

Перспективы
андрогенной
депривации

Ударные волны
против ЭД

Неинвазивное
выявление
обструкции

Когда
антибиотики
бесполезны

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

С радостью представляю вашему вниманию очередной выпуск «Урологии сегодня»!

Газета выходит в преддверии конгресса Российского общества онкоурологов (РООУ), и, соответственно, в большинстве статей мы касаемся онкологических вопросов.

При подборе материалов мы учли и наиболее яркие доклады прошедшего накануне ежегодного конгресса Европейского общества клинических онкологов (ESMO). Это крупнейшее профильное мероприятие объединило почти 25 000 специалистов. В последние годы конгресс ESMO становится одним из основных для онкоурологов событий и по своей значимости конкурирует с конгрессами AUA и EAU. На конгрессе ESMO рассматривают актуальные вопросы лекарственной терапии, реабилитации пациентов и сопроводительной помощи при лечении онкоурологической патологии.

Не в первый раз именно на конгрессе ESMO представляют данные, вызывающие необходимость правок в клинических рекомендациях профессиональных ассоциаций. В текущем году исследования Checkmate-214 и CABOSUN обозначили новый тренд — изменение парадигмы лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) в 1-й линии. Об этом и о развернувшейся дискуссии мы рассказываем на страницах текущего выпуска.

Обращает на себя внимание разработка новых радиофармпрепаратов. Если ранее

лекарственные средства этой группы из-за высокой токсичности применяли только в крайних случаях и лишь для оказания паллиативной помощи, то сейчас эксперты говорят о появлении новых α -излучателей, которых при хорошей переносимости отличает и выраженный противоопухолевый эффект при костных метастазах рака предстательной железы и почки.

Хотел бы отметить, что применение новых препаратов должно быть обосновано патоморфологами. Уверен, что при широком использовании новых лекарственных средств проявятся и недостатки онкопатологической службы, которая должна обеспечивать не только качественное рутинное исследование биопсийного материала и удаленных тканей, но и использование современных молекулярных генетических тестов, что в ряде регионов России не просто не развито, а вовсе отсутствует.

С появлением новых возможностей терапии актуализируются вопросы качества жизни. И, хотя основным показателем эффективности лечения продолжают считать общую выживаемость, это оправданно далеко не всегда. Опросы пациентов демонстрируют, что для многих из них характерно достаточно взвешенное отношение к болезни и желание жить не только как можно дольше, но и как можно лучше.

Поэтому большую значимость приобретают сопроводительная терапия и управление нежелательными явлениями, чему, к сожалению, в нашей стране уделяют чрезвычайно мало внимания.

Более того, для Российской Федерации характерна протокольная оценка эффективности лечения, то есть оказание помощи оценивается по факту предоставления лекарства или выполнения операции. На самом же деле лечение онкологического пациента следует рассматривать многофакторно, в том числе с учетом осложнений, которые могут стать едва ли не большей проблемой, чем основной диагноз.

Тема номера

Бриллиантовая эпоха мПКР

Современные иммунологические препараты выходят в первую линию лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) и уже активно применяются для лечения после антиангиогенной терапии. О клинических вопросах, перспективах и новейших данных рассказывают эксперты на основе собственного опыта и с учетом новостей конгресса ESMO.



**Всеволод
Борисович
Матвеев**

Д.м.н., проф.,
заведующий
урологическим
отделением ФГБУ
«НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
президент РООУ

Ингибиторы чекпойнтов обозначили начало золотой эпохи лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Еще немного, и наступит бриллиантовая — период, когда более 80% пациентов с мПКР будут жить не менее 10 лет. Такое мнение высказал James J. Hsieh в журнале Nature Primer в марте текущего года [1].

Его ожидания оправданны. Ведь при применении таргетных препаратов мы не излечиваем пациента, при иммунотерапии с применением интерферона альфа или интерлейкина-2 — довольно редко, но все же можно наблюдать и полное избавление от болезни. Это не казуистика, а закономерность, хотя пока и скромная. Вероятнее всего, ожидания будут воплощены за счет комбинированной терапии — сочетаний ингибиторов PD-1/PD-L1 с антителами CTLA-4 или VEGF-TKI [2].



**Сергей
Александрович
Рева**

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

Первый бриллиант

В 2016 году новым стандартом лечения второй линии мПКР был признан ниволумаб. Препарат — полностью моноклональное человеческое антитело. Оно ингибирует рецептор PD-1 на поверхности иммунных клеток, который, если не заблокирован, связывается с лигандом PD-L1, расположенным на опухолевых клетках, что приводит к подавлению активности Т-лимфоцитов и позволяет опухоли ускользнуть от естественного противоопухолевого иммунитета. В отличие от интерлейкинов и интерферонов, это вид иммунной терапии не массивно и несистемно стимулирует иммунитет — он восстанавливает утраченную естественную противоопухолевую защиту за счет активации эффекторных Т-лимфоцитов.

Продолжение на с. 2 ►

Коротко

ВОПРОСЫ НЕЙРОУРОЛОГИИ Конференция с уродинамическим курсом

Москва 17-18 ноября 2017 г.



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в ежегодной конференции «Вопросы нейроурологии» с научно-практическим курсом по уродинамическим исследованиям нижних мочевыводящих путей.

Данное мероприятие состоится по инициативе комитета Международного

общества нейроурологии совместно с РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также при поддержке Российского общества урологов, общества геронтологии и общества нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания.

Программа конференции включает доклады ведущих отечественных и зарубежных

специалистов, касающиеся основных аспектов общей и частной нейроурологии. Планируется обсуждение и разбор клинических случаев. Второй день мероприятия посвящен технике выполнения и интерпретации результатов уродинамических исследований. Гостям и участникам конференции предоставится уникальная возможность получить новые знания и опыт в отношении уродинамических исследований под руководством мировых экспертов в этой области.

Надеемся, что тематика представленных докладов, а также обсуждение примеров из клинической практики будут интересны не только для урологов, но и для врачей других специальностей (неврологов, педиатров, реабилитологов, травматологов, нейрохирургов).

Место проведения:

Центральный дом ученых (Большой зал). Адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Проезд:

м. Кропоткинская, выход из первого вагона по направлению от центра, трол. 5, 15 — остановка «Дом ученых» или пешком по улице Пречистенка 5 мин.

По всем вопросам участия обращаться: профессор кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорий Георгиевич Кривобородов

(Москва, Россия)

dr.krivoborodov@yandex.ru;

тел. +7 903 105 00 00

krivoborodov.ru

Продолжение, начало на стр. 1

Всего несколько месяцев назад онкоурологи говорили о ниволумабе как о терапии второй линии мПКР и лишь предполагали, что в первой линии иммунотерапия окажется не менее эффективна. Но после прошедшего в сентябре текущего года конгресса Европейского общества клинических онкологов (ESMO, European Society of Clinical Oncology), в рамках которого впервые были представлены результаты клинического исследования (КИ) III фазы CheckMate 214, иммунотерапия названа вариантом лечения, впервые превзошедшим эффективность сунитиниба. Результаты, представленные в рамках данного исследования, выдвигают иммунотерапию в первую линию лечения мПКР [3].

«Сравнить иммунотерапию с сунитинибом было смелым решением. Впервые препарат, остававшийся основной терапевтической опцией в течение десяти лет, повержен», — отметила M. Schmidinger (Австрия), комментируя результаты CheckMate 214.

Исследование CheckMate 214 — и есть первый «бриллиант». В этом КИ приняло участие около 1100 пациентов с мПКР с промежуточным/неблагоприятным прогнозом, ранее не получавших лекарственную терапию. В исследовании сравнивалась эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба с сунитинибом. Комбинация иммунологических препаратов оказалась лучше по частоте объективных ответов (42% против 27%), выживаемости без прогрессирования (11,6 месяцев против 8,4) и общей выживаемости (не достигнута при комбинации ниволумаб+ипилимумаб и составила 26 месяцев при терапии сунитинибом) по сравнению с сунитинибом. Однако в группе благоприятного прогноза сунитиниб оказался лучше: частота ответов составила 52% для сунитиниба и 29% для комбинации, выживаемость без прогрессирования — 25,1 и 15,3 месяцев соответственно.

В группе сунитиниба чаще встречались нежелательные явления 3–4 степени, которые, по оценке пациентов, хуже контролировались. И, как отметил в ходе конгресса ESMO первый автор исследования профессор B. Escudier (Франция), профиль нежелательных явлений на фоне терапии комбинацией ниволумаб+ипилимумаб был ожидаемым. Стоит отметить, что ранее ипилимумаб несколько напугал онкологов. Так, случаи фатальных энтероколитов и перфорации кишечника стали причиной серьезных опасений, о чем производитель подчеркнуто указал в информации о препарате [4]. Поэтому и применение комбинации двух антител вызывало опасения, связанные с переносимостью и контролем нежелательных явлений (НЯ).

В исследовании CheckMate 214 ипилимумаб применялся в дозировке, втрое меньшей той, что назначается при меланоме, — 1 мг вместо 3 мг. В результате частота НЯ снизилась незначительно, но, тем не менее, как отметили эксперты, проявления токсичности неплохо купировались и переносились пациентами.

Предсказательный маркер

Поскольку ниволумаб ингибирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандом PD-L1, то предполагается, что для ответа на терапию требуется наличие PD-L1 на иммунных или опухолевых клетках. Именно поэтому экспрессия PD-L1 оценивалась как предсказательный маркер с начальных этапов разработки ингибиторов чекпойнтов.

И действительно, при мПКР еще на ранних фазах исследований ответ на терапию коррелировал с экспрессией PD-L1 [5]. Однако тогда же было показано, что и «негативные» пациенты отвечают на терапию, из-за чего отсутствие экспрессии PD-L1

не рассматривается как однозначное противопоказание к терапии. Кроме того, преимущества, полученные по показателю ОБ в исследовании CheckMate 025, не зависели от статуса PD-L1 [6]. Так, при использовании 1%-й пороговой точки 24% пациента оказались PD-L1-позитивными. В группе PD-L1 (+) ОБ составила 21,8 мес против у 18,8 мес при применении ниволумаба и эверолимуса соответственно. В группе PD-L1 (-) ОБ составила 27,4 мес против 21,2 мес при применении ниволумаба и эверолимуса соответственно.

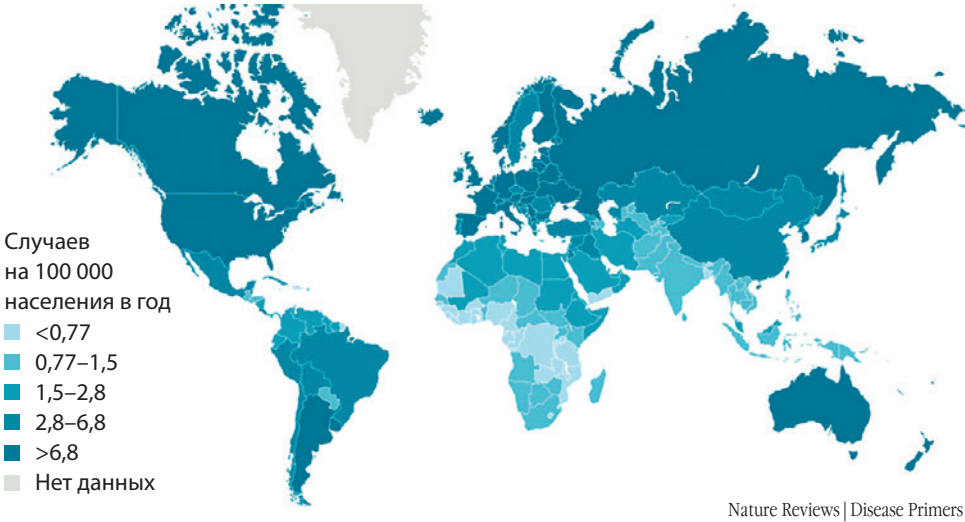


Рис. 1. Распространенность злокачественных новообразований почки в мире.

Тогда, обсуждая результаты исследования CheckMate 025, B. Escudier заметил: «Мы и ранее знали, что экспрессия PD-L1 связана с худшим отдаленным прогнозом, наличием более агрессивных характеристик опухоли, высокой стадией TNM и наличием некрозов в опухоли; но оказалось, что изучение статуса PD-L1 может быть недостаточным или неинформативным для прогнозирования реакции на терапию ингибиторами чекпойнтов».

Данные CheckMate 214 демонстрируют значимость экспрессии мишени: у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом при исходной экспрессии PD-L1 ≥1% частота объективных ответов (ЧОО) составила 58% против 25% в группах иммунотерапии и сунитиниба соответственно. А медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 22,8 месяцев против 5,9

месяцев соответственно в группах иммунотерапии и сунитиниба. Исследователи обнаружили, что исходная опухолевая экспрессия PD-L1 была ниже в группе пациентов с благоприятным прогнозом, о чем ранее и говорили эксперты. К тому же, как уже было сказано выше, в группе благоприятного прогноза преимущества оказались за сунитинибом: ВБП составила 15,3 и 25,1 мес соответственно.

«Мы видим, что экспрессия PD-L1 имеет значение, и, я уверен, роль изучения PD-L1

в клинической практике значимо возрастет», — отметил проф. B.Escudier.

Поэтому, хоть в настоящее время определение уровня экспрессии PD-L1 и не является рутинным тестом ни за рубежом, ни в России, вероятно, применение иммунотерапии все-таки должно будет обосновываться определением уровня PD-L1. Однако на всех профильных конгрессах подчеркивается чрезвычайная динамичность экспрессии — даже внутри самой опухоли могут иметься различия. Кроме того, предшествующее лечение может изменять статус: так, ингибиторы VEGF модулируют экспрессию, поэтому архивные образцы ткани, по всей видимости, не должны использоваться для оценки PD-L1 с целью назначения иммунотерапии. Значение имеет и то, изучается при этом первичная опухоль или метастатические очаги.

Наконец, возрастает количество доказательств, подчеркивающих практические ограничения, связанные с отсутствием стандартизованных методик и выбором оптимального антитела, определением порогового значения для разделения пациентов на группы PD-L1 (+) и PD-L1 (-) и выбором материала для исследования (иммунные или опухолевые клетки).

Поэтому для широкого применения маркера необходимо не только сформулировать четкое представление о правилах забора материала и клинической интерпретации данных, но и разрешить методологические разногласия среди патологов.

Также изучаются дополнительные маркеры, такие как экспрессия PD-L2, высокий уровень которого характерен для пациентов, отвечающих на лечение [7]. Обещающим считается исследование на инфильтрацию Т-клеток: в отличие от большинства солидных опухолей, при светлоклеточном ПКР при инфильтрации CD8 отмечается снижение выживаемости. Но, что интересно и важно, при терапии ниволумабом инфильтрация CD8 была связана с лучшим ответом на терапию [5].

Исследуются и генетические маркеры. При сравнении 311 генов в группах, отвечающих и не отвечающих на терапию, были выделены закономерности, связанные с лучшим ответом на лечение: высокая экспрессия генов иммунной системы и низкая экспрессия последовательностей, отвечающих за пролиферацию и сигналинг [8].

Так или иначе, в скором времени обязательно будут выделены маркеры, которые помогут более прецизионно назначать терапию. Это необходимо не только пациентам, но также регуляторным органам и страховым компаниям, которые, к сожалению, не смогут обеспечить полный доступ к терапии.

«В будущем, — предположила M. Schmidinger, — выбор препарата будет строиться не только и не столько на клинических данных, сколько на биологии первичного опухолевого или метастатического очага: есть ли воспалительная инфильтрация? Имеются ли Т-клетки? Выражена ли экспрессия PD-L1? В зависимости от ответов на эти вопросы и будет назначаться лечение».

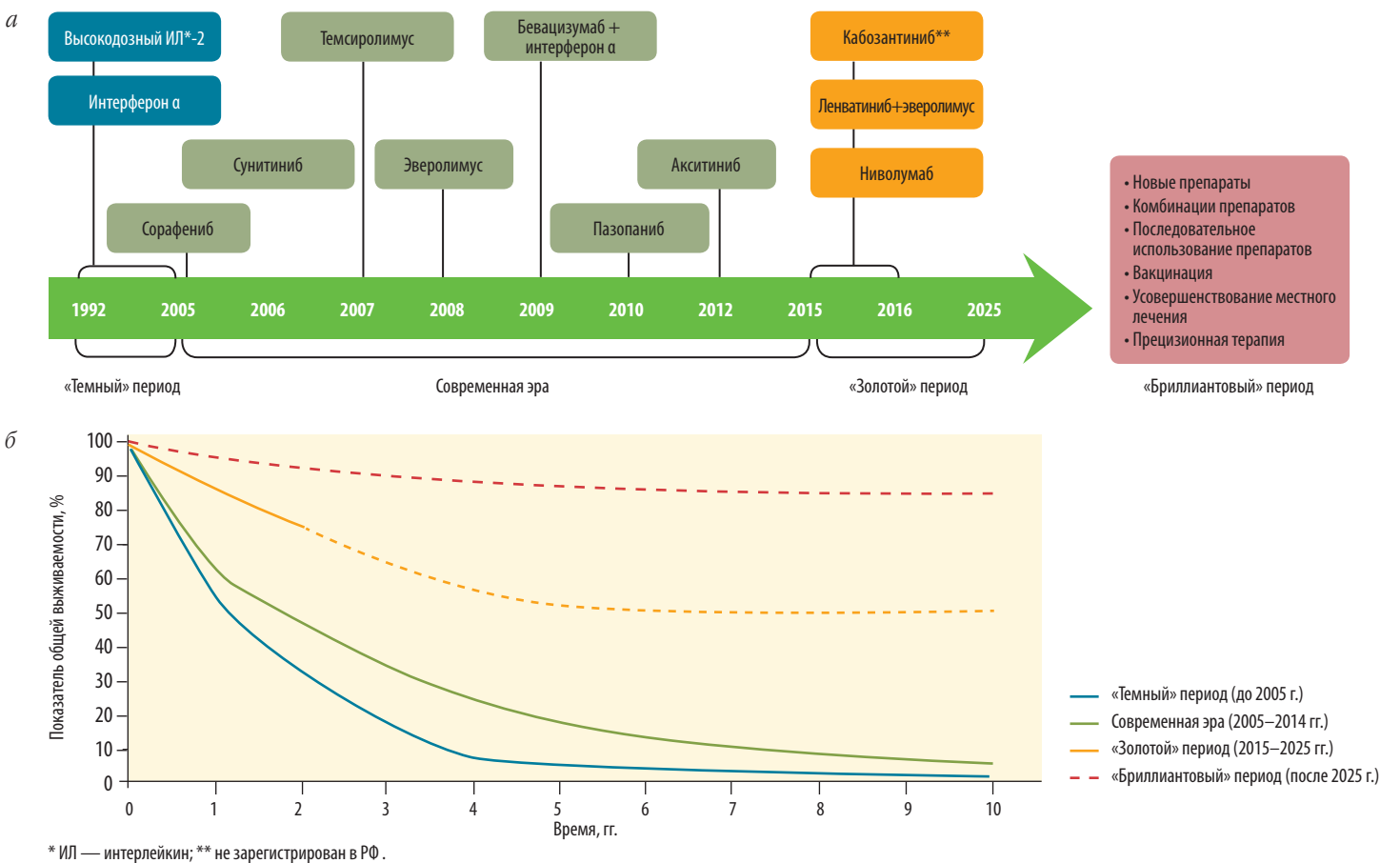


Рис. 2. Развитие терапевтических методов и прогноз для жизни пациентов при метастатическом светлоклеточном раке почки на протяжении 4 глобальных этапов.

Токсичность

Применение ингибиторов чекпойнтов связано с риском иммуно-опосредованных нежелательных явлений, таких как сыпь, диарея, колит, гипопизит, гепатотоксичность и гипотиреоз. Аутоиммунные реакции могут развиваться практически в любом органе и даже быть причиной летального исхода.

Как правило, токсичность на фоне иммунотерапии проявляется в период от нескольких недель до 3 месяцев от начала лечения. Но возможны и случаи проявления токсичности через год после окончания лечения, что отражено в литературе и отмечено в рекомендациях ESMO. Поэтому, если пациент проходил лечение онкоиммунологическими препаратами, то даже спустя годы любые аутоиммунные реакции, сыпь, диарея и другие жалобы должны рассматриваться с позиции вероятной отсроченной токсичности. Кроме того, при наличии сомнений в отношении этиологии осложнений возможно проведение биопсии. При этом, безусловно, патологу необходимо сообщить о конкретных причинах биопсии и анамнезе пациента [9].

Тяжелые НЯ чаще встречаются при применении ипилимумаба, чем при использовании ниволумаба или пембролизумаба [10]. По данным литературы, у 10–20% пациентов, получающих онкоиммунологические препараты, по-прежнему развивается тяжелая, потенциально опасная для жизни токсичность 3–4 степени [11, 12]. Но, как уже было сказано выше, в CheckMate 214 за счет снижения дозы ипилимумаба удалось сократить частоту и тяжесть проявления НЯ. Справедливо отметить, что потенциальные предикторы токсичности и НЯ при применении иммуноонкологических препаратов исследованы менее тщательно, чем предикто-

ры ответа. Можно отметить, что наличие исходной саркопении связано с возникновением тяжелой токсичности [13]. Также значение имеют семейная история аутоиммунных заболеваний, предшествующие вирусные инфекции (в т.ч. гепатит и ВИЧ) и сопутствующее использование лекарств с известными аутоиммунными токсическими явлениями [14]. И хотя приведенные выше данные получены в отношении пациентов, проходящих лечение по поводу меланомы, отмеченные факторы уже сейчас должны приниматься во внимание врачом, назначающим иммунотерапию при мПМКР.

В качестве предикторов токсичности ученые рассматривают диверсификацию пула Т-клеток [15, 16], увеличение количества эозинофилов [17] и повышение уровня циркулирующего IL-17 [18]. Однако в целом требуются более масштабные и стандартизованные исследования вероятных предикторов токсичности.

Обращаясь к собственному опыту, можно отметить, что токсичность, проявляемая при применении ниволумаба, довольно редко становится причиной отказа от лечения. Как правило, все НЯ достаточно хорошо управляемы путем применения кортикостероидов и при своевременной помощи не вызывают серьезных опасений. В большинстве случаев даже если лечение остановлено, его удастся возобновить через довольно короткий промежуток времени.

Также важно отметить, что в текущем году ESMO были опубликованы рекомендации по управлению токсичностью и нежелательными явлениями, связанными с применением иммуноонкологических препаратов [10]. Этот документ несколько шире раскрывает проблему НЯ и содержит не только рекомен-

дации по проведению стероидной терапии, но и позиции относительно применения диагностических методов и лабораторных исследований, которые позволяют принимать решение о продолжении/прекращении терапии.

Как отметил A. Stenzl, Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) также планирует издать аналогичные рекомендации, которые, по всей видимости, будут более конкретизированы в отношении препаратов, используемых именно в онкоурологии.

Вовремя остановиться

Когда остановить терапию и нужно ли останавливаться? Этот вопрос надо рассматривать с нескольких позиций. При применении ниволумаба были описаны необычные опухолевые реакции: увеличение объема или появление новых опухолевых очагов перед объективным ответом (так называемая псевдопрогрессия) и стабилизация перед регрессией. Также есть и смешанные ответы, проявляющиеся уменьшением имеющихся очагов поражения и появлением новых [19]. Поэтому при лечении онкоиммунологическими препаратами использование критериев оценки ответа опухоли RECIST1.1 оказывается недостаточным. Даже при появлении признаков прогрессии лечение может быть продолжено.

