www.urotoday.ru

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

№5 2018 – №1 2019 (56)
Издается с 2009 года

Эволюция сакральной нейромодуляции 6
Роботы-хирурги в педиатрии 9
Проблемы трансплантации 12
Простые трудности декатетеризации 20

От редактора

Николай Александрович Григорьев

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

Уважаемые коллеги!

В текущем номере обращаюсь к вам не столько как врач, но как главный редактор издания, которое хотя и не является академическим, но стремится к достижению достойного уровня качества, осмысленности и достоверности публикуемых материалов.

К сожалению, далеко не все публикации в специализированных СМИ и даже в профессиональных журналах в настоящее время могут по праву считаться научными или соответствующими действительности. И, на мой взгляд, это связано далеко не с падением уровня компетентности экспертного сообщества. Полагаю, что диджитализация, борьба за скорость публикации, а также боязнь оказаться «вне игры» и потерять читателя и поддержку и стали основными драйверами снижения качества и разнообразия публикуемых текстов.

Но неужели нам, профессиональному сообществу, это действительно интересно?

Стоит в этом свете признать значительный недостаток «Урологии сегодня» — наши материалы проходят достаточно длительный цикл подготовки и редко освещают клинически значимые события и публикации в оперативном порядке. Это так. Но помимо требований к качеству, длительность подготовки связана и со стремлением минимизировать влияние рекламодателей на содержательную часть текстов. Хотя полностью исключить перекос в пользу одного или другого метода/варианта лечения не удается, причина чего — масштабность и разноплановость даже, казалось бы, простого клинического вопроса; наличие нескольких неизвестных в клиническом уравнении.

Издательский дом «АБВ-пресс» работает над формированием каналов цифрового распространения как газеты в целом, так и отдельных ее материалов; мы надеемся увеличить оперативность и масштаб распространения публикаций. Это даст возможность нашим читателям активнее участвовать в жизни издания: высказывать мнения, обсуждать, критиковать, предлагать новые решения в формате публикаций.

Сегодня нам особенно важно знать ваше мнение о нашей газете, тематике и формате публикаций, каковы ваши пожелания и идеи по улучшению наполнения газеты. Мы нацелены на качественный рост и ожидаем от вас, наших читателей, как откликов, так и активного участия в формировании контента — для этого издательский дом «АБВ-пресс» проводит конкурс на получение гранта, в котором может принять участие каждый из вас.

«Урология сегодня» остается открытым изданием — мы прислушиваемся к мнению читателей и готовы предоставлять свою площадку для ваших публикаций, оказывать экспертную помощь в редактуре и подготовке материала к печати. И я думаю, что именно вы, читатели, должны задавать планку для работы редакции и бороться с распространением в профессиональных СМИ низкопробных текстов.

Желаю всем профессиональных и творческих успехов!

Тема номера

Время сохранять пузырь?

«Цистэктомия — моя любимая операция, но я буду рад, если появится возможность отказываться от нее», — отметил профессор S.Shariat. Так он подытожил новые данные о применении иммунотерапии при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. О лечении после БЦЖ — в обзоре по обсуждению данных исследования KEYNOTE-057, представленных на ESMO.

По всему миру немышечно-инвазивные формы рака мочевого пузыря ежегодно выявляются у 300 тысяч человек (Kumberbatch MGK et al, Eur Urol 2018). Наиболее агрессивные его формы — карцинома in situ, T1 и/или G3/высокая степень злокачественности, они объединены в группу высокого риска, high risk. Пациентам показана внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ, курс применения которой в сочетании с предшествующей полноценной трансуретральной резекцией приводит к полному ответу у приблизительно 70% пациентов (Hemdan T et al, J Urol 2014). Тем не менее у 30% пациентов рецидив развивается в течение первого года, у 40% произойдет прогрессирование до мышечно-инвазивных форм, а у 20–30% в конечном счете разовьется метастатический процесс (Herr HW et al, 2015; Anastasiadis A et al, Ther Adv Urol 2012).

Вместо цистэктомии

«Несмотря на частую необходимость прибегать к радикальной цистэктомии как золотому стандарту лечения больных, не ответивших на терапию БЦЖ, эта операция остается технически сложной, травматичной и имеющей большую частоту осложнений», — отметил R. de Wit, представляя данные KEYNOTE-057.

R. de Wit обратил внимание, что с недавнего времени стала ясна роль патологической активации сигнального пути PD-1 как одного из механизмов развития резистентности к БЦЖ-терапии. Кроме того, ингибиторы иммунных контрольных точек продемонстрировали свою эффективность при метастатическом уротелиальном раке, соответственно, они могут оказаться эффективными и при немышечно-инвазивном процессе. Также стали известны иммуноопосредованные механизмы: секреция провоспалительных цитокинов, активизация цитотоксических Т-клеток и NK-клеток и др. (Zuiverloon et al, 2012). «Это обосновывает применение ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря», — отметил R. de Wit.

В исследование 2-й фазы KEYNOTE-057 (NCT 02625961) вошли пациенты с отсутствием ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию после трансуретральной резекции мочевого пузыря и с невозможностью выполнения

Окончание на с. 2

Время сохранять пузырь?

Sharokh F. Shariat
M.D. Adjunct Clinical Associate Professor of Urology, Weill Cornell Medical College James Buchanan Brady Foundation Department of Urology.

Ronald de Wit
MD Phd, Chair of Dutch Uro Oncology Studygroup (DUOS).

Сергей Александрович Рева
К.м.н., руководитель отделения онкоурологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Окончание, начало на стр. 1

радикальной цистэктомии или отказывающиеся от нее. Пембролизумаб применялся в фиксированной дозе 200 мг 1 раз в 3 недели. Всего было включено 260 больных, которых разделили на 2 равные когорты — имеющие карциному in situ (с папиллярным компонентом или без него) и только с папиллярной уротелиальной карциномой (T1 или Ta с высокой степенью злокачественности). Первичными конечными точками были выбраны полный ответ в группе A и выживаемость без рецидива в группе B.
Данные, представленные на ESMO, — промежуточный анализ по группе A.

