенное оперативное вмешательство и исцеление больного.

Формат конференции позволит участникам наглядно проследить ход операции, получить полное представление об анатомических ориентирах и демонстрируемой методике оперативного лечения. В непосредственном контакте с выдающимися урологами Вы сможете не только увидеть, но и стать участником обсуждения всех технических приемов проведения операций, возможно критически взглянув на представленную точку зрения.

К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги.

Обращаем Ваше внимание, что в этом году в ходе конференции будет произведен отбор лучших фильмов для Всемирного Видеоурологического конгресса, который состоится в Санкт-Петербурге в 2018 г. Мы надеемся, что наша Конференция стала еще одной славной традицией в истории отечественной урологии.

С нетерпением жду нашей встречи. Искренне Ваш, **Сергей Петрович Даренков!**

Для желающих выступить с докладами, необходимо на адрес urovideo@yandex.ru прислать:

Ф.И.О., ученое звание, место работы, название доклада. В ответ будет выслан логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTR на сайт конференции www.urovideo.ru (см. информацию по закачиванию видеофайлов в разделе «Видеоматериалы» — правила по представлению видеоматериалов).

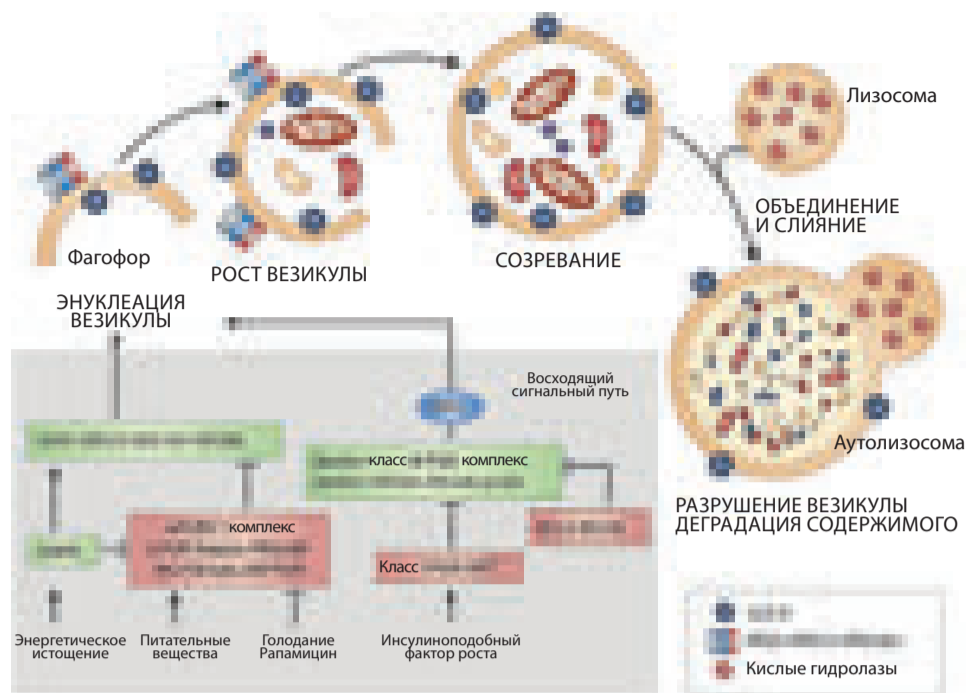
20 декабря 2016 г. заканчивается прием видеофильмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции на DVD-диске. Авторские права защищены обязательной ссылкой на сборник и автора фильма. Материалы будут опубликованы после утверждения сборника на заседании членов организационного комитета конференции.

Технический организатор: «ВИДЕОМЕД» sobilen@mail.ru, darenkovtblist.ru
Информационная поддержка: журнал «Кремлёвская медицина», специальное издание для урологов «Урология сегодня», фонд «Вместе против рака», UroWeb.ru



Нобелевские вехи урологии

- 1912** Алексис Каррелл
«За признание работы по сосудистому шву и трансплантации кровеносных сосудов и органов»
- 1930** Карл Ландштейнер
«За открытие групп крови у человека»
- 1939** Герхард Домагк
«За открытие антибактериального эффекта протозола»
Создал первый синтетический антимикробный препарат.
- 1945** Александр Флеминг, Эрнст Чейн и Говард Флори
«За открытие пенициллина и его лечебного эффекта в отношении многих инфекционных заболеваний»
- 1950** Эдуард Келвин Кендалл, Тадеуш Рейхштейн и Филип Хенч
«За открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов»
- 1960** Франк Бернет и Пит Медавар
«За изучение приобретенного иммунитета»
Работы Медавара посвящены реакциям организма, препятствующим трансплантации тканей и органов. П. Медавар открыл явление приобретенной иммунологической непереносимости и воспроизвел его в эксперименте.
- 1966** Чарльз В. Хаггинс
«За открытия, касающиеся гормонального лечения рака предстательной железы»
- 1977** Эндрю Шалли и Роже Гиймен
«За открытия, связанные с секрецией пептидных гормонов мозга»
Ученым удалось ингибировать фертильность агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛРГ).
- 1979** Аллан Кормак и Годфри Хаунсфилд
«За разработку компьютерной томографии»



Источник: Olivia Lenoir¹, Pierre-Louis Tbaraux, Tobias B. Huber. Autophagy in kidney disease and aging: lessons from rodent models. *Kidney International*. 2016.

Рис. 1. Аутофагия – сигнальный путь.

Аутофагия может быть ответом на внешние стимулы. На схеме обозначены регуляторы сигнального пути.

предотвратить развитие тубулярных поражений и замедлить или даже предотвратить возрастную дисфункцию почек. Аутофагия занимает немаловажное место при адаптации трансплантата, а ее ингибирование приводит к гибели клеток и усиливает повреждение тканей после ишемического и реперфузионного повреждения [4].

Онкология

Аутофагические процессы задействованы в регуляции онкологической патологии. Интересно, что действие «самопоедания» по-разному влияет на прогрессию опухоли

на разных стадиях заболевания. Если коротко, то на ранних стадиях развития опухоли аутофагия предотвращает геномную нестабильность клеток и подавляет рост предраковых клеток. На более же поздних стадиях болезни, напротив, этот процесс способствует прогрессированию опухоли и расселению раковых клеток по организму, а также вызывает резистентность к лечению [5].

Более того, после лучевой терапии или химиотерапии этот механизм может способствовать переходу выживших раковых клеток в спящее состояние в метастатических нишах и приводить к рецидивам [6].

Фармакологические ингибиторы аутофагии могут оказать противоопухолевое воздействие, особенно в сочетании с другими препаратами. Однако подобных высокоспецифичных препаратов для человека еще нет в арсенале онкологов. Для этой цели могут использоваться гидроксихлорохин и хлорохин (chloroquine), которые блокируют слияние лизосом и аутофагосом. Тем не менее у этих веществ есть терапевтически значимые побочные эффекты. Кроме того, нельзя забывать и о двойственном действии «самопоедания» на онкогенез и развитие опухоли. Поэтому для широкого введения подобных ингибиторов в практику требуются тщательные исследования [7].

Аутофагия может стать мишенью для лечения почечно-клеточного рака. Так, эверолимус ингибирует сигнальный белок mTOR (mechanistic target of rapamycin, mTOR), который принимает участие в том числе и в регуляции аутофагии [8]. Раковые клетки обладают разной чувствительностью к эверолимусу и хлорохину, поэтому выгоднее использовать их комбинацию. Так, последовательное введение сначала хлорохина, а потом эверолимуса оказывает синергическое действие. Аутофагия рассматривается как краеугольный камень в лечении уротелиального рака [9]. Дело в том, что базальный уровень аутофагии в раковых клетках мочевого пузыря очень высок. При применении же ингибиторов этого процесса рост опухоли замедляется из-за нарушения функции лизосом и увеличения апоптотической гибели клеток.

Кроме того, неэффективность лечения у пациентов с метастатическим раком

мочевого пузыря — это часто результат приобретенной устойчивости, связанной с интенсификацией «самопоедания». Применение таргетной терапии, нацеленной на аутофагический ответ, может преодолеть эту резистентность [10].

Исследования будущего

После объявления лауреатов Нобелевской премии интерес ученых к «нобелевским направлениям» возрос. Работы, направленные на тестирование ингибиторов и активаторов аутофагии, уже стали активной областью науки со своими открытиями и разработкой лекарственных препаратов. Но практическое применение этой стратегии осложняется слабой изученностью роли аутофагии в различных заболеваниях и на разных стадиях патогенеза.

Однако, по мнению специалистов с мировым именем, исследование процессов аутофагии перспективно. Некоторые препараты, в частности для лечения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, уже протестированы на животных и даже в клинических исследованиях.

Управление аутофагией может стать клинически важным способом профилактики и лечения онкологических заболеваний и патологии почек. Однако ввиду двойственности процесса к нему нужно подходить с особой осторожностью. **УС**

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Анна Петренко

С 1901 по 2016 гг. Нобелевскую премию получили 885 лауреатов и 26 организаций. УС приводит премии, полученные за исследования, касающиеся урологии, а также те, без которых невозможно современное лечение урологической патологии.

- 1982** Суне Бергстрем, Бенгт Самуэльсон и Джон Вейн
«За открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ»
Выделенные при исследовании семенной жидкости, эти вещества синтезируются многими органами и тканями; важны в акушерстве и гинекологии.
- 1984** Нильс Джерн, Джорж Кёхлер, Цезарь Мильштейн
«За теории относительно специфичности в развитии и контроле иммунной системы и открытие принципа продукции моноклональных антител»
- 1986** Стэнли Коэн и Рита Леви-Монтальчини
«За открытие факторов роста»
Факторы роста были выделены в экспериментах с ксенотрансплантатами опухоли и впоследствии стали мишенями для лечения онкологических заболеваний.
- 1990** Джозеф Мюррей и Дональд Томас
«За открытия, касающиеся трансплантации органов и клеток при лечении болезней».
- 2011** Ральф Стейнман
«За открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета»
Созданная по разработанному принципу «обучения» дендритных клеток, с 2010 г. используется вакцина Сипулейцел-Т для лечения пациентов с КРРПЖ, ведутся другие работы в этом направлении.
- 2012** Роберт Лефковитц и Брайан Кобилка
«За изучение рецепторов, сопряженных с G-белком»
Исследование коснулось в том числе адренорецепторов.
- 2016** Есинори Осуми
«За открытие аутофагии и расшифровку ее молекулярного механизма»

Парижский знаменатель

В 2016 г. опубликована Парижская система цитологии уринарного тракта. Это первый документ, приводящий исследования в этой области в единую систему. О критериях и о том, что необходимо знать урологу для вдумчивой практики, — в материале УС.



Марина Владимировна Савостикова

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

Исследование мочи — наиболее древний вид анализа, отмеченный еще в древнеегипетских папирусах. Концепцию исследования цитологического материала уринарного тракта более полувека назад предложил G. Papanicolaou. При цитологическом исследовании мочи представлен весь уринарный тракт, что теоретически является лучшим индикатором присутствия уротелиальной атипии, чем биопсия.

И, как отмечено в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), цитологическое исследование может быть использовано как для наблюдения после лечения, так и для скрининга в общей популяции/популяции высокого риска. Основная цель — это выявление пациентов с признаками злокачественной трансформации уротелия высокой степени злокачественности (high grade), как возникших *de novo*, так и находящихся под наблюдением (мониторинг раннего рецидива).

Важно, что папиллярные уротелиальные опухоли низкой степени злокачественности легко диагностируются цистоскопически. Поэтому цитологическое исследование наиболее значимо для выявления уротелиальных опухолей высокой степени злокачественности, в частности для выявления карциномы *in situ* (CIS), которая носит мультифокальный или даже диффузный характер.

Именно для опухолей с высокой степенью злокачественности чувствительность цитологической диагностики достигает 90%, специфичность — 99%.