В сентябре текущего года опубликованы данные, ранее представленные на ASCO 2016. Среди 316 пациентов, которые, согласно критериям RECIST1.1, прогрессировали в исследовании Checkmate 025, 153 продолжали получать лечение на протяжении 4 и более недель, а 18 — продолжали лечение менее 4 недель. Остальные 145 пациентов прекрати-

ли лечение. Индекс Карновского составил $\geq 90\%$ у 73% пациентов, получавших лечение после прогрессирования, и 48% — у пациентов, которые лечение не получали. Качество жизни оказалось лучше в группе пациентов, получавших лечение. Среди 142 пациентов, для которых были проведены измерения опухоли до и после прогрессирования, у половины было отмечено уменьшение размеров опухоли. У 31 пациента был зафиксирован полный или частичный ответ, у 51 — стабилизация заболевания. При оценке показателей общей выживаемости у пациентов, продолживших терапию после прогрессирования и пациентов, терапия у которых была прекращена на момент регистрации прогрессирования, было показано, что общая выживаемость в первой группе практически вдвое превышает данный показатель во второй группе оценки (28,1 мес и 15,0 мес соответственно) [20].

По всей видимости, необходимо научиться определять пациентов, которые выиграют от продолжения терапии после прогрессирования по RECIST1.1, особенно в условиях, когда могут быть доступны другие варианты последующей терапии. В настоящее время активно рассматриваются и изучаются критерии ответа на иммунотерапию irRC (immune-related response criteria), и, как было отмечено на ESMO, в некоторых странах прекращено использование критериев RECIST1.1 для обоснования преимуществ применения иммунотерапевтических препаратов в сравнении с другими терапевтическими опциями при расчете стоимости терапии, обеспечиваемой государством.

Этот вопрос актуален в свете проблемы токсичности и вариантов дальнейшего лечения. В ходе ESMO C. Robert (Франция) отметила: «Похоже, мы лечим слишком



ОПДИВО® (ниволумаб)

Ожидая многого,
достигаешь большего

ОПДИВО — первый PD-1 ингибитор^{1,*}

- Зарегистрирован в России для терапии:^{1,**}
 - немелкоклеточного рака лёгкого
 - почечно-клеточного рака
 - меланомы
- Значительное увеличение выживаемости при трёх видах опухолей^{2-6,†}

Краткая информация о препарате ОПДИВО®***

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб — человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/в инфузии с введением каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 800 250-12-12 (бесплатный номер по РФ). E-mail: medinfo.russia@bms.com

* Зарегистрированный в мире.
** ОПДИВО® зарегистрирован для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых, метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии, распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии.
*** Полная информация представлена в Инструкции по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026 от 22.12.2016 г.).
† По сравнению со стандартной химиотерапией или эверолимусом.

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026 от 22.12.2016 г.).
2. Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35.
3. Borghaei H. et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39.
4. Motzer RJ. et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813.
5. Robert C. et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-30.
6. Weber JS. et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84.



ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru



1506RU1704381

На правах рекламы

долго». Такое заключение эксперт делает по результатам анализа Schadendorf et al. (J Clin Oncol 2017), показавшего, что у пациентов с меланомой, которым прекратили лечение из-за токсичности (CheckMate 067 и 069), общая выживаемость была выше, чем у продолжавших терапию. Также рассматриваются данные исследования Keynote 006, в котором пациенты с меланомой получали лечение пембролизумабом 2 года, и спустя еще 2 года среди 67 пациентов с полным ответом прогрессирование отмечалось лишь у нескольких пациентов.

Профессор В. Escudier также отметил, что в его практике есть пациенты с мПМКР и длительным полным ответом. Казалось бы, в ряде случаев целесообразно приостановить лечение. Однако оптимальная продолжительность терапии онкоиммунологическими препаратами неизвестна, поэтому и останавливаться страшно: а вдруг утратим контроль?

С. Robert подчеркивает, что уникальные данные (CheckMate 067 и 069 и Keynote 006) позволяют предположить возможность приостановки лечения и дальнейшего возобновления в случае прогрессирования. Безусловно, для более четкого представления потребуются рандомизированные КИ, которые, однако, сложно будет провести в связи с этическими вопросами. Но их необходимость не преувеличена. Во-первых, прекращение лечения, вероятно, поможет решить проблему токсичности. Во-вторых, при прогрессировании после некоторого перерыва иммунотера-

пию возможно продолжить. И эта стратегия так называемого rechallenge (повторного назначения препарата) может иметь большое клиническое и экономическое значение. Но на настоящий момент С. Robert высказывает предположение, что терапию возможно прекратить при подтвержденном полном ответе через 6 месяцев, а при сохранении частичного ответа или стабилизации заболевания — через 2 года. А в случае прекращения лечения по причине токсичности — не возобновлять его до начала прогрессии.

Поскольку ниволумаб ингибирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандом PD-L1, то предполагается, что для ответа на терапию требуется наличие PD-L1 на иммунных или опухолевых клетках. Именно поэтому экспрессия PD-L1 оценивалась как предсказательный маркер с начальных этапов разработки ингибиторов чекпойнтов.

Иммунотерапия в России

В настоящее время в России уже накоплен достаточно большой опыт применения онкоиммунологических препаратов, а именно ниволумаба, в лечении меланомы, НМРЛ и мПМКР. Первый реальный клинический опыт применения ниволумаба в терапии вышеперечисленных нозологий

был получен в рамках программ раннего доступа, когда лечение получали пациенты, для которых все остальные опции терапии были уже исчерпаны. Так, в программу раннего доступа ниволумаба были включены и 98 пациентов с мПМКР. Более того, в ведущих клиниках страны ниволумаб уже применяется в качестве препарата второй линии для лечения мПМКР.

Рекомендация о назначении иммуноонкологических препаратов в первой линии лечения мПМКР пока не утверждена, но, вероятно,

даже случаи полного излечения. В случае же тяжелого и быстрого течения болезни эффективность ниволумаба может быть скомпрометирована, так как эффект препарата развивается в течение 2–3 месяцев, и тяжелый пациент может не успеть дожить до момента, когда препарат начнет оказывать действие.

Сегодня ниволумаб остается единственным препаратом, одобренным для применения при мПМКР. И, так как он доступен в РФ, новые подходы к лечению должны рассматриваться врачами не как будущее, а как настоящее клинической практики ведения пациентов с мПМКР.

Количество пациентов, получивших ниволумаб при онкоурологической патологии, на сегодня приблизится к тысяче. В большинстве случаев пациенты получают ниволумаб, участвуя в протоколах КИ. Однако, несомненно, онкоиммунологические препараты станут более доступными, и мы ощутим наступление бриллиантовой эпохи.

А пока российским специалистам предстоит подготовиться к широкому применению онкоиммунологических препаратов. РООУ уже планирует проведение серии образовательных мероприятий, в рамках которых будут рассматриваться вопросы управления нежелательными явлениями на фоне терапии, критерии оценки ответа и варианты лечения после прогрессии. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Исследования

Мирабегрон для сердца не опасен



Хотя селективный агонист β3-адренорецепторов мирабегрон, применяющийся при гиперактивном мочевом пузыре (ГМП), может иметь потенциальное воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС), в рекомендованных терапевтических дозировках он опасений не вызывает. Однако пациентам старше 80 лет потребуются дополнительное внимание специалистов. Такое мнение публикует Nature Pharmacology при обсуждении данных последнего исследования *in vitro* на препаратах человеческого сердца.

Имеются ли β3-адренорецепторы в сердце — вопрос все еще спорный. По всей видимости, в сердечной мышце этих рецепторов все-таки нет, или их количество незначительно, по крайней мере, в предсердии. Такой вывод делают Weilan Mo et al. в статье, опубликованной в июле текущего года в British Journal of Pharmacology [1]. И хотя эти данные имеют большее значение для фундаментальной науки, клиницистам не стоит их игнорировать, уверен проф. Karl-Erik Andersson из Института клинической медицины больницы Орхусского университета, Дания [2].

Игнорировать нельзя!

Достоверно известно, что в сердце человека имеются β1- и β2-адренорецепторы. Агонист

β3-адренорецепторов мирабегрон влияет в основном на гладкую мускулатуру МП, где и сконцентрированы, главным образом, β3-адренорецепторы. Но некоторое влияние он оказывает и на сердце, что задокументировано в литературе, а также подробно описано в инструкции.

Mo et al. (2017) исследовали влияние мирабегрона на изолированном тканевом материале, полученном от пациентов, перенесших операции на сердце. Эффекты мирабегрона изучались в отсутствие или при использовании специфических антагонистов β-адренорецепторов. Ученые также исследовали, обладает ли мирабегрон скрытой симпатомиметической активностью. Оказалось, что мирабегрон опосредованно увеличивает силу и частоту сокращений предсердий путем активации β1-адренорецепторов, а не прямым воздействием на β3-адренорецепторы, как можно было бы предположить. Наблюдался дозозависимый эффект, что повышает актуальность вопроса о безопасности применения мирабегрона у пожилых пациентов с высокими коронарными рисками (особенно в сочетании с почечной недостаточностью).

Исследователи предполагают, что влияние мирабегрона на сердце связано с высвобождением норадреналина и, соответственно, может быть нивелировано, для чего необходимо более глубокое понимание механизма действия препарата. Данное исследование было ограничено в связи с тем, что авторы не производили прямого измерения высвобождения норадреналина из симпатических ганглиев.

Как отмечают Mo et al., интерес к β3-адренорецепторам связан с появлением уникальной мишени для лечения ГМП и разработкой новых селективных β3-агонистов — вибегро-

на (vibegron), ритобегрона (ritobegron) и солабегрона (solabegron).

Безопасный агонист

Данные исследований *in vitro* не всегда находят отражение в условиях реальной клинической практики, что наглядно показывает пример с мирабегроном.

В КИ III фазы мирабегрона отмечались такие изменения, как небольшое дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и небольшое увеличение интервала QTc на электрокардиограммах.

Также отмечалось снижение систолического артериального давления при неизменном диастолическом, что не может быть объяснено исключительно изменением сердечного ритма и, вероятно, должно быть связано с вазодилаторным эффектом активации β3-адренорецепторов. Однако клиническая значимость данных эффектов не доказана.

Стоит отметить, что кардиогенные эффекты мирабегрона действительно минимальны. Так, увеличение ЧСС, связанное с применением 50 мг мирабегрона, составляет примерно 1 удар в минуту [3]. При этом ряд наблюдательных исследований, в которых наличие сердечно-сосудистой патологии не было критерием исключения, также не подтверждают увеличения риска нежелательных явлений (НЯ) со стороны ССС при применении мирабегрона.

Так, в обсервационном исследовании Balachandran A.A. et al. (2015) с участием 279 пациентов с ГМП, получавших мирабегрон, показано, что увеличение ЧСС наблюдается у 2,9% пациентов [4], что сопоставимо с данными систематического обзора КИ,

согласно которому этот показатель составляет 3,8% [3].

В исследовании Скандинавской группы Kallner H.K. et al. (2016) с участием 221 пациента не было выявлено достоверной взаимосвязи между возникновением НЯ со стороны ССС при приеме мирабегрона и наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [5].

Что касается изменения электрической активности сердца, то и эти данные не устрашающие. Так, в исследовании I-й фазы на здоровых добровольцах ($n = 362$) удлинение интервала QTc было незначительным даже при получении препарата в дозе, в несколько раз превышающей терапевтическую. Причем эти изменения были отмечены только в группе женщин, но не мужчин [6]. А в исследовании на собаках показано, что ингибирование натриевых и калиевых каналов происходит при концентрации препарата в плазме, в 200–700 раз превышающей терапевтическую [7].

По мнению экспертов, применение мирабегрона в рекомендованных инструкцией дозах значительного влияния на электрическую активность сердца и ЧСС не оказывает. Поэтому опасения относительно кардиобезопасности мирабегрона нельзя признать «ежедневной головной болью» урологов. Проф. Karl-Erik Andersson в своей статье делает следующее заключение: «Клиническая безопасность мирабегрона в отношении ССС при использовании в рекомендованных дозировках не вызывает беспокойства. Однако кардиоваскулярные эффекты мирабегрона не стоит игнорировать у пациентов старше 80 лет и/или с серьезными рисками сердечно-сосудистых заболеваний». [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Классификация как фундамент развития

В классификации Всемирной организации здравоохранения за 2016 год появились новые варианты почечно-клеточного рака (ПКР), о чем уже было рассказано на страницах «Урологии сегодня». Как новшества повлияли на клиническую практику и каковы перспективы изменения системной лекарственной терапии — журналист нашей газеты беседовал с экспертом в области патологии урогенитального тракта.



Нина Андреевна Горбань

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

— **Решена ли проблема градации ПКР по степени злокачественности в новой классификации ВОЗ/ISUP? В чем были недостатки определения степени дифференцировки опухоли по Фурман?**

— В классификации ВОЗ 2016 г. предложена четырехступенчатая система градации почечно-клеточного рака. Следует сразу сказать, что она рекомендована только для светлоклеточного и папиллярного вариантов. Для других вариантов она не валидизирована и ее прогностическая ценность неизвестна, а для хромофобного рака, например, она не имеет прогностического значения.

В свое время Сюзан Фурман (Susan A. Fuhrman) предложила градирировать почечно-клеточный рак на основании размера ядер и наличия ядрышек, дала количественные критерии размера для категорий. Однако для рутинной практики этот метод совершенно непригоден. Сложно себе представить, как морфолог может измерить размер ядра в мкм, глядя в обычный микроскоп! Как тут морфологу не вспомнить классический пример градации по Ф.М. Достоевскому: «При одном предположении подобного случая вы бы должны были... испустить ручьи... что я говорю! Реки, озера, океаны слез!..».

Новая схема имеет в основе сходный принцип — наличие и размер ядрышка. Однако определения категорий сведены для очень удобного и простого использования — видим ли мы ядрышки, а если видим, то на каком увеличении. Это уже удобный и воспроизводимый метод, не вызывающий желания испускать слезы.

— **В классификации ВОЗ/ISUP 2016 г. появились новые типы ПКР со специфическими генетическими перестройками (мутацией гена FH, транслокацией генов MITF). Известны ли факторы риска, при наличии которых рекомендовано проводить молекулярно-генетический анализ? Обязательно ли требование, сформулированное на конференции в Ванкувере (2012 г.)?**

— На конференции в Ванкувере (2012 г.) определено требование, согласно которому все почечно-клеточные опухоли у молодых пациентов и при наличии особенностей гистологического строения у больных любого возраста должны быть протестированы на наличие специфической транслокации TFE-3 и TFE-B. Я считаю это требование обязательным. Подтвердить опухоль можно с помощью иммуногистохимического или молекулярно-генетического исследования.

Заподозрить почечно-клеточный рак, связанный с мутацией гена-супрессора FH можно, исходя из семейного анамнеза и клинической

картины: множественный лейомиоматоз кожи, у женщин — ранние лейомиомы матки. Эти опухоли обязательно надо выделять, так как они являются агрессивными, склонными к ранней диссеминации и наличию метастазов даже при маленькой опухоли в почке. При ИГХ-исследовании характерны потеря экспрессии гена FH и сверхэкспрессия модифицированного цистеина — S-2-сукциноцистеина.

Мы должны стремиться верифицировать опухоль в каждом случае, особенно если она носит наследственный характер, выявляется в молодом возрасте. Или опухоль имеет строение, которое не позволяет отнести ее в какую-либо определенную категорию, и формально мы должны признать ее неклассифицируемой. Генетический анализ может расставить точки над i.

Новая схема имеет в основе сходный принцип — наличие и размер ядрышка. Однако определения категорий сведены для очень удобного и простого использования — видим ли мы ядрышки, а если видим, то на каком увеличении. Это уже удобный и воспроизводимый метод, не вызывающий желания испускать слезы.

— **Достаточно ли стандартного патоморфологического исследования при биопсии неясных опухолевых очагов у пациента, перенесшего опухолевое заболевание почек в детском возрасте?**

— Я не работаю с опухолями у детей. И не сталкивалась с такими ситуациями. Теоретически в таком случае я запросила бы гистологические препараты первичной опухоли почки, которая была в детстве, и сравнила бы ее с опухолью, выявленной в настоящее время. Это обычная практика. Ведь первично множественные опухоли никто не отменял. При необходимости (опухоли имеют разное гистологическое строение) проводила бы дальнейшее иммуногистохимическое исследование с набором антител в зависимости от ситуации.

— **Мультифокальная кистозная опухоль почки низкого злокачественного потенциала имеет гистологическое строение и генетический профиль, идентичные со светлоклеточным ПКР. На основании каких критериев возможен дифференциальный диагноз этих двух заболеваний?**

— Согласно классификации ВОЗ 2016 г., мультифокальная кистозная опухоль — это опухоль, состоящая из кист, перегородки которых содержат отдельные клетки или группы светлых клеток без экспансивного роста. Морфологически опухоли соответствуют светлоклеточному ПКР низкой степени злокачественности, но не дают метастазов и рецидивов. Эту опухоль можно заподозрить или исключить уже при макроскопическом исследовании. Это обычно солитарное поражение, которое состоит исключительно из кист разного размера, разделенных тонкими перегородками и заполненных светлым серозным или желатинозным содержимым, иногда с геморрагическим детритом. Солидные опухоли несовместимы с этим диагнозом.

Микроскопически мы видим кисты, выстланные одним слоем опухолевых клеток с обильной светлой цитоплазмой и мелкими округлыми ядрами без ядрышек (G1-2 по WHO/ISUP). Некрозы, сосудистая инвазия и саркоматоидная дифференцировка исключают этот диагноз.

Существует опасность принять регрессирующий светлоклеточный ПКР с кистозной дегенерацией за эту опухоль. Однако ядерная градация G3, поля экстенсивной гиалинизации и скопления гемосидерина, участки солидного скопления опухолевых клеток позволяют исключить мультифокальную кистозную опухоль и верифицировать светлоклеточный рак.

— **Существуют ли микроскопические отличия папиллярной аденомы и папиллярного ПКР?**

— Критерием различия папиллярного рака и папиллярной аденомы служит только размер образования. В классификации ВОЗ 2004 г. границей между ними был размер 5 мм, в классификации 2016 г. — 1,5 см. Идентичны не только морфологическое строение, но и хромосомные изменения, включая трисомию 7 и 17 с потерей Y-хромосомы. Разделение папиллярных образований на аденому и карциному основано на клинических данных. Дело в том, что метастазы при опухолях менее 2 см практически не встречаются, что позволяет классифицировать поражения менее 1,5 см как аденому.

— **Во всех ли случаях неклассифицированный почечно-клеточный рак имеет плохой прогноз?**

— Неклассифицированный почечно-клеточный рак представляет собой гетерогенную группу опухолей, гистологическое строение которых не соответствует ни одной четко определенной категории. Причем опухоль может быть как высокой степени злокачественности, так и низкой.

Наличие этой группы является признанием, что мы далеко не все знаем о почечно-клеточном раке, даже если он низкой степени злокачественности. Подавляющее большинство опухолей из этой группы являются высокозлокачественными, с потерей дифференцировки, в связи с чем их и невозможно отнести в какую-либо известную категорию. У пациентов с такими опухолями плохой прогноз.

Значительно реже в эту группу попадает опухоль низкой степени злокачественности, при которой по формальным гистологическим признакам подразумевается благоприятный прогноз. Однако если мы определили опухоль в категорию неклассифицированных, то признали, что не знаем ее биологических и прогностических характеристик.

— **Доказано ли прогностическое и предикторное значение экспрессии маркеров у больных ПКР? В одном из ваших исследований вы изучали экспрессию CA-9 в светлоклеточном ПКР.**

— В настоящее время нет общепризнанных прогностических и предиктивных маркеров для почечно-клеточного рака. Однако в мире идет активная работа по их поиску.

Что касается CA-9, то это трансмембранный гликопротеин, относящийся к карбоангидразной группе ферментов, он отвечает за поддержание pH клетки, регулируя выделения протонов. Клетки светлоклеточного рака почки активно экспрессируют CA-9. Отсутствие экспрессии CA-9 может свидетельствовать о тяжелых нарушениях клеточного баланса. По нашим данным, наличие мутантного протеина p53 и отсутствие экспрессии bcl-2 ведут за собой потерю экспрессии CA-9. Мутация гена TP53 является крайне неблагоприятным прогностическим признаком для опухоли любой локализации и любого гистогенеза. Возможно, такое сопряжение p53 и CA-9 неслучайно. Потеря экспрессии CA-9 характерна для низкодифференцированных опухолей с плохим прогнозом. Светлоклеточный рак почки часто имеет гетерогенное строение, в разных участках опухоли может иметь разную дифференцировку, разную ядерную градацию. По нашим данным, потеря экспрессии CA-9 может наблюдаться в участках с высокой ядерной градацией, всегда в саркоматоидном компоненте, хотя более высокодифференцированные участки этой же опухоли сохраняют экспрессию гена этого гликопротеина. Тем не менее, это является признаком неблагоприятного прогноза, обусловленным высоким риском метастазирования и низкой канцер-специфической и безрецидивной выживаемостью больных. Конечно, необходимо дальнейшее исследование прогностического значения CA-9. В настоящее время пока нет четких критериев оценки этого маркера, впрочем, как и всех остальных маркеров для почечно-клеточного рака. Считаю, что CA-9 является перспективным маркером, который может занять значимое место среди прогностических признаков.

— **Как новые варианты, выделенные ВОЗ, повлияли и еще повлияют на клиническую практику?**

— Этот вопрос в большей степени должен быть адресован клиницистам. Со своей точки зрения я могу сказать, что, не войдя в воду, не узнаешь, теплая она или холодная. Если мы не будем диагностировать и исследовать варианты почечно-клеточного рака, то никогда и не узнаем, как следует менять клиническую тактику и каковы перспективы при том или ином варианте рака. Наши знания накапливаются, расширяются, переходят на новый уровень, и только потом появляется их практическое применение. А иначе мы бы до сих пор имели бы только один диагноз гипернефroidного рака, а вся морфология сводилась бы к ответу на вопросы: опухоль или не опухоль, рак или саркома?

Когда Вильгельм Кónрад Рёнтген открыл икс-излучение, он вряд ли представлял себе, что медицина не сможет обойтись без рентгеновского исследования, и ведь это только одно из применений его открытия. **УС**

Больше, чем просто АДТ

Андрогенная депривация в комбинации с химиотерапией (ХТ) стала стандартом лечения. Как ожидают эксперты, у пациентов с гормонально-чувствительным метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) вместе с андроген-депривационной терапией (АДТ) будет применяться и абиратерона ацетат. Оставаясь основой лечения, андрогенная депривация изменяется в ответ на появление нового взгляда на болезнь, более скрупулезного патологического и генетического анализа, доступности точной визуализации. О том, как меняется основной метод лекарственного лечения мРПЖ в зависимости от новых знаний — в беседе с проф. Б. Томбалем и А.К. Носовым.



Берtrand Томбаль / Bertrand Tombal
Доктор медицины, проф., руководитель университетской клиники Сен-Люк, Брюссель, Бельгия



Александр Константинович Носов
К.м.н., зав. отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Не так давно любой пациент с мРПЖ имел только один возможный вариант 1-й линии терапии — это медикаментозная/хирургическая кастрация (или максимальная андрогенная блокада). Лечение никак не зависело от степени распространенности заболевания, а прогнозируемая продолжительность жизни для большинства таких пациентов не превышала 2–3 года.

— У нас не было возможности выбирать, и мы лечили так, как мы лечили... — говорит проф. Б. Томбаль в интервью УС. — Благодаря развитию диагностических методик возможно более точное установление стадии заболевания, а появление новых лекарственных препаратов изменяет устоявшиеся схемы лечения.

Депривации недостаточно

Выбор тактики лечения зависит от нашего представления о пациенте, которое формируется по данным диагностического обследования. И именно совершенствование диагностики меняет повседневную практику.