В когорте A (103 пациента) при медиане наблюдения 14 месяцев: треть пациентов (31,1%) еще продолжают лечение, у 71 пациента лечение прекращено. Среди причин прекращения лечения — персистирующее заболевание (32 пациента) или рецидив заболевания (27 пациентов). Докладчик обратил внимание, что под персистирующим заболеванием подразумевается сохранение опухоли в неизменном виде через 3 месяца после начала лечения. Оценка ответа опухоли проводилась через 3 месяца от начала терапии пембролизумабом: полные ответы достигнуты у 40 пациентов (38,8%), персистирующее заболевание отмечено у 47 пациентов (45,6%), а прогрессирование стадии немышечно-инвазивного РМП — у 9 (8,7%) пациентов, при этом ни у одного из них не было выявлено прогрессирование процесса до мышечно-инвазивного (T2). При контрольном обследовании у 1 пациента было подозрение на экстравезикальное поражение, что не подтвердилось при выполнении радикальной цистэктомии.

«Обратите внимание, что неудачей лечения признана персистенция заболевания — ни у одного больного, не ответившего на лечение, заболевание не перешло в мышечно-инвазивную или метастическую форму, — обратил внимание S.Shariat, комментируя, казалось бы, неутешительные данные об отсутствии результативности у столь значительного числа пациентов. — Это значит, что мы вовсе не потеряли окно возможностей и не упустили шанс предоставить пациенту и другое лечение, в частности — хирургическое».

Медиана времени до полного ответа составила 12,4 (10,4–19,3) недели. У 29 пациентов (72,5%) на момент промежуточной оценки результатов исследования полный ответ сохраняется. У 10 (25,0%) пациентов после достигнутого полного ответа диагностирован рецидив немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, а одному пациенту после достижения полного ответа выполнена радикальная цистэктомия. Частота полного ответа, как уже отмечалось, составила почти 39%. Длительность полного ответа ≥6 месяцев отмечена у 80% пациентов. «Это лучший результат, который мы когда-либо наблюдали при лечении данной категории больных, — отметил профессор S.Shariat, приглашенный в качестве эксперта для критичной оценки представленных результатов. — В описываемой когорте почти треть пациентов имели не только карциному in situ, но и папиллярный компонент, то есть биологически и клинически более агрессивное заболевание».

Кроме того, профессор S.Shariat обратил внимание, что карцинома in situ считается медленно отвечающей опухолью (slow responder) даже в отношении применения БЦЖ-терапии. Соответственно, прекращение лечения при персистирующем заболевании, вероятно, было преждевременным. «В данном протоколе при персистирующем заболевании лечение не было продолжено из-за опасения упустить окно возможностей, но я думаю, что при более длительном курсе терапии пембролизумабом часть пациентов ответила бы на лечение отсрочено», — сказал он.

Нежелательные явления 3-й и более степени зарегистрированы у четверти пациентов (26,2%), из них у половины — ассоциированные с терапией; только 5 больных прекратили терапию в связи с ассоциированными с лечением нежелательными явлениями, которые характерны для всей группы ингибиторов иммунных контрольных точек, — кожный зуд, сыпь, гипертиреоз, пневмонит, колит. Однако профессор S.Shariat отметил, что применение пембролизумаба нельзя считать более токсичным или опасным, чем проведение хирургического лечения, — число ассоциированных с терапией нежелательных явлений сопоставимо при радикальной цистэктомии (64%, из них 13% — 3–5-й степени) и ингибиторов контрольных точек иммунитета (63% и 13% соответственно) (Shabsigh et al, Eur Urol 2009).

Так, адекватной БЦЖ-терапией в данном исследовании был индукционный курс из 6 еженедельных инстилляций и минимум 3 инстилляций поддерживающего курса. «Если вы посмотрите на предшествующие клинические исследования и накопленные данные, то вы обнаружите, что многие даже не получали адекватной БЦЖ-терапии», — отметил S.Shariat.

Критериями БЦЖ-рефрактерности в данном исследовании стало прогрессирование в течение 3 месяцев после адекватной БЦЖ-индукции или персистенция немышечно-инвазивного рака высокого риска в течение 6 месяцев после адекватной БЦЖ-терапии. А рецидивом было признано появление немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря после полной регрессии, достигнутой в течение 6 месяцев после адекватной БЦЖ-терапии. Соответственно, пациентами, не отвечающими на БЦЖ-терапию, считались больные с рефрактерностью к терапии и с рецидивом заболевания в течение 6 месяцев после последней инстилляции (Kamat et al., J Clin Oncol 2017).

Радикальная цистэктомия — избыточное лечение для многих пациентов, давно назрела потребность в альтернативных подходах. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек не компрометирует возможность последующего хирургического лечения, и это является одним из основных условий введения органосохраняющих опций лечения рака мочевого пузыря в клиническую практику.

Подводя итоги, R. de Wit отметил, что лечение пембролизумабом достаточно безопасно и, по предварительным данным, может рассматриваться как альтернатива радикальному хирургическому лечению, что ждет своего подтверждения в исследовании 3-й фазы KEYNOTE-676, спланированного как сравнение пембролизумаба и БЦЖ-терапии у пациентов с персистирующим/рецидивным процессом после индукционного курса внутрипузырной иммунотерапии при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря высокого риска.

Достоинства и недостатки

«Исследование KEYNOTE-057 — первое, в котором использованы правильные дефиниции адекватной предшествующей БЦЖ-терапии и применены верные критерии в отношении пациентов, не ответивших на БЦЖ-терапию», — отметил профессор S.Shariat.

«Хочу обратить внимание, что в предшествующих протоколах к пациентам, не отвечающим на терапию БЦЖ, причислялись и те, кто просто не переносил ее, что с клинической и биологической точки зрения не говорит о наличии агрессивного заболевания или резистентности», — подчеркнул профессор S.Shariat, назвав отмеченные критерии отбора пациентов сильными сторонами исследования.

Слабой стороной протокола профессор S.Shariat назвал отсутствие группы сравнения. Однако он сразу же отметил, что такой дизайн можно считать позволительным, так как неэтично проводить сравнение с плацебо или хирургическим лечением.

Кроме того, возможно наличие искажения результатов диагностики, так как не было использовано усиленной оптической визуализации Hexvix или NBI, которые, по словам профессора S.Shariat, могут увеличить выявление карциномы in situ до 30%.