В Системе выделены специфические диагностические категории, их семь. Однако, основной акцент — на двух: II и V. Таким образом основная цель — это стандартизация терминологии, а в клиническом приложении — определение риска развития уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности для каждой диагностической категории.

Авторы предельно четко формулируют понятие II категории - «негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности», в частности к этой категории относятся посттерапевтические эффекты (изменения на фоне иммунотерапии, лучевой терапии, химиотерапии), которые несмотря на характерную «атипичную морфологию» не должны интерпретироваться в категории III.

Тем не менее сохраняются и определенные сложности диагностики. Например, плеоморфные клетки с увеличенными гиперхромными

ядрами, выраженными ядрышками могут быть доброкачественными, в то время как практически нормально выглядящие мономорфные клетки с обычными ядрами могут быть злокачественными.

Достаточно противоречива III категория — атипичные уротелиальные клетки. Дело в том, что в литературе отсутствует четкое определение атипии. И зачастую за атипичию могут быть приняты и такие доброкачественные находки, как зонтичные клетки, клетки семенных пузырьков, клетки с посттерапевтическими эффектами, изменения при уролитиазе. Однако урологи должны понимать, что если морфолог обращается к этой категории, то имеются трудности в интерпретации препарата, и это, вероятнее всего, требует более тщательного клинического наблюдения или дополнительных тестов, например: целесообразным может быть проведение флюоресцентной гибридизации *in situ* или анализа микросателлитной нестабильности.

Несмотря на то что атипичский диагноз ставится достаточно редко как вариант: «атипичные клетки выявляются достаточно редко», урологи не должны вести таких пациентов, как «негативных».

Напротив, подобная ситуация должна вызывать настороженность, особенно если в анамнезе имелась уротелиальная карцинома.

Для тех случаев, когда присутствуют клетки с характерными для уротелиальной карциномы чертами, но не полностью удовлетворяют

критериям уротелиальной карциномы, предусмотрена IV категория — подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности.

В VII категорию выделены другие первичные и вторичные опухоли, а также смешанные поражения.

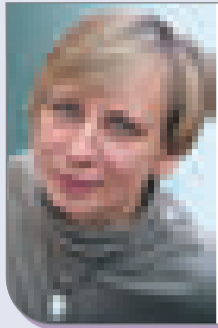
И только V категория — уротелиальная опухоль высокой степени злокачественности — описана без дополнительных «но». И, как говорят сами патологи, «если ты положил препарат под микроскоп и немедленно воскликнул, это значит, ты имеешь дело с опухолью высокой степени злокачественности!».

Особое внимание в рекомендациях разработчиков Парижской системы уделено вопросам пробоподготовки материала для цитологического исследования, где авторы прописывают конкретные протоколы забора материала, доставки, хранения и приготовления препарата в зависимости от типа мочи (свободно полученная, инструментальная, смыв с мочевого пузыря и пр.). И хотя с новым документом работать будут прежде всего цитологи, урологи должны понимать диагностические критерии, их клиническое значение и ограничения.

«Нам это необходимо, если мы хотим вдумчиво использовать данные цитологического исследования мочи», — подводит итог G. Barkan et al. в статье The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology.

Табл. Диагностические категории Парижской системы оценки цитологии уринарного тракта с оценкой риска озлокачествления и рекомендациям по ведению пациента

	Парижская система оценки цитологии уринарного тракта	Описание	Риск озлокачествления, %	Ведение
I	Неудовлетворительный/недиагностический	Полностью бесклеточные препараты или когда клетки затенены эритроцитами, нейтрофилами или смазкой; в случае если материал хранился более 4 ч и клетки лизировались	< 5–10	Повторить цитологическое исследование; цистоскопия через 3 мес в случае увеличения подозрений
II	Негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC)	Препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток и полностью отсутствуют подозрения, что клетки могут отдаленно напоминать HGUC	0–10	Клиническое наблюдение по необходимости
III	Атипичная уротелиальная клетка (AUC)	Не поверхностные и не дегенеративные уротелиальные клетки с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением (> 0,5) и одним из дополнительных признаков: • гиперхромазия; • неравномерный, грубый хроматин; • неравномерный контур ядра	8–35	Клиническое наблюдение по мере необходимости; возможно применение дополнительных методов исследования
IV	Подозрение на HGUC (SHGUC)	Не поверхностные и не дегенеративные уротелиальные клетки с обязательными критериями: • ядерно-цитоплазматическом соотношении > 0,7; • гиперхромазии В дополнение необходимо наличие хотя бы одного из двух дополнительных признаков: • неравномерный, грубый хроматин; • неравномерный контур ядра	50–90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия
V	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC)	В препарате присутствуют клетки, полностью удовлетворяющие критериям HGUC	> 90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование
VI	Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUN)	Цитологическая атипичия едва заметна и плохо распознается цитоморфологически. Диагноз может быть уверенно поставлен в том случае, когда в препарате инструментально полученной мочи обнаруживается хорошо определяемый фиброваскулярный сосочек	≈ 10	Цистоскопия и биопсия для определения степени и стадии
VII	Другое: первичные и вторичные опухоли, смешанные поражения	Первичные: плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, мелкоклеточный рак Вторичные: прямая инвазия из простаты, шейки матки, тела матки или кишечного тракта; метастазы меланомы, рака желудка, молочной железы, легкого, почки и другие	> 90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование



Нина Андреевна Горбань

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

Предугадать, как слово наше отзовется...

В 2016 г. опубликована новая классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей мочевой системы и мужских половых органов. С вопросами о самых важных изменениях и взаимодействии патолога и уролога УС обратилась к Н.А. Горбань.

— В России существует проблема недостаточной диагностики карциномы *in situ* (CIS). Такой диагноз в нашей стране ставится в десять раз реже, чем в США и ЕС. В чем причина?

— CIS в мочевом пузыре как самостоятельное заболевание встречается редко — 1–3% от всех уротелиальных опухолей. Она имеет выраженную способность к инвазии, поэтому пациенты просто не успевают прийти к врачу на этом этапе. Процесс часто мультифокальный, или порой диффузный. И даже при выполнении ранней цистэктомии по поводу CIS, в 15–25% выявляется микроинвазия. CIS чаще всего диагностируется в сочетании с инвазивным раком (45–65%) и реже с папиллярными опухолями, как правило, папиллярным уротелиальным раком высокой степени злокачественности (7–15%). Если в мочевом пузыре присутствует CIS, то в 20–67% вовлечена уретра, в 40% — предстательная железа (ПЖ).

Принимая сказанное во внимание, надо понимать, что CIS диагностируется главным образом как фоновый процесс.

Но при цистэктомии весь интерес морфолога устремляется к опухоли, которая часто имеет изъязвления или экзофитный рост. Состояние прилежащей слизистой оболочки остается без внимания. Зачастую ее даже не берут на гистологическое исследование, хотя это очень важно, особенно края резекции уретры и мочеточников.

При работе с материалом, полученным во время трансуретральной резекции (ТУР), в каких-то случаях морфолог не пытается оценить прилежащую к папиллярной опухоли слизистую оболочку в силу того, что нет остороженности или понимания важности CIS, а в каких-то случаях ее просто нет в препарате. Материал после ТУР должен быть доставлен в лабораторию в отдельных маркированных контейнерах: «Опухоль», «Основание опухоли» и «Края основания». Вот как раз в краях основания и необходимо тщательно исследовать состояние уротелия. И когда эти фрагменты обозначены отдельно, морфолог может правильно сориентировать их в блоке, чтобы уротелий попал в срез и его можно было оценить. Но это невозможно сделать, если они находятся вместе с множественными фрагментами опухоли, тогда ориентация фрагмента — дело случая, а правильная — удача. Все это сказывается на качестве диагностики и выявляемости CIS.

— Что необходимо сделать, чтобы изменить ситуацию?

— Необходимо сформировать заинтересованность в диагностике как у морфологов, так и у клиницистов; нужно создать тесный контакт между ними. Ведь морфолог работает не сам для себя, а для клинициста. Важно ввести протоколы вырезки и работы с операционным и биопсийным материалом, протоколы гистологических ответов.

Тогда морфолог не сможет «забыть» о каких-либо важных деталях. Сейчас в рамках Ассоциации онкопатологов мы проводим эту работу, анализируем существующие в настоящее время в мире протоколы, разрабатываем рекомендации для морфологического исследования исходя из мирового опыта и нашей действительности. И, конечно, необходимо повышение профессионального уровня морфологов. На I Ежегодном конгрессе Ассоциации онкопатологов была поднята тема диагностики неинвазивных опухолей мочевого пузыря, в том числе и CIS. Доклад доступен на сайте Ассоциации. Врачам, которые приходят на цикл повышения квалификации, я обязательно рассказываю и делаю акцент на важности диагностики CIS и ответственности за этот диагноз, какие последствия для пациента несет заключение морфолога (особенно в материале ТУР). Ведь это тот случай, когда нам «дано предугадать, как слово наше отзовется».

— В новой классификации термин «гиперплазия» заменен на термин «уротелиальное разрастание неопределенного потенциала злокачественности». Поясните значимость такого изменения.

— В предыдущей классификации ВОЗ 2004 г. генетически стабильные непапиллярные процессы делили на уротелиальную гиперплазию и дисплазию. По определению уротелиальная гиперплазия — заметное утолщенная слизистая оболочка без цитологической атипии. Это плоское поражение, как правило, по соседству с папиллярными опухолями низкой степени злокачественности. И хотя этот процесс самостоятельно не признак предзлокачественного потенциала, генетический анализ показал, что уротелиальная гиперплазия может клонально относиться к папиллярным опухолям низкого злокачественного потенциала. При наличии опухоли в анамнезе рассматривается как рецидив. Именно у пациентов с анамнезом чаще всего выявляют подобного рода изменения. Таким образом, морфологически невозможно определить ее злокачественный потенциал, поэтому термин «уротелиальная пролиферация с неизвестным злокачественным потенциалом» более точно и честно отражает суть этой категории. Кроме того, нашлось место и для процессов с минимальными признаками атипии, которых недостаточно, чтобы диагностировать дисплазию (уротелиальная пролиферация с неизвестным злокачественным потенциалом — утолщение уротелия без или с минимальной цитологической атипией и без формирования истинных сосочков).

— Какие из новоописанных типов опухолей имеют наибольшее значение; на что должно быть обращено более пристальное внимание?

— Я бы обратила внимание на папиллярные опухоли с инвертированным характером роста. Дело в том, что эти опухоли располагаются в собственной пластинке слизистой оболочки, тем самым симулируя инвазивный рост, а это уже вопрос стадирования: неинвазивную опухоль принимают за инвазивный

рак. Кроме того, сложно разграничить инвертированную папиллому и папиллярный рак низкой степени злокачественности с инвертированным характером роста. В инвертированной папилломе атипия ядер может быть очень резко выражена. Но связана она с дистрофическими процессами, а не с неопластическими. А в карциноме низкой степени злокачественности истинная опухолевая атипия, но слабо выраженная.

— Новая классификация вводит молекулярную таксономию рака мочевого пузыря, в том числе базальный (CK5/6+, CD44+, CK20-), люминальный (CK5/6-, CD44-, CK20+) и p53-like (дикий тип TP53) молекулярные подтипы. Разъясните, какое это имеет значение для практики.

— Первый, базальный, подтип характеризуется активацией p63, плоскоклеточной дифференцировкой, CK5/6 позитивностью, EGFR и CD44 экспрессией и отсутствием CK20. Lindgren et al. первые описали худший прогноз, связанный с экспрессией генов профиля кератинизации/плоскоклеточного фенотипа. Этот подтип клинически агрессивный, но потенциально чувствительный к неoadъювантной химиотерапии.