— Используя современные технологии, например позитронно-эмиссионную томографию простатического специфического мембранного антигена (ПЭТ-ПСМА), вы увеличиваете вероятность выявления метастатических поражений. И если у кандидата на радикальную простатэктомию (РПЭ) диагностирована олигометастатическая болезнь, то вам придется выбирать, отдавая себе отчет в том, что только андрогенной депривации может быть недостаточно, — объясняет проф. Б. Томбаль.

В этом контексте поднимается вопрос о роли локальной терапии, при этом четкое определение олигометастатической болезни отсутствует.

— Мужчины с только что установленным диагнозом мРПЖ при наличии менее

3 метастатических очагов отличаются по прогнозу заболевания от пациентов с множественным метастатическим поражением, которых чаще всего видели онкологи 10 и более лет назад, — отмечает А.К. Носов.

— Те, кто ранее получал только андрогенную депривацию, сейчас должны получать ее совместно с ХТ. Что же касается мужчин с так называемым олигометастатическим заболеванием, то эти пациенты более или менее близки к подгруппе низкого риска из исследования CHAARTED — у них не было преимуществ от добавления доцетаксела, — продолжает проф. Б. Томбаль. — По сути, мы стали видеть мужчин, у которых заболевание — больше чем просто местно-распространенный РПЖ, но при этом процесс не имеет выраженной диссеминации, и его прогноз ближе к местно-распространенному, чем к метастатическому заболеванию. Для таких пациентов гормональной терапии недостаточно, а добавление ХТ — уже избыточно.

По мнению эксперта, в таких случаях сохраняется интерес к локальному лечению первичного очага и единичных отдаленных метастазов.

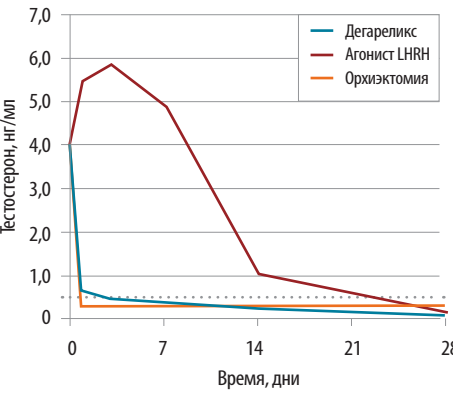


Рис. 1. Средний уровень тестостерона в течение первых 28 дней лечения дегаареликсом, лейпротридом или после орхиэктомии у мужчин с РПЖ.

Источник: Timothy N. Clinton, Solomon L. Woldu & Ganesh V. Raj (2017): Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: 10.1080/14656566.2017.1328056.

Для некоторых пациентов добавление к АДТ ХТ может быть оправданным, но невозможным из-за токсичности. Согласно данным исследования LATITUDE [1], представленным в текущем году на конгрессе Американской ассоциации клинических онкологов (ASCO) в качестве горячей новости, — в таком случае возможно применение абиратерона ацетат совместно с АДТ. Преимущества, полученные при добавлении к АДТ абиратерона, сравнимы с теми, что зафиксированы в CHAARTED: прогрессирование рака в среднем отсрочено на 18 мес, риск смерти снижается на 38%.

Табл. Сравнительная характеристика агонистов LHRH и дегаареликса.

Дегаареликс	Агонисты LHRH
Быстрая супрессия тестостерона (~ 3 дня)	Пролонгированная супрессия тестостерона (10–20 дней)
Начальный выброс тестостерона отсутствует	Есть начальный выброс тестостерона
Нет микроколебаний уровня тестостерона	Микроколебания уровня тестостерона при каждой инъекции
Полная супрессия FSH	Частичная супрессия FSH
Ежемесячная инъекция	Инъекция раз в 3–6 мес

Источник: Timothy N. Clinton, Solomon L. Woldu & Ganesh V. Raj (2017): Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: 10.1080/14656566.2017.1328056.

И хотя прямого сравнения добавления доцетаксела и абиратерона к АДТ не было, все же эти варианты лечения выглядят схожими. А ведущий исследователь CHAARTED C. Sweeney говорит, что данные LATITUDE как раз о тех пациентах, для которых просто депривации недостаточно, а добавление ХТ если и не избыточно, но невозможно [2].

— Уже сегодня в самом начале лечения пациентов с мРПЖ андрогенная депривация должна использоваться в сочетании с другими терапевтическими опциями, — считает А.К. Носов. — Это позволит увеличить ее эффективность и отсрочить прогрессирование болезни.

Патология и депривация

В 2016 г. появились обновления классификации РПЖ — это важно и, как отмечает эксперт, своевременное событие для урологов.

— Ранее все тонкости, касающиеся патоморфологического описания ПЖ, были практически не важны урологу, у нас не было вариантов выбора лечения, — отмечает проф. Б. Томбаль.

Сейчас онкоурологи при локализованном РПЖ говорят об активном наблюдении, фокальной терапии, локальном лечении, именно поэтому гистологическое заключение должно быть максимально точным и информативным, а клиницисты обязаны знать и понимать патологию этой болезни.

— Так, если патолог описывает наличие в биоптате криброзных структур, то оценка по шкале Глисона возрастает с 6 до 8, соответственно опухоль будет отнесена не ко 2-й, а к 4-й группе по новой классификации, — обращает внимание А.К. Носов. — Соответственно у такого пациента тактика наблюдения невозможна, его болезнь требует локального лечения.

В свете актуальных тенденций и обновленной классификации Глисона вопрос об определении третичного паттерна не выглядит значимым, считает проф. Б. Томбаль.

— Ведь он касается пациентов с оценкой по шкале Глисона 6, которых лично мы вовсе не оперируем, — продолжает проф. Б. Томбаль, отвечая на вопрос УС о третичном паттерне. — Мы все реже проводим РПЭ и мужчинам с оценкой по шкале Глисона 7, в основном наши оперируемые пациенты с суммой баллов 8–10.

По мнению эксперта, сам по себе вопрос о роли третичного паттерна обнажает истину о том, что врач продолжает оперировать пациентов, которым не показано хирургическое лечение.

— При локализованном РПЖ высокого риска после РПЭ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) превышает 93%, таковы данные анализа 7000 пациентов, — объясняет проф. Б. Томбаль. — Поэтому, говоря откровенно, у меня много сомнений по поводу того, что оценка третичного паттерна может быть уместна в современной практике. Думаю, что битва за достижение 100% по показателю ОВ бесполезна и не столь значима, как улучшение качества жизни и обеспечение лечения без тяжелых нежелательных явлений.

Сейчас большее значение имеет генетическое исследование, что отражено в темах дискуссий на конгрессах профессиональных ассоциаций. Во многих странах генетическое тестирование входит в ежедневную практику.

— Для мужчин с оценкой по шкале Глисона 8–9 мы проводим анализ на наличие мутаций PTEN, AR, BRCA и других; также генетическое исследование проводится мужчинам с семейной историей онкологических заболеваний и обязательно перед лечением абиратероном или энзалутамидом, — рассказывает эксперт о своей практике.

Данные о генетических изменениях действительно влияют на выбор терапии.

— Например, у пациентов с BRCA-мутациями мы назначим не просто ХТ, а доцетаксел в комбинации с карбоплатином, что исключительно дешево и эффективно, — замечает проф. Б. Томбаль.



Рис. 2. Лечебные стратегии с учетом данных исследований, посвященных антиандрогенной терапии рецидивирующего или/и метастатического РПЖ.
* — кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) без метастазов;
** — в соответствии с рекомендациями CUA-CUOG по терапии КРРПЖ (рекомендации канадской урологической ассоциации, Saad F. et al. *Can Urol Assoc J*, 2015;9:90–6).

Источник: Klotz L, Breau RH, Collins LL, et al. Maximal testosterone suppression in the management of recurrent and metastatic prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 2017;11(1-2):16-23. doi:10.5489/cuaj.4303.

В перспективе повлиять на лечение пациентов с мРПЖ может разделение карцином ПЖ на подгруппы в зависимости от происхождения опухоли из люминального или базального слоя клеток. Данная тема активно обсуждалась на конгрессе ASCO-GU [3], а в мае текущего года Shuang G. Zhao et al. опубликовали крупное исследование о роли определения молекулярного подтипа РПЖ для предсказания ответа на АДТ [4]. Они проанализировали почти 3800 гистологических препаратов, разделив их на протоковый РПЖ (протоковое происхождение опухоли) типов А и В и базальный РПЖ (базальное происхождение опухоли).

Средний срок наблюдения пациентов составил 10 лет. В исследовании проведен анализ характера метастазирования, частоты биохимического рецидива, ОВ и канцер-специфической выживаемости больных. Оказалось, что наибольшее преимущество от назначения АДТ имеют пациенты с протоковой карциномой типа В: при 10-летнем наблюдении появление отдаленных метастазов без АДТ — 55%, с АДТ — у 33% пациентов. В группе пациентов без протоковой карциномы типа В (протоковая карцинома типа В и базальная карцинома) отдаленные метастазы появились без АДТ в 21% случаев, с АДТ — в 37%.

Таким образом, молекулярное типирование аденокарциномы ПЖ продемонстрировало расхождение клинической эффективности назначения АДТ в послеоперационном

периоде у пациентов с наличием протоковой карциномы типа В и без нее. Полученные результаты помогут персонализировать назначение АДТ и прогнозировать эффект проводимой терапии в будущем, считают авторы исследования.

— При мРПЖ, по всей видимости, при определении люминального подтипа могут потребоваться дополнительное генетическое тестирование и добавление к АДТ ХТ, — считает проф. Б. Томбаль.

Активное наблюдение

Специалисты начинают чаще применять тактику активного наблюдения, и немалую роль в этом сыграли данные исследования ProtecT, в котором 10-летняя раково-специфическая выживаемость вне зависимости от лечения/наблюдения составила 98,8% для пациентов с самым низким риском прогрессирования. Показатель 10-летней ОВ составил около 90% для всех групп.

И хотя в группе наблюдения более чем в 2 раза чаще регистрировалось прогрессирование заболевания, включая появление метастазов, значимых различий в продолжительности жизни пациентов, проходивших лечение или наблюдение, не получено. Как заметили СМИ, лечиться столь же эффективно, как и не лечиться, то есть просто наблюдаться [5].

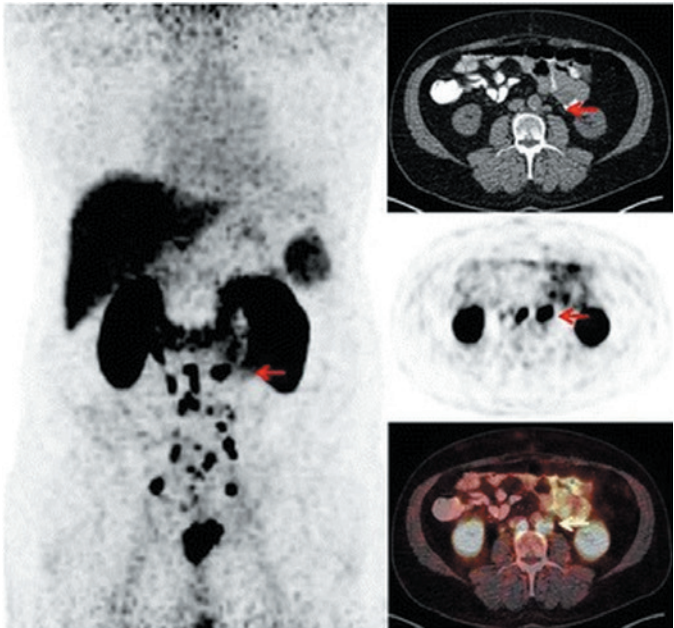


Рис. 3. Пациент, 62 года, с сохраняющимся уровнем ПСА 0,7 нг/мл после РПЭ. Исходный уровень ПСА составлял 9,24 нг/мл, диагноз: низкодифференцированный (G3) РПЖ pT3aN1. При ⁶⁸Ga-ПСМА ПЭТ/КТ обнаружены многочисленные мелкие метастазы в тазовых и ретроперитонеальных ЛУ (отмечены стрелками). Принято решение изменить лечебную тактику на антиандрогенную терапию.

Источник: Bluemel C, Linke F, Herrmann K, et al. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMMI Research*. 2016;6:78. doi:10.1186/s13550-016-0233-4.

— Я бы охарактеризовал исследование ProtecT как «протокол активного наблюдения низкой интенсивности», — говорит проф. Б. Томбаль. — Я уверен, что при более внимательном активном наблюдении, то есть при более частом исследовании ПСА, проведении МРТ и применении дополнительных методов диагностики, удалось бы выделить группу пациентов с наивысшим риском прогрессирования заболевания.

По мнению эксперта, протоколы ProtecT и PROMIS должны как раз заставить урологов задуматься о том, насколько активным должно быть активное наблюдение и как выделить пациентов с высоким риском прогрессирования на ранних фазах наблюдения.

— В Бельгии мы обязаны информировать о результатах исследования ProtecT, — рассказывает проф. Б. Томбаль. — И если вы вдруг проводите РПЭ пациенту с оценкой по шкале Глисона 6 и обнаруживаете у него 35% Глисона 7, то это должно в первую очередь натолкнуть вас на мысль о недостатках проводимой диагностики. В конце концов проведите фьюжн-биопсию и получайте точные результаты, что и станет залогом увеличения безопасности наблюдения и эффективности лечения.

АДТ и лучевая терапия

В текущем году Lawton C.A.F. et al. представили данные рандомизированного исследования 3-й фазы RTOG 9202, призванного определить оптимальную длительность АДТ при проведении дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [6]. В исследовании проанализированы данные по 1520 пациентам, получившим ДЛТ на фоне АДТ длительностью 4 или 28 мес по поводу местно-распространенного

неметастатического РПЖ в период с 1992 по 1995 гг.

Наблюдение в течение 19,6 лет продемонстрировало преимущество длительной АДТ. Отмечены снижение местного распространения на 46%, вероятности появления отдаленных метастазов на 36%, увеличение канцер-специфической выживаемости на 30%, ОВ на 12%.

— Каждый раз, когда поднимается вопрос о ЛТ, все данные говорят в пользу необходимости проведения совместно с ЛТ андрогенной депривации, — рассказывает проф. Б. Томбаль. — По этому вопросу проведено десятки исследований.

Однако в научном сообществе все-таки поднимаются вопросы о продолжительности терапии и о том, что, вероятно, есть группа пациентов, которым возможно проведение ЛТ без АДТ, и также о том, что ЛТ может даже отсрочить назначение АДТ.

В текущем году этому вопросу была посвящена статья Holliday E.B. et al.: ученые сравнивали эффективность АДТ и сальважной ЛТ при биохимическом рецидиве после РПЭ [7]. В исследовании проанализированы данные по 332 пациентам, проходившим лечение с 1987 по 2010 гг. Оказалось, что у пациентов с хорошим прогнозом статистически достоверной разницы в 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) после ЛТ (78,0%) и ЛТ в комбинации с АДТ (81,2%) нет. У пациентов с промежуточным риском прогрессирования комбинированная терапия достоверно увеличивает 5-летнюю БРВ (69,8%) по сравнению с ЛТ (48%). И у группы пациентов плохого прогноза 5-летняя БРВ будет выше при комбинированной терапии (70,3%) по сравнению с ЛТ без АДТ (23,4%).



ФИРМАГОН®

единственный антагонист ГнРГ для гормональной терапии распространенного РПЖ, который достоверно обеспечивает по сравнению с агонистами ГнРГ:

- Кастрационный уровень тестостерона у 96% пациентов к 3 дню лечения
- Лучший контроль тестостерона и ПСА
- На 53% выше общая выживаемость¹
- На 56% меньше риск развития сердечно-сосудистых осложнений²
- На 58% меньше риск формирования переломов³
- На 39% меньше риск развития инфравезикальной обструкции и нарушений мочеиспускания⁴
- На 33% меньше выраженность болевого синдрома⁵
- На 42% меньше риск развития инфекций мочевыводящих путей



ООО «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ»:
115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: +7 495 287-03-43,
факс: +7 495 287-03-42
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru

— В текущем году достигнут консенсус о том, что при ЛТ должна проводиться АДТ, — говорит проф. Б. Томбаль. — На самом деле, если пациенту не нужна АДТ, то, вероятнее всего, нет необходимости проводить и ЛТ. В этом вопросе я хочу обратить внимание на то, что не надо ждать значительного повышения ПСА: если уровень маркера превысит 0,5 нг/мл, то спасать уже будет поздно. По сути, терапия должна быть не спасительной, а адъювантной – ранней или несколько отсроченной.

АДТ, тестостерон и ССЗ

В 70-х гг. был установлен уровень кастрационного тестостерона как <1,7 нмоль/л. Однако современные лабораторные методы позволяют выявлять снижение уровня тестостерона ≤0,7 нмоль/л, после хирургической и медикаментозной кастрации.

Максимальная супрессия тестостерона противоречива и остается объектом обсуждения. В текущем году Laurence Klotz et al. опубликовали анализ 6 ретроспективных и 5 проспективных исследований, касающихся кастрационного уровня тестостерона и клинических результатов лечения [8].

Ученые обратили внимание на такие показатели, как время достижения кастрационной резистентности и ОВ у пациентов с уровнем тестостерона ≤0,7; 0,7–1,7 и >1,7 нмоль/л. Оказалось, что все же максимальная супрессия дает преимущества: кастрационная резистентность наступила через 10,0; 7,21 и 3,62 года соответственно.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,3 и 11,0 мес в группах с уровнем тестостерона менее и более 0,7 нмоль/л соответственно. Медиана ОВ также оказалась более высокой в группе с максимальной супрессией тестостерона:

68,3 против 28,3 мес соответственно. И, вероятно, переход от агониста к антагонисту лютеинизирующего гормона рилизинг гормона (ЛПРГ) может быть подходящим вариантом лечения для пациентов с уровнями тестостерона ≥0,7 нмоль/л. Такое мнение высказывают Laurence Klotz et al., ссылаясь на небольшое проспективное наблюдение, в котором у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ при переходе на терапию дегареликсом снизился уровень ПСА и тестостерона [9]. В этом наблюдении описано всего 8 пациентов, у одного был зафиксирован полный ответ: после перехода на дегареликс уровень ПСА в течение года сохранялся около 0,02 нг/мл. В 5 из 8 (62,5%) случаев уровень тестостерона в сыворотке снизился до <0,7 нмоль/л.

Однако считается, что именно из-за снижения уровня тестостерона увеличивается и риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10]. По крайней мере, тестостерон рассматривается как эндогенный кардиопротектор: гормон влияет на сосудистую реактивность, иммунную систему, упругость артериальной стенки и эндотелия. Он также обладает антиаритмическими эффектами, ингибирует атеросклеротические процессы и благоприятно влияет на метаболизм липидов и глюкозы [11, 12].

Надо отметить, что появление дегареликса — единственного на настоящий момент антагониста ЛПРГ, предназначенного для применения при мРПЖ, — сопровождалось информационной поддержкой о меньшей кардиотоксичности, что показано в исследовании, сравнивающем различные препараты для АДТ [13].

С точки зрения патогенеза сердечно-сосудистых осложнений и роли тестостерона, отмеченной выше, эта информация в научном сообществе вызвала некоторые сомнения. Однако уже достоверно показано,

что один из механизмов, снижающих риски ССЗ, — это стабилизация атеросклеротических бляшек [14].

В текущем году появилось новое исследование, показавшее, что дегареликс действительно не обладает кардиотоксичным эффектом [15]. Håkan Olsson et al. провели клинические исследования с участием 80 здоровых добровольцев, которым дегареликс вводился внутривенно. Как отмечают исследователи, инфузия была единственной возможностью достичь концентраций, превышающих максимальные, наблюдаемые в клинических условиях при введении подкожных инъекций. Электрокардиография и исследования крови проводились до введения препарата и далее через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин, а также спустя 6, 12 и 24 ч после начала инфузии. Достаточно сложная модель исследования также включила группу положительного контроля, в которой применялся моксифлоксацин, достоверно удлиняющий QT-интервал и используемый при изучении безопасности препаратов в качестве маркера выявления риска желудочковой тахикардии (torsade de pointes).

Оказалось, что даже при концентрации дегареликса, втроекратно превышающей показатели, достигаемые в реальной клинической практике, у пациентов не происходит клинически значимого удлинения интервала QT. Влияния, отмеченные при введении дегареликса, характеризуются как «отсутствие эффекта». Такая оценка сделана по фармакологическим стандартам оценки удлинения интервала QT/QTc и наличия проаритмического потенциала у лекарственных препаратов [16]. Более того, ученые не зафиксировали каких-либо изменений в ответ на возрастание концентрации дегареликса. Таким образом, можно установить, что дегареликс сам по себе не вызывает клинически значимого удлинения интервала QT, связанного с действующим веществом, и вряд ли может

способствовать увеличению интервала QT, наблюдаемому при андрогенной депривации.

Интересно, что в недавнем ретроспективном исследовании E. Lubart et al. показали, что снижение уровня тестостерона у пациентов с РПЖ не вызывает удлинения интервала QT [17]. В 2 группах пожилых мужчин (средний возраст — 82,2 года), как получающих, так и нет АДТ, не было различий в длине интервала QT. Авторы не отрицают связи сердечно-сосудистых осложнений с АДТ, но при этом поднимают вопрос о необходимости проспективных исследований и более глубокого изучения влияния лекарственных субстанций на сердечно-сосудистую систему, в чем, действительно, существуют пробелы. Исследователи также отмечают необходимость разработки специализированных рекомендаций для пациентов, получающих АДТ.

Заключение

Андрогенная депривация претерпела значительные изменения. Появились удобные для применения депо-формы лекарственных препаратов для фармакологической кастрации и увеличился их спектр, позволяющий при необходимости переходить к другому препарату. Расширились и стали более четкими показания к применению АДТ, изменились нормы супрессии уровня тестостерона. Уже сегодня мы переходим к новым стандартам АДТ, предполагающим назначение кастрационной терапии в комбинации с ХТ или антиандрогенами нового поколения, что требует от врача индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом молекулярного и гистологического портрета опухоли, степени распространенности процесса, наличия факторов риска прогрессирования заболевания, семейного анамнеза и так далее. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Тренды

Расцвет хирургии

Проанализировав данные лечения более полумиллиона пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) из Национальной базы онкологических заболеваний США (National cancer data base, NCDB), ученые заключили: хирургия процветает. Об американских причинах расцвета хирургии и критическом взгляде европейских коллег — по материалам новых публикаций.



Валентин Александрович Рубанов
Врач-уролог
Европейского
медицинского центра
(ЕМС)

Клинические рекомендации должны быть основой выбора метода лечения. Однако современные тренды далеко не всегда ими обоснованы. Не последнюю роль играют пациенты. «Бывает, что мужчина панически напуган диагнозом и радикальная простатэктомия (РПЭ) выполняется в качестве психотерапии», — отметил на одном из конгрессов ESOU проф. Ф. Монторси. Выбор в пользу хирургического лечения РПЖ заставляют делать

социоэкономические факторы — считают американские эксперты.

Активный рост

Проанализированы данные 598 640 пациентов с локализованным РПЖ из National Cancer Database, которые были прооперированы в период с 2004 по 2012 гг. [1].

Основной тренд по данным проведенного исследования таков: РПЭ применяется все чаще во всех группах прогноза локализованного РПЖ. Так, за описываемый период в группе низкого риска прогрессирования частота выполнения РПЭ возросла практически вдвое (с 29,5 до 51,1%), а в группе промежуточного риска — с 38,5 до 57,3%, вытесняя лучевую и брахитерапию (с 35,4 до 26,3% и с 14,5 до 6,5% соответственно $p < 0,001$). В целом же среди всех групп риска и возрастов применение брахитерапии снизилось с 20,3 до 7,4% за период с 2004 по 2012 гг. Это падение авторы исследования называют «наиболее драматичным».