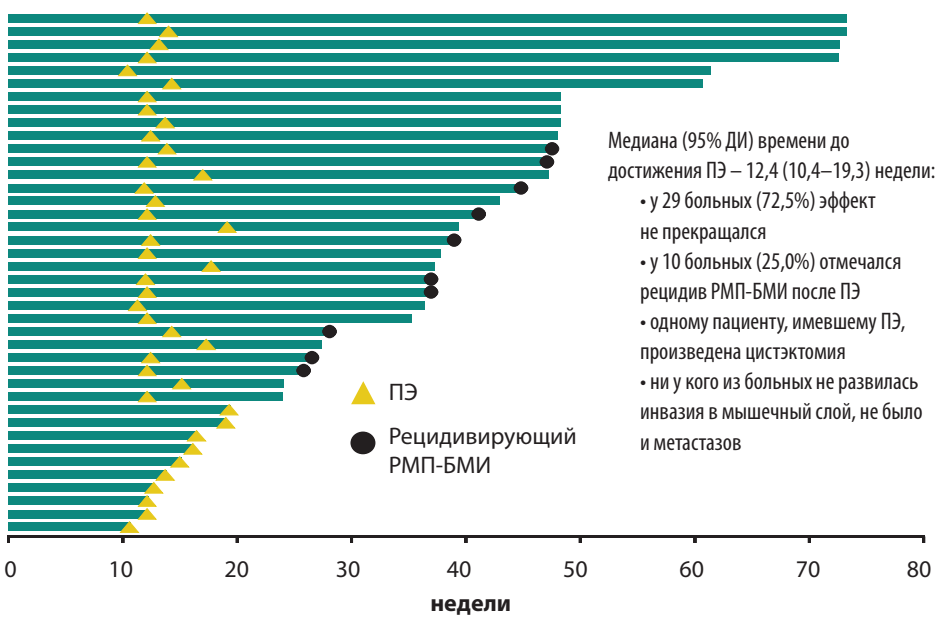


Рис. 1. *Время до наступления полного эффекта (ПЭ) и до развития рецидива при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии с высоким риском (РМП-БМИ с ВР).*

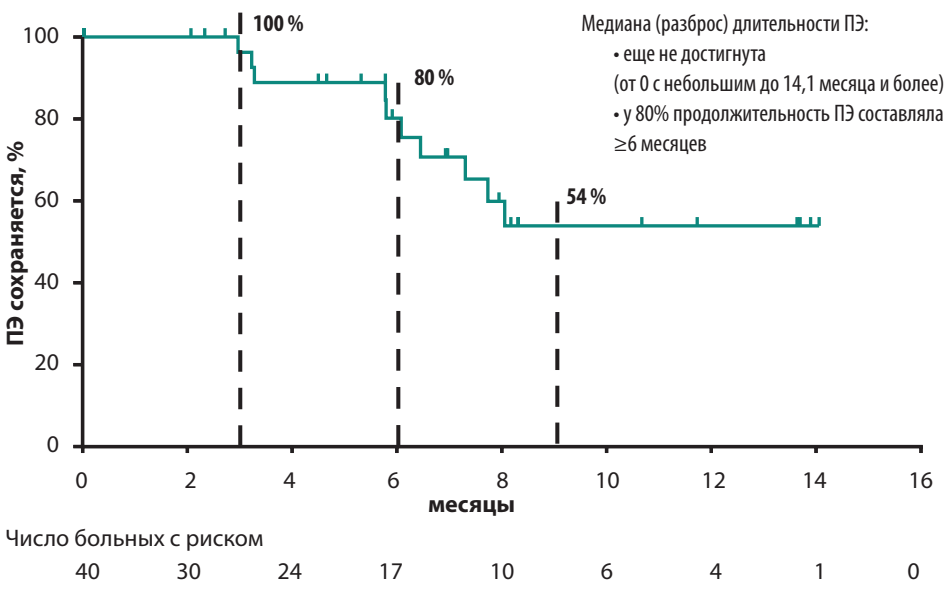


Рис. 2. *Продолжительность эффекта среди больных, у которых был достигнут полный эффект (ПЭ) в третий месяц.*

Также эксперт отметил, что в основном в исследование были включены пациенты, отказавшиеся от хирургического лечения, но все же подходящие для него. «Это группа больных со статусом ECOG 0–1 — то есть более благоприятная когорта, в которой могут быть менее выражены нежелательные явления, — сказал профессор S.Shariat. — Но это клиническая реальность — относительно здоровые люди чаще отказываются от цистэктомии».

Время сохранять?

Пришло ли время сохранять мочевой пузырь? Однозначно — да, уверены эксперты ESMO. Профессор S.Shariat признал, что радикальная цистэктомия — избыточное лечение для многих пациентов, и потребность в альтернативных подходах давно назрела. Исследования по иммунобиологии рака мочевого пузыря подтверждают целесообразность применения именно иммуноонкологического подхода. Так, если до проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии при карциноме in situ экспрессия PD-L1 отмечается у 5% пациентов, то у этих же больных с рецидивом после введений БЦЖ она повышается в 15–20 раз, с более выраженной экспрессией в индуцированной терапией грануломатозной ткани (Inman et al, Cancer 2007).

Это коррелирует с гиперэкспрессией PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) (Boorjian et al, Clin Cancer Res 2008). Важным моментом, определяющим подход, представленный в исследовании KEYNOTE-057, является то, что после внутрипузырной БЦЖ-терапии пациенты имеют крайне высокий уровень экспрессии PD-L1: CPS>10 (combined positive score) — у 37,9% пациентов. Более того, распространенность экспрессии PD-1 после БЦЖ-рецидива детектируется в 67% опухолей (Fukomoto et al, J Surg Oncol 2018).

При применении иммуноонкологического подхода практически отсутствует риск упустить время максимальной эффективности цистэктомии — ни в одном случае опухоль не спрогрессировала до мышечно-инвазивной. Важно и то, что иммуноонкологический вариант не осложняет проведение возможного последующего хирургического лечения. «Например, для ряда пациентов может быть применима лучевая терапия, и она остается прекрасной возможностью, но после нее вы можете забыть о возможности сформировать неоцистис, — подчеркнул профессор S.Shariat. — По всей видимости, применение ингибиторов иммунных контрольных точек не компрометирует возможность последующего хирургического лечения, и это является одним из основных условий введения органосохраняющих опций лечения рака мочевого пузыря в клиническую практику».