Второй, люминальный, подтип обогащен для активации мутаций FGFR3, рецепторов эстрогенов и ERBB2 и экспрессии PRARγ (потенциальные цели для терапии). Третий, p53-like, подтип характеризуется экспрессией гена TP53 дикого типа. Все три подтипа ассоциированы с разной чувствительностью к MVAC химиотерапии. Опухоли люминального и базального подтипов с экспрессией TP53 дикого типа также показывают резистентность к химиотерапии.

— Насколько доступно определение молекулярного подтипа, всегда ли оно проводится?

— При наличии в лаборатории набора антител (CK5/6, CD44, CK20) люминальный и базальный подтипы можно определять в рутинной практике. Однако это должно быть нужно клиницистам. Пока я не получала запрос клинициста на определение подтипов, хотя в заявку на 2017 г. включила все необходимые антитела для этой цели.

— Расскажите об изменениях, касающихся иммуногистохимического исследования (ИГХИ).

— Еще совсем недавно иммуногистохимия в диагностике онкоурологических заболеваний практически не применялась. Сейчас ситуация изменилась. Вот свежий пример нового применения иммуногистохимии в урологии — определение молекулярного подтипа инвазивного рака мочевого пузыря. Кроме того, остро стоит проблема диагностики вариантов почечно-клеточного рака, где без ИГХИ порой невозможно обойтись. В то же время специалисты признали, что отсутствие базальных клеток при ИГХИ в мелких атипичных железах в биоптатах ПЖ не повод для диагностики рака при отсутствии гистологических его признаков. А ведь это был основной и чуть ли не единственный повод

применения ИГХИ в диагностике урологических заболеваний. Я думаю, что появятся новые аспекты для применения ИГХИ, горизонт расширится не только для решения диагностических проблем, но и с целью оценки прогностических и предиктивных факторов.

— На профильных конгрессах поднимается вопрос относительно субстадирования опухолей мочевого пузыря. Разъясните, пожалуйста, что имеется в виду и как это влияет на рутинную практику.

— Подстадии определяют относительно *muscularis mucosae*, T1a — инвазия без вовлечения *muscularis mucosae*, T1b — с вовлечением, но выше венозного сплетения, T1c — ниже венозного сплетения. Но *muscularis mucosae* выявляется в 15–85% материала ТУР, даже в 6% цистэктомий ее не находят. В таком случае за суррогатный маркер принимают крупные сосуды в собственной пластинке. Крайне сложно субстадирование опухолей, локализованных в треугольнике. Поэтому существует второй вариант: T1a — глубина инвазии не более 1,5 мм; T1b — более 1,5 мм. Кроме того, есть понятие «микроинвазивная карцинома», которое претерпело целую эволюцию. Так в 1976 г. George Farrow определил ее как опухоль, инвазирующую собственную пластинку на глубину не более 5 мм, затем McKenney et al. как опухоль, инвазирующую собственную пластинку на глубину не более 2 мм, а в настоящее время L. Beltran et al. определяют ее как опухоль, которая состоит из не более 20 инвазивных клеток. Все это не имеет широкого применения, так как клиническое значение оспаривается, и нет интереса со стороны клиницистов. На своих лекциях я рассказываю об этом, но в рутинной практике не использую.

— Что изменилось в Вашей работе с появлением новой классификации?

— Радикальные изменения в классификации опухолей мочевого пузыря были представлены в классификации ВОЗ 2004 г. В основу этой классификации положен совсем другой принцип, в отличие от предыдущей классификации 1973 г. Схема 2016 г. радикально не изменилась, были внесены некоторые дополнения и уточнения.

Сейчас в мире равноправно сосуществуют две классификационные схемы: ВОЗ 1973 г. и ВОЗ 2004 г. (теперь уже с поправками 2016 г.). Естественно, что мы работаем по новой классификации, с учетом минимальных изменений схемы, в нашей работе почти ничего не изменилось. Серьезные изменения были связаны с введением классификации ВОЗ 2004 г., но это уже давно пройденный этап. Как только получим заказанные антитела, начнем типировать (определять подтипы) инвазивный уротелиальный рак в рутинной практике. УС

Подготовила Алла Солодова

Болезнь Пейрони: хирургическая тактика лечения

Тактика ведения пациентов с болезнью Пейрони (БП) до сих пор вызывает множество вопросов у практикующих врачей. Хирургические методы коррекции зачастую не дают должного эффекта и связаны с риском эректильной дисфункции (ЭД), укорочением или деформацией полового члена и рядом других побочных эффектов. Об опыте хирургической коррекции полового члена при выполнении заместительной корпоропластики с использованием буккального трансплантата рассказали С.В. Котов и А.Г. Юсуфов.



Сергей Владиславович Котов

Кмн, зав. отделением урологии №36 ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»



Анвар Гаджиевич Юсуфов

Врач-уролог отделения урологии №36 ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»

Причины развития и течение

БП проявляется неконтролируемым тканевым фиброзом белочной оболочки полового члена, приводящим к укорочению полового члена за счет его искривления, сужения и уменьшения размеров, сопровождающимся ЭД в форме болезненных эрекций, невозможности полового акта и снижением качества жизни мужчины. Зачастую пациенты поздно обращаются за помощью, что объясняется их стеснительностью, с одной стороны, и отсутствием должной осведомленности о заболевании у врачей первичного звена здравоохранения — с другой.

В этиологии заболевания играют роль микрососудистые повреждения белочной оболочки, локальные аутоиммунные и цитогенетические изменения, приводящие к острому воспалению. К факторам риска БП относят сопутствующие вредные привычки (алкоголь, курение), некоторые заболевания (артериальная гипертензия, ЭД, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани), гиперхолестеринемия и травмирующие вмешательства (травматичная катетеризация уретры, операции на органах малого таза). В острой фазе развития БП в половом члене формируется болезненное уплотнение, он искривляется, укорачивается и уменьшается в окружности. В стабильную

фазу происходит кальцинирование бляшки, заболевание перестает прогрессировать. Выбор тактики определяется в соответствии с клинической картиной и стадией заболевания. Как правило, консервативная медикаментозная терапия в основном применяется в острой стадии заболевания, а хирургическое лечение — в стабильной.

Возможности хирургической коррекции

На сегодняшний день среди хирургических методов коррекции искривления полового члена и других осложненных форм лечения БП наилучших результатов удалось достигнуть при использовании трех групп хирургических вмешательств: пликационные «укорачивающие» (операция Несбита, пликационная корпоропластика и так далее); «удлиняющие», не влияющие на размеры (разрез/иссечение + графтинг); протезирование полового члена.

Приведем основные клинические критерии для выбора хирургической тактики.

Пликационные «укорачивающие» операции характеризуются эллипсоидным иссечением белочной оболочки или наложением пликационных швов на выпуклую поверхность полового члена (противоположную фиброзной бляшке). Такие операции наиболее просты в исполнении и целесообразны для пациентов с нормальной эрекцией, адекватными размерами пениса, углом искривления пениса менее 60°, отсутствием деформаций в виде «песочных часов», «шарнирных» сужений и тому подобное. К частым осложнениям после этих операций относятся укорочение полового члена, ощущение инородных тел (узлы нерассосавшихся лигатур) в зоне пликации во время полового акта.

«Удлиняющие» (разрез/иссечение + графтинг) операции Показаниями к данным видам коррекции служат искривление полового члена более 60°, двухмерное искривление (вентральное/дорзальное и латеральное), наличие «песочных часов», «шарнирные» сужения, кальцификация бляшки. Среди основных преимуществ данного метода выделяют: отсутствие укорочения полового члена после операции; коррекция продольно-поперечных деформаций; замещение бляшек больших размеров

с любым углом искривления пениса; сохранение эректильной функции; косметическая и функциональная удовлетворенность пациента и его партнерши.

В рутинной практике разные авторы используют для графтинга различные материалы: аллогенные (трупный перикард, подслизистая тонкой кишки свиньи и так далее), аутогенные (вена, кожа, широкая фасция бедра и тому подобное) и синтетические материалы (Teflon, Silastic, Goretex). Использование аллогенных и аутогенных трансплантатов имеет некоторые индивидуальные и косметические особенности.

Так, например, при графтинге аллогенным трансплантатом возможно развитие фиброза пениса с локальным утолщением в зоне графтинга. При венозном замещении иссеченной бляшки необходимо выполнять дополнительный разрез, возможны трудности с размерами трансплантата, тромботические осложнения культи и так далее.

продольно-поперечных размеров. После выздоровления отмечено улучшение эректильной функции (увеличение суммы баллов при оценке по Международному индексу эректильной функции), возможность проведения полового акта без использования ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

К неоспоримым преимуществам буккального трансплантата относятся его физиологичность, адекватная растяжимость, особенности строения слизистого лоскута (мышечные волокна, обильная сосудистая сеть, достаточная толщина), отсутствие инфекционных осложнений за счет уникальных иммунологических свойств.

Протезирование полового члена

Пациентам, у которых имеется искривление полового члена и ЭД, для устранения кривизны и окончательного формирования эрекции показана имплантация протезов полового члена. Риски ЭД после хирургической коррекции БП хорошо известны и описаны.

Применение трансплантата из слизистой щеки показало наибольшую эффективность при заместительной корпоропластике искривлений полового члена. Уникальные иммунологические свойства — одно из неоспоримых преимуществ буккального трансплантата.

Критический анализ литературы и собственного опыта показал наибольшую эффективность при применении трансплантата из слизистой щеки для заместительной корпоропластики искривлений полового члена. В нашей клинике 22 больным в стабильной стадии и с сохраненной эректильной функцией была выполнена хирургическая коррекция искривления полового члена с разрезом бляшки и графтингом слизистой щеки. Максимальные размеры выделенного лоскута составили до 4–5 см. Размер трансплантата зависел от размеров дефектов замещения, что связано с индивидуальной вариацией окружности полового члена у пациентов. Интраоперационно после фиксации буккального лоскута к белочной оболочке выполнялась искусственная эрекция на предмет проверки герметичности наложенных швов, выпрямления полового члена и необходимости проведения дополнительной пликаций (в двух случаях).

У всех больных было достигнуто выпрямление полового члена без уменьшения его

Всех пациентов, которые имеют базовую ЭД, кавернозный фиброз, сопутствующие сосудистые заболевания, тяжелые формы искривления, требующие значительных иссечений, инцизий и графтинга, следует рассматривать как кандидатов на протезирование полового члена.

На сегодняшний день существует множество типов протезов полового члена, которые в настоящее время доступны для имплантации. Выбор хирургической тактики при протезировании полового члена зависит от опыта и квалификации хирурга и согласия пациента.