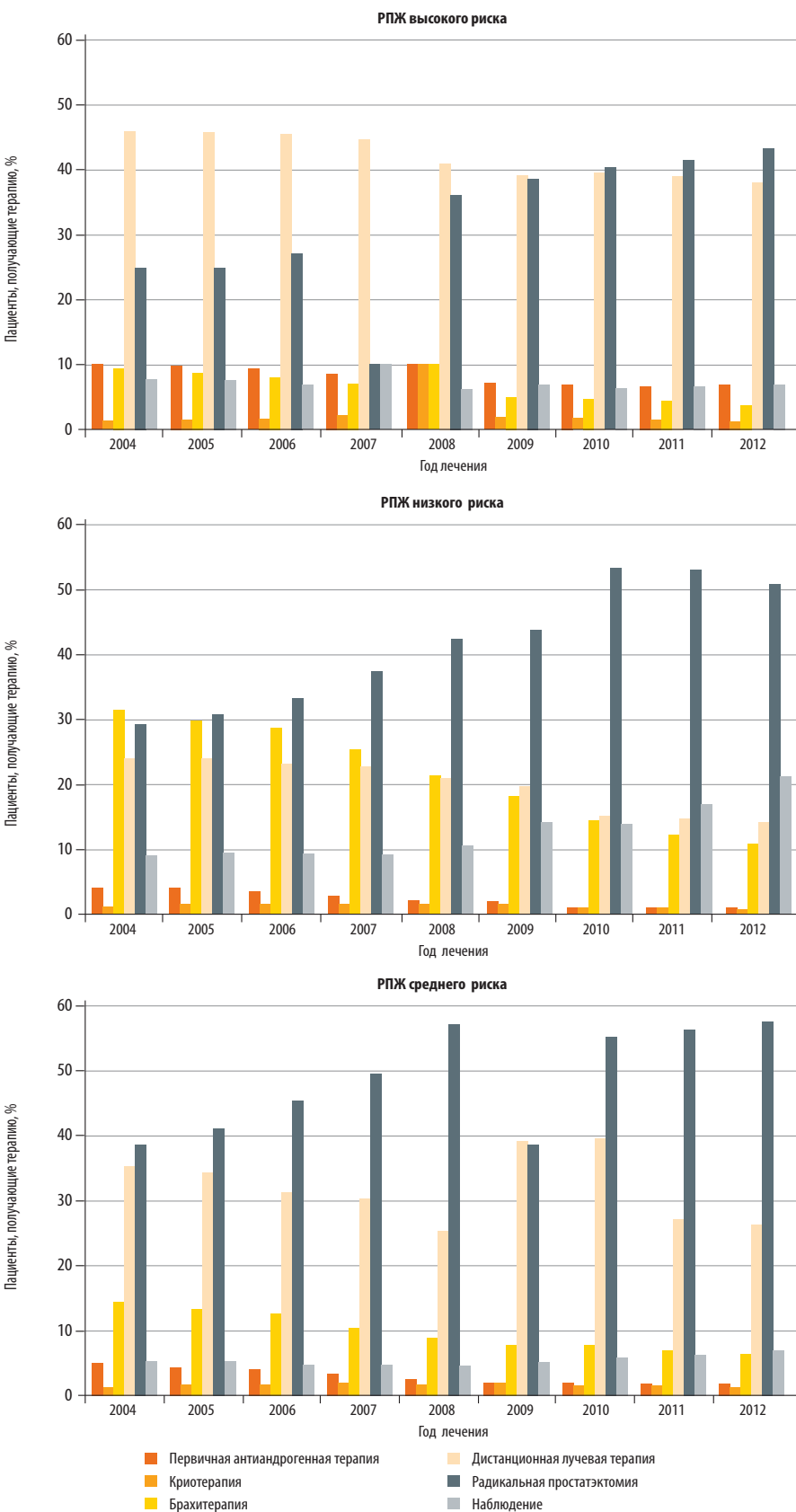
По мнению авторов исследования, в США основной драйвер расцвета хирургического лечения РПЖ — социоэкономический фактор, который, вероятнее всего, превалирует над клиническими факторами и реальной надобностью проводить операцию.

Вторым по значимости фактором служит развитие роботической хирургии. Наличие роботической платформы влечет закономерное увеличение стоимости хирургического лечения РПЖ и распространенности хирургической помощи, особенно среди пациентов с «хорошей» страховкой. Так, по данным Simon P. Kim et al., в клиниках, где имеется роботическая система, РПЭ выполняется в 2 раза чаще, чем в клиниках без da Vinci (68,5% и 31,5%). При этом тенденция к повышению количества операций растет ежегодно (55,8% в 2006 г. — 76,1% в 2008 г.) [2].

Однако Stephen B. Williams в European Urology публикует свой взгляд на анализ данных

по NCDB [3]. Он отмечает, что причиной нарастающей распространенности РПЭ может быть и развитие мультимодального подхода к РПЖ. «Хирургия могла быть использована в качестве первого шага лечения для получения данных, на основании которых будет проведен следующий этап лечения», — пишет он, подчеркивая, что это лишь предположение, которое пока никак не может быть подтверждено.

Тем не менее Stephen B. Williams не сбрасывает со счетов и отмеченную роль таких факторов, как наличие страховки, социальное положение пациента и его цвет кожи. Ведь и ранее не одно исследование продемонстрировало прямую корреляцию между цветом кожи и выбором метода лечения локализованного РПЖ. Так, афроамериканцы менее охотно склонялись к хирургическому лечению (28%) по сравнению со светлокожими (37%). Наличие страховки также напрямую коррелировало с более частым выполнением РПЭ [2, 4].



Что касается тренда на снижение брахитерапии, то авторы статьи в качестве основной причины отмечают также экономический фактор. Кроме этого, свою роль играют низкий уровень подготовленности специалистов и негативный отклик СМИ после резонансных клинических ситуаций, связанных с осложнениями неумело проведенной брахитерапии.

Stephen B. Williams считает, что данные о возрастающей распространенности РПЭ, а также отмеченная в статье связь с цветом кожи и наличием страховки должны

озадачить систему здравоохранения и решить проблему неравного доступа к лечению, а также влияния парамедицинских факторов на выбор метода.

Наблюдение

Что касается активного наблюдения (АН), то вопрос его применения имеет высокую социальную и клиническую значимость. Тактика АН соответствует принципу «не навреди» и позволяет сохранить качество жизни на высоком уровне.

По данным проведенного анализа, АН в группе низкого риска прогрессирования РПЖ стало применяться вдвое чаще. Причем пик приходится на возрастную группу 75 лет и старше — 26,8% в структуре всех методов лечения. В статье также приводятся данные о вероятности необоснованного отказа от АН.

Однако авторы обсуждаемого анализа и последовавшей критической публикации с настороженностью относятся к подобным выводам. Дело в том, что в кодировке NCDB отсутствуют «active surveillance» и «watchful waiting» — несмотря на принципиальные различия, они объединены в «observation». В связи с этим, по мнению Stephen B. Williams, единственное объективное заключение опубликованного анализа данных — это нарастающая частота проведения РПЭ.

Мировые эксперты не в первый раз поднимают вопрос сохранения высокого качества жизни. Для многих качество жизни — основной повод для беспокойства по поводу онкологического диагноза.

Так, анализ 18 исследований (3 из них были рандомизированными исследованиями со средним сроком наблюдения 60–72 мес и 15 нерандомизированных со сроком наблюдения 12–180 мес) продемонстрировал наилучшее качество жизни у пациентов, находящихся на АН [5].

В одном из предыдущих исследований, где были проанализированы методы, примененные при лечении 12 тыс. пациентов с локализованным РПЖ низкого риска в период с 2006 г. по 2009 г., в 80% случаев назначалось лечение и только в 20% — наблюдение. Среди 2145 урологов, принявших участие в исследовании, приверженность к АН варьировала от 4,5 до 64,2% [6].

В попытке повысить приверженность врачей к тактике АН у пациентов с РПЖ с низким риском прогрессирования Ehdia B. et al. показали, что всего 1-часовой тренинг для хирургов (урологов) об особенностях и преимуществах АН повышает выбор метода пациентами, получившими консультацию врача, прошедшего такой тренинг; с 69 до 81% и, таким образом, снижает назначение «ненужного» лечения РПЭ приблизительно на 30% [7].

Таким образом, одним из факторов недостаточного использования тактики АН служит неосведомленность онкоурологов.

А проф. Б. Томбаль в интервью УС рассказал об исследовании, проведенном в бельгийской клинике. Оказалось, что пациенты убеждены, что при проведении РПЭ они стопроцентно обезопасят себя от смерти от РПЖ. В то время как эти же пациенты были уверены, что АН однозначно хорошо не закончится. По мнению профессора, дополнительные разъяснения требуются и врачам, и пациентам.

Без спокойствия

Принимая во внимание все плюсы АН, встает вопрос: как пациенты относятся к «бездействию» при лечении столь режущего уши диагноза?

Пациенты психологически подразделяются на 2 типа: паникующих и тех, кто воспринимает болезнь как «очередную заботу» [8]. Пациенты 1-го типа осаждают кабинеты и сами требуют применения радикальных мер. Дополнительный ряд факторов выявили Chapple et al. [9].

Причинами выбора в пользу РПЭ могут быть:

- 1) низкий уровень поддержки и сопровождения лечащего доктора во время лечения;
- 2) большое давление со стороны родственников и друзей: «Сделай что-нибудь! У тебя же рак!»;
- 3) «давление изнутри» и желание пациента участвовать в лечении и бороться с болезнью.

Другой фактор, который «устрашает» пациента, — вариабельность анализа ПСА. Погрешность лаборатории, инфекция нижних мочевых путей и другие известные факторы могут приводить к изменению значений ПСА до 25%, что воспринимается пациентом как прогрессия основного заболевания и заставляет отказываться от АН в пользу радикального метода лечения [10, 11].

В пользу РПЭ

В современной медицине качество жизни стоит на 1-м месте при выборе наиболее подходящей тактики лечения. Многие годы РПЭ была сопряжена с низким качеством жизни в связи с развитием недержания мочи и эректильной дисфункции в послеоперационном уровне. По мере усовершенствования техники выполнения самой операции и освоения робот-ассистированной методики количество осложнений снижается, а уровень качества жизни повышается. Предложив пациентам АН и сравнив качество жизни с группой пациентов, перенесших РПЭ, Arredondo SA et al. продемонстрировали, что качество жизни у пациентов с АН постепенно снижается в течение 5 лет по сравнению с теми, кто перенес РПЭ [12].

Оценивая состояние пациентов после проведенного радикального лечения, Clark et al. отметили, что пациенты менее склонны к переживаниям по поводу собственного здоровья и дальнейшей жизни, чем группа пациентов, находящихся на АН [13].

Авторы публикаций отмечают необходимость более детального изучения причин роста распространения РПЭ. И также поднимают вопрос о взаимодействии/работе систем здравоохранения и страхования с целью увеличения доступности к современным методам лечения и устранения/минимизации факторов, потенциально определяющих выбор врача в пользу одного из методов.

Список литературы находится в редакции.



Издательский дом «АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ



ОНКОЛОГИЯ
Специализированное издание для онкологов



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
Научно-практический рецензируемый журнал



ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
Специализированное издание для гинекологов



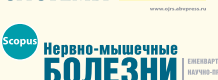
ГЕМАТОЛОГИЯ
Специализированное издание для гематологов



УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
Специализированное издание для онкологов



Онкoлогическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ
Специализированное издание для онкологов



Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
Специализированное издание для неврологов



РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
Специализированное издание для неврологов



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
Научно-практический специализированный рецензируемый журнал



КЛИНИЦИСТ
Научно-практический рецензируемый журнал



РОССИЙСКИЙ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Специализированное издание для биотерапевтов

ГАЗЕТЫ



Онкология Сегодня
Специализированное издание для онкологов



Урология сегодня
Специализированное издание для урологов



НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
Специализированная газета для неврологов



СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
Специализированное издание для кардиологов и терапевтов России и стран СНГ

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




Белые ночи-2017, путь в практику



С 23 по 25 июня прошел III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи-2017». Почти 4000 специалистов из 40 стран обсудили современные достижения химиотерапии, лучевой диагностики и лечения, патоморфологии, генетики, иммуноонкологии, хирургического лечения по 55 тематическим направлениям. О самом интересном в онкоурологии — в обзоре участника форума.

«Во многих регионах все еще лечат по старинке, просто не знают возможностей онкологии сегодняшнего дня», — отметил на открытии форума директор НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова проф. А.М. Беляев. По его словам, форум — это попытка показать всем, что мы можем. «Он полезен для врачей, которые приехали учиться, и для пациентов, в лечении которых применяют полученные знания», — отметил профессор.

Современным подходом в лучевой диагностике становится мультипараметрическое УЗИ, которое включает доплерографию и эхоконтрастирование (контрастно-усиленную ультразвуковую, КУУЗИ). Эхоконтрастирование почек основано на особенностях их кровоснабжения, а именно на наличии 2 видов кровоснабжения: кортикального и юкстагломерулярного. Это позволяет быстро повысить контрастность почек и оценить их постконтрастное поведение. При этом есть значимое различие контрастных препаратов для КТ и УЗИ: при эхоконтрастировании отсутствует пиелографическая фаза, так как микроагенты контраста не выходят за пределы сосудов.

Метод показал высокую эффективность в дифференциальной диагностике очаговых образований почек и печени при высокой точности (96%) и чувствительности (98%), несколько превосходящей даже «золотой стандарт» КТ (93,8 и 94,6%) и МРТ (93,5 и 96% соответственно). С появлением контрастных препаратов для УЗИ расширяются возможности в обследовании кист и кистозных образований почек по классификации Босниак, улучшается наведение при трепан-биопсии образований почек.

Эксперты из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова также поделились опытом применения КУУЗИ у пациентов после радиочастотной абляции (для оценки остаточных масс опухоли почки), после резекции почки (оценки ишемии паренхимы почки, послеоперационных осложнений). С накоплением практического опыта ожидается более широкое применение мультипараметрического УЗИ, особенно у пациентов с единственной функционирующей почкой. В отличие от контрастной КТ, эхоконтрастирование может применяться у любого пациента, независимо от веса (>150 кг), снижения скорости клубочковой фильтрации, тяжести сахарного диабета или патологии щитовидной железы.

Жидкостная биопсия на основе поиска микроРНК потенциально может быть включена в диагностический алгоритм для выявления пациентов с раком предста-

тельной железы (РПЖ). В исследовании проф. О.Е. Брызгуновой и соавт. (Новосибирск) были изучены внеклеточные микроРНК в биологических жидкостях (моче) у больных РПЖ, доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и в контрольной группе.

Анализ экспрессии микроРНК был проведен для различных фракций мочи (осадка мочи, микрочастиц и экзосомы). После обнаружения диагностически значимых микроРНК, преимущественно в микровезикулах, исследователи не рекомендовали анализировать экзосомы, для получения которых требовалась бы трудоемкая работа с дополнительной селекцией микровезикул по размеру. Из 89 микроРНК исследователи выбрали 13 диагностически значимых микроРНК и разработали алгоритмы, которые на основании данных об экспрессии микроРНК в моче пациентов, полученных с использованием 8 аналитических систем, позволяют выявлять пациентов с диагнозом РПЖ со специфичностью 100% и чувствительностью 80%.

Продолжается развитие методов лучевой терапии (ЛТ) для пациентов с РПЖ. «Инновационные методы стереотаксической лучевой терапии сегодня активно изучаются как у пациентов с локализованным РПЖ благоприятного прогноза (низкого и промежуточного риска), так и у пациентов с распространенной стадией заболевания», — отметил проф. P. Milecki (Польша).

В сравнении со стандартной фракционированной радиотерапией с модулируемой интенсивностью (IMRT), для проведения которой требуется длительный курс (от 7 до 9 нед), стереотаксическая ЛТ проводится за короткий курс (5 визитов) за счет более интенсивного облучения высокими дозами. Важные преимущества — меньшая стоимость лечения и лучшее качество жизни у пациентов, получающих стереотаксическую ЛТ, а не IMRT. Окончательные рекомендации о выборе ЛТ будут даны после получения отдаленных результатов рандомизированных исследований RACE и RTOG-0938, которые позволят оценить эффективность (5-летнюю безрецидивную выживаемость, 10-летнюю опухолево-специфичную и общую выживаемость) и профиль безопасности SBRT в сравнении с IMRT

и хирургическим лечением (лапароскопической радикальной простатэктомией).

Для пациентов с распространенным РПЖ в случае олигометастатического поражения потенциально более эффективным может стать комплексное лечение, сочетающее стереотаксическую ЛТ и иммунотерапию. Помимо местного воздействия на область облучения ЛТ характеризуется системным эффектом в виде повышения иммунного ответа (абскопальным эффектом).

«Радиоиндуцированные местные и системные эффекты при SBRT могут повысить эффективность современных иммуноонкологических препаратов-ингибиторов контрольных точек анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 у отобранных пациентов с олигометастатическим РПЖ», — резюмировал проф. P. Milecki.

Еще одним бурно развивающимся направлением в лечении РПЖ становится радионуклидная терапия (известная также как ядерная медицина). В качестве мишени был выбран мембранный фермент PSMA, экспрессия которого возрастает при высокой степени злокачественности РПЖ, развитии метастазов и резистентности к кастрационной гормональной терапии. Зарубежные эксперты из ФРТ представили данные об эффективности и безопасности применения радионуклидной терапии с Lu-177 PSMA у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ). В моноцентровом исследовании A. Singh ($n = 181$ пациентов) было получено увеличение выживаемости у пациентов, получающих Lu-177 PSMA радионуклидную терапию.

В исследование были включены предлеченные пациенты с мКРРПЖ, с прогрессированием после химиотерапии (доцетаксел, кабазитаксел) или 2-й линии гормонотерапии новыми препаратами (абиратерон, энзалутамид), при подтвержденной высокой степени экспрессии PSMA (по данным PSMA ПЭТ-КТ с Галлием), и статусом ECOG 0–1. Медиана общей выживаемости составила 32 мес, а медиана радиологической беспрогрессивной выживаемости — 12,8 мес. У некоторых пациентов был достигнут полный ответ. Необходимо отметить, что данное исследование основано на рекомендации консенсуса экспертов Германского общества ядерной

медицины. В России также готовится новая стратегия развития ядерных технологий. В рамках дискуссии на сессии обсуждали имеющиеся возможности 2-й линии радионуклидной терапии после прогрессирования заболевания у пациентов, получавших Lu-177 PSMA терапию.

Ведущие российские эксперты обсудили проблемы диагностики и лечения рака мочевого пузыря (РМП). Одной из проблем остается стадирование заболевания, в частности выделение субстадии T1b. Возможным решением может стать предложенная техника «интрамукозной биопсии», по аналогии с биопсией новообразований толстой кишки при колоноскопии. Она облегчит работу патоморфологов, но потребует от хирургов тщательной интраоперационной маркировки и фиксации материала. Несмотря на совершенствование адьювантной внутривезикулярной химиотерапии и появление модифицированных режимов, отдельным пациентам с немышечно-инвазивным РМП до сих пор показана ранняя радикальная цистэктомия.

Для пациентов с мышечно-инвазивным РМП стандартом лечения признается хирургическое лечение. О правильной технике нервосберегающей цистэктомии и преимуществах ортотопического отведения мочи сообщил в своем выступлении проф. Urs E. Studer (Швейцария). Тримодальная терапия с сохранением МП должна проводиться только по утвержденным и общепринятым показаниям. В заключение эксперты провели круглый стол, посвященный имплантационному метастазированию и роли малоинвазивных цистэктомий.

В целом онкоурологическим заболеваниям были посвящены помимо трех секционных заседаний онкоурологии также круглый стол, мастер-классы, прямые трансляции из операционных, дискуссии и десятки отдельных докладов в смежных специальностях, клинических и фундаментальных. Онкоурология стала одним из флагманских направлений всего форума, и, по всей видимости, с каждым годом форум будет представлять все больший интерес для урологов. [УС](#)

CABOSUN: кабозантиниб выходит в 1-ю линию

Независимый комитет подтвердил преимущества кабозантиниба: в сравнении с сунитинибом он улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 3,3 мес и снижает риск прогрессирования заболевания на 52% в 1-й линии лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Несмотря на то что это заключение сделано на основании исследования II фазы, кабозантиниб в скором времени может стать вариантом лечения в 1-й линии для пациентов промежуточного и плохого прогноза. По крайней мере, в регуляторные органы уже поданы соответствующие заявки.

Независимый радиологический экспертный комитет подтвердил результаты исследовательской оценки первичной конечной точки исследования CABOSUN — ВБП — и обновил данные общей выживаемости (ОВ). Данные анализа представил главный исследователь CABOSUN проф. Toni Choueiri из Института онкологии им. Дана-Фарбер (Бостон) на ежегодном конгрессе ESMO (European Society of Medical Oncology), прошедшем в сентябре текущего года в Мадриде [1].

В исследование II фазы CABOSUN были включены пациенты ($n = 57$) с мПКР

промежуточного и неблагоприятного прогноза, согласно критериям IMDC, ранее не получавшие системного лечения. Пациенты были рандомизированы 1:1, получали кабозантиниб (60 мг ежедневно) или сунитиниб (50 мг ежедневно в течение 4 нед, с перерывом 2 нед). Первичной контрольной точкой была ВБП. Вторичными контрольными точками стали медиана ОВ и частота объективного ответа (ЧОО). Наряду с критериями IDMC, дополнительные неблагоприятные факторы присутствовали у большинства пациентов (метастазы в костях — у 37%, статус ECOG 2 у 13%, отсутствие паллиативной нефрэктомии — у 28%, количество ≥ 2 локализаций метастазов — у 78% пациентов).

Первичная контрольная точка исследования была достигнута еще в апреле 2016 г. Согласно исследовательской оценке, представленной на конгрессе ESMO 2016 г. и опубликованной в журнале Clinical Oncology [2], кабозантиниб показал преимущество над сунитинибом в 1-й линии таргетной терапии мПКР. Достигнуто увеличение медианы ВБП до 8,2 мес (против 5,6 мес в группе сунитиниба) со снижением риска прогрессирования на 34% (отношение рисков 0,66, $p = 0,012$). На тот момент ЧОО составила 46% (95% 34–57) в группе кабозантиниба, против 18% (95% 10–28) в группе сунитиниба.

Данные независимой оценки, представленные на только что прошедшем конгрессе ESMO, подтверждают результаты исследовательской оценки. Получено еще большее преимущество кабозантиниба над сунитинибом: медиана ВБП в группе кабозантиниба составила 8,6 мес, а в группе сунитиниба — 5,3 мес. Кабозантиниб показал достоверное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти на 52% (отношение рисков 0,48, $p = 0,0008$). Контроль заболевания достигнут у 75% пациентов, получавших кабозантиниб, и у 47% из группы сунитиниба, при этом отмечена большая ЧОО в группе кабозантиниба: 20 и 9% соответственно. В обновленном анализе, учитывающем данные на 1 июля 2017 г., не получено статистических значимых различий ОВ между 2 группами, отмечена недостоверная тенденция в пользу кабозантиниба (медиана ОВ 26,6 против 21,2 мес при терапии сунитинибом, ОР = 0,80, $p = 0,29$).

Наиболее распространенными проявлениями токсичности III–IV степени тяжести в группах пациентов, принимавших кабозантиниб и сунитиниб, стали диарея (10 и 11% соответственно), артериальная гипертензия (28 и 21%), утомляемость (6 и 17%), повышение АЛТ (5 и 0), потеря аппетита (5 и 1%), ладонно-подошвенный синдром (8 и 4%), тромбоцитопения (1 и 11%), стоматит (5 и 6%). Отмена лечения в связи с непереносимой токсичностью

зарегистрирована у 21% пациентов, принимавших кабозантиниб, и 22% — сунитиниб.