Оба докладчика единогласно отметили, что терапия пембролизумабом при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря высокого риска — это лечение, переносимое легче, чем цистэктомия; не опаснее хирургического лечения, и оно достаточно эффективно: об этом говорят данные авторов как KEYNOTE-057, так и ранее представленного исследования PURE-01. Станет ли данный подход стандартом — вопрос, на который будет дан ответ в ближайшее время — после получения более зрелых данных KEYNOTE-057 и результатов уже начатого протокола KEYNOTE-676, в котором пембролизумаб будет использоваться в комбинации с БЦЖ-терапией.

Кроме того, на сайте clinicaltrials.gov уже зарегистрированы исследования по применению при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря других ингибиторов PD-1/PD-L1: атезолизумаба, ниволумаба и дурвалумаба. УС

Монотерапия таргетами — эпоха прошлого или настоящего?

Иммунотерапия вошла в стандарты первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака промежуточного и неблагоприятного прогноза, намечен тренд на ее применение и при благоприятном прогнозе. Остается ли место таргетной терапии и какова ее роль в обозримом будущем — в экспертном мнении с учетом ключевых мировых исследований и собственного опыта.

Петр Георгиевич Березин
Врач-онколог, заведующий поликлиникой ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер».

С 2006 года для системной терапии рака почки зарегистрировано 11 препаратов, относящихся к группам анти-VEGF (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы ангиогенеза), ингибиторам сигнального пути mTOR и ингибиторам иммунных контрольных точек. Препараты анти-VEGF подавляют формирование сосудов и тем самым препятствуют васкуляризации опухоли, из-за чего она «задыхается». Ингибиторы сигнального пути mTOR подавляют клеточный рост и выживание, а ингибиторы иммунных контрольных точек «обезоруживают опухоль» перед естественным противоопухолевым иммунитетом.

Большинство препаратов применялись в качестве монотерапии. Однако с 2018 года после публикации данных CheckMate 214 комбинация ниволумаба и ипилимумаба вошла в стандарты лечения метастатического рака почки у пациентов с неблагоприятным и промежуточным прогнозом. Еще несколькими годами ранее ингибитор иммунных контрольных точек ниволумаб сместил эверолимус в третью линию, став стандартом лечения пациентов, прежде пролеченных ингибиторами ангиогенеза.

Надо заметить, что несколько лет назад, при появлении ингибиторов иммунных контрольных точек в онкоурологии, Б. Эскудиер отметил, что ни сейчас, ни в обозримом будущем невозможно будет отказаться от ингибиторов ангиогенеза. Дело в том, что рак почки был и остается рекордно васкуляризированной опухолью и занимает ведущую позицию по экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия — VEGF. В большинстве случаев проангиогенный механизм запускается инактивацией гена VHL (von Hippel-Lindau), из-за чего увеличивается интенсивность транскрипции VEGF, PDGF, TGFα и других ангиогенных факторов. Но ключевую роль в ангиогенезе ПКР играет все-таки VEGF — связываясь с VEGFR2, он инициирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, улучшает их выживаемость и увеличивает проницаемость сосудов.

Поэтому ингибирование белков семейства VEGF и связанных с ними сигнальных путей — это основная мишень при терапии рака почки. И данная мишень не может утратить свою актуальность даже с появлением абсолютно новых классов препаратов и/или выявлении дополнительных механизмов патогенеза. Тогда эксперт отметил, что, вероятнее всего, ингибиторы ангиогенеза будут применяться в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек.

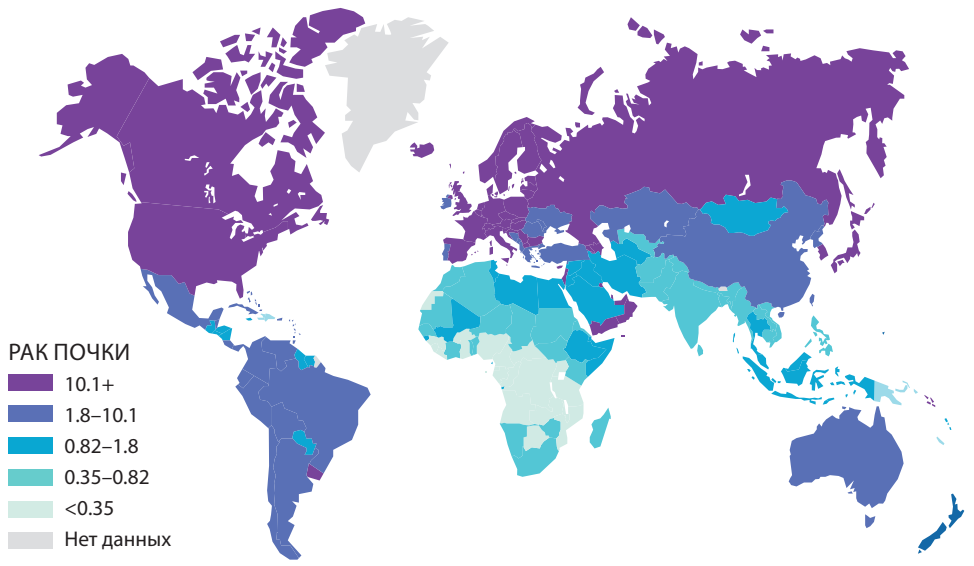


Рис. 1. *Мировые показатели распространенности для обоих полов. Цифры даны из расчета на 100 000 человек. Воспроизводится с разрешения Международного агентства по изучению рака [3].*