Проблема хирургической коррекции искривления полового члена при БП до сих пор остается дискуссионной. Основные преимущества 2-й группы операций — в возможности использования аутологических материалов, низкой стоимости, улучшении эректильной функции, психоэмоциональной удовлетворенности пациентов результатами лечения. **УС**

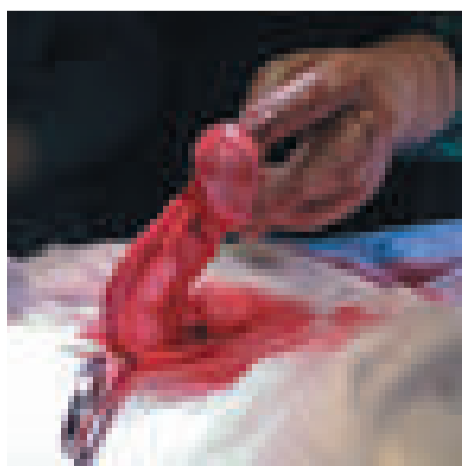


Рис. 1. Дорсолатеральное искривление полового члена

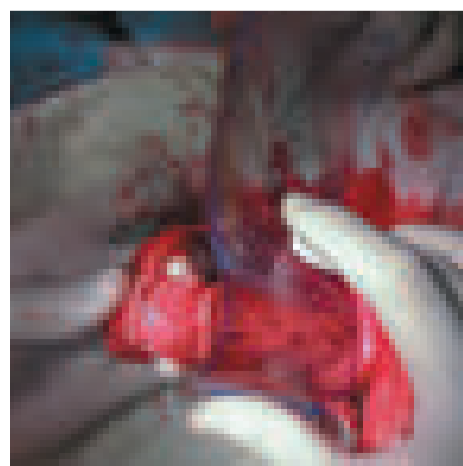


Рис. 2. Поперечный размер дефекта замещения белочной оболочки

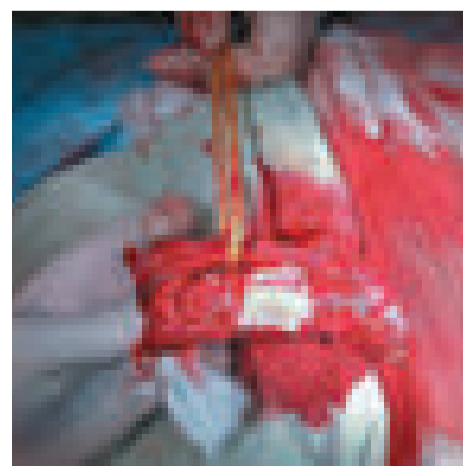


Рис. 3. Сопоставление лоскута с дефектом белочной оболочки

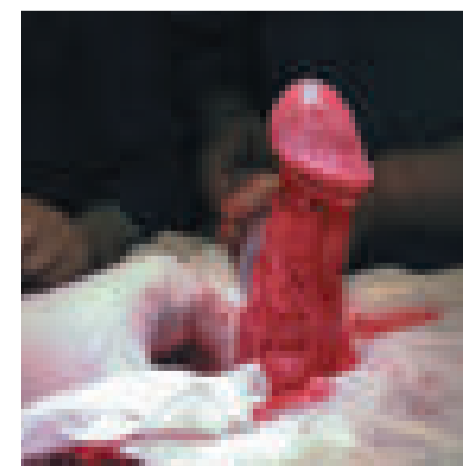
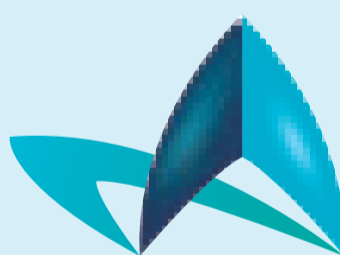


Рис. 4. Дефект замещен, искусственная эрекция



Везомни

солифенацин/тамсулозин

Двойная сила в одной таблетке

Краткая информация по применению лекарственного препарата для медицинского применения Везомни ЛП-003196 от 14.09.2015. Торговое название препарата: Везомни. Группировочное название: Солифенацин+Тамсулозин. Показания для применения. Лечение симптомов наполнения (ирритативных симптомов), от умеренных до сильно выраженных (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание), и симптомов опорожнения (обструктивных симптомов), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин. Противопоказания. Повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом); тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон), миастения и закрытоугольная глаукома, ортостатическая гипотензия, детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Тяжелая почечная недостаточность, умеренная печеночная недостаточность, риск задержки мочеиспускания, желудочно-кишечные обструктивные заболевания, риск пониженной моторики желудочно-кишечного тракта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, одновременный прием препаратов, которые могут вызвать или усилить эзофагит, автономная нейропатия. У пациентов с синдромом удлинения интервала QT и гипокалиемией, наблюдалась пролонгация интервала QT и тахикардия типа «пируэт». У некоторых пациентов, получавших лечение солифенацином после регистрации препарата, была отмечена анафилактическая реакция. Возможно снижение артериального давления, которое в редких случаях может привести к обморочному состоянию. Не рекомендуется Везомни пациентам, которым запланирована операция по поводу катаракты или глаукомы (из-за возможного развития синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза). В комбинации с сильными и умеренными ингибиторами CYP3A4 (верапамил, кетоконазол, ритонавир, нефлинавир, итраконазол) применять Везомни с осторожностью. Не применять при нарушениях метаболизма изофермента CYP2D6 в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 или сильными ингибиторами CYP2D6, например, пароксетином. Способ применения и дозы: внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетка должна быть принята целиком. Побочное действие. Может вызвать побочные эффекты, связанные с м-холиноблолирующим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности (наиболее часто в ходе клинических исследований сообщалось о сухости во рту (9,5%), запорах (3,2%) и диспепсии). К другим общим нежелательным реакциям относятся головокружение (1,4%), нечеткость зрения (1,2%), усталость (1,2%) и расстройства эякуляции (включая ретроградную эякуляцию – 1,5%), острая задержка мочеиспускания (0,3%, редко). Частота возникновения нежелательных реакций при приеме Везомни: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – головокружение, нечеткость зрения, сухость во рту, диспепсия, запор, нарушения эякуляции, усталость; нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) – зуд, неизвестно: задержка мочеиспускания; Частота возникновения НР относительно отдельных активных веществ. Солифенацин 5 мг и 10мг: очень часто ($\geq 1/10$) – сухость во рту; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – нечеткость зрения, диспепсия, запор, тошнота, боль в животе, нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) – инфекции мочевыводящих путей, цистит, сонливость, дисгевзия, сухость глаз, ГЭРБ, сухость в горле, затруднение мочеиспускания, усталость, периферический отек; редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$) – головокружение, головная боль, рвота, толстокишечная непроходимость, копростаз, зуд, сыпь, задержка мочеиспускания; очень редко ($< 1/10,000$) – галлюцинации, психоз, аллергическая сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, мультиформная эритема; неизвестно: анафилактическая реакция, снижение аппетита, гиперкалемия, бред, глаукома, тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT на электрокардиограмме, дисфония, кишечная непроходимость, дискомфорт в области живота, нарушение функции печени, повышение уровня печеночных ферментов, эксфолиативный дерматит, мышечная слабость, почечная недостаточность. Тамсулозин 0,4 мг. Часто – головокружение, нарушения эякуляции; нечасто – головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, запор, тошнота, диарея, рвота, зуд, сыпь, аллергическая сыпь, астения; редко – обморок, отек Квинке; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона; неизвестно – интраоперационная нестабильность радужной оболочки глаза, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, одышка.

Информация для специалистов здравоохранения
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Везомни РУ ЛП-003196 от 14.09.2015.
С инструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

АО «Астеллас Фарма».
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ЛП-003196 от 14.09.15

реклама
VSO/2016/0008/RU/OCT/kasht

Тонкости течения. Мнение профессионала

Даже самые подробные руководства не всегда дают бесспорные профессиональные рекомендации. Особенно если речь идет о новых методах лечения. С вопросами о лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) УС обратилась к ведущему эксперту в области функциональной урологии.



Кристофер Чеппл / Chapple Christopher
Проф. Шеффилдского университета (Sheffield Hallam University), ген. секретарь Европейской ассоциации урологов (EAU)

За прошедшие 2 года в Российской Федерации появились новые лекарства, в частности мирабегрон — агонист β_3 -адренорецепторов для лечения синдрома ГМП. Также в России зарегистрированы комбинированные лекарственные средства для лечения ДГПЖ/СНМП. Именно в отношении этих препаратов у урологов и назревают вопросы.

— Можно ли использовать мирабегрон у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью?

— Изначально препарат был исследован с участием пациентов с ГМП, однако его эффективность пока не оценивали на пациентах с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. По моему собственному опыту, он настолько же эффективен и у таких пациентов, при этом частота задержки мочи гораздо ниже, чем при использовании холиноблокаторов, в частности при его использовании у больных рассеянным склерозом.

— Какие медикаментозные средства — холинолитики или мирабегрон — в настоящее время считаются препаратами 1-го выбора в лечении ГМП?

— В Великобритании в частности и по Европе в целом действуют рекомендации, согласно которым холиноблокаторы должны использоваться в качестве 1-й линии терапии ГМП. Однако все чаще обращает на себя внимание то, что применение холиноблокаторов сопряжено с развитием ряда нежелательных побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями. Зачастую это вынуждает пациентов отказываться от данной терапии. Если посмотреть на такой показатель, как уровень пациентов, продолжающих лечение препаратом через определенное время после его начала (persistence rate), то в Европе и Северной Америке спустя 9 мес от начала терапии холиноблокаторами он варьирует в пределах 15–30%, в то время как при использовании мирабегрона он приближается к 40% (согласно неопубликованным данным из Великобритании).

— Возможно ли использовать комбинацию холинолитика и мирабегрона в лечении ГМП?

— Такой вариант выглядит довольно привлекательным, так как задействуются различные

механизмы. Эффективность этой комбинации уже оценивали в крупном многоцентровом исследовании Symphony, и оно показало высокую эффективность по сравнению с монотерапией. То есть такая концепция терапии как минимум заслуживает внимания. Потенциально сочетание мирабегрона в стандартной для европейских стран дозировке 50 мг с солифенацином в пониженной дозировке 5 мг может быть также эффективно, как и сочетание солифенацина с холиноблокатором в дозировке 10 мг, хотя такой режим терапии пока не получил одобрения к использованию.

— Каким должен быть выбор врача при недостаточной эффективности М-холиноблокатора?

— Можно попробовать повысить дозу холиноблокаторов до максимума, но при этом стоит помнить и о повышении вероятности появления побочных эффектов. Если же это не позволяет получить какой-либо эффект и при этом не появились выраженные побочные эффекты, можно еще поднять дозу до максимальной переносимой, после чего оценить результат. С другой стороны, к холиноблокаторам можно добавить мирабегрон в стандартной дозировке 50 мг или применить его в монорежиме. Согласно данным литературы, мирабегрон одинаково эффективен как у пациентов без значимого ответа на холиноблокаторы, так и в случае появления выраженных побочных эффектов при их применении.

— Можно ли применять препараты для лечения ГМП в режиме «по требованию»? Насколько это будет эффективно?

— Терапия ГМП может быть непостоянной, с некоторыми перерывами, хотя для такого подхода нет достаточного количества обоснованных данных. Течение болезни может меняться в зависимости от различных внешних факторов, например от температуры окружающей среды. Но все же у большинства пациентов с синдромом ГМП окончательно определить этиопатогенетический механизм заболевания не удастся. Очевидно, что, не зная причин развития болезни, достаточно сложно спрогнозировать ее течение. Однако современные рекомендации советуют продолжать прием препаратов, если они показывают свою эффективность и удовлетворительно переносятся. Таким образом, в тканях создается стабильная концентрация лекарственного препарата, что позволяет добиться оптимального клинического эффекта. При положительном эффекте от проводимой терапии рекомендуется продолжить прием препаратов, но при улучшении состояния пациенты нередко самостоятельно завершают курс терапии и наблюдают за своим самочувствием. Если по завершении приема препаратов наблюдается ухудшение симптомов, терапия возобновляется. Также можно постараться изменить некоторые аспекты образа жизни, например ограничение приема жидкости путем сокращения ее потребления перед сном.

— Какое место в лечении ГМП занимают внутриметрузорные инъекции ботулинического токсина?

— Как правило, такую терапию можно применить только в качестве 2-й линии лечения. При ГМП или нейрогенной гиперактивности детрузора могут быть использованы дозировки ботокса в 100 и 200 ЕД соответственно. Альтернативу ботоксу составляет сакральная нейромодуляция. По этому поводу в 2016 г. опубликованы данные исследования ROSETTA, проведенного в США, которое показало, что использование 200 ЕД ботокса (что выше, чем рекомендуемая дозировка) в лечении больных синдромом ГМП более эффективно, чем сакральная нейромодуляция.

Терапия ГМП может быть непостоянной, с некоторыми перерывами, хотя для такого подхода нет достаточного количества обоснованных данных. Течение болезни может меняться в зависимости от различных внешних факторов, например от температуры окружающей среды.