В настоящее время кабозантиниб становится одной из опций 2-й линии лечения для пациентов с мПКР, ранее получавших таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы. Однако, как заявил проф. Toni Choueiri, несмотря на то, что CABOSUN — исследование лишь II фазы, кабозантиниб с большой вероятностью войдет в стандарты лечения пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза в качестве препарата 1-й линии. В настоящее время кабозантиниб имеет показания только в качестве препарата 2-й линии. Однако в августе текущего года компании-производители на основании данных CABOSUN подали заявки в американский и европейский регуляторные органы FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medical Agency) для расширения показаний — применения кабозантиниба у пациентов с мПКР в 1-й линии [3]. Если эти заявки будут одобрены, то кабозантиниб станет первым и единственным препаратом монотерапии, превосшедшим другие препараты, длительное время остававшиеся стандартами лечения 1-й и 2-й линии, — сунитиниб и эверолимус соответственно. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Антиангиогенная терапия для рака мочевого пузыря

Добавление моноклонального антитела рамуцирумаба ко 2-й линии химиотерапии (ХТ) доцетакселом может стать вариантом лечения цисплатин-резистентного метастатического и местнораспространенного уротелиального рака мочевого пузыря (РМП). Результаты исследования III фазы RANGE были представлены на Конгрессе ESMO 2017 г.

На президентской сессии Конгресса ESMO 2017 г. в Мадриде проф. Daniel Petrylak представил результаты исследования RANGE, показавшего преимущества комбинации ХТ и антиангиогенной терапии над монокимиотерапией у пациентов с платино-резистентным метастатическим уротелиальным раком [1].

Сегодня не существует стандартов лечения цисплатин-резистентного уротелиального рака после иммунотерапии. Возможные опции после платиносодержащей ХТ включают винфлуин или таксаны в монорежиме, однако мета-анализ 2016 г. показал, что медиана общей выживаемости (ОВ) при монокимиотерапии 2-й линии составляет не более 7,0 мес [2].

Одним из возможных путей для повышения выживаемости может стать комбинация ХТ с таргетной терапией. Как известно, ключевой медиатор неопластического ангиогенеза, ассоциированного с ростом и прогрессированием опухоли, — эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). В доклинических исследованиях комбинация ингибиторов ангиогенеза и ХТ улучшала противоопухолевое действие, однако в клинических исследованиях были получены высокая токсичность и низкая эффективность для большинства таргетных препаратов, за исключением бевацизумаба.

Новым антиангиогенным препаратом, показавшим эффективность в исследовании II фазы у пациентов с уротелиальным раком, стал рамуцирумаб — моноклональное человеческое антитело, селективно блокирующее рецепторы 2-го типа

эндотелиального фактора роста сосудов (VEGFR-2). В исследовании 2016 г. было получено удвоение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении рамуцирумаба к ХТ доцетакселом во 2-й линии лечения РМП; медиана ВБП составила 5,4 мес против 2,8 мес в группе монотерапии доцетакселом (отношение рисков 0,389, $p = 0,002$) [3]. В исследование III фазы RANGE вошли пациенты ($n = 530$) с метастатическим и местнораспространенным неоперабельным уротелиальным раком с прогрессированием заболевания после стандартной ХТ препаратами платины. Пациенты получали доцетаксел 75 мг/м² и рамуцирумаб 10 мг/кг каждые 3 нед; в контрольной группе только доцетаксел + плацебо в аналогичной дозе и режиме. Всего проводилось от 6 до 10 курсов лечения; эффективность оценивалась по критериям RECIST v1.1.

Неблагоприятные прогностические факторы на момент начала терапии присутствовали у большинства пациентов (висцеральные метастазы у 69%, метастазы в печени у 30%, статус ECOG ≥ 1 у 52%). Почти у половины пациентов (44%) был короткий период до прогрессирования на фоне ХТ препаратами платины (менее 3 мес). Предшествующая иммунотерапия check-point ингибиторами проводилась у 7% пациентов. По результатам исследования объективный ответ подтвержден у 24,5% пациентов при комбинации доцетаксела и рамуцирумаба и у 14% — при монокимиотерапии. Длительность противоопухолевого ответа достигла 5,65 и 4,17 мес соответственно. Полная регрессия опухоли чаще встречалась в группе комбинированной терапии (4,2 против 1,4% в контрольной группе).

Первичной целью исследования была оценка ВБП. Абсолютное преимущество ВБП достигло 1,31 мес. Медиана ВБП при комбинированной терапии составила 4,07 мес (95% ДИ 2,96–4,47), в сравнении с 2,76 мес (95% ДИ 2,60–2,96) при монотерапии доцетакселом (ОР 0,757, $p = 0,0118$). Независимая оценка обнаружила еще большее преимущество комбинации препаратов (4,04 против 2,46 мес, ОР 0,672, $p = 0,0005$). Согласно дизайну исследования, данные ОВ

пациентов будут представлены позже, после достижения запланированного количества событий. Добавление рамуцирумаба снижало риск прогрессирования заболевания на 24%. Комбинация доцетаксела и рамуцирумаба показала эффективность в большинстве подгрупп пациентов: с факторами неблагоприятного прогноза, метастазами в лимфатических узлах, предшествующей иммунотерапией check-point ингибиторами и другими.

Побочные эффекты и качество жизни достоверно не ухудшались при добавлении рамуцирумаба к ХТ, и не было обнаружено неожиданных токсических явлений. Напротив, анемия $\geq$ III степени реже встречалась в группе комбинированной терапии (3 против 11% в контрольной группе). В целом, проявления токсичности III–IV степени обнаружены у 60% пациентов в группе комбинации доцетаксела и рамуцирумаба и 62% — в группе только доцетаксела. 30-дневная летальность после отмены лечения была сопоставима между группами (15% при комбинации препаратов и 16% при монокимиотерапии, при этом связаны с лечением соответственно 3 и 2% летальных исходов). Наиболее распространенным побочным явлением, приводившим к летальным исходам, был сепсис (2% в основной группе; не обнаружен в группе монокимиотерапии).

В рамках дискуссии эксперты отметили, что RANGE стало первым исследованием, показавшим преимущество ВБП во 2-й линии лечения РМП у пациентов, получающих комбинацию препаратов. Данные подгруппового анализа показывают ограниченные преимущества комбинации доцетаксела и рамуцирумаба в сравнении с монокимиотерапией для пациентов с висцеральными метастазами. Отмечена приближенность к реальной практике характеристик пациентов, включенных в исследование (по наличию факторов неблагоприятного прогноза, частоте висцерального метастазирования), однако в исследование не включены ряд категорий пациентов: со статусом ECOG ≥ 2 , перенесенными тромбозомболическими осложнениями в течение 6 предшествующих месяцев, недавними обострениями сосудисто-

сердечных заболеваний и метастазами в головном мозге.

При выборе 2-й линии терапии РМП необходимо помнить, что из пяти check-point ингибиторов, одобренных FDA к применению при уротелиальном раке, только пембролизумаб показал достоверное преимущество ОВ (в исследовании III фазы KEYNOTE-045). При сравнении с иммунотерапией кажется, что комбинация рамуцирумаба и доцетаксела уступает пембролизумабу по показателям 12 мес ВБП (8,3 против 16,8%) и результатам опроса качества жизни (непрямое сравнение данных исследований RANGE и KEYNOTE-45). Пембролизумаб и другие check-point ингибиторы, вероятно, более предпочтительны среди препаратов выбора во 2-й линии лечения РМП.

В будущем, скорее всего, влияние на выбор терапии окажет молекулярная классификация уротелиального РМП. Базальный подтип РМП с высокой экспрессией генов клетками стромы ассоциирован с низкой частотой ответа на иммунотерапию (атезолизумаб). В этом случае, возможно, оптимальной опцией будет назначение комбинированной терапии. Не исключено, что комбинация доцетаксела и рамуцирумаба — будущий стандарт лечения для пациентов с платино-резистентным метастатическим и местнораспространенным уротелиальным раком, у которых обнаружен короткий ответ/прогрессирование на иммунотерапию или имеются противопоказания к ее назначению (аутоиммунное заболевание). В исследовании RANGE приняли участие 124 центра из стран Европы (70%), Восточной Азии (21%) и Северной Америки (9%). Подробные результаты исследования опубликованы в журнале The Lancet [4]. Данные по ОВ пациентов ожидаются в середине 2018 г., и, как отмечают эксперты, уже на основании более «зрелых данных» будет приниматься решение о подаче регистрационных заявлений в регуляторные органы. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Эрекция на волнах



Карим Тирси
К.м.н., уролог, андролог, зам. руководителя Урологической клиники Европейского медицинского центра (ЕМС), руководитель Центра мужского здоровья



Евгений Дарий
К.м.н., врач высшей категории, уролог, андролог Урологической клиники Европейского медицинского центра (ЕМС)

Ударно-волновая терапия (УВТ) имеет такие же эффекты, как и стволовые клетки. Ее применение оправдано даже у пациентов, не отвечающих на лекарственную терапию, и, по мнению мировых экспертов, физиотерапия справедливо может стать основным методом лечения эректильной дисфункции (ЭД).

УВТ нашла применение в урологии около 10 лет назад — для лечения ЭД, синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) и болезни Пейрони. Но прежде она завоевала популярность в ортопедии, косметологии и совсем недавно в кардиологии — для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца [1] и после инфаркта миокарда [2].

В ЕМС всего лишь за год мы провели более 1200 процедур УВТ, то есть пролечили около 120 пациентов. Мы продолжаем накапливать опыт и готовим материалы для публикации и представления на конгрессах. Но уже сейчас готовы заявить, что наш опыт и наблюдения соотносятся с мировым представлением о роли УВТ в урологии.

Поиски нового

Пока УВТ не одобрена FDA для применения по «урологическим показаниям». Однако изменение статуса — вопрос ближайшего будущего. Уже сейчас на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано 30 клинических исследований (КИ) по применению УВТ при ЭД, и на профильных конгрессах эксперты даже говорят о вероятном изменении стандартов лечения.

Сейчас при ЭД используются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), интракавернозные инъекции, вакуум-эректорная терапия и фаллопротезирование, реже — интрауретральные свечи. Выбор достаточный. Для чего же урологи ищут что-то новое?

«Несмотря на эрекцию, вы остаетесь все с тем же [большим] пенисом...», — ответил на столь провокационный вопрос проф. Ирвин Гольдштейн из Калифорнийского университета в Сан-Диего, обозначив в рамках ежегодного конгресса Американской урологической ассоциации (АУА) основную проблему терапии ЭД [3]. По сути все терапевтические подходы — симптоматические. Они улучшают эректильную функцию, но не влияют на первопричину заболевания. «Таблетки эффективны, но подходят не для всех. Они противопоказаны, например, мужчинам, которые не могут пройти три лестничных пролета. И не работают

примерно у 30–35% пациентов, а половина больных прекращает терапию из-за недостаточной эффективности, нежелательных явлений или опасений относительно сердечно-сосудистых рисков», — продолжил проф. Ирвин Гольдштейн.

Аргументов достаточно, чтобы поиски новых решений продолжались. Ведь получается, что ставшие традиционными и названные революционными методы лечения ЭД лишь временно снимают симптомы. По мнению проф. Гольдштейна, именно УВТ изменит парадигму лечения и повернет патологический процесс вспять.

УВТ как клеточная терапия

Эмпирическим путем установлено более 10 позитивных эффектов УВТ, в том числе увеличение локальной перфузии, вазодилатация, ускорение обмена веществ и противовоспалительное действие.

Однако механизм действия УВТ пока не установлен. Но если быть точным, то не определен доминирующий механизм. В целом же ясно, что все эффекты обусловлены ответом на сосудистом и клеточном уровнях и соответственно реализованы благодаря изменению проницаемости сосудов и экспрессии генов с последующим подавлением синтеза провоспалительных факторов.

Достоверно показано, что УВТ стимулирует ангиогенез [4]. Именно это способствовало применению УВТ в кардиологии. Также УВТ инициирует вступление стволовых клеток в дифференцировку и приводит к росту нервных волокон, продуцирующих нейрональные NO-синтазы [5].

На основании собственного опыта мы также предполагаем наличие еще и рефлекторного механизма воздействия, аналогичного тому, что развивается при тиббиальной стимуляции. Его существование указывает на то, что снятие болевых симптомов ощущается в момент воздействия или сразу после 1-й процедуры, что не может быть объяснено исключительно сосудистыми эффектами или клеточными процессами, требующими время.

В текущем году на ежегодном конгрессе АУА, выступая с позиции противника УВТ при ЭД,

проф. Том Лью из Калифорнийского университета в Сан-Франциско обратил внимание именно на стволовые клетки. Он накопил огромный экспериментальный опыт и показал, что УВТ активизирует как нервные, так и эндотелиальные клетки. «УВТ приводила к улучшению показателей эректильной функции даже в моделях нейроваскулярной травмы. Мы видели ответ и появление эрекции в самых тяжелых случаях», — отметил эксперт, ссылаясь на одну из последних публикаций [6].



Рис. 1. Диапазоны энергии ударной волны для использования в медицине.

В исследовании, опубликованном в апреле текущего года, ученый показал, что при УВТ происходит *in situ* активация клеток-предшественниц [7]. Бесспорно, отмечает автор, недостаток данных в том, что они получены на животных. Более того, в эксперименте использовались молодые крысы, а с увеличением возраста клеточный потенциал истощается, поэтому и выраженность эффектов может снижаться. Тем не менее УВТ можно рассматривать как альтернативу клеточной терапии, уверен эксперт.

«Сейчас все умные и современные ученые занимаются стволовыми клетками, пытаются с их помощью восстановить эрекцию. Наша лаборатория придумала нечто новое — терапию активации клеток-предшественников [Multiple progenitor cell activation therapy (MPCAT 2002)], — рассказал проф. Лью на конгрессе АУА. — При применении УВТ мы наблюдаем такие же эффекты, как и при терапии стволовыми клетками».

По мнению проф. Лью, УВТ может составить сильную конкуренцию разрекламированной и чрезвычайно дорогой клеточной терапии. Хотя, как показали ученые в новом экспериментальном исследовании, — сочетание 2 методов эффективнее, чем применение любого из них в отдельности [8].

Место терапии

Несмотря на статус в FDA, мировые эксперты признают УВТ единственным на сегодняшний день методом этиологического лечения, поэтому и ее назначение оправдано на любой стадии ЭД. Даже впервые обратившийся пациент может проходить физиотерапию в качестве дополнительного метода лечения вместе с иФДЭ-5, что показано во многих протоколах и в общем-то не служит предметом для дискуссии.

Также в текущем году появилась статья о том, что при прохождении УВТ не менее половины пациентов, ранее не отвечавших на терапию иФДЭ-5, начинают чувствовать эффективность лекарственной терапии, что выразилось в изменении по EHS и IIEF-EF. Поэтому УВТ может быть индуктором эффективности лекарственной терапии, считают Noam D. Kitrey et al. [9].

Кроме того, в текущем году на конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU) один из постеров был посвящен аддитивному эффекту физиотерапии. Как показали ученые в эксперименте, УВТ потенцирует про-эректильный эффект сидденафила у гипертонзивных животных [10]. Эти данные подтверждают обоснованность применения УВТ у пациентов с васкулогенной ЭД, а выше приведенные данные — о возможности находить лечение в тех случаях, когда иФДЭ-5 неэффективны. Интеркавернозное лечение введением препарата каверджект и его аналогов также может сочетаться с проведением сеансов УВТ. Но УВТ может и полностью заменять лекарственную терапию, особенно у пациентов с гипотонией и тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих нитропрепараты [11]. В пользу возможности отказа от лекарственной терапии и самостоятельного применения УВТ можно привести

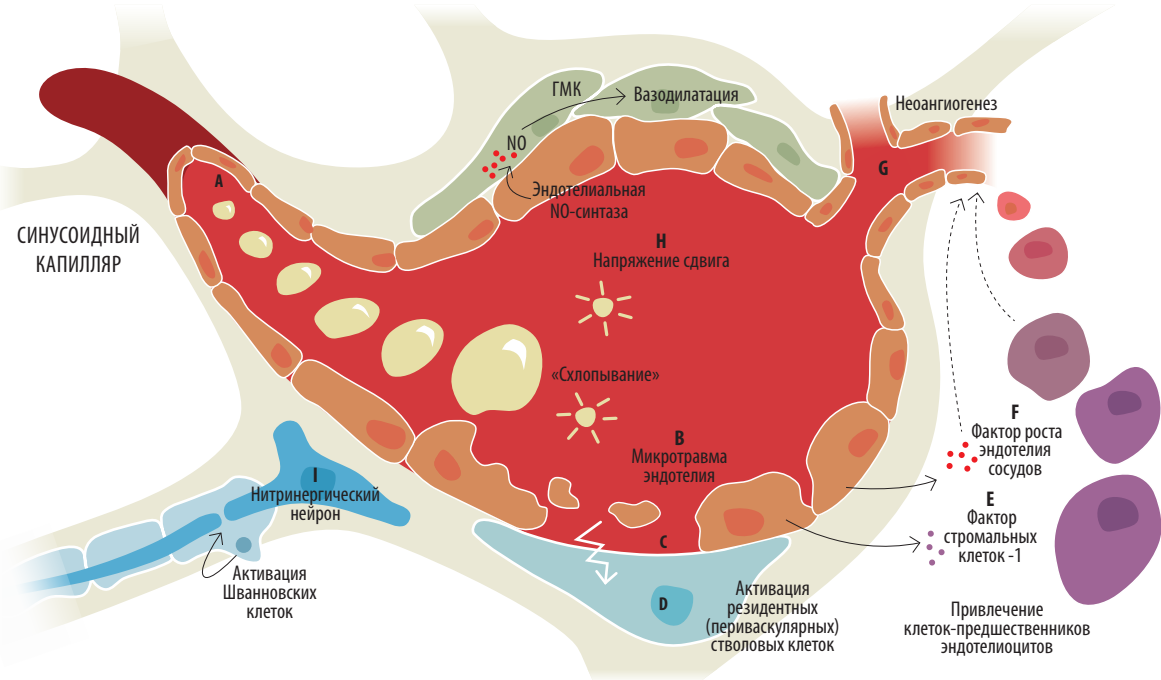


Рис. 2. Предполагаемый механизм терапевтического действия ударных волн при эректильной дисфункции (ЭД).

Под действием ударной волны в капиллярах и окружающих тканях образуются микровезикулы (А). При «схлопывании» везикул (В) возникает повреждение эндотелия (С), вследствие чего активируются резидентные стволовые клетки (D) и высвобождаются хемокины, привлекая в место повреждения клетки-предшественники эндотелия (Е) и эндотелиальный фактор роста (VEGF) (F). В комбинации эти факторы инициируют неогенез (G). Кроме того, «схлопывание» микровезикул приводит к возникновению напряжения сдвига; в ответ на это эндотелий производит оксид азота NO (H). Возможно, УВТ также улучшает репарацию нитринергических нервных волокон, опосредованную Шванновскими клетками (I).

данные работы Vardi Y. et al., в которых обязательным условием был отказ пациентов от ИФДЭ-5 за 4 нед до начала УВТ. Этот временной период в 2 раза превышает срок полной элиминации из организма ИФДЭ-5 и метаболитов. В качестве оценки эффективности использовались данные гемодинамики полового члена и стандартизированный опрос пациентов. Исследования показали улучшение эректильной функции у мужчин, получавших лечение, в сравнении с контрольной группой, что доказывает самостоятельную активность метода, не связанную с эффектом ИФДЭ-5 [12, 13].

А в работе, представленной в текущем году на 19-м конгрессе Европейского общества сексуальной медицины (ESSM), Rafael Prieto et al. показали, что УВТ как самостоятельный метод лечения значительно улучшила гемодинамику полового члена и при 3-месячном наблюдении ПЕФ-EF увеличился на 6,8 у пациентов с васкулогенной ЭД, не отвечающих на терапию ИФДЭ-5 [14].

Кроме того, в новейшем анализе, проведенном учеными из университета Майями, объединено семь рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие в общей сложности более 600 пациентов старше 60 лет. Улучшения эрекции по шкале ПЕФ-EF составили 6,4 в группе пациентов, получавших лечение, к 1,6 в группе пациентов, получавших плацебо при общей продолжительности лечения 5 мес [15]. В текущем году на 19-м конгрессе ESSM Giovanni Alei et al. представили данные по 64 пациентам, у которых применение ИФДЭ-5 эффективно, отметив, что после курса УВТ в среднем улучшение по ПЕФ-EF составляет 8,8 баллов и лишь у 5% пациентов использование физиотерапии безрезультативно. По мнению автора сообщения, УВТ оказывает «фундаментальные эффекты», корректируя эректильную функцию, влияние на эндотелий и гемодинамику, что и было показано в этой работе [16].

Также УВТ может быть рекомендована для лечения поздних осложнений радикальной простатэктомии. В практике специалистов ЕМС имели место достаточно сложные клинические случаи, когда пациенты обращались за помощью спустя несколько месяцев после операции с жалобами на ЭД и недержание мочи. Реабилитация пациентов в эти сроки иногда представляет значительную трудность. Однако, обращаясь к нашему опыту, мы можем утверждать, что использование УВТ в ряде случаев позволяет не только значительно улучшить эректильную функцию, но и уменьшать или даже устранять недержание мочи.

Мы считаем целесообразным раннее проведение физиотерапии всем пациентам, прошедшим нервосберегающую простатэктомию, и в собственной клинической практике контролируем эректильную функцию пациента до операции и после, начиная физиотерапевтическое лечение в период 3–4 нед после операции. Как полагают эксперты, круг онкологических пациентов, которым показана УВТ, может быть гораздо шире. Так, в текущем году на конгрессе EAU были представлены интересные данные по применению УВТ у пациентов, перенесших нервосберегающую простатэктомию по поводу мышечно-инвазивного РМП. Почти 90 человек были рандомизированы на 3 группы: проходивших УВТ, получавших ИФДЭ-5 и не получавших никакого лечения. Оказалось, что восстановление эректильной функции к 9-му месяцу наблюдения отмечено у 72,4% vs 79,3% vs 62,1% в группах УВТ, лекарственной терапии и без терапии соответственно. Авторы считают, что физиотерапия может найти широкое применение для реабилитации после хирургического лечения [17].

Резюмируя научные данные и обращаясь к собственному опыту, мы считаем: УВТ бессмысленна только при наличии абсолютных показаний к фаллопротезированию. Выражаясь

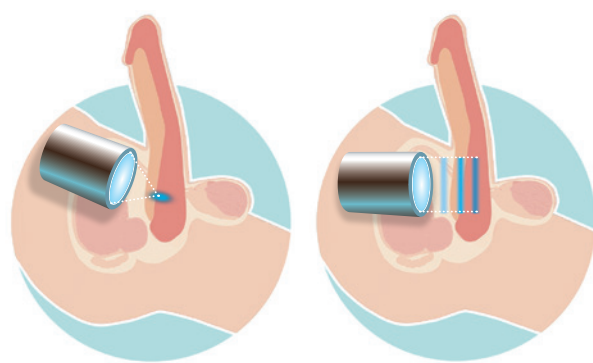


Рис. 3. Точечная и линейная ударно-волновая терапия.

фигурально — невозможно завести автомобиль, если он остался без движка. До тех же пор пока остаются шансы хоть на какую-то эрекцию, применение УВТ обосновано и оправдано.

Противопоказания и безопасность

Противопоказаний к использованию УВТ немного. Как и для любых физиотерапевтических методов, абсолютное — наличие злокачественной опухоли в месте воздействия.

Зачастую врачи поднимают вопрос о безопасности, говоря, что УВТ слишком схожа с ударно-волновой литотрипсией, имеющей действительно разрушающее действие. «Не может ли волна причинить вред?» — задаются вопросом урологи.