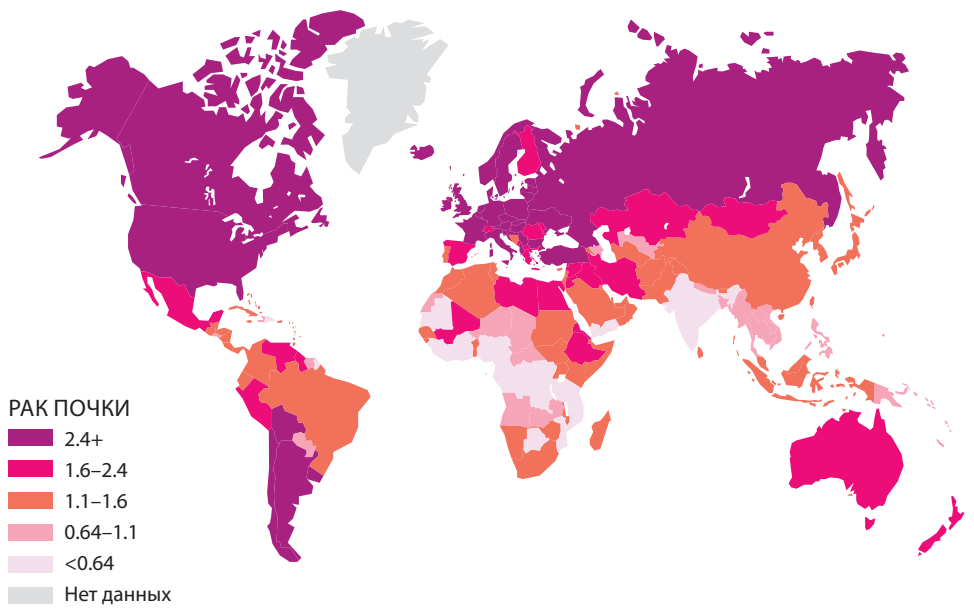


Рис. 2. *Мировая смертность (ASR) для обоих полов. Цифры даны из расчета на 100 000 человек. Воспроизводится с разрешения Международного агентства по изучению рака [3].*

В комбинации с таргетами

Замеченное Б. Эскудиером было продемонстрировано в 2018 году на ведущих мировых онкологических конгрессах. Значимое увеличение выживаемости без прогрессирования и в два раза большая частота объективных ответов — таковы результаты рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Renal 101, в котором у больных с метастатическим светлоклеточным раком почки стандартную терапию сунитинибом сравнили с комбинацией авелумаба (ингибитор PD-L1) и акситиниба (ингибитор VEGFR).

Эксперты отметили, что столь успешное применение ингибиторов ангиогенеза и иммунных контрольных точек в онкологии зарегистрировано впервые. Так, именно в JAVELIN Renal 101 частота объективных ответов составила ранее недостижимые 55,2% в сравнении с 25,5% в контрольной группе. Для сравнения: в исследовании CheckMate 214 (ниволумаб+ипилимумаб в группе плохого и промежуточного прогноза) частота объективных ответов была 42%, а в исследовании IMmotion151 (атезолизумаб+бевацизумаб) — 37%.

Эксперты, принявшие участие в дискуссии на ESMO, отметили, что с большой вероятностью стандарт лечения пациентов с благоприятным прогнозом изменится, в то время как в лечении больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом комбинация ипилимумаба и ниволумаба, вероятнее всего,

Окончание на с. 3

Монотерапия таргетами — эпоха прошлого или настоящего?

Окончание, начало на стр. 3

останется основной опцией, заменившей утвержденное ранее лечение темсиролимусом.

Исследование KEYNOTE-426 было анонсировано в ходе конгресса ESMO, однако его результаты до сих пор опубликованы лишь в материалах фармацевтической компании. В настоящее время в пресс-релизе компании отмечено, что комбинация пембролизумаба и акситиниба в сравнении с сунитинибом показала улучшение результатов по всем первичным конечным точкам (общая и безрецидивная выживаемость), помимо этого было выявлено повышение частоты объективных ответов на лечение. По всей видимости, эти данные будут подробно доложены на предстоящих профессиональных конгрессах.

Обращают на себя внимание и попытки применения в первой линии иммунотерапии в монорежиме. Так, на конгрессе ASCO в 2018 году были доложены результаты исследования KEYNOTE-427 — в этом протоколе оценивалась эффективность пембролизумаба при светлоклеточном метастатическом почечно-клеточном раке у 217 пациентов, ранее не получавших лечение. Объективный ответ в общей популяции составил 38,2%, в группах промежуточного и благоприятного прогноза — 42% и 32% соответственно. В подгруппе пациентов с положительным PD-L1-статусом (CPS ≥ 1) объективный ответ составил 50%.

На настоящий момент намечен тренд применения иммунотерапии в комбинации с ингибиторами ангиогенеза — уже изучаются комбинации кабозантиниб+ниволумаб в сравнении с сунитинибом (NCT03141177, BMS-9ER) и ленватиниб+пембролизумаб в сравнении с группами применения сунитиниба и ленватиниба в комбинации с эверолимусом (NCT02811861, CLEAR).

Хотим обратить внимание, что все перечисленные протоколы исследуют возможность применения иммунотерапии (в монорежиме или в комбинации с ингибиторами ангиогенеза) в первой линии терапии.

На мой взгляд, при комбинированном лечении в первой линии мы можем столкнуться с проблемой выбора второй линии — если пациент уже получил лечение ингибиторами ангиогенеза и иммунотерапию, то, что ему предложить впоследствии — непонятно. Данный вопрос пока открыт и для мирового научного сообщества, что было подчеркнуто в ходе ежегодного конгресса ESMO при обсуждении представленных выше результатов.

Монотерапия в прошлое?

Солидные опухоли зависят от ангиогенеза. Опухолевые клетки и эндотелиальные клетки новых кровеносных сосудов формируют высокоинтегрированную экосистему, в которой митотический индекс двух клеточных популяций зависит друг от друга.

Эти наблюдения, сделанные Дж. Фолкманом в начале 70-х годов, стали основой теории ангиогенеза и поиска субстанций, которые позволяют опухоли управлять неоангиогенезом. Препараты, ингибирующие неоангиогенез, длительное время оставались единственным возможным вариантом системной терапии метастатического почечно-клеточного рака и впервые позволили рассматривать метастатический почечно-клеточный рак как хроническое заболевание.

Не могу не согласиться с мнением Bruce R. Zetter, считающим, что Дж. Фолкману просто не посчастливилось дожить до вручения Нобелевской премии, которую, несомненно, заслуживают работы по неоангиогенезу и созданные на ее основе многочисленные лекарственные средства.

Сейчас же, исходя из данных по применению ингибиторов контрольных иммунных точек, за которые в ушедшем году и была вручена Нобелевская премия, монотерапия ингибиторами ангиогенеза уходит в прошлое. С научной точки зрения это действительно так. Но в этом видится расцвет, в том числе и в практике применения антиангиогенной терапии, но уже не в качестве самостоятельной терапии.