Возможность применения ботокса у детей — предмет будущих дискуссий. Хотя на этот счет нет ни одного рандомизированного исследования, а только описания серии случаев. Я считаю, что такое направление в терапии нужно довольно тщательно проработать, поскольку нормативных документов по этому поводу не существует.

— Какое сочетание препаратов наиболее эффективно у мужчин с ДГПЖ и ирритивными СНМП?

— Перед началом какого-либо лечения пациентов с СНМП важно провести полноценную диагностику. Для начала можно попросить пациента вести дневник мочеиспусканий, в котором он будет отмечать, как часто и в каком объеме происходит каждое мочеиспускание. Такая простая процедура упоминается во всех современных рекомендациях. Минимальная продолжительность ведения записей — от 3 дней [1]. Анализ дневника поможет понять патологические механизмы развития патологии. Не менее полезно использование опросника IPSS (International Prostate Symptom Score) [2], который помогает более точно оценить форму нарушения мочеиспускания. К обязательным этапам обследования относятся и урофлоуметрия.

ДГПЖ — по сути чисто морфологическое понятие. Клинически оно ничего не значит, оно лишь подразумевает, что имеется доброкачественное разрастание ткани предстательной железы (ПЖ). А с чем нам на самом деле приходится бороться, так это с СНМП. В лечении СНМП, в частности симптомов накопления, препаратом выбора на старте

лечения становятся альфа-адреноблокаторы (например, тамсулозин), которые способствуют релаксации гладкомышечных клеток ПЖ. Ранее также был показан их положительный эффект в лечении мужчин с синдромом ГМП.

Говоря о пациентах с симптомами накопления, необходимо отметить, что если после месяца адекватного лечения симптоматика сохраняется, то на это стоит обратить особое внимание. По данным литературы, определенного эффекта позволяет добиться комбинирование альфа-блокаторов и холиноблокаторов, причем на сегодняшний день убедительных данных, показывающих преимущество какой-либо комбинации (солифенацин+

тамсулозин или тамсулозин+мирабегрон), не существует. Хотя комбинация солифенацина с тамсулозином одобрена к применению и она используется в некоторых странах Европы, необходимо помнить о повышении риска развития побочных эффектов холиноблокаторов, таких как ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и повышение объема остаточной мочи, даже если при объеме остаточной мочи менее 200 мл вероятность появления ощущения неполного мочеиспускания очень низка. По моему опыту, добавление к терапии тамсулозином мирабегрона переносится пациентами достаточно хорошо, и, хотя такая комбинация все еще не указана в рекомендациях, в клинической практике она показывает свою эффективность.

— Как правильно назначать комбинацию альфа-блокатора и М-холиноблокатора и наблюдать пациентов для минимизации риска острой задержки мочи?

— В Великобритании рекомендации Национального института здоровья и оказания помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE) позволяют начинать лечение с комбинации альфа-адреноблокаторов и холиноблокаторов, если в 1-й линии терапии использовались только альфа-блокаторы. При оказании специализированной помощи рекомендуется проверять объем остаточной мочи, что также было бы хорошо делать и в рамках первичного звена оказания медицинской помощи.

Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о необходимости контролировать остаточный объем мочи, что нормальная функциональная емкость составляет 500 мл.

— Какие факторы влияют на выбор терапии у пациентов с ДГПЖ с высоким риском прогрессирования заболевания в пользу длительной комбинированной терапии или хирургического лечения?

— Ингибиторы 5-АР рекомендуются назначать мужчинам со значительным увеличением ПЖ (более 30 г) и уровнем простатического специфического антигена не более 1,4 нг/мл. При этом эффективность их комбинирования с альфа-блокаторами изучалась довольно широко: одно из первых исследований проводилось по комбинации тамсулозин+финастерид, в ряде других исследований, к примеру COMBAT [3], изучалась комбинация дутастерида и тамсулозина. На сегодняшний день уже очевидно, что выраженный эффект от приема ингибиторов 5-АР развивается как минимум через год от начала приема и заключается в уменьшении объема ПЖ на 30% и уменьшении симптоматики.

Таким образом, большинство пациентов изначально принимают альфа-блокаторы, после чего к терапии добавляют ингибиторы 5-АР как минимум на год с последующей оценкой эффективности лечения. В ряде случаев можно отменить прием альфа-блокаторов и посмотреть на динамику симптомов; к этому времени ингибиторы 5-АР начинают проявлять свой эффект, и симптоматика начинает снижаться.

С другой стороны, комбинируя ингибиторы 5-АР и альфа-блокаторы, врачи подвергают пациента дополнительному риску появления нежелательных побочных эффектов. К примеру, при использовании ингибиторов 5-АР риск развития эректильной дисфункции находится в пределах 5%, а когда к терапии добавляются альфа-блокаторы с их склонностью к индуцированию ретроградной эякуляции, профиль побочных эффектов становится комбинированным, повышая выраженность симптомов.

— При сохранении симптомов наполнения после оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ показана ли лекарственная терапия и на какой срок? Какие препараты можно использовать?

— Вероятность появления симптомов накопления зависит от той операции, которая была выполнена. После лазерных резекций симптомы накопления проходят спустя 6–8 нед; восстановление же после трансуретральных резекций происходит быстрее и длится, как правило, от 4 до 8 нед.

При оказании специализированной помощи рекомендуется проверять объем остаточной мочи, что также было бы хорошо делать и в рамках первичного звена оказания медицинской помощи.

В связи с этим у пациентов в послеоперационном периоде с выраженными симптомами накопления я бы предложил использовать холиноблокаторы или мирабегрон. Если же после 6–8 нед терапии симптоматика сохраняется, то лечение все равно можно продолжить при условии какой-то положительной динамики. Если же таковой не было, то следует еще раз проанализировать дневник мочеиспусканий и рассмотреть вопрос о повторном уродинамическом обследовании.

— Насколько безопасно использование бета-3-агонистов у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями?

— К мирабегрону, как к бета-3-адреномиметику, всегда относились настороженно в плане его возможного влияния на уровень артериального давления. Однако если взглянуть на данные мировой литературы, у пациентов с нормальным артериальным давлением или

с контролируемой артериальной гипертензией его влияние минимально. Тем не менее Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) рекомендует перед началом терапии мирабегроном оценить уровень артериального давления и не назначать терапию пациентам с неконтролируемой гипертензией. Поэтому сначала возьмите под контроль артериальную гипертензию, затем можете спокойно назначать мирабегрон.

— Какова роль расширенных уродинамических исследований в рутинной практике? Насколько они необходимы для принятия решения о консервативном лечении?

— Уродинамическое исследование мочевого пузыря впервые было широко внедрено в клиническую практику именно в Великобритании. Мой наставник Ричард Тернер-Варвик разработал видеоуродинамическое исследование в госпитале Middlesex в Лондоне в 1960-х гг.

Если подумать об этом в концептуальном ключе, то анализ уродинамики включает в себя целый ряд исследований. Во-первых, это тщательный сбор анамнеза. Во-вторых, это ведение и анализ дневника мочеиспусканий, который позволяет дать представление о реальном потреблении жидкости пациентом, ведь зачастую они до конца не понимают, что выпивают слишком много жидкости.

В мужской популяции эта проблема стоит не так остро, как у женщин, поскольку сейчас женщины гораздо чаще потребляют дополнительные объемы жидкости, считая, что это положительно влияет на их внешний вид, фигуру и цвет лица. Это говорит о важности полноценного расспроса пациента об аспектах его жизни и питания.

Конечно же в первичном звене здравоохранения не всегда есть возможность выполнить уродинамические исследования, поэтому важность сбора анамнеза в таких условиях возрастает; это позволит понять, кому из пациентов с так называемыми ДГПЖ-ассоциированными СНМП назначать альфа-блокаторы или даже попробовать комбинацию с холиноблокаторами, мирабегроном или ингибиторами 5-АР. Далее в случае неэффективности такой терапии уже можно провести инвазивное исследование «давление–поток».

При оказании же специализированной урологической помощи в большинстве случаев уже на I этапе можно использовать урофлоуметрию и измерение объема остаточной мочи. Важно помнить, что нормальный процесс мочеиспускания характеризуется высокой скоростью потока мочи и низким давлением детрузора, в то время как при обструкции скорость потока мочи снижается, а давление детрузора повышается. Среди мужчин старше 65 лет примерно у 30% можно выявить сниженную активность мочевого пузыря различной степени выраженности с относительно низкой скоростью и давлением потока мочи. Лечение таких пациентов будет зависеть от наличия тех или иных симптомов, объема остаточной мочи и других находок уродинамических исследований. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Анна Петренко

Опросник IPSS с подшкалам IPSS-наполнение и IPSS-опорожнение

Как бы Вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющейся у Вас проблемой с мочеиспусканием до конца жизни? Индекс оценки качества жизни L=

IPSS-симптомы опорожнения	Никогда	Реже, чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Чаше, чем в половине случаев	Почти всегда	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	6
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?													
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имело прерывистое мочеиспускание?													
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?													
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?													
IPSS-опорожнение													

IPSS-симптомы наполнения	Никогда	Реже, чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Чаше, чем в половине случаев	Почти всегда	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	6
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 ч после последнего мочеиспускания?													
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?													
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?													
IPSS-наполнение													

Суммарный балл по IPSS =

Операции hands-free

Монополия da Vinci прекращается. На рынок хирургической техники выходят более совершенные и доступные роботы. Не умаляя роль мануальных навыков хирургов, роботы все-таки научаются оперировать и в режиме hands-free.



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

В течение последнего десятилетия da Vinci остаются лидерами робот-ассистированной хирургии. По отчетным данным компании производителя, по состоянию на 2015 г. во всем мире установлено уже около 3,5 тыс. роботов da Vinci, ежегодно выполняется более полумиллиона операций — в основном гинекологических и урологических.

На рынок выходят новые роботы, они должны завершить монополию da Vinci. Перспектива конкуренции уже заставила лидера отрасли — компанию Intuitive Surgical — вывести на рынок более совершенного робота: в 2014 г. представлен da Vinci Xi.

«Intuitive Surgical создали шедевр, и об этом не может быть второго мнения, — сказал проф. P. Dasgupta, модерировав сессию Robots on the Horizon, проведенную в ходе Ежегодного конгресса Американской ассоциации урологов (American Urological Association, AUA). — Но появление новых конкурентоспособных роботов позволит снизить стоимость».

Развитие остановилось?

Робот-ассистированная простатэктомия полностью заменила традиционную открытую

технику в качестве «золотого стандарта» лечения рака предстательной железы (РПЖ). Уже не оставляет сомнений превосходство роботической техники над открытой и лапароскопической в отношении функциональных результатов, хотя достоверный ответ в отношении онкологических результатов будет получен только по завершении рандомизированных клинических исследований.

Все больше внимания уделяется вопросам применения роботической техники для лечения больных с опухолями почки. И чаще звучит мнение о необходимости придания статуса «золотого стандарта» робот-ассистированной резекции почки. Однако данное мнение пока обусловлено в большей мере субъективным представлением специалистов и не подтверждено достоверными исследованиями. Хотя, как отметил проф. T. Matsuda из Kansai Medical University, в Японии робот-ассистированная простатэктомия и резекция почки оплачиваются государством.

В отношении робот-ассистированной цистэктомии прорыва нет, основной постулат прежний — выполнение данного сложного оперативного вмешательства должно проводиться в специализированных центрах.

На фоне вышесказанного может сложиться впечатление, что развитие робот-ассистированной урологии остановилось. Или притормозилось. На самом деле мы наблюдаем смещение интереса, в том числе к вопросу обучения роботической хирургии. Сегодня особенно остро встает вопрос о создании стандартизированного подхода к обучению начинающих специалистов. Ведущим лидером в данном аспекте признана секция роботической

урологии Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology Robotic Urology Section, ERUS). Возглавляемая проф. A. Mottrie ERUS инициировала и успешно провела несколько проектов по созданию стандартизированного модульного обучения робот-ассистированной радикальной простатэктомии (Pilot Study I, II, III). В результате была предложена программа обучения, прошедшая валидизацию и готовая к применению для подготовки специалистов.