Последние разработки в области УВТ позволяют уверенно заявить, что подобные опасения безосновательны. Энергия волны, используемая в андрологии и применяемая при большинстве последних исследований, даже при максимальной мощности воздействия в 10 раз меньше той, что используется при литотрипсии, а фокус ее распространения имеет специальную форму. Энергия свободно распределяется по тканям, что и обеспечивает безопасность при соблюдении установленных норм мощности.

Однако следует отметить, что аппараты УВТ от разных производителей отличаются по техническим характеристикам. Некоторые имеют точно такой же фокус, как для литотрипсии, только со сниженной энергией. Способ формирования ударной волны так же может оказывать влияние на результаты терапии. Например, при применении пневматических аппаратов существует риск возникновения гематом; при использовании пневматических и фокусированных аппаратов пациент может испытывать болевые ощущения.

В связи с отмеченными различиями на конгрессе AUA проф. Лью отметил: «Сравнивать УВТ, проведенную на различной аппаратуре, это то же самое, что сравнивать яблоко с апельсином». В большей степени именно из-за того, что данные различных КИ получены с применением различных аппаратов, в научном сообществе пока не утверждены позиции УВТ.

Болезнь Пейрони и синдром хронической тазовой боли

Взгляды исследователей на возможность применения УВТ при болезни Пейрони расходятся. В обзоре Grzegorz Lukasz Fojecki et al. отмечено, что УВТ однозначно уменьшает болевые ощущения [18]. По более ранним данным Bekos A. et al., при применении УВТ возможно уменьшение искривления полового члена при условии, что кальцификация бляшки еще не произошла [19]. Напротив, если бляшка уже имеет тенденцию к уплотнению, применение УВТ становится нежелательным, так как, по данным Georgios Hatzichristodoulou et al., может усугубить этот процесс [20]. В новейшем исследовании Rajendra Kashinath Shimpi и Ravi Jineshkumar Jain рассматривают УВТ как безопасный и очень эффективный метод лечения, в частности для пациентов, не отвечающих на консервативную терапию [21].

Излучатели точечного воздействия направляют генерируемые ударные волны на ограниченную область; волны достигают тканей на заданной глубине. Датчик можно перемещать в процессе терапевтической процедуры, чтобы воздействовать на всю область пещеристых тел, включая их ножки. Линейные излучатели позволяют воздействовать на более обширные зоны, пучок волн имеет полосовидную форму, глубина воздействия регулируется предварительно. В таком случае излучение охватывает одновременно больший объем ткани, вследствие чего перемещение датчика требуется вдоль меньшей по площади области.

По нашему мнению, целесообразность использования метода и количество процедур должны определяться в зависимости от стадии заболевания и данных клинических анализов. В случае грамотного использования УВТ при болезни Пейрони способна уменьшить болевой синдром и улучшить половую функцию пациента, но поздние запущенные стадии заболевания требуют оперативного лечения. Мы также считаем, что УВТ представляется перспективным методом лечения ХТБ. По клинической эффективности она превосходит другие физиотерапевтические методы лечения, такие как воздействие низкоинтенсивного лазера и крайне высокочастотной терапии, и может занять лидирующее место в структуре физиотерапевтических методов лечения пациентов с хроническим абактериальным простатитом и синдромом СХТБ.

Укорочение пути

На ежегодном конгрессе AUA проф. Том Лью отметил, что отказаться от традиционных стратегий не позволяет отсутствие четкого представления относительно оптимального энергетического диапазона, частоты лечения и долгосрочных последствий. На основании мета-анализа, опубликованного в European Urology в 2017 г., эксперты формируют некоторые критерии безопасности и эффективности [22].

Улучшение во ПЕФ эффективнее, если плотность потока энергии составляет 0,09 мДж/мм² по сравнению с 0,1–0,2 мДж/мм². Но при этом этот показатель не должен превышать 0,1 мДж/мм², когда начинают превалировать негативные эффекты.

Что касается количества импульсов, диапазон должен составлять 3000–5000 импульсов. Lu et al. показали, что увеличение количества ударных волн приводит к увеличению ПЕФ. Также представляется целесообразным проводить лечение в нескольких локализациях, что позволит достигать сосудистый слой кавернозных тел. В мета-анализе отмечено, что длительность терапии и частота сеансов зависят от тяжести ЭД и, по всей видимости, через некоторое время после прекращения терапии возможно повторение курса лечения.

Сдерживая оптимизм, Ирвин Гольдштейн все-таки отмечает: следуя современным гайдлайнам и принимая во внимание регистрационный статус в FDA, данный метод лечения стоит предлагать в рамках КИ. Однако же более «влиятельные» позиции в рекомендациях профессиональных ассоциаций — событие ближайшего будущего, уверены лидеры.

«Поиск истинной клинической ценности УВТ при ЭД представляет собой динамичную и непрерывную область исследования», — отметили M. Fode et al. в июльском обзоре, опубликованном в Nature Urology Reviews [23].

Все исследователи сходятся во мнении, что при накоплении данных рандомизированных контролируемых исследований УВТ может стать неинвазивным методом 1-го выбора. И как заметил в ходе дискуссии проф. Гольдштейн, когда УВТ займет уверенные позиции, пациенту, вероятно, уже не придется проходить весь длинный путь всех линий терапии, он сразу приступит к методу, поворачивающему патогенез вспять. **UC**

Список литературы находится в редакции.

Dornier Aries

Ударно-волновая терапия для лечения эректильной дисфункции

Причиной развития эректильной дисфункции у большинства пациентов является нарушение кровотока. Ударно волновая терапия - это неинвазивная, амбулаторная методика лечения, которая хорошо переносится пациентами.

- Безболезненно
- Неинвазивно
- Амбулаторно
- Без побочных действий
- Стимулирует факторы развития ангиогенеза и улучшает перфузию
- Обеспечивает длительный эффект

Dornier MedTech

Дорнье МедТех Европа ГмбХ Представительство в Москве
Россия, 119049, Москва, ул. Мытная, д.3, офис 21
Тел.: +7 495 739 51 32 Факс: +7 495 739 51 33
e-mail: dornier@col.ru www.dornier.com

на правах рекламы

СНМП: диагностика без нервозности



Григорий Георгиевич Кривобородов
Д.м.н., проф. кафедры урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России



Андрей Дмитриевич Болотов
Аспирант кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-уролог ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации «РГНКЦ»

Эксперты рекомендуют найти что-то более понятное, информативное, доступное и менее «раздражающее», чем стандартные методы диагностики инфравезикальной обструкции (ИВО). Эта позиция отмечена в рекомендациях EAU. О неинвазивном выявлении обструкции и о том, какое лечение должно последовать, — в материале на основании новейших данных.

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) — наиболее распространенная причина обращений к урологу, подразумевающая любые нарушения акта мочеиспускания.

Последние лет 10—15 основной посыл ориентирован на симптоматический подход, то есть в первую очередь лечение должно улучшать качество жизни. В конце концов, если говорить о пациентах с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), то они прежде всего жалуются на нарушение акта мочеиспускания, но далеко не на наличие гиперплазии ПЖ. А поэтому и лечение, быстро разрешающее симптомы, — выбор 1-й линии.

Симптомы с обструкцией

Экспертным сообществом подчеркивается, что проводить лечение пациентов с СНМП необходимо после диагностики ИВО. Пациенты с ИВО после медикаментозной терапии могут отмечать значительное улучшение качества жизни, что, казалось бы, и есть цель лечения. Но поскольку она не реализуется, то со временем сократительная функция мочевого пузыря может декомпенсироваться, и развивается хроническая задержка мочи. Дальнейший прогноз на восстановление сократительной способности детрузора в такой ситуации становится непонятен, и, несмотря на избавление от ИВО после оперативного вмешательства, у мужчин могут остаться проблемы с опорожнением мочевого пузыря.

Поэтому важно не эмпирически назначить терапию, а предварительно проводить комплексную диагностику, и при выявлении ИВО учитывать этот факт в тактике лечения. Так, вероятность успеха оперативного лечения выше у пациентов с уродинамически подтвержденной ИВО, однако именно ее выявление сопряжено с рядом сложностей.

Так, для выявления ИВО должны использоваться такие инвазивные и трудоемкие методы, как цистометрия и исследование

«давление—поток», которые сопряжены с риском инфекционных осложнений и требуют специального оборудования. Немаловажен и дискомфорт, испытываемый пациентом, — процедуры, повышающие «нервозность» пациента, нередко становятся причиной отказа от обследования и отдаления оказания адекватной медицинской помощи.

Более того, выполнение этих методов исследования требует специальных знаний и специализированного дорогостоящего оборудования. Что касается урофлоуметрии, то это — наиболее доступный распространенный метод обследования, который, однако, также имеет ряд ограничений. Так, максимальная скорость потока мочи — относительно суррогатный показатель для определения ИВО: если скорость потока мочи менее 9,2 мл/с, то в 92% случаев можно предполагать наличие ИВО. Это означает, что 8—10% пациентов могут получить ложный результат, а это достаточно много.

Также доказано, что в разные периоды времени показатели урофлоуметрии могут сильно различаться. Таким образом получается, что урофлоуметрия не только трудоемкий, но и недостоверный метод исследования, информативность которого также ограничена корректностью проведения исследования и сторонними факторами (положение пациента во время мочеиспускания, время суток, окружающая обстановка и другие).

В связи с этим специалисты подчеркивают важность поиска нового метода диагностики ИВО — неинвазивного, простого, понятного и позволяющего получать репрезентативные результаты. Прежде всего, исследование должно быть информативным и независимым от сторонних условий. Не последнее значение имеют его доступность в широком круге учреждений здравоохранения и невысокая стоимость.

Неинвазивные исследования

В этом году Sachin Malde et al. в журнале European Urology опубликовали системный обзор по неинвазивным методам выявления ИВО [1]. Всего в системный анализ включено 42 исследования, объединившего почти 4500 пациентов. Не исключая ограничения методологии, разнородность публикаций и отсутствие прямых сравнений, авторы системного анализа следующим образом распределили неинвазивные методы выявления ИВО:

- определение толщины стенки детрузора (чувствительность 82%, специфичность 92%);
- ближняя инфракрасная спектроскопия (чувствительность 85%, специфичность 87%);
- тест с манжеткой, накладываемой на половой член (чувствительность 88%, специфичность 75%);
- урофлоуметрия при максимальной скорости потока мочи менее 10 мл/с (чувствительность 68%, специфичность 70%);
- определение интравезикальной простатической протрузии (ИПП) 10 мм и более (чувствительность 68% и специфичность 68, 75%).

Отмечается, что заключения по ИПП и урофлоуметрии получены на основании данных по более чем 3/4 пациентов, суммарно включенных в анализ. То есть данные по ИПП и урофлоуметрии имеют больший кредит доверия по сравнению с данными по другим методам выявления ИВО, полученными в ходе небольших исследований. Более того, как отмечено в публикации, при анализе

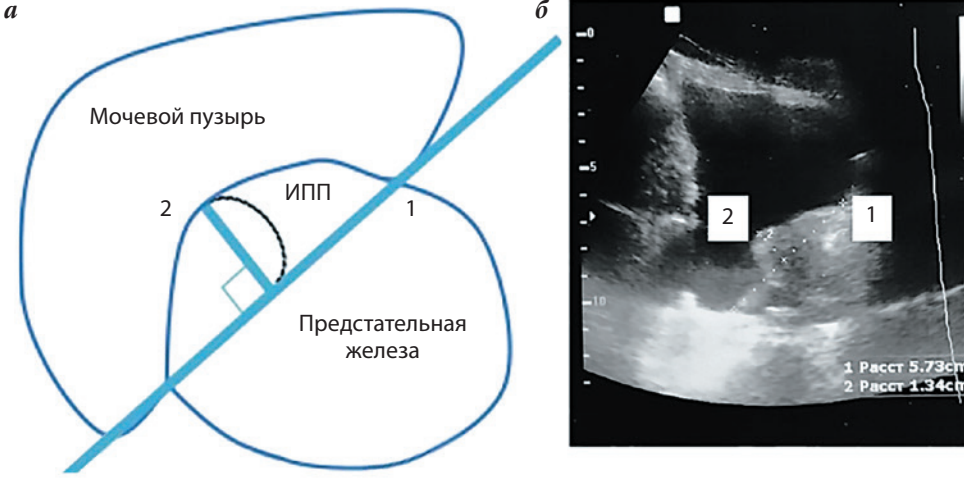


Рис. Методика трансабдоминального измерения интравезикальной простатической протрузии. а — схема, б — ультразвуковая картина.

1 — линия между стенками мочевого пузыря, окружающими внутрипузырную часть ПЖ.
2 — перпендикуляр от линии 1 до наиболее пролабирующей точки ПЖ (значение принимается за ИПП).

данных ИПП приобрела большую диагностическую ценность при увеличении балла IPSS. Это хорошая находка, которая должна быть проконтролирована в проспективном исследовании, отмечают авторы публикации.

Стоит отметить, что в отношении определения ИПП, действительно, накоплен значительный опыт. Впервые этот критерий был предложен японскими учеными в 1987 г., и в последние годы он активно обсуждается. Внутрипузырный рост оценивается при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании при наполнении мочевого пузыря от 150 до 250 мл, как и отмечено в гайдлайнах EAU 2017 г. (рис.). Также возможно трансректальное измерение ИПП.

Выделяют 3 степени ИПП: I степень (не более 5 мм), II степень (от 5 до 10 мм) и III степень (10 мм и более) (Chia et al., BJU Int., 2003).

В проспективном исследовании Chia et al. [3] показана выраженная положительная корреляция между величиной ИПП и наличием ИВО. В этом исследовании также продемонстрировано преимущество определения величины протрузии по сравнению с определением объема ПЖ и уровня простат-специфического антигена (ПСА) в диагностике ИВО. Lim et al. [4] также показали высокую (94%) диагностическую ценность метода при выявлении III степени протрузии, по сравнению с определением объема ПЖ или уровня ПСА. Величина ИПП к тому же обладает высокой прогностической ценностью в отношении пациентов с высоким риском ухудшения тяжести клинических симптомов; в исследовании Foo et al. [5] при 32-месячном наблюдении за 259 пациентами была выявлена в 7 раз более высокая вероятность клинического прогрессирования у пациентов с 3-й степенью ИПП по сравнению с пациентами с I степенью ИПП.

Актуальные данные получены в Российском геронтологическом научно-клиническом центре на базе кафедры урологии и андрологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова [2]. По нашим данным, если величина ИПП 10 мм и более (III степень), то в 100% случаев при исследовании «давление—поток» выявляется ИВО, а при I степени протрузии (менее 5 мм) ИВО имеется не более чем у 30—40% пациентов (табл.).

Определив величину ИПП, можно достаточно достоверно предполагать наличие ИВО и именно на этом основывать выбор лечения. Как данные, полученные российскими специалистами, так и опыт, обобщенный

в литературе, можно использовать в клинической практике.

При отсутствии ИПП можно назначить пациенту с СНМП α 1-адреноблокаторы или другие лекарственные средства. В случае их эффективности рекомендуется наблюдение у уролога.

Если ИПП менее 10 мм, то вероятность ИВО меньше, но она есть. Таким образом, отсутствие протрузии не гарантирует отсутствие обструкции, так как бывают разные варианты роста аденомы ПЖ, в том числе без образования внутрипузырного компонента. В этой ситуации тоже можно начать лечение с α 1-адреноблокаторов, но если они не помогают, то в ряде случаев потребуются более тщательное комплексное обследование, возможно, с применением в том числе таких инвазивных методик, как исследование «давление—поток». Если ИПП превышает порог 10 мм, пациенту требуется лечение в связи с наличием у него ИВО, которая и становится причиной имеющихся СНМП. В ряде случаев возможно назначить α 1-адреноблокаторы, в других — необходимо хирургическое лечение, что будет зависеть от результатов дополнительных обследований, объема остаточной мочи и тому подобного. Но в случае назначения лекарственной терапии необходимо более тщательное наблюдение с периодичностью 3—6 мес.

Если при ИПП >10 мм α -блокаторы не помогают, пациенту следует предлагать оперативное вмешательство, и при этом можно с большой долей уверенности надеяться, что обструктивные симптомы исчезнут или значительно уменьшатся, поскольку они практически на 100% обусловлены ИВО. Интересно, что, как отмечено в одном из последних исследований, в такой ситуации возможно и отсрочить оперативное лечение, попробовав дополнить терапию ингибиторами 5- α -редуктазы, которые снижают ИПП и уменьшают толщину стенки мочевого пузыря [7].

Так, De Nunzio C. et al. включили в протокол исследования 27 пациентов, не удовлетворенных применением тамсулозина и у которых, по данным УЗИ, предполагалось наличие обструкции: у 48% мужчин толщина стенки мочевого пузыря $\geq$ 5 мм, у 55% ИПП >10 мм. Спустя 24 нед лечения с добавлением дутастерида толщина стенки мочевого пузыря превышала 5 мм лишь у 11% мужчин, ИПП превышала 10 мм у 40% пациентов. Кроме того, при добавлении к α -адреноблокатору дутастерида достоверно улучшились симптомы ($-46,7\%$; $p = 0,001$) и $Q_{\max}$ ($+18,7\%$;

Таблица. Частота встречаемости ИВО у мужчин с СНМП и ДГПЖ при различных значениях ОПЖ, ОТЗ, ИТЗ и Q_{макс}.

Показатель	ИВО
ИПП <5 мм	14,3% (2 из 14)
ИПП 5–10 мм	70% (14 из 20)
ИПП >10 мм	100% (33 из 33)
ОПЖ <40 см³	41,7% (5 из 12)
ОПЖ 40–80 см³	75,7% (25 из 33)
ОПЖ >80 см³	86,4% (19 из 22)
ОТЗ <20 см³	50% (9 из 18)
ОТЗ 20–40 см³	68,1% (15 из 22)
ОТЗ >40 см³	92,6% (25 из 27)
ИТЗ <40%	50% (7 из 14)
ИТЗ 40–60%	72,7% (24 из 33)
ИТЗ >60%	90% (18 из 20)
Q _{max} >15 мл/с	40% (6 из 15)
Q _{max} 10–15 мл/с	68,8% (11 из 16)
Q _{max} < 10 мл/с	88,9% (32 из 36)

ОПЖ — объем предстательной железы.
ОТЗ — объем транзитной зоны.
ИТЗ — индекс транзитной зоны.
Q_{max} — максимальная скорость потока мочи.

$p = 0,001$). Снизились такие показатели, как объем ПЖ (-13% ; $p = 0,002$), толщина стенки мочевого пузыря ($-40,3\%$; $p = 0,001$) и ИПП ($-14,9\%$; $p = 0,015$).

Также в сентябре текущего года Matsukawa Y. опубликовал первое проспективное исследование, оценивавшее влияние различных

факторов на эффективность дутастерида [8]. Показательно, что только ИПП была достоверным предиктором эффективности дутастерида: при превышении порога 13 мм существенные улучшения отсутствовали даже при длительном лекарственном лечении. Даже при значительном снижении объема ПЖ (на 29,3% после 1 года лечения дутастеридом) ИПП оставалась неизменной после лечения (13,4—12,9 мм). То есть ИПП не изменялась при применении дутастерида и оставалась стабильным показателем, независимым от других флуктуирующих параметров, таких как объем ПЖ и уровень ПСА.

В этой работе ученые не компрометируют дутастерид, но, напротив, обращают внимание на его эффективность при наличии ИВО. Однако ученые обращают внимание на то, что есть порог, после которого решение о дальнейшей терапии должно быть принято с учетом дополнительных данных.

Закключение

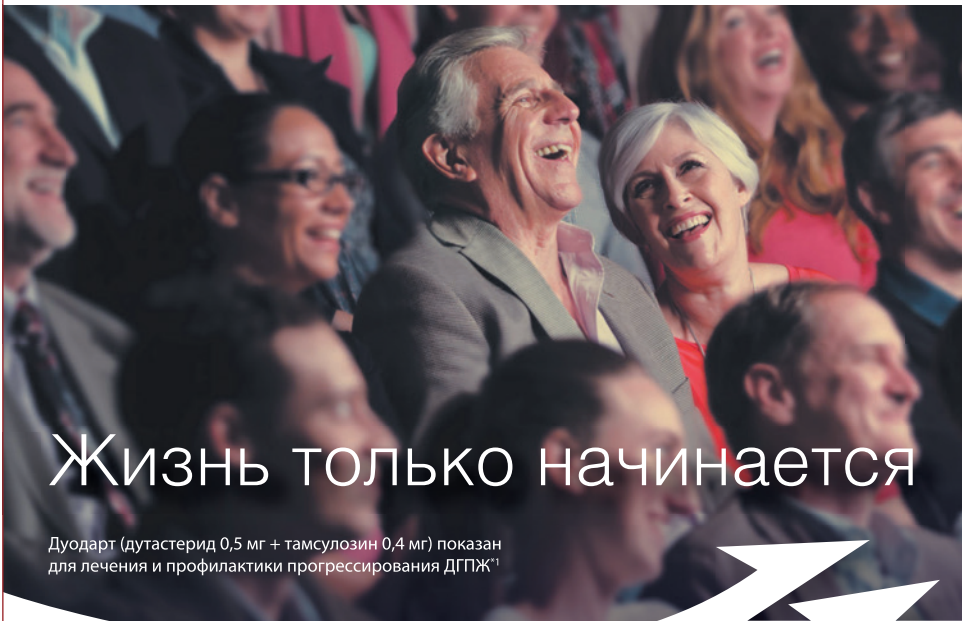
Выявление и определение степени ИПП — это простой метод ультразвуковой диагностики, который следует обязательно проводить в комплексе стартовых диагностических мероприятий при выявлении ИВО. Выявление ИПП более 10 мм — это 100%-ное доказательство наличия ИВО, исключающее необходимость дополнительных сложных методов диагностики. Даже при ИПП более 10 мм в ряде случаев возможно начать консервативное лечение, но при этом необходимо тщательное динамическое наблюдение.

Если же медикаментозная терапия не помогает, то для улучшения качества жизни пациента и предотвращения хронической задержки мочи единственным вариантом лечения остается оперативное вмешательство. УС

Список литературы находится в редакции.

КОГДА К ВАМ ПРИХОДИТ ПАЦИЕНТ С РИСКОМ ПРОГРЕССИИ ДГПЖ, НАЧНИТЕ С ПРЕПАРАТА

ДУОДАРТ®
(дутастерид/тамсулозин) капсулы



Дуодарт (дутастерид 0,5 мг + тамсулозин 0,4 мг) показан для лечения и профилактики прогрессирования ДГПЖ¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДУОДАРТ.
Регистрационный номер: ПН-002650. Торговое наименование препарата: Дуодарт. Международное непатентованное название (МНН): дутастерид + тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Показания к применению: лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5-α редуктазы, тамсулозину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе). Выраженная печеночная недостаточность. Возраст до 18 лет. Применение препарата противопоказано женщинам и детям. С осторожностью: Хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин, артериальная гипотензия, запланированная операция по поводу катаракты, при совместном применении с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоназол, вариконазол и др.). Применение при беременности и лактации: препарат Дуодарт противопоказан для применения у женщин. Нет данных о выделении дутастерида или тамсулозина с грудным молоком. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза препарата Дуодарт одна капсула внутрь один раз в сутки, спустя приблизительно 30 минут после приема одного и того же приема пищи. Побочные действия: Эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия, аллергические реакции (включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек), головокружение, и ангионевротический отек. Передозировка: Данные относительно передозировки при приеме комбинации дутастерида и тамсулозина отсутствуют. Взаимодействие с другими препаратами: Дутастерид: при проведении исследований взаимодействия дутастерида с тамсулозином, теразолином, варфарином, дигоксином и колестирамином у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось. Тамсулозин: имеется теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и другие α1-адреноблокаторы. Не следует применять препарат Дуодарт в комбинации с другими α1-адреноблокаторами. Особые указания: у пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другие методы диагностики рака предстательной железы до начала лечения препаратом Дуодарт и периодически повторять их в процессе лечения для исключения развития РПЖ. Форма выпуска, условия выписки: капсулы с модифицированным высвобождением, 0,5 мг + 0,4 мг. По 30, 90 капсул во флаконе из полиэтлена высокой плотности, отпущаются по рецепту. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

¹ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы. 1. Инструкция по применению препарата Дуодарт
Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте: ru.safety@gsk.com, RU/Pharma/0013/17 09/03/17

 БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ НА: www.doctorgsk.ru



Новости

Эффективность трансплантации стволовых клеток из жировой ткани при стрессовом НМ

Сотрудники Тегеранского медицинского университета (Иран) провели исследование эффективности введения аутологичных стволовых клеток из жировой ткани для лечения стрессового недержания мочи у женщин.