Однако какими бы ни были достижения фармакологии, специалистам все же приходится считаться с «практическими условностями лечения» — в частности, с финансовой токсичностью (financial toxicity). Этот термин вошел в онкологию из экономики и политики и означает выраженные в денежных единицах финансовые потери пациента, связанные с противоопухолевым лечением. Такие потери могут приводить к страданиям пациента, сравнимым с физическими страданиями, и к ухудшению результатов лечения. И хотя соответствующими данными не обладаем, вряд ли ошибемся, утверждая, что на настоящий момент для российских пациентов финансовая токсичность иммунотерапии слишком высока.

Несмотря на формирование новых стандартов и трендов в лечении метастатического почечно-клеточного рака, монотерапия ингибиторами ангиогенеза не должна расцениваться как устаревший или малоэффективный вариант лечения. Нельзя сбрасывать со счетов хорошо зарекомендованные и доступные нам препараты.

Нельзя забывать и о доступности лечения. На настоящий момент в РФ доступность ингибиторов иммунных точек и готовность специалистов к их применению достаточно низкая. Это связано с новизной препаратов, их стоимостью и наличием ряда нерешенных или неоднозначных клинических вопросов, связанных с управлением нежелательными явлениями, их мониторированием, принятием решения о прекращении или продолжении терапии при наличии или отсутствии ответа на лечение.

Кроме того, как отмечено неоднократно на мировых профессиональных конгрессах, отвечает на терапию ингибиторами контрольных точек абсолютное меньшинство пациентов — в этой связи остается открытым и вопрос применения маркеров для выделения той группы пациентов, для которых применение новой терапии будет наиболее целесообразным.

Уверен, что на настоящий момент в рамках существующей системы здравоохранения оптимизм относительно применения ингибиторов иммунных контрольных точек и пересмотра стандартов лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком можно назвать несколько преждевременным. Ингибиторы ангиогенеза применялись и еще будут применяться в монорежиме в качестве первой линии терапии пациентов как благоприятного, так и промежуточного и неблагоприятного прогнозов. Полагаю, что данный вариант лечения несправедливо считать устаревшим или уже ушедшим в прошлое.

Личный опыт

В России в 2016 году выявлено 23 908 больных со злокачественными образованиями почки. По темпу прироста за период 2006–2016 гг. среди злокачественных новообразований почечно-клеточный рак устойчиво занимает одно из ведущих мест (28,61%). Стандартизированный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки в 2016 году составил 10,09 на 100 тыс. населения.

Причина роста заболеваемости, в том числе в улучшении ранней диагностики — около 50–60% пациентов при первичном обращении имеют локализованную стадию заболевания. Тем не менее более 50% пациентов в дальнейшем нуждаются в системном лечении. Наиболее частыми локализациями метастатических очагов являются легкие (55%), лимфатические узлы (34%), кости (32%), печень (32%), надпочечники (19%), контрлатеральная почка (11%) и головной мозг (5,7%).

На базе ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер» и ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина Минобрнауки России» было проведено исследование, целью которого стало изучение эффективности таргетного препарата пазопаниба с определением воздействия на метастатические очаги различных локализаций.

Следует отметить, что пазопаниб по эффективности не уступает другим таргетным препаратам, в т.ч. сунитинибу. Данное утверждение хорошо известно онкоурологам и не требует дополнительных обоснований. Кроме того, пазопаниб обладает относительно благоприятным профилем токсичности, что делает возможным его применение даже для лечения пожилых людей, пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующей кардиологической патологией или нарушением функции печени. А по результатам исследования PIESCES, в котором сравнивались препараты пазопаниб и сунитиниб, было установлено, что 70% пациентов и 61% врачей предпочли продолжать терапию пазопанибом, 75% больных отметили улучшение качества жизни на фоне проводимой терапии пазопанибом.

В связи со сказанным, в нашем исследовании возраст не был ограничением для включения в протокол: трое пациентов были старше 70 лет, медиана возраста составила 61,2 года. Показанием для включения в исследование являлся метастатический рак почки, благоприятный или промежуточный прогноз по шкале Motzer, ECOG — 0–2 балла.

Всего в исследование вошли 15 пациентов, из них: метастазы в легкие установлены у 6 больных, в легкие и головной мозг — у 1, в легкие и надпочечники — у 2, в надпочечники и единственную почку — у 1, в надпочечник — у 1, в поджелудочную железу и единственную почку — у 1, в головной мозг — у 1, в лимфоузлы шеи и надключичной области — у 1, в кости таза и правое бедро — у 1.

Тринадцать пациентов получили хирургическое лечение в виде нефрэктомии, 2 пациента без хирургического лечения: 1 пациент — билатеральный рак, 2-й — по причине отказа от хирургического лечения. У 13 пациентов установлен светлоклеточный почечно-клеточный рак. Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли: высокодифференцированные — 3, умеренно дифференцированные — 6, низкодифференцированные — 4, не установлено — 2.

Подробные данные по каждому из клинических случаев представлены в журнале «Онкоурология» (№4, 2018 г.). В данном материале хочу отметить, что у всех пациентов был получен объективный ответ на лечение: полный ответ у 1 пациента, имеющего метастазы в легкие, в пяти случаях — частичный ответ, в семи — стабилизация процесса.

В двух случаях наблюдалось прогрессирование в виде рецидива метастатического очага в головной мозг, что потребовало повторного хирургического лечения. В одном случае время до прогрессирования составило 18 месяцев, в другом — 8 месяцев. Время полного ответа составило 6 месяцев, время стабилизации — 3 месяца.

В настоящее время все больные живы, случаев летальных исходов и неприемлемой токсичности не было. Помимо хорошей переносимости, мы также отметили высокую эффективность лечения метастатических очагов во всех группах пациентов, но особенно — при наличии метастазов в надпочечники, легкие, лимфатические узлы шейной и надключичной области. Учитывая выраженный положительный эффект воздействия на одиночные метастазы, открывается возможность хирургического лечения пациентов с метастатическим раком почки, а имеющееся прогрессирование у больных с метастатическим поражением головного мозга связано с недостаточностью концентрации препарата в центральной нервной системе для обеспечения оптимального терапевтического эффекта.