Достижения

Роботы лишили хирургов тактильной чувствительности. И это основной недостаток. Однако вскоре и он будет восполнен, говорит проф. P. Dasgupta.

В результате проекта The TIGERS [Touch and Image guided Robotic Surgery] создана хирургическая перчатка, передающая консольному хирургу ощущения открытой операции. «Она столь реалистично чувствительна, что я могу ощущать капли дождя на руках, когда нахожусь в офисе, а датчик «мокнет на улице», — говорит проф. P. Dasgupta. — Представьте, насколько высокий уровень чувствительности станет практикой в ближайшем будущем».

Другая инновация, меняющая облик роботической хирургии, — появление так называемых «мягких» инструментов, которые обладают возможностью свободно совершать гибкательные, разгибательные и вращательные движения внутри организма, предотвращая тем самым малейшую возможность повреждения сосудов. В перспективе эти инструменты будут обладать способностью

адаптироваться к технике проведения оперативного вмешательства конкретным хирургом, что позволит проводить операции еще более прецизионно.

До сих пор одним из ключевых компонентов успеха роботической хирургии были мануальные навыки хирурга, поэтому по-настоящему революционным стало появление возможности проведения полностью автономной операции — так называемой hands-free.

То, что в недалеком прошлом казалось фантастикой, было реализовано A. Shademan et al.: они создали Smart Tissue Autonomous Robot (STAR). Система оснащена элементами, позволяющими не только накладывать швы, но и получать флуоресцентное и 3D-изображение, а также датчиками, обеспечивающими высокую чувствительность в отношении прилагаемой силы и точное позиционирование вплоть до субмиллиметрового разрешения.

Со всеми отмеченными компонентами системы хирурги смогли провести роботическую операцию автономно — под контролем, но без непосредственного участия человека. Операции проведены в рамках доклинических исследований: в мае 2016 г. STAR попала на обложку журнала Science Translational medicine. И как отмечено в журнале, то, что сделано с помощью STAR, — сверхсложная задача для «рядового робота», работа с которым ведет к деформации тканей и нарушению их подвижности. Однако, сравнив STAR с открытой, лапароскопической и робот-ассистированной операцией по созданию кишечных анастомозов, оказалось, что результаты STAR — лучшие

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

Конкурентная борьба за рынок роботов ознаменовалась выпуском новой модели системы da Vinci-Xi, а также системы da Vinci SP, которая позволяет осуществлять операции через один порт. Компания Intuitive Surgical по-прежнему остается ведущим разработчиком роботических хирургических систем и предоставляет возможность работать на лучших системах.

Однако появление новых игроков на рынке, несомненно, приведет к снижению стоимости и благоприятно скажется на развитии всей роботической хирургической отрасли.

TRANSENTERIX ALF-X Surgical Robotic System

Для использования в клинической практике
Состоит из пункта дистанционного управления так называемой «кабины летчика». Оснащена системой тактильной чувствительности, 3D- и HD-мониторами, инфракрасной системой слежения за глазами [an infrared eye-tracking system (ETS)], четырьмя полностью независимыми «руками» и многоразовыми эндоскопическими инструментами. Улучшенные эргономические характеристики рабочего места хирурга совместно с ETS позволяют хирургу получать 3D-изображение и одновременно коммуницировать с другими хирургами, а также контролировать камеру и работу двух инструментов.

STAR

В экспериментах *in vivo*
Полностью автономный робот. Уже по примеру лучших хирургических практик выполняет операции hands-free. В *in vivo* эксперименте при выполнении операции на кишечнике STAR превзошел роботическую, открытую и лапароскопическую операции.

NEURODIGITAL TIGERS

В оснащении роботических систем
Хирургическая перчатка, передающая консольному хирургу ощущения открытой операции.

KAWASAKI iBIS

Не должен ни в чем уступать da Vinci, но стоимость будет ниже в 3-10 раз, уверяют разработчики. Пневматически управляемый робот обладает сверхчувствительностью и маневренностью, обеспечивая максимальную безопасность хирургической операции. Система компактна и не требует присутствия ассистента.

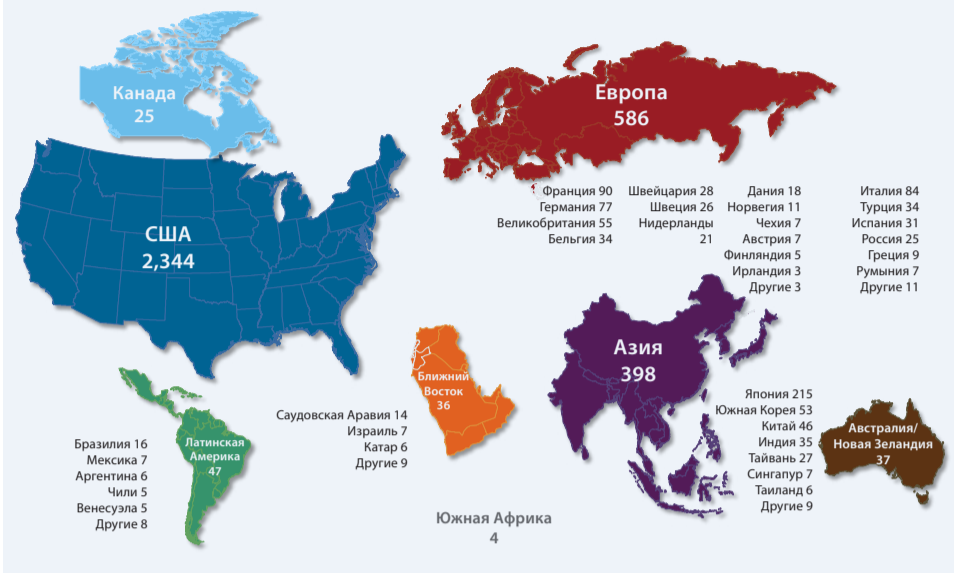
MEERCOMPANY REVO-1

Для применения в клинических исследованиях
Одно из преимуществ — меньшая стоимость по сравнению с ALF-X при одинаковых переоперационных результатах, о чем можно судить по данным доклинических исследований. Инструменты могут быть использованы не более 20 раз, что может дополнительно снизить стоимость. Робот может контролировать приложенную силу и ограничивать скорость выполняемой манипуляции, что дает дополнительные преимущества в отношении безопасности. Система пока не оснащена датчиками тактильного ответа и ограничена в возможностях выполняемых движений иглы. Разработчики планируют усовершенствовать систему по отмеченным параметрам.

ВКАЛЫВАЮТ РОБОТЫ – СЧАСТЛИВ ЧЕЛОВЕК

По всему миру установлено около 4000 роботов. На протяжении десятилетия бесспорным лидером и монополистом остается Da Vinci. Какие технологические достижения заставят Da Vinci поделиться рынком?

Распространение роботов Da Vinci по данным за 2015 год.



по таким параметрам, как состоятельность анастомозов, укорочение кишечника, давление, при котором начинается протекание анастомоза, количество ненужных проколов иглой и прочего.

Стоит отметить, что система STAR была «обучена»: операции выполнялись по алгоритмам, созданным по примеру лучших хирургических практик.

«Автономная хирургическая система не зависит от рук хирурга и обещает быть более эффективной, безопасной и обеспечивающей большие возможности оптимизации хирургии», — отмечено в журнале Science.

Конкуренты da Vinci

Как считают эксперты, уже в ближайшие годы монополия da Vinci прекратится.

В Японии одна из лидирующих компаний-производителей роботической техники Kawasaki вошла в медицинский бизнес совместно с Sysmex Corporation — одним из крупнейших разработчиков диагностических инструментов. Результатом объединенных

усилий стал робот iBIS. Запуск данной системы в массовое производство планируется произвести в 2020 г. после проведения полного цикла клинических испытаний.

А корейская компания Meerecompany разработала систему REVO-I. В 2016 г. начато проведение клинических исследований.

Один из многообещающих игроков на рынке — созданная в Италии система Telelap ALF-X. Данная система одобрена для клинического применения в Европе в январе 2012 г. В Риме в октябре 2013 г. была проведена первая операция, и в мае 2015 г. в журнале European Urology опубликована первая работа, посвященная успешному опыту выполнения 10 энуклеаций кист яичника при помощи Telelap ALF-X.

Чего же ждать медицинскому сообществу от намечающегося изменения рынка? Новые хирургические системы позволят снизить затраты на их покупку, обслуживание и приобретение расходных материалов, что, несомненно, приведет к увеличению количества хирургов, предпочитающих роботическую технологию традиционной открытой и лапароскопической техникам. **VC**



События

Urology Week: минимализм успокаивает

Специалисты НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова приняли участие в Urology Week. «Минимально инвазивная хирургия даже при таком сложном вмешательстве, как радикальная цистэктомия, придает уверенности и спокойствия», — отметили хирурги, отправившись после интенсивной Urology Week на Ежегодный конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ).



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

с 2005 г. в крупнейших центрах Европы проводятся пресс-конференции, мастер-классы, показательные операции, пациентские школы и другие мероприятия. Все события транслируются в интерактивном режиме с возможностью задать экспертам вопросы и обсуждаются в социальных сетях.

Чем отличилась Неделя цистэктомий, проведенная под эгидой Urology Week? В первую очередь, высоким хирургическим мастерством. Ведь за истекший год специалистами Института онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено более 30 радикальных цистэктомий по поводу рака мочевого пузыря, из которых последние три года 95% были выполнены полностью лапароскопически (в том числе около 30% — с формированием ортотопического и 10% — гетеротопического мочевого пузыря). В эту неделю специалисты НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова продемонстрировали весь опыт проведения подобных вмешательств лапароскопическим способом. В результате за четыре дня, с 26 по 29 октября, было проведено четыре операции в рамках онлайн-трансляции и еще две — за ее пределами.

Из операций, представленных в режиме онлайн, одна была выполнена с интракорпоральным формированием илекондита, две — ортотопического мочевого пузыря и еще одна — гетеротопического мочевого пузыря с формированием отводящего механизма по Mitrofanoff.

Спустя 2 нед после последней операции все пациенты были благополучно выписаны

на амбулаторное наблюдение — результат соблюдения принципов fast track.

Возраст пациентов был — от 53 до 75 лет. У двоих из них клинически определялся местнораспространенный процесс (с3b-T4a), в том числе у одного — массивное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Из операций, представленных в режиме онлайн, одна была выполнена с интракорпоральным формированием илекондита, две — ортотопического мочевого пузыря и еще одна — гетеротопического мочевого пузыря с формированием отводящего механизма по Mitrofanoff.

Длительность операции составила от 200 до 280 мин, причем наименьшая продолжительность отмечена у пациента с интракорпоральным формированием ортотопического мочевого пузыря. Мочеточниковые стенты удалялись на 7–10-е сут. По сравнению с первыми подобными вмешательствами этот срок уменьшился почти на неделю без изменения числа ранних и отдаленных осложнений.

Морфологическое исследование во всех случаях подтвердило наличие уротелиального рака мочевого пузыря, в двух случаях — местнораспространенный процесс, в одном — метастатическое поражение лимфатических узлов.

Трансляции из операционной сопровождались комментариями на сайте (ежедневные

просмотры в режиме онлайн — около 20–30 человек) и в социальных сетях, в том числе и специалистов стран Западной Европы; многие вопросы вызвали живую дискуссию. Материалы Urology Week в режиме off-line доступны в YouTube на канале Niioncologii (<https://www.youtube.com/user/Niioncologii>).

От имени коллектива отделения онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова мы благодарим всех участников мастер-класса, особенно коллектив операционной бригады и отделения онкоурологии, на плечи которых легла серьезная задача по выполнению операции в эти дни, а в последующие — по уходу за пациентами.