Для исследования отобрали 10 пациенток со средним возрастом 45,8 (± 8,7) лет, страдающих стрессовым недержанием мочи. Продолжительность заболевания варьировала от двух до пяти лет.

Из всей группы у 6 было выпадение органов малого таза, одной женщине проводилась гистерэктомия. Всем пациенткам была проведена трансплантации аутологичных стволовых клеток в периуретральную область. Клетки вводились трансуретрально и трансвагинально под контролем уретроскопии.

Недержание мочи значительно уменьшилось в течение первых двух недель после инъекционной терапии. Это продемонстрировали тесты с прокладкой, проведенные перед операцией, на 2, 6 и 24 неделю. Разница была значительной как по результатам тестов с прокладками ($p < 0,001$), так и по оценкам опросника ICIQ-SF ($p < 0,001$). Максимальный эффект от введения стволовых клеток стал заметен при сравнении результатов тестов 2-й и 6-й недели, а также при сравнении 6-й и 24-й недели.

Исследование показало, что инъекция аутологичных жировых стволовых клеток в периуретральную область является безопасным и эффективным методом лечения стрессового недержания мочи. Но при этом необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочной эффективности.

Опубликовано на сайте «Acta Med Iran» в июне 2017.

Какая дозировка ДНК-вакцины эффективна при биохимических рецидивах РПЖ?

В рамках ESMO 2017 Нил Д. Шор из «Урологических клиник Атлантики» (США) продемонстрировал результаты исследования эффективности и безопасности ДНК-вакцины при биохимических рецидивах РПЖ.

Представлены результаты 1-й фазы открытого многоцентрового исследования ДНК-вакцины INO-5150 +/- INO-9012 у 61 пациента с ПСА > 150 нг/дл после операции и/или лучевой терапии. Исследовались эффективность, безопасность и иммуногенность метода. Средний возраст пациентов составил 69,5 лет, средний показатель шкалы Глисона — 7, медианное время с момента установления диагноза — 8,4 года. Безопасность, иммуногенность и эффективность оценивались в четырех группах:

- A: n = 16, 2 мг INO-5150;
- B: n = 15, 8,5 мг INO-5150;
- C: n = 15, 2 мг INO-5150 + 1 мг INO-9012;
- D: n = 16, 8,5 мг INO-5150 + 1 мг INO-9012.

Обнаружилось, что у 38 пациентов (62%) показатель ПСА удваивался через ≤ 12 месяцев. Анализ результатов проточной цитометрии показал специфическую антигенную регуляцию CD38 и перфорина на CD8 + Т-клетках в 19/50 (38%) случаев. Было отмечено 7 побочных эффектов 3-го класса у пяти пациентов, побочные явления 4–5 класса не обнаружены. Большинство нежелательных явлений относились к 1–3 классу и встречались у 82% пациентов (преимущественно — местные реакции в местах инъекций). Группа А показала наилучшее время удвоения ПСА за 12 месяцев, что свидетельствует об оптимальном соотношении иммунологической и клинической эффективности. Авторы исследования пришли к выводу, что ДНК-вакцина INO-5150 +/- INO-9012 была безопасной во всех исследуемых дозировках.

Информация предоставлена на ежегодном конгрессе Европейского общества медицинской онкологии 8 сентября 2017 г.

Простатит не вызывает эректильную дисфункцию

Ассоциации простатита с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и эректильной дисфункцией (ЭД) изучили сотрудники кафедры урологии университета им. Джунтендо Ураясу (Япония).

Этиология хронического простатита гетерогенна, поэтому, по мнению авторов исследования, нельзя говорить о безусловном появлении СНМП и ЭД на фоне заболевания.

Исследовались 26 мужчин с подозрением на рак ПЖ с последующей негативной гистологией. СНМП оценивали по нескольким вопросам, включая международный показатель симптомов простаты (IPSS), индекс QOL, показатель симптоматики гиперактивного мочевого пузыря (OABSS) и национальный индекс симптомов хронического простатита (NIH-CPSI). Каждый из симптомов группы СНМП изучался отдельно. Также оценивали объем простаты (измерялся при помощи трансабдоминального УЗИ), проводили урофлоуметрию и контролировали уровень ПСА. Все данные были выполнены перед биопсией простаты. Простатит оценивали при помощи иммуногистохимического окрашивания анти-CD45-антителом. Коэффициент Пирсона показал корреляцию между простатитом и рядом факторов IPSS, индексами QOL, OABSS и NIH-CPSI. Многомерная модель линейной регрессии после корректировки показала, что NIH-CPSI ассоциируется со стадией простатита.

Авторы исследования отмечают: «Мы обнаружили корреляцию между гистологическим простатитом и СНМП, но не между простатитом и ЭД. Чаще всего среди простатит-ассоциированных СНМП встречались симптом неполного опорожнения мочевого пузыря и повышение частоты мочеиспускания».

Опубликовано на сайте US National Library of Medicine National Institutes of Health в сентябре 2017 г.

Малые опухоли почки: EAU изменила подход к диагностике

В обновленной редакции рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) изменены принципы диагностики опухолей почек, в особенности «малых» (стадии cT1a), определены исследования, от проведения которых следует воздержаться, а также выделены те, которые не стоит учитывать при стадировании. О новых стандартах и обосновавших их публикациях, а также о данных, пока не учтенных в опубликованных гайдлайнах, и позиции американских профессиональных ассоциаций — в материале УС.

Малые опухоли почек (Small renal masses, SRM) — это контраст-накапливающие опухоли диаметром ≥ 4 см, обнаруженные случайно при применении методов визуализации. Такое определение дает Американская ассоциация клинических онкологов (American Association of Clinical Oncology, ASCO) в рекомендациях, опубликованных в январе текущего года [1].

В большинстве случаев малые случайные опухоли — это почечно-клеточный рак (ПКР) стадии cT1a. Однако 25% случаев представлены доброкачественными новообразованиями, такими как онкоциома, метанефрическая аденома или ангиомиолипома. Другая

четверть — индолентные опухоли с ограниченным метастатическим потенциалом, например хромофобный ПКР или папиллярный ПКР 1-го типа. В достаточно редких случаях встречается метастатическое поражение почки, например лимфомы, саркомы или другие солидные опухоли, отмечает ASCO.

Согласно данным ASCO, для подтверждения контрастирования солидности образования может потребоваться более чем один метод визуализации. В некоторых случаях некон- трастная компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют выявить липиды, характерные для

ангиомиолипомы. ASCO актуализирует вопрос применения визуализационных методов исследования, однако не дает структурированного руководства по данному вопросу, касаясь в основном выбора тактики лечения при малых опухолях почек.

Главным преимуществом КТ исторически считалась возможность стандартизированной количественной оценки до и после введения контраста. Изменение контрастности на ≥ 15 единиц Хаунсфилда (HU) принято считать убедительным доказательством

В большинстве случаев малые случайные опухоли — это почечно-клеточный рак (ПКР) стадии cT1a. Однако 25% случаев представлены доброкачественными новообразованиями, такими как онкоциома, метанефрическая аденома или ангиомиолипома. Другая четверть — индолентные опухоли с ограниченным метастатическим потенциалом, например хромофобный ПКР или папиллярный ПКР 1-го типа.



29th
World Congress of VideoUrology
and Advances in Clinical Urology

Illuminating the future of urology



Hyatt Regency
Moscow Petrovsky Park

OCTOBER, 2018
MOSCOW, RUSSIA



WWW.VIDEOUROLOGY2018.COM

Современную позицию относительно лучевой диагностики ПКР отражают рекомендации Европейской ассоциации урологов и Американского общества радиологов (ACR Appropriateness Criteria). Они оценивают преимущества разных методов, формулируют рекомендации и определяют исследования, от которых следует воздержаться, — это позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) и сканирование костей. В рекомендациях EAU выделены и те исследования, которые не стоит учитывать при стадировании заболевания, — ультразвуковое исследование (УЗИ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ).

КТ как базис

До недавнего времени EAU признавала сопоставимой диагностическую точность КТ и МРТ с многофазным контрастным усилением. Эти методы равноценно рекомендованы пациентам перед выполнением хирургического вмешательства.

В обновленных рекомендациях КТ остается основным методом в диагностике и стадировании ПКР. Необходимо отметить, что и в рекомендациях Американского общества радиологов (ACR Appropriateness Criteria) КТ признается методом выбора у пациентов с ПКР на ранних и поздних стадиях заболевания [2].

Эксперты отмечают высокую чувствительность: от 90% при малых опухолях до 100% при опухолях размером более 2 см. Подчеркивается и высокая специфичность КТ при оценке распространенности первичной опухоли, опухолевого тромбоза и отдаленных метастазов ПКР (EAU, уровень доказательности 2). Но если в рекомендациях EAU 2016 г. допускалась обычная рентгенография органов грудной клетки, то согласно новой редакции теперь стандарт исследования должен включать проведение мультифазной контрастной КТ органов абдоминальной полости и грудной клетки.

контрастирования и наличия солидного образования. Еще меньший порог (≥ 10 HU) позволяет отличать солидную опухоль почки (ПКР или доброкачественную) от кистозных образований.

В настоящее время наиболее перспективной методикой считается КТ с 2 источниками излучения (dual-energy CT) — она характеризуется большей специфичностью в отношении образований почек и потенциально более низкой дозой ионизирующего излучения [3, 5].

При неясной картине после КТ EAU с уровнем доказательности 1b рекомендует дополнительно контрастную ультрасонографию почек. В отношении же УЗИ и УЗДГ EAU отмечает низкую чувствительность и специфичность в диагностике ПКР (уровень доказательности 2).

В системном обзоре F. Кау (2016) отметил неясную роль УЗ-скрининга ПКР: хотя у 0,4% обследуемых при обычном УЗИ случайно обнаруживаются бессимптомные образования почек, в половине случаев из которых подтверждается ПКР [4]. Согласно рекомендациям Американского общества радиологов (ACR Appropriateness Criteria) следует воздерживаться от применения УЗИ в стадировании ПКР [1, 5].

ПЭТ-КТ не показала преимуществ в диагностике и стадировании ПКР в сравнении с многофазной КТ [6]. Рекомендация не учитывать результаты ПЭТ-КТ в стадировании ПКР внесена в новые гайдлайны EAU.

Преимущества МРТ

Внедрение современных контрастных препаратов на основе гадолиния (макrocлических и других) для МРТ позволило обследовать не только пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²), но и с более тяжелой степенью

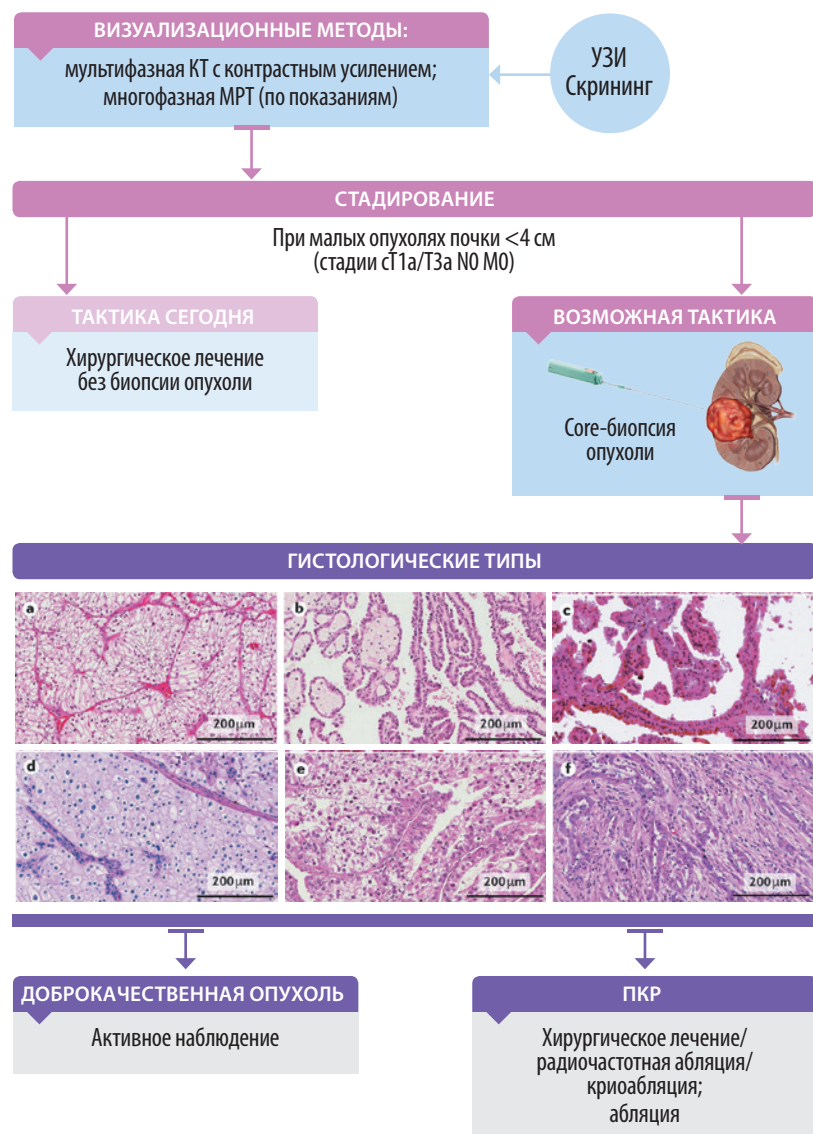


Рис. 1. Возможный алгоритм ведения пациентов с малой опухолью почки.

хронической болезни почек (ХБП IV стадии и терминальной V стадии).

В крупных исследованиях подтверждена безопасность контрастных МРТ-исследований у этой категории пациентов: по данным S.B. Nandwana (2015) и G. Soulez (2015), отмечено отсутствие случаев нефрогенного системного фиброза. Новые методики неоконтрастной МРТ (например, arterial spin labeling) также позволяют оценить васкуляризованность в нормальной ткани почки и ПКР [7], эффективность сопоставима в сравнении с методом мультифазной контрастной МРТ [8].

Еще одна специфическая функция МРТ — биомаркерная. Такие параметры, как диффузно-взвешенные изображения (ДВИ) и динамическая МРТ с контрастным усилением, обладают специфичностью в оценке гистологического строения опухоли. Использование этих параметров дает возможность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей почки, отдельных гистотипов ПКР и даже степени злокачественности [9, 10].

Однако биомаркерная функция — дело будущего; в настоящее время ASCO и EAU считают невозможным достоверное определение степени злокачественности опухоли на основании методов визуализации [1].

EAU отмечает большую чувствительность и специфичность МРТ в диагностике малых опухолей почки в сравнении с многофазной контрастной КТ (УД 2).

Биопсия

В 2017 г. повысилась степень рекомендации EAU по выполнению биопсии опухоли почки перед началом системной или абляционной терапии. Биопсия опухоли остается показанной пациентам в случае выбора тактики активного наблюдения, за исключением ослабленных и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями (у которых результаты биопсии не изменят лечебную

выжидательную тактику с единственно возможным консервативным подходом).

Учитывая высокую точность лучевой диагностики, эксперты рабочей группы EAU продолжают считать нецелесообразным проведение биопсии у пациентов с контраст-накапливающим образованием почки в тех случаях, когда планируется хирургическое лечение.

В рекомендациях ASCO отмечена такая же позиция, однако дополнительно отмечено: наиболее значимую роль биопсия играет при подозрении на необычный диагноз, например лимфому почки или метастаз. При преимущественно кистозных массах или при клиническом подозрении на уротелиальный рак биопсия проводится не должна, отмечает ASCO.

При наличии показаний к биопсии опухоли почки следует отдавать предпочтение коаксиальной технике забора нескольких столбиков ткани (для предупреждения имплантационных метастазов и повышения диагностической точности манипуляции). Рекомендуется использовать инъекционные иглы 18G, что позволяет получить достаточный биопсийный материал. Выбор метода УЗ- или КТ-навигации не влияет на диагностическую точность (УД 2b) [11, 12].

Методом выбора должна быть core-биопсия солидной опухоли почки (УД 2a). В 2016 г. L. Margoni опубликовал результаты мета-анализа, показавшие преимущества в диагностической точности при выборе коаксиальной core-биопсии по сравнению с тонкоигльной биопсией опухоли почки [13]. В анализ включены 57 исследований (данные 5228 пациентов). Независимыми факторами, влияющими на диагностическую точность манипуляции, были солидная структура, большие размеры опухоли и экзофитное расположение (УД 2b).

Чувствительность и специфичность core-биопсии составили 99,1 и 99,7%, при этом лишь в 8% забирается недиагностический материал, то есть непригодный для патоморфологиче-

ского заключения (широко колеблется от 0 до 22,6%, по данным разных авторов). При повторных биопсиях опухоли почки отмечена высокая частота диагностических заключений (83–100%). Совпадение результатов биопсии и послеоперационного патоморфологического исследования (после резекции почки, нефрэктомии) наблюдается в 90,3% случаев.

Один из главных недостатков метода связан с относительно низкой точностью определения степени злокачественности опухоли по данным core-биоптата (62,5%). Предложен способ существенного повышения точности этой оценки (не более 87%), когда вместо стандартного разделения ПКР с 4 градациями используется упрощенная схема с выделением высокой степени (high grade) и низкой степени (low grade) злокачественности. Во всех крупных исследованиях показан хороший профиль безопасности чрескожных биопсий почки.

При использовании современной техники практически не встречаются случаи имплантационного метастазирования. К наиболее частым осложнениям (4,3%) относятся подкапсульные и паранефральные гематомы со спонтанным регрессом. Клинически значимое кровотечение встречается у 0,7% пациентов (95% ДИ 0–1,4%).

Как отмечают Nicole Curci и Elaine M. Caoili в новом обзоре, посвященном роли биопсии при опухолях почки, исторически значимость данной процедуры ослаблена [14], в первую очередь из-за распространенности хирургического лечения, а также из-за опасений имплантационного метастазирова-

ния. «Однако за последние 15 лет резко возросла частота выявления малых опухолей — не менее 27% визуализационных исследований выявляют наличие малой опухоли почки, — пишут Nicole Curci и Elaine M. Caoili. — Сейчас биопсия становится интегральной частью диагностики опухолей почек». По мнению авторов цитируемого исследования, показания к биопсии могут расширяться в клиниках экспертного уровня.

Заключение

Вопросы диагностики малых опухолей почек и лечения стали основными в профессиональных дискуссиях на прошедших в этом году конгрессах ASCO-GU и EAU. Основные изменения в гайдлайнах EAU коснулись лучевых методов диагностики и корректного проведения биопсии — выбора в пользу core-биопсии с коаксиальной техникой.

Однако в профессиональных дискуссиях также затрагиваются вопросы активного наблюдения. В апреле текущего года в Urologic Oncology появилась публикация о влиянии гистологического типа опухоли на дефиницию «малая опухоль почки», стратификацию риска и ведение протокола активного наблюдения [15]. По мнению авторов публикации, в случае хромофобного ПКР опухоль может считаться малой вплоть до диаметра 7 см, и это может оказывать значимое влияние на принятие решения о лечении пациента. **УС**

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Андрей Киричек**

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ

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

Сиалис® 5 мг – одно решение двух проблем

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИАЛИС 5 МГ

Торговое название препарата: Сиалис®

Международное (непатентованное) название: Тадалафил

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Зрительная дисфункция средства лечения. ФДЭ-5 ингибитор.

Показания к применению: Зрительная дисфункция. Симптомы эректильной дисфункции у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эректильная дисфункция у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата. В случае приема препаратов, содержащих нитраты, органические нитраты. Применение у лиц до 18 лет. Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II–IV классов по классификации NYHA, неконтролируемая аритмия, артериальная гипертония АД ниже 90/50 мм рт.ст., неконтролируемая артериальная гипертония, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев. Потеря зрения вследствие нерегулярной периодической ишемической нейропатии зрительного нерва (взаимосвязь от связи с приемом ингибиторов ФДЭ-5). Одновременный прием доксидамина, а также лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции, часто (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Применение препарата Сиалис® по показанию зрительной дисфункции (ЗД). Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендуемая частота приема — ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Для пациентов с низкой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю): рекомендовано назначение препарата Сиалис® в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Максимальная суточная доза препарата Сиалис® составляет 30 мг. Применение препарата Сиалис® по показанию ДГПЖ или ЗД/ДГПЖ. Рекомендуемая доза препарата Сиалис® при применении один раз в сутки составляет 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 80 мл/мин) и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин и на гемодиализе): применение препарата Сиалис® один раз в сутки не рекомендуется.

Побочные действия: Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с эректильной дисфункцией являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия, «приливы» крови к лицу, заложенность носа. Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с ЗД/ДГПЖ являются головная боль и диспепсия, боли в конечностях, желудочно-гастральный рефлюкс, миалгия.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг.

По 14 таблеток, в блистер, состоящий из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПА/ПХФЭ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис® 5 мг

Регистрационный номер: ГП-000133 от 11.01.2011

www.ochenprosto.ru

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

Lilly

УЗИ расширяет возможности



Искандер Ильфакевич Абдуллин

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

Несмотря на известные достоинства мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ), ее применение для выявления рака предстательной железы (РПЖ) ограничено высокой стоимостью самого исследования и нехваткой специалистов. Но уже сегодня ультразвуковое исследование (УЗИ) может не только решить проблему доступности точной диагностики, но и составить серьезную конкуренцию мпМРТ. О возможностях современной аппаратуры и о том, как при УЗИ увидеть не меньше, чем при мпМРТ, — в материале от эксперта ЕМС.

Ультразвуковая визуализация широко доступна, значительно дешевле мпМРТ и уже знакома большинству урологов. По крайней мере, УЗИ в серой шкале знакомо многим урологам: оно используется для процедур на предстательной железе (ПЖ) с 1981 г., когда Н.Н. Holm и J.U. Gammegaard предложили УЗ-навигацию для прецизионного введения биопсийной иглы [1].

С момента появления УЗИ в урологической практике характеристики оборудования значительно изменились. Если ранее исследование проводилось на частоте 5–7 МГц, то сейчас не менее 12 МГц, что увеличило как точность УЗ-визуализации, так и доплерографии крупных и мелких сосудов. Более того, уже доступна система для микро-ультразвукового исследования ПЖ с высоким разрешением (рабочая частота 29 МГц) — ExactVu™ [2]. Безусловно, микроультразвуковое исследование ПЖ — это УЗИ следующего поколения. Однако и рядовое оборудование позволяет провести исследование с контрастным усилением, доплерографией и эластографией. Также возможно проведение компьютер-анализированного трансректального УЗИ (ТРУЗИ). По аналогии с МРТ комбинацию этих модальностей решено называть мпУЗИ. И мировые эксперты уверены: именно мультипараметричность позволит поставить знак равенства между МРТ и УЗИ.