Заключение

Несмотря на формирование новых стандартов и трендов в лечении метастатического почечно-клеточного рака, монотерапия ингибиторами ангиогенеза не должна расцениваться как устаревший или малоэффективный вариант лечения. В данном материале представлены данные по лечению пациентов пазопанибом, что связано с наличием собственных систематизированных данных по его применению. В целом же применение всех ингибиторов ангиогенеза остается полноценной и правомочной опцией лечения больных с метастатическим почечно-клеточным раком.

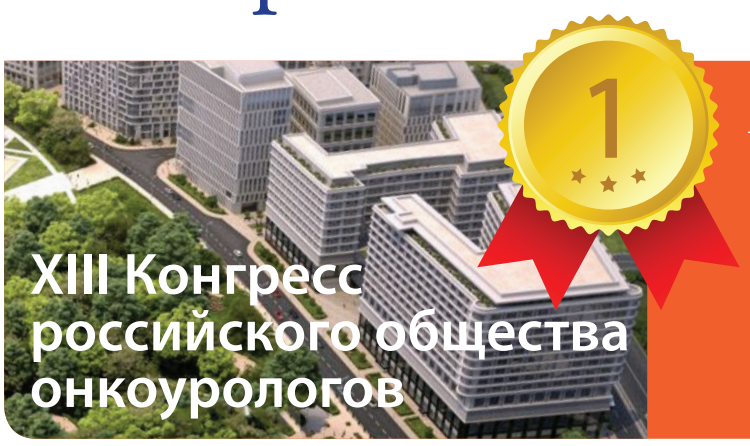
Полагаю, что онкоурологи должны проявлять заинтересованность в мировых трендах. Тем не менее, сохраняя взвешенное отношение к возможностям отечественной системы здравоохранения и принимая во внимание так называемые «практические условности лечения», а именно финансовую токсичность и доступность данного вида лечения, нельзя сбрасывать со счетов хорошо зарекомендованные и доступные нам препараты — таргетную терапию, применяемую в монорежиме.

На настоящий момент официально таргетная терапия остается стандартом первой линии при благоприятном прогнозе, а также вариантом лечения при наличии противопоказаний к иммунотерапии и вариантом выбора в последующих линиях.

Таргетная терапия полностью не уходит с терапевтической арены. И пускай, согласно гайдлайнам международных ассоциаций, она меняет свой статус и позиции, для большинства пациентов в силу условия доступности лечения она так и остается вариантом выбора при любом прогнозе.

В обозримом же будущем таргетная терапия с большой вероятностью будет применяться в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек. И к этому периоду нам стоит подойти осознанно. УС

Альтернатива искусственному сфинктеру



В 2018 году лучшим на секции молодых ученых РООУ признан доклад о коррекции тотального недержания мочи в случаях, когда лечить по золотому стандарту невозможно. О пройденном этапе хирургии и ее необходимости в РФ — специально для УС от автора работы.

Павел Сергеевич Кызласов

Д.м.н., руководитель центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Главный внештатный уролог ФМБА России.

Имплантация искусственного уретрального сфинктера — предпочтительный метод лечения недержания мочи у мужчин после радикальной простатэктомии. Наиболее часто применяемым сфинктером остается AMS800. Такое положение отмечено в консенсусном мнении Artificial Urinary Sphincter: Report of the 2015 Consensus Conference (Biardeu X et al., Neurourol Urodyn. 2016). В нем также указано, что при тотальном недержании мочи имплантация уретрального сфинктера — безальтернативный метод лечения: слинги должны применяться при менее выраженном недержании мочи (менее 300 грамм мочи по результатам суточного пад-теста и функционально сохраненный наружный сфинктер).

Однако клинические ситуации и особенности системы здравоохранения требуют наличия альтернативы и для золотого стандарта. Так, при имплантации сфинктера у 7–12% пациентов развиваются эрозии, что в части случаев связано с отторжением самого материала, а не с давлением на уретру. Несмотря на то что сфинктер изготовлен из инертного силикона, все же имеют место быть индивидуальные реакции организма, и, как показывает практика, в таких ситуациях повторная операция оказывается неэффективной. Кроме того, в РФ имплантация искусственного уретрального сфинктера не может быть выполнена за счет ОМС или ВМП, поэтому для многих пациентов данный вид лечения невозможен по финансовым причинам.

Для оказания помощи отмеченным группам пациентов мы возобновили, казалось бы, забытую и устаревшую методику — применение мышечного лоскута для формирования сфинктера.

На 100 лет назад

Более 100 лет назад для лечения недержания кала было предложено применять лоскут m.gluteus maximus. Однако при транспозиции этой мышцы нарушалась отводящая функция бедра. В те же годы задокументированы удачные попытки формирования неосфинктера с помощью m.pyramidalis, m.levator ani и m.adductor magnus. В дальнейшем хирурги отдали предпочтение самой длинной мышце — m.gracilis, которая может выполнять функции сфинктера без нарушения локомоции.

Первый клинический опыт применения m.gracilis с целью коррекции недержания мочи описан в 1926 году. Тогда американский хирург Clyde Leroy Deming провел 21-летней девушке с эписпадией уже четвертую операцию — предшествующие хирургические вмешательства дали косметический эффект, но не позволили приобрести контроль над мочеиспусканием. «Моча непрерывно и свободно истекала, даже когда девушка лежала», — пишет Clyde L.Deming о состоянии пациентки до проведения первой операции. К моменту, когда Clyde L.Deming пришел к необходимости транспозиции m.gracilis, девушка могла частично удерживать мочу во время сна, но в вертикальном положении континенция все еще была невозможной. «Будучи стенографисткой, она могла около 3–4 часов просидеть неподвижно и удерживать мочу, но при первом же движении и шаге она становилась мокрой», — отмечает Clyde L.Deming.

Clyde L.Deming отмечает, что у пациентки уретра была вялой и лишенной мускулатуры — она походила на трубку из слизистой оболочки. При внешней сохранности сфинктера он был полностью функционально несостоятельным. Именно поэтому решили сформировать сфинктер из m.gracilis — и уже в клинике пациентка смогла удерживать мочу, прогуливаясь по палате. Через год после операции она гуляла по два часа, впервые в жизни попробовала танцевать и стала вести активную социальную жизнь.