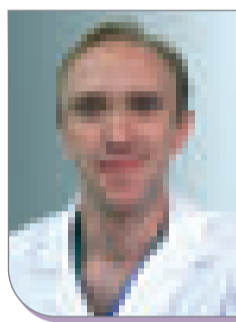
Для себя же мы сделали следующий вывод: минимально инвазивная хирургия даже при таком сложном вмешательстве, как радикальная цистэктомия, придает уверенности и спокойствия. Как результат — после недели интенсивной работы вся команда в дружном составе отправилась на Ежегодный конгресс РООУ, где среди коллег и единомышленников были обсуждены как мероприятия в целом, так и нюансы самих операций. **VC**

Регулярные недельные тематические, проводимые в онлайн-режиме, мастер-классы по выполнению серии лапароскопических вмешательств при различных онкоурологических патологиях стали доброй традицией НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова.

В 2016 г. одна из недель лапароскопических цистэктомий была проведена в рамках Urology Week, ежегодно организуемой Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology, EAU). В рамках этой инициативы

Прогресс после прогрессирования

В 2016 г. для лечения рака почки был зарегистрирован новый препарат — кабозантиниб; также внесены правки в рекомендации профессиональных организаций и изменена классификация новообразований почек. О знаковых изменениях в отношении опухолей почек — в материале УС.



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

Новые рекомендации

В апреле 2016 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение кабозантиниба у пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию. Процедура одобрения проходила по ускоренной программе и даже была закончена за 2 мес до наступления дедлайна «ускоренного» процесса.

Еще до появления одобрения FDA, рекомендации по лечению метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) обновила Европейская ассоциация урологов (European

Association of Urology, EAU), включив ниволумаб и кабозантиниб во 2-ю линию терапии при прогрессировании на терапии ингибиторами тирозинкиназы. Соответственно с формулировками «настоятельно рекомендуется» и «должен быть назначен» оба препарата потеснили акситиниб и эверолимус.

Обновленные стандарты Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Всеобщей национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) теперь тоже предусматривают назначение кабозантиниба или ниволумаба во 2-й линии при прогрессировании на терапии ингибиторами тирозинкиназы.

В ходе ежегодного конгресса ESMO, прошедшего в октябре текущего года, С. Sternberg отметила, что и эверолимус, и акситиниб, признанные альтернативой кабозантинибу в исследованиях RECORD-1 и AXIS, показали только увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не общей выживаемости (ОВ). В то же время исследование METEOR, по результатам которого и были приняты решения FDA и профессиональных ассоциаций, показало 34%-ное снижение смертности

при проведении терапии кабозантинибом по сравнению с эверолимусом.

Еще один вариант терапии 2-й линии, внесенный в стандарты ESMO в 2016 г., — комбинация препаратов ленватиниб и эверолимус при сравнении с отдельным применением этих же препаратов: во II фазе данный вариант показал преимущество комбинированного лечения с общей частотой ответа 43% (Motzer et al., 2016). Однако, по словам С. Sternberg, «при таком подходе стоимость лечения становится важной проблемой».

Выбор препарата

Эксперты признают: кабозантиниб стал открытием! Ведь несмотря на то, что смена механизма патогенетической терапии при развитии резистентности считается оправданной, кабозантиниб превзошел эверолимус!

Исследование METEOR, показавшее эффективность кабозантиниба в сравнении с эверолимусом — единственным стандартом лечения 2-й линии на момент проведения исследования (658 пациентов), было осуществлено среди пациентов всех групп риска. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными —

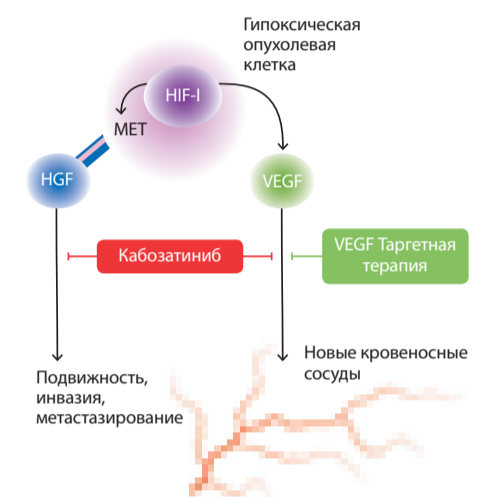


Рис. 2. При развитии гипоксии активизируется HIF1a, что приводит к апрегуляции MET и VEGF. Экспрессия MET способствует увеличению мобильности опухолевых клеток, их распространению и инвазии. Экспрессия VEGF инициирует и поддерживает формирование сосудов.

ОВ и частота ответа на терапию. ВБП составила 7,4 мес при применении кабозантиниба и 3,9 мес — эверолимуса (T. Choueiri et al., 2016). Средняя ОВ составила 21,4 и 16,5 мес в группе кабозантиниба и эверолимуса соответственно. Достоверные различия получены во всех группах, при любой локализации метастазов, и еще более существенная разница в выживаемости отмечена при наличии костных и/или висцеральных метастазов. Качество жизни пациентов в обеих группах не различалось, однако время до его ухудшения было достоверно выше у больных, получавших кабозантиниб (5,5 мес) по сравнению с терапией эверолимусом (3,7 мес) (D. Cella et al., 2016).

«Это единственный препарат, улучшивший ВБП, ОВ и частоту объективных ответов среди пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию», — отмечают В. Escudier et al. в статье, готовящейся к печати в декабре [1].

В отличие от других препаратов, также нацеленных на васкулярный эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor, VEGFR), кабозантиниб дополнительно ингибирует MET, AXL, RET, FLT3 и KIT.

Обращаясь к биологии мПКР, в своем выступлении на ESMO E. Jonasch акцентировал внимание на том, что при прогрессировании на 1-й линии терапии механизмы MET и AXL (связанные с иммуносупрессией) становятся определяющими. Высокий уровень MET и AXL ассоциирован с худшим прогнозом. Более того, длительное лечение кабозантинибом индуцирует MET/AXL в линиях почечных клеток, а следовательно, их миграцию и инвазию в их генетическое ингибирование — к лучшему прогнозу (Zhou L et al., 2016).

Таким образом, генетическое и фармакологическое ингибирование MET/AXL — патогенетически обосновано в терапии прогрессирующего

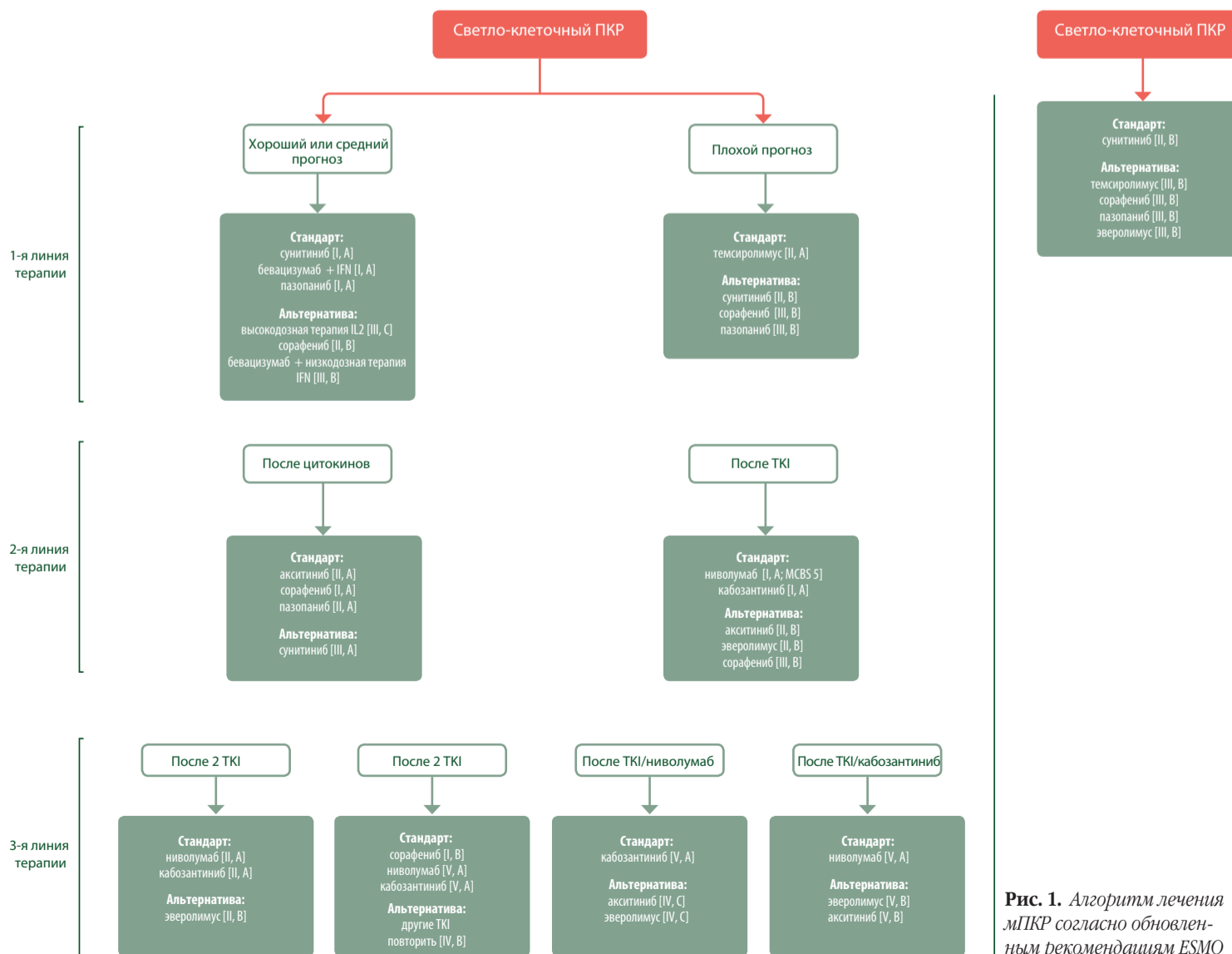


Рис. 1. Алгоритм лечения мПКР согласно обновленным рекомендациям ESMO

мПКР. И, как отмечено в докладе T. Choueiri (США), уже имеется достаточно данных, позволяющих утверждать, что ингибирование MET и AXL даст возможность преодолеть резистентность к ингибированию VEGFR. Профессиональные ассоциации практически не делают различий между ниволумабом и кабозантинибом. Оба препарата рекомендованы EAU с одинаковым уровнем доказательности и степенью рекомендации. В рекомендациях ESMO они также рассматриваются на равных вне зависимости от этапа лечения.

Как отмечают W. Wiecek и H. Karcher, сделать выбор в пользу одного из препаратов достаточно сложно [2]. «Исследования показывают, что в отношении ОВ отношение рисков колеблется в течение времени, свидетельствуя в пользу кабозантиниба в начальные месяцы лечения, а в пользу ниволумаба в последующем, — сказано в статье. — Вероятно, пациенты с плохим

прогнозом получают больше преимуществ при применении кабозантиниба».

Опрос аудитории, проведенный в ходе конгресса ESMO, также показал, что при наличии как кабозантиниба, так и ниволумаба основными факторами, определяющими выбор в пользу первого, — плохой прогноз и большой метастатический объем поражения.

CABOSUN

В ходе конгресса ESMO Powles et al. были представлены результаты исследования ALLIANCE A031203 (CABOSUN) — прямого (head-to-head) сравнения кабозантиниба и сунитиниба среди пациентов без предшествующей системной терапии.

Исследование CABOSUN — еще одна попытка сравнить эффективность таргетных препара-

тов и кабозантиниба. Пациенты в этой работе имели хуже профиль по сравнению с другими подобными исследованиями — RECORD, COMPARZ. Побочные эффекты III–IV степени у обоих препаратов не отличались. Эффективность кабозантиниба была оценена по ВВП: 8,2 мес у кабозантиниба против 5,6 мес у сунитиниба. Общая частота ответа — 46 против 18%.