УЗИ в цвете

Трансректальное УЗИ в серой шкале — стандарт визуализации ПЖ. Однако чувствительность ТРУЗИ для выявления опухоли ПЖ достаточно низкая. Это связано с эхографическими свойствами аденокарциномы ПЖ: около 60% опухолей гипоехогенны, оставшиеся 40% — вводят урологов в заблуждение. Последние бывают изоэхогенными (75%) или гиперэхогенными (25%), то есть представлены на УЗИ как здоровая ткань ПЖ или ткань с включениями кальцинатов. При УЗИ ПЖ в серой шкале возникают трудности диагностики злокачественных новообразований ПЖ, связанные не только с разрешающей способностью метода, но и с возможным изоэхогенным характером опухоли и наличием фоновых заболеваний ПЖ (хронический простатит, аденома, атрофические изменения и тому подобное) [3].

Использование дополнительных режимов визуализации позволяет увидеть маскирующийся рак. Так, уже более двух десятилетий активно исследуется гипотеза о том, что РПЖ может быть выявлен по увеличенной микро-

васкуляризации. Ранее предполагалось, а недавно и достоверно продемонстрировано, что чем выше плотность микровакуляризации опухоли, тем выше степень злокачественности и хуже прогноз [4]. Эта закономерность позволяет выявлять подозрительные очаги с применением доплеровского картирования. В самом большом сравнительном исследовании доказано преимущество применения доплеровского картирования для навигации биопсийной иглы по сравнению со слепой биопсией [5]. А в ретроспективном исследовании, включившем более 600 пациентов, показано, что применение доплерографии позволило дополнительно выявить почти 12% случаев РПЖ, которые при УЗИ в серой шкале выглядели абсолютно нормальными и не вызвали подозрений [6].

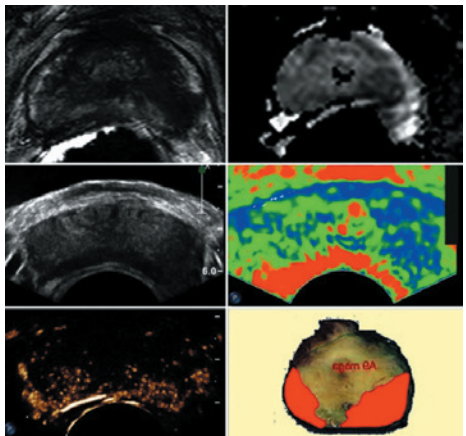


Рис. 1. Мультипараметрические УЗ- и МРТ-изображения. Вверху слева и справа — Т2- и диффузионно-взвешенное МРТ-изображение, на левой стороне — опухолевое образование. В середине слева и справа — картина опухоли с левой стороны при серошкальном ТРУЗИ и при эластографии. Внизу слева и справа — данные УЗИ с контрастным усилением и трехмерная реконструкция, картина двухсторонней опухоли.

К потенциальным ограничениям доплерографии эксперты относят несимметричность кровотока, что связано с положением пациента в процессе исследования. Также доплерография считается неподходящим методом обнаружения РПЖ в том случае, если простат-специфический антиген (ПСА) не превышает 10 нг/мл. «Эта опция может быть полезна для мужчин с ПСА в пределах 10–20 нг/мл», — отметил в текущем году на конгрессе EAU проф. Е. Barret. В качестве более надежного метода эксперты рассматривают применение контрастного усиления, которое в комбинации с доплерографией позволяет визуализировать и количественно оценивать ток крови. Диаметр микропузырьков контрастного вещества соответствует диаметру эритроцитов, что позволяет им свободно проникать в капилляры и дает возможность различать участки с различной перфузией на уровне микроциркуляции. Чувствительность и специфичность составляют 79 и 86% соответственно, а основным недостатком эксперты называют субъективность в интерпретации данных [7].

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МРТ

1. Т2-взвешенное изображение — визуализация анатомии структур
2. Динамическое контрастное усиление — визуализация сосудов
3. Диффузионно-взвешенное изображение — визуализация железистых структур/клеточной плотности

Эластография

Большинство новообразований ПЖ плотнее нормальной ткани ПЖ: в ответ на развитие неопластического процесса строма реагирует повышенным образованием коллагена, что и служит основанием для проведения пальцевого ректального исследования и введения в практику такого метода исследования, как эластография.

Суть эластографии заключается в измерении плотности различных участков ПЖ. Чем эластичнее ткань, тем дальше друг от друга расходятся две рядом лежащие точки при надавливании. Таким образом, после компьютерной обработки полученных измерений аппарат выдает карту ПЖ, на которой цветами отмечены участки с различной эластичностью. Подобная карта позволяет провести прицельную биопсию. В исследованиях показана высокая чувствительность и специфичность выявления РПЖ: в ряде публикаций более 90% по 2 показателям. Что очень важно, недавно показана корреляция между эластичностью железы (кПа) и агрессивностью рака. И, как отметили авторы исследования, использование порога 35 кПа может предоставить дополнительную информацию для диагностики новообразований ПЖ и проведения биопсии [8].

Эластографию можно считать наиболее изученным вариантом УЗ-диагностики и, который, как отмечают мировые эксперты, по праву может называться многообещающим.

Дополнительные возможности дает применение алгоритмов компьютерного анализа данных ТРУЗИ — гистосканирование. Эта данные отличаются от визуализационных данных, полученных в ходе того же УЗИ, — компьютер составляет карту патологических очагов на основании так называемых нативных радиочастотных данных (native radiofrequency data). Результаты проспективных исследований показали, что точность дооперационного определения наиболее крупных опухолевых очагов в ПЖ (index lesion) при применении компьютер-анализированного ТРУЗИ составляет 85%, в то время как при слепой биопсии не более 60% [9].

Однако имеются и менее оптимистичные данные. И, как отмечают эксперты, именно несогласованность опубликованных данных не позволяет сформировать единого мнения относительно роли данного метода исследования модальности в диагностике РПЖ.

МпУЗИ

Каждая из дополнительных возможностей УЗИ предоставляет свою информацию: серая шкала и компьютер-анализированное ТРУЗИ сообщают об анатомических особенностях ПЖ; доплеровское исследование оценивает особенности кровоснабжения различных участков ПЖ; контрастное усиление позволяет оценить особенности микроциркуляции, эластография — различия плотности.

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЗИ

1. В-режим — визуализация анатомии структур
2. УЗИ с контрастным усилением — визуализация сосудов
3. Эластография — оценка жесткости тканей

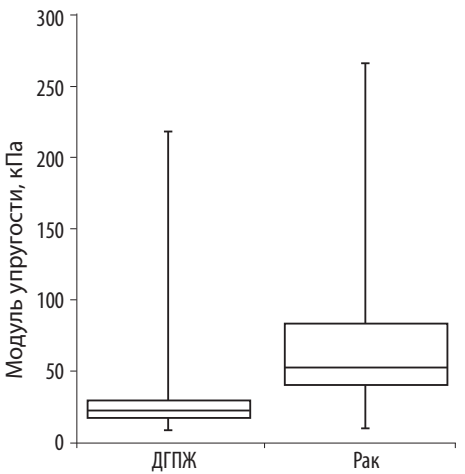


Рис. 2. Значения модуля упругости для участков ПЖ с признаками и без признаков злокачественности, полученных при секстантной (первичной) биопсии. Диапазон размаха — 25-й и 75-й процентиля ($p < 0,001$).

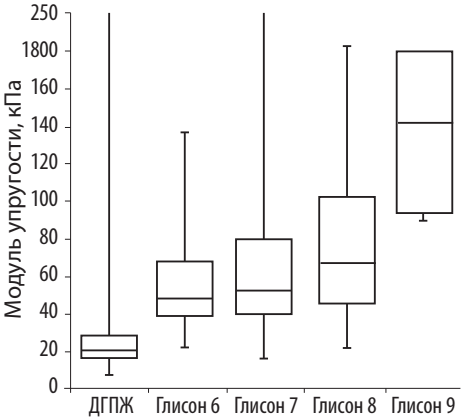


Рис. 3. Значения модуля упругости для биоптатов ПЖ при ДГПЖ и с признаками злокачественности (сумма Глисона 6, 7, 8 и 9). Диапазон размаха — 25-й и 75-й процентиля.

Применение каждой из них повышает вероятность выявления РПЖ. Скорее всего, применение различных комбинаций вышеупомянутых методов может показать большую эффективность, чем каждый из них по отдельности.

«С помощью УЗИ вы можете выполнить такой же фокус, как с МРТ, — их модальности сопоставимы», — сказал на конгрессе EAU проф. Н. Wijkstra. По мнению эксперта, УЗИ ничуть не хуже мпМРТ, но имеет существенные достоинства — широкую доступность и «понятность» большинству урологов.

Нет никаких сомнений, что эра слепой биопсии завершается. Неточность в определении степени злокачественности, пропуск очагов в промежуточной и центральной зонах, выявление большого количества клинически незначимых опухолей — основные недостатки слепой систематической биопсии. Применение новых модальностей классических методов визуализации и внедрение новых методик позволят более точно визуализировать index lesion. По мнению экспертов, УЗИ находится в тени МРТ, и, чтобы выйти из нее, нужны рандомизированные клинические исследования. Одно из крупнейших стартует в сентябре текущего года [10].

В конечном итоге мы должны избавиться как от избыточного, так и от недостаточного лечения РПЖ. Совмещение МРТ- и УЗ-изображений с последующей прицельной биопсией в настоящий момент имеет наилучшую доказательную базу эффективности. Однако в учреждениях, где не может быть реализована фьюжн-биопсия, применение дополнительных возможностей УЗ-визуализации может повысить эффективность выявления РПЖ. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Применять рационально

Большинству пациенток с бессимптомной бактериурией антибиотики не приносят никакой пользы. А женщинам с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (РИНМП) вне периода обострения они и вовсе вредят, хотя и назначаются «из лучших побуждений». Таковы данные системного обзора и мета-анализа, проведенного экспертами Европейской ассоциации урологов (EAU) при подготовке обновлений рекомендаций 2017 г. Об обновлениях европейских рекомендаций, новых данных и о рациональном подходе к лечению и профилактике РИНМП — в беседе с проф. Л.А. Синяковой.



Любовь Александровна Синякова

Д.м.н., проф.
кафедры урологии
и хирургической
андрологии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава
России

В текущем году EAU принципиально не изменила сами рекомендации или степень доказательности по применению антибиотиков, но внесла обновления в раздел о лечении бессимптомной бактериурии. Вопрос «какая тактика ведения взрослых пациентов с бессимптомной бактериурией наиболее эффективна?» эксперты EAU называют приоритетным [1].

Без лечения и рецидивов

Мета-анализ, послуживший основой для внесения дополнений в актуальные рекомендации, появился в печати лишь в конце июля текущего года [2]. Всего в анализ вошло 50 исследований, объединивших более 7000 пациентов.

«Отсутствуют доказательства пользы антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии у пациентов без факторов риска, пациентов с сахарным диабетом, женщин в постменопаузе, у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с почечными трансплантатами, нарушением функции тазовых органов [...]». Лечение было неэффективным в большинстве случаев у пациенток с РИНМП вне периода обострения», — сказано в публикации.

Многие пациентки все из тех же «лучших побуждений» самостоятельно, длительно и бесконтрольно принимают антибактериальные препараты как с целью лечения, так и для профилактики.

— Ранее EAU рекомендовала проводить антибактериальное лечение бессимптомной бактериурии у женщин, страдающих РИНМП, — рассказывает «Урологии Сегодня» Л.А. Синякова. — В 2017 г. появилось дополнение, согласно которому женщин с РИНМП в период ремиссии не следует лечить антибактериальными препаратами.

Профессор обращает внимание на то, что многие пациентки с РИНМП при обращении за медицинской помощью не предъявляют по факту никаких жалоб, кроме тех, что у них «плохие анализы». Проведенное в 2012 г. исследование Cai et al. подтвердило, что по сравнению с группой женщин, которым проводилось динамическое наблюдение, результаты лечения такой категории пациенток гораздо хуже, если в бессимптомный период проводится антибактериальная терапия [3].

Именно это исследование легло в основу позиции EAU относительно вреда, причиняемого антибактериальной терапией пациенткам с РИНМП. Всего в этом проспективном исследовании приняли участие 673 молодые женщины, страдающие РИНМП в период ремиссии, разделенные на группы наблюдения и лечения (антибактериальная терапия). И если при первом контрольном визите (через 3 мес после начала исследования) различий в 2 группах не было, то уже при втором визите к врачу (спустя 6 мес после начала исследования) выяснилось, что в группе наблюдения рецидивы зафиксированы у 7,6% пациенток, а в группе лечения — у 29,7%. При последнем визите рецидивы были отмечены у 13,1% в группе наблюдения и у 46,8% в группе лечения.

— Согласно современным клиническим и микробиологическим данным бессимптомную бактериурию рассматривают как стабильную бактериальную колонизацию мочевых путей, аналогичную комменсализму на других слизистых оболочках (Salvador E., Wagenlehner F., 2012), выполняющую в некоторой степени даже протективную функцию и поэтому не требующую применения антибактериальной терапии, — продолжает Л.А. Синякова. — Так называемый человеческий микробиом считают мощным механизмом защиты от суперинфицирующих патогенных бактерий (Naber K., Wult B., Sundén F., 2010).

Тем не менее, как подчеркивается в обновленных рекомендациях EAU 2017, в ряде случаев может быть оправдана необходимость эрадикации возбудителя, который предположительно становится возбудителем эпизодов обострений цистита.

Рекомендации EAU в 2017 г. не изменились для применения антибактериальной терапии перед инвазивными урологическими вмешательствами. Также изменения не коснулись ведения беременных с бессимптомной бактериурией, при отсутствии лечения которой возможно развитие острого пиелонефрита почти в 30% случаев во II—III триместре или возникновение таких осложнений, как рождение детей с низкой массой тела или преждевременные роды.

— При выявлении бессимптомной бактериурии в высоком титре перед инвазивными урологическими вмешательствами следует проводить не просто антимикробную профилактику, а курс антибактериального лечения с выполнением контрольного бактериологического исследования, — подчеркивает Л.А. Синякова. — Однако у пациен-

тов с рецидивными, множественными или коралловидными камнями почек возбудители находятся как на поверхности, так и внутри конкрементов в составе биопленок, поэтому добиться стерильности мочи не представляется возможным.

В данном случае нужны адекватная периоперационная антибактериальная профилактика и проведение антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

Без антибиотиков

Для пациенток с РИНМП главная задача — увеличение безрецидивного периода.

— Основой лечения должно быть выявление факторов риска, приводящих к повторным обострениям инфекционного процесса, и, соответственно, их устранение, — обращает внимание Л.А. Синякова. — Если ранее профессиональные ассоциации рекомендовали

антибиотикопрофилактику длительными низкодозными курсами, то сейчас такой подход к профилактике рецидивов пересмотрен. В рекомендациях EAU подчеркивается, что следует отдавать предпочтение неантибактериальным методам профилактики, назначая антибиотики для профилактики только в тех случаях, когда методы неантибактериальной профилактики не приводят к успеху (LE: 1a, GR: A).

Как отмечено в недавнем обзоре о «серых зонах» в лечении урологических инфекций, известны многие факторы риска: сексуальное поведение, гормональный статус, особенности вагинальной флоры и другие. Однако, как отмечают авторы публикации, единое мнение о патогенезе рецидивов отсутствует, и антибиотики назначаются необоснованно часто «из лучших побуждений» [4].

Продолжение на с. 20 ►

МОНУРАЛ®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ФОСФОМИЦИН

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

ОРИГИНАЛ РОЖДАЕТ ДОВЕРИЕ

ООО «Замбон Фарм», Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17. Тел.: +7 (495) 933 38 30/32; факс: 933 38 31. www.zambon.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОБРАТИТЬСЯ К ВРАЧУ

Zambon

Применять рационально

Окончание, начало на стр. 19

— В период антибиотикопрофилактики, как правило, пациентки чувствуют себя удовлетворительно, но вскоре после отмены лечения у половины пациенток в течение 3—6 мес возникают рецидивы заболевания, — обращает внимание профессор. — Негативная сторона длительной низкодозной антибиотикопрофилактики — развитие мультирезистентных штаммов бактерий, стимулирование биопленкообразования, развитие аллергических реакций и различных форм дисбактериоза.

Поэтому в настоящее время в первую очередь следует рассматривать меры профилактики без использования антибиотиков (Grabe M. et al.). В рекомендациях 2017 г. снова сделан акцент на устранение факторов риска и иммунопрофилактику, которая имеет большую доказательную базу и эффективна у этой группы пациенток.

Но насколько приемлемо проводить исключительно симптоматическую терапию и в каких случаях это оправдано?

— Во время одного из обострений, конечно же, не говоря о полном отказе от антибиотиков, вполне оправдано проведение симптоматической противовоспалительной терапии в монорежиме, что было доказано в исследовании, проведенном в 2010 г. Bleidorn J. et al. [5], — рассказывает Л.А. Синякова. — Ученые оценивали степень разрешения симптомов на 4-й день при лечении ибупрофеном в сравнении с ципрофлоксацином. Были получены аналогичные результаты в двух исследуемых группах пациенток. Также проводились исследования о возможности применения канефрона, который обладает комплексным противовоспалительным, спазмолитическим, мочегонным действием.

Так как при симптоматической терапии после разрешения симптомов в большинстве случаев показатели анализа мочи нормализуются, но в посеве продолжает определяться возбудитель, данную ситуацию правомерно рассматривать как бессимптомную бактериурию, лечение которой у такой группы пациенток в настоящее время не рекомендуется.

Когда нужны антибиотики

Все сказанное выше в пользу отказа от антибиотиков не должно касаться тех ситуаций, когда антибактериальная терапия действительно необходима.

— При остром цистите показано проведение антибактериальной терапии в связи с наличием доказательств более благоприятного клинического исхода в плацебо контролируемых исследованиях (LE: 1a, GR: A), — подчеркивает эксперт. — В том случае, если терапия не помогла по какой-либо причине, к примеру имеет место инфекция, передаваемая половым путем или вирусная природа

заболевания, нужно провести обследование для выявления причин неэффективности терапии, а не продолжать антибактериальную терапию, меняя группы препаратов.

И чем очевиднее проблема наличия адекватных рекомендаций, которые есть не что иное как «путевая карта врача», тем ценнее доступ к рекомендациям, используемым в России и обновляемым ежегодно.

В 2017 г. рекомендации EAU по лечению острого неосложненного цистита не изменились: препаратами 1-й линии терапии по-прежнему остаются фосфомицина трометамол в однократной дозировке 3 г, нитрофурантоин макрокристаллический и пивмециллиенам, который, правда, не доступен для применения в России.

— Ранее эксперты EAU в качестве альтернативных препаратов для лечения острого неосложненного цистита рекомендовали использовать фторхинолоны, — напоминает Л.А. Синякова, — но в рекомендациях 2017 г. в качестве альтернативы предлагаются цефалоспорины (цефадроксил) (LE: 1b, GR: B).

Если говорить про РИНМП, то для эмпирической терапии не рекомендованы аминопенициллины из-за высокой резистентности *E. coli*, цефалоспорины и фторхинолоны из-за побочных эффектов, включая негативный коллатеральный эффект и селекцию резистентности. Указанные группы препаратов рекомендуется применять при РИНМП в тех случаях, когда к ним выявлена чувствительность уропатогенов.

Обращаясь к вопросу о рационализации терапии, многие эксперты подчеркивают опасность самолечения, результатом которого зачастую становится появление полирезистентных штаммов.

— Но не менее важная, хотя и не так часто обсуждаемая проблема — это полнота следования специалистами международным и национальным рекомендациям, — отмечает профессор. — В последнее время в литературе опубликовано несколько исследований из Европы, показывающих низкую приверженность врачами к соблюдению европейских рекомендаций. Так, в исследовании Llor C. et al. [6] было выявлено, что только в 17% случаях острого неосложненного эпизода РИНМП в качестве 1-й линии эмпирической терапии использовался препарат, рекомендованный гайдлайнами.

Самое главное — не просто назначать то или иное лечение, даже с учетом рекомен-

даций, а постараться как можно более точно установить причину нарушения мочеиспускания у женщины и поставить точный диагноз, чтобы подобрать адекватную патогенетическую и этиологическую терапию.

— Слепое следование рекомендациям не позволяет полностью решить проблему рационального применения антибиотиков, потому что в любой ситуации с нарушением мочеиспускания в первую очередь следует разобраться во всем спектре факторов риска развития заболевания, чтобы добиться максимального эффекта от лечения. К примеру, провести лечение пролапса тазовых органов у женщин с РИНМП, — говорит Л.А. Синякова.

В 2005 г. на кафедре урологии и хирургической андрологии РМАПО (Синякова Л.А., Косова И.В.) был разработан и в 2011 г. усовершенствован алгоритм обследования пациенток со стойкой дизурией, позволяющий более точно установить причину заболевания.

— Хочу обратить внимание на то, что очень важно не назначать каждый раз придуманный самостоятельно курс лечения, а постараться разобраться во всех причинах проблемы и строго следовать рекомендациям международного и российского, имеющим доказательную базу, — добавляет профессор.

Необходимо принять как данность, что это — междисциплинарная проблема. Объединение усилий урологов, гинекологов, педиатров, дерматовенерологов, надеюсь, поможет найти рациональные подходы к лечению и, наконец, понять, что необходимо обсуждать не просто вопросы профилактики рецидивов, а задуматься о профилактике развития самих ИМП.

Кроме того, на конгрессе EAU поднимался вопрос совершенствования диагностических методик. Как отмечают Michael Davenport et al. в обзоре текущего года, уже сейчас есть технологии, позволяющие провести культуральный анализ в течение 1—2 ч [7], фактически на месте. Вероятно, как только эти технологии войдут в широкую клиническую практику, антибактериальная терапия перестанет быть эмпирической.

Рекомендации

Инфекции мочевых путей относятся к наиболее распространенным заболеваниям, при которых требуются/применяются антибиотики. В исследовании Christelle Elias et al. оценивали не приверженность гайдлайнам, а их наличие [8]. Причем ученые коснулись заболеваний, в лечении которых наиболее остро стоит проблема антибактериальной резистентности и рационального выбора антибиотиков: внебольничной пневмонии, ИМП, острого среднего отита, риносинусита и фарингита [8].

Оказалось, что в большинстве стран вообще отсутствуют какие-либо рекомендации по лечению этих инфекционных заболеваний. Около 80% рекомендаций разработаны и применяются в развитых странах, при этом именно в развивающихся антибиотики используются чаще, и объем употребленных антибактериальных препаратов наиболее «впечатляющий».

В данном исследовании было выявлено, что лишь в единичных рекомендациях обсуждается вопрос назначения эмпирической антибактериальной терапии в соответствии с региональными данными о возбудителе и его резистентности; в абсолютном меньшинстве случаев даются рекомендации о первой и последующей линиях терапии.

— Изменения в Российских национальных рекомендациях отражают нововведения европейских рекомендаций по лечению асимптоматической бактериурии, неосложненных и РИНМП, по ограничению антибактериальной терапии, — обращает внимание проф. Л.А. Синякова.

Еще раз подчеркнем, что FDA не рекомендовано применение фторхинолонов для лечения неосложненных ИНМП. Из рекомендаций по применению фторхинолонов для лечения РИНМП исключен норфлоксацин в связи

с наиболее высокой резистентностью к нему *E. coli*.

Наибольшую доказательную базу для неантибактериальной профилактики ИМП имеет Уро-ваксом. Однако при назначении этой высокоэффективной иммунопрофилактики РИНМП почти половина врачей не соблюдает существующие рекомендации.

Напоминаем, что первоначально профилактический курс применения Уро-ваксома составляет не 1 мес, а 3 мес. Возможно применение ревакцинации, когда после 3-месячного перерыва назначается прерывистый курс использования препарата еще в течение 3 мес.

К сожалению, только применением антибактериальных средств или рационализацией их использования медицинскому сообществу не удастся решить проблему лечения и профилактики ИМП. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.