«Я верю в то, что кабозантиниб займет достойное место в терапии ПКР», — сказал д-р T. Choueiri. Основная особенность CABOSUN в том, что большинство пациентов в обеих группах имели плохой прогноз, тогда как сунитиниб показан для применения у пациентов с хорошим прогнозом.

Не логично ли было сравнить кабозантиниб, например, с бевацизумабом? На этот вопрос корреспондента УС ответил T. Choueiri:

— Мы начали свое исследование в 2011 г, тогда выбор препаратов был меньше, чем сейчас, и группы прогноза для этих пациентов еще обсуждались.

На вопрос о том, может ли кабозантиниб заменить сунитиниб, эксперт ответил:

— Я не вижу биологического обоснования неэффективности кабозантиниба у пациентов с благоприятным прогнозом. Тем не менее исследования с таким дизайном необходимы. Необходимо отметить, что в 2016 г. открыт протокол PARMET (NCT02761057), в котором будет проведено сравнение кабозантиниба, кризотиниба, волитиниба или сунитиниба. Помимо таких показателей, как ВВП, токсичность и ОВ, в исследовании будет оценена роль мутаций экспрессии MET на эффективность лечения. **УС**

Список литературы находится в редакции

Новости

Ученые выявили гены, отвечающие за развитие почек

Новое открытие помогает объяснить ключевой органогенетический принцип, который лежит в основе развития почки: повторяющуюся обратную индукцию между эпителием собирательных трубочек и мезенхимальными прогениторными клетками нефрона (ПКН, Nephron Progenitor Cells, NPCs).

Именно повторяющаяся обратная индукция влияет на окончательное число нефронов в почке. А механизмы, регулирующие возобновление ПКН, позволяют избежать преждевременного прекращения их формирования. К такому выводу ученые пришли в ходе сложного генетического исследования с использованием животных моделей. В своей работе O'Brien et al. опирались на морфологическое сходство почек мышей с человеческими, а также легкость проведения генетической модификации у грызунов [1].

В рамках исследования ученые сфокусировались на одном видоспецифичном механизме, который может определять продолжительность нефрогенеза у человека. Речь идет об экспрессии гомеобоксных белков семейства транскрипционных факторов SIX. Фактор SIX1 отвечает за начальный этап формирования зачатков почек, а SIX2 необходим в течение всего периода формирования почки для возобновления ПКН. Инактивация обоих этих белков у мышей

вызывает пороки развития почек. Внимание исследователей привлекла взаимосвязь между мутациями в генах, кодирующих регуляторы транскрипции, и пороками развития почек у человека. Мутации SIX1 приводят к развитию брахио-оторенального синдрома с формированием кистозных или диспластических почек. Мутации SIX2 связаны с формированием несиндромальной гиподисплазии почек.

На первый взгляд кажется, что мутации у мышей достаточно хорошо моделируют мутации человека. Однако исследование O'Brien et al. выявило важные видоспецифичные различия в регуляции транскрипционных факторов семейства SIX. Анализ фактора SIX2 показал, что он связывается с идентичными последовательностями в ПКН мышей и человека. При этом координаты сайтов связывания этого транскрипционного фактора различаются между геномами мыши и человека. Ученые также изучили гены-мишени SIX2 у обоих видов. В ПКН человека мишенью SIX2 становится ген SIX1. Но в отличие от человека, у мыши SIX1

подавляется в середине беременности. Сравнение, проведенное с использованием специфичных антител к белкам SIX1 и SIX2, выявило экспрессию обоих белков в ПКН человека и только экспрессию SIX2 в ПКН мыши. Исключение составляет ранний зачаток почки мыши, в котором присутствуют оба белка.

Таким образом, существует фундаментальное различие между формированием почек у мыши и человека: после образования зачатка почки мыши SIX1 инактивируется в ПКН, в то время как в ПКН человека активны и SIX1, и SIX2. SIX1 и SIX2 контролируют очень похожие или одни и те же транскрипционные программы, так как эти факторы связываются с одними и теми же последовательностями ДНК. Возможно, влияние на пролиферативную способность ПКН оказывают не сами по себе транскрипционные факторы SIX, а уровень их экспрессии в клетках. На самом деле повышенная экспрессия SIX2 в клетках нефробластомы повышает входение клеток в S-фазу. Коэкспрессия SIX1 и SIX2 у человека

способна обеспечить обновление ПКН в течение 31-й недели гестации, необходимое для полноценного нефрогенеза, в то время как ранняя эпигенетическая инактивация SIX1 ограничивает обратную индукцию ПКН в течение короткого 10-дневного периода нефрогенеза у мыши.

Результаты исследования выявили ключевое различие между генетическими программами контроля нефрогенеза у мыши и человека. Кроме того, эта работа породила много новых вопросов. Например, возникла необходимость изучения уникальных генов человека, которые находятся под контролем SIX2. Детальное понимание генетического контроля нефрогенеза человека важно не только для изучения механизмов развития врожденных заболеваний почек, но также для расширения возможностей трансплантологии за счет запуска нефрогенеза у плюрипотентных стволовых клеток. **УС**

Список литературы находится в редакции.



Издательский дом «АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ГАЗЕТЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
ИНТЕГРАЦИОННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
научно-практический рецензируемый журнал

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ **ОНКОЛОГИИ**

Онкологическая **КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

Урология сегодня

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ **ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ **КЛИНИЦИСТ**

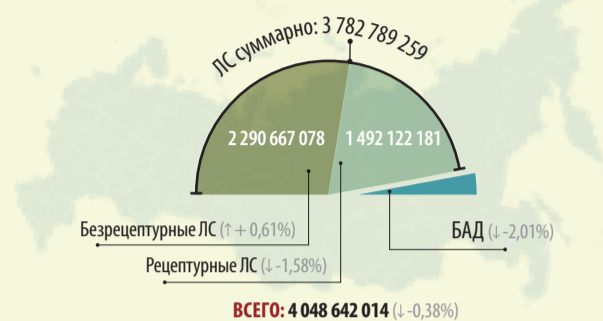
СОВРЕМЕННАЯ **КАРДИОЛОГИЯ**

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



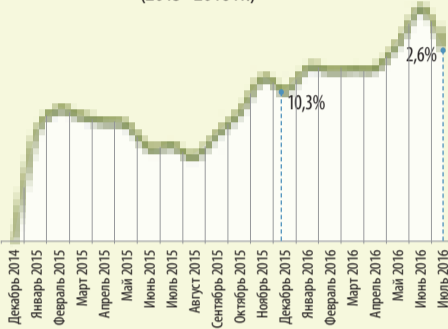
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК РОССИИ

СТРУКТУРА ПРОДАЖ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БАД, упак.
(9 мес. 2016 г. — изменение к 9 мес. 2015 г.)



По материалам IMS Health

ИНФЛЯЦИЯ НА ЛЕКАРСТВА, %
(2015–2016 гг.)

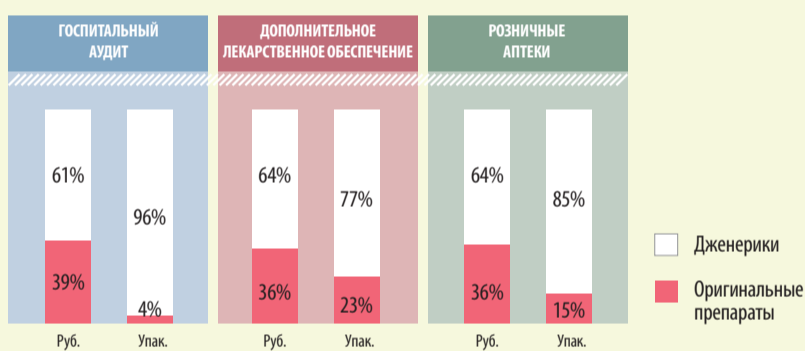


По материалам DSM Group

РОСТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, млрд. руб.
(2010–2016 гг.)



СТРУКТУРА РЫНКА ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ДЖЕНЕРИКОВ, %
(данные I полугодия 2016 г.)



По материалам DSM Group

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

РЕЙТИНГ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ОБЪЕМАМ ПРОДАЖ
(9 мес. 2016 г.)

ПРЕПАРАТ	ДОЛЯ НА РЫНКЕ, % ОПТ. РУБ.	РЕЙТИНГ	ДОЛЯ НА РЫНКЕ, % УПАК.	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ВИАГРА (Pfizer)	11,30	1	12,86	(Bionorica) КАНЕФРОН Н
КАНЕФРОН Н (Bionorica)	9,98	2	6,06	(Astellas Pharma) ОМНИК
СИАЛИС (Eli Lilly)	9,92	3	4,94	(Авексима) ФУРАДОНИН АВЕКСИМА
ОМНИК (Astellas Pharma)	8,02	4	4,35	(Zambon) МОНУРАЛ
ПРОСТАМОЛ УНО (Menarini)	7,47	5	4,35	(Pfizer) ВИАГРА
ДИНАМИКО (Teva)	4,38	6	3,56	(Menarini) ПРОСТАМОЛ УНО
МОНУРАЛ (Zambon)	4,00	7	3,44	(Красногорсклексредства) ФИТОНЕФРОЛ
ОМНИК ОКАС (Astellas Pharma)	2,86	8	3,43	(Акрихин) ФИТОЛИЗИН
ВИТАПРОСТ (Stada)	2,82	9	3,36	(Himalaya) ЦИСТОН
ЦИСТОН (Himalaya)	2,61	10	3,08	(Teva) ДИНАМИКО
ФИТОЛИЗИН (Акрихин)	2,43	11	2,63	(Sandoz) 5-НОК
ФОКУСИН (Sanofi-Aventis)	1,91	12	2,12	(Красногорсклексредства) ЛИСТ БРУСНИКИ

Анализ проведен на основании ЕрhMRA-группы G04 "Препараты для лечения урологических заболеваний".

По материалам IMS Health

РЕЙТИНГ КОРПОРАЦИЙ ПО ОБЪЕМАМ ПРОДАЖ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(9 мес. 2016 г.)

КОРПОРАЦИЯ	ДОЛЯ НА РЫНКЕ, % ОПТ. РУБ.	РЕЙТИНГ	ДОЛЯ НА РЫНКЕ, % УПАК.	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ASTELLAS PHARMA	11,78	1	12,86	BIONORICA
PFIZER	11,36	2	7,63	КРАСНОГОРСКЛЕКСРЕДСТВА
BIONORICA	9,98	3	7,43	ASTELLAS PHARMA
ELI LILLY	9,92	4	4,94	АВЕКСИМА
MENARINI	8,50	5	4,56	MENARINI
STADA	4,98	6	4,38	PFIZER
TEVA	4,50	7	4,35	ZAMBON
ZAMBON	4,00	8	4,20	SANDOZ
SANOFI-AVENTIS	3,13	9	3,96	HIMALAYA
HIMALAYA	2,95	10	3,95	OLAYNSK HFZ
АКРИХИН	2,93	11	3,88	АКРИХИН
OLAYNSK HFZ	2,41	12	3,28	TEVA

Анализ проведен на основании ЕрhMRA-группы G04 "Препараты для лечения урологических заболеваний".

По материалам IMS Health

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС» СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

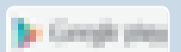
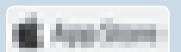
СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Предлагаемые читателям издания:

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

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

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



Урология сегодня | № 5–6 (44–45) 2016

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. А.В. Говоров
К.м.н. Р.И. Гусанов
К.м.н. Е.А. Султанова
К.м.н. В.А. Черняев
А.А. Киричек
А.С. Маркова
О.А. Плеханова

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

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»

Заказ № 163083
Тираж 5 000 экз.

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

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

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.