Clyde L.Deming в завершение статьи отметил, что трансплантация m.gracilis является несложной процедурой в связи с доступностью мышцы и ее анатомией, и рекомендовал проведение подобных операций при врожденной или травматической патологии сфинктера. Впоследствии такие операции отошли на второй план, так как появились искусственные сфинктеры, которые в настоящее время и остаются золотым стандартом лечения тотального недержания мочи.

Мы вернулись к этой методике в 2009 году при непосредственном участии профессора Валентина Александровича Ковалева. Однако тогда мы наблюдали ряд плачевных результатов, связанных с лизисом мышцы. В последующем, проанализировав ситуации, мы поняли, что проблема была связана с неадекватной оценкой кровотока m.gracilis.

В настоящее время мы изменили протокол хирургического лечения. И если раньше мы пытались выделять мышцу максимально, то сейчас оставляем одну питающую ножку, а вторую пересекаем так, чтобы в случае необходимости можно было наложить сосудистый анастомоз и восстановить кровоснабжение. Объективных способов интраоперационной оценки жизнеспособности мышцы нет, поэтому мы ориентируемся на сохранность сократительной способности и неизменность цвета лоскута. В случае изменения этих параметров мы расцениваем мышцу как нежизнеспособную и накладываем анастомоз — переходим на вторую сторону, чтобы сократить длину используемой мышцы.

Сама операция выполняется промежностным доступом. Вторым шагом на медиальной поверхности бедра мы обеспечиваем доступ к m.gracilis. Иногда используем лампасные разрезы или несколько разрезов, однако, по нашему мнению, один большой разрез предпочтителен, так как позволяет максимально визуализировать доступ к сосудистой ножке и минимизировать риски осложнений, связанных с лимфореей и ишемией.

Если m.gracilis не хватает, то мы используем сочетание мышцы и кожного лоскута, благодаря чему возможно удлинение до 7 см, что позволяет полностью обернуть мышцей уретру. Возможно и формирование петли не вокруг самой уретры, а вокруг полового члена при фиксации уретры белочной оболочке. Мы устанавливаем уретральный катетер не более чем на сутки, чтобы убедиться, что в случае необходимости сможем дренировать мочевой пузырь. Всегда операция завершается установкой дренажей, так как в случае развития гематомы создается дополнительная ишемия тканей, в результате чего возможен лизис.

Искусственные сфинктеры стали золотым стандартом лечения тотального недержания мочи. Но, если коррекция тотального недержания мочи по золотому стандарту невозможна, транспозиция m.gracilis может рассматриваться как равноценная альтернатива. Пациенты пусть и не приобретают полный контроль над мочеиспусканием, все же получают возможность вести нормальную социальную жизнь.

Мы полагаем, что данная операция может рассматриваться как полноправная альтернатива имплантации искусственного уретрального сфинктера. С одной стороны, m.gracilis выполняет функцию слинга, изменяя кривизну уретры, с другой — сокращаясь, она обеспечивает механизм смыкания.

В настоящее время мы прооперировали 18 мужчин, средний возраст — 61 год. Для данного вида лечения отбирали пациентов с тотальным недержанием мочи после радикальной простатэктомии. Наблюдение длится уже более года, и на настоящий момент мы можем говорить, что пациенты удерживают до 200–250 мл. При большем наполнении мочевого пузыря возникает стрессовый компонент. То есть пациентам требуется одна страховочная прокладка в день, что мы считаем хорошим результатом.

Никаких критических осложнений не наблюдалось. С помощью тонкоигольчатой миографии мы оценивали сократительную функцию m.gracilis и можем утверждать, что она сохранна в длительном периоде наблюдения — поэтому в данном случае мышца работает как сфинктер.

Не панацея

Нельзя рассматривать данную операцию как панацею при тотальном недержании мочи. Ее проведение требует определенных хирургических навыков, и она сопряжена с большим восстановительным периодом. Поэтому мы считаем, что данная операция может быть использована только в случае, если пациент не способен оплатить операцию по имплантации искусственного сфинктера либо если у пациента уже наблюдалось отторжение при установке сфинктера. Этот метод лечения должен быть персонифицированным и основываться как на клинической возможности (хирургической возможности), так и на социальном статусе пациента.

В мировой практике данный метод используется крайне редко в единичных странах. Это связано с организацией системы здравоохранения, которая в большинстве развитых стран обеспечивает пациентам высокую доступность искусственного уретрального сфинктера. Поэтому в Европе и США данная операция крайне редка и показанием к транспозиции m.gracilis остается только индивидуальная непереносимость материала или наличие отторжения искусственного сфинктера в анамнезе, таких пациентов не более 3%.

Тем не менее стоит отметить, что до настоящего времени транспозиция m.gracilis используется в урологии, гинекологии, колопроктологии. В урологии m.gracilis может быть использована для формирования искусственного сфинктера уретры, для частичного замещения уретры, при стриктурах и облитерации уретры вместе с перенесенным буккальным графтом. Она также может использоваться при деструкции уретры у женщин, когда нет тканей, способных укрыть данный дефект, — есть методики, позволяющие выполнить буккальную пластику, при которой графт помещается на m.gracilis и в таком случае мышца выполняет функцию задней стенки уретры.

M.gracilis также используется при лечении сложных рецидивных пузырно-влагалищных свищей, при пузырно-кишечных свищах, для замещения дефектов в малом тазу при экстирпации органов и для формирования искусственного анального сфинктера. Коллеги из Сингапура совмещают транспозицию m.gracilis с имплантацией нейромодулятора, который заставляет мышцу находиться в сокращенном состоянии.

Мы полагаем, что если коррекция тотального недержания мочи по золотому стандарту невозможна, то транспозиция m.gracilis может рассматриваться как равноценная альтернатива. В наших наблюдениях, как и в первом описанном опыте Clyde Leroy Deming, пациенты не приобретают полный контроль над мочеиспусканием, но они обходятся единственной страховочной прокладкой и получают возможность вести нормальную социальную жизнь. И уже этот результат — весомый аргумент в пользу возвращения к, казалось бы, пройденному этапу хирургии.

Публикация по данным нашего опыта подана на ежегодный конгресс EAU, который пройдет в марте 2019 года. УС

Без поводов для сомнений

«Если сообщить пациенту, что его болезнь неизлечима, то он оскорбленно усомнится в способности врача идти в ногу со временем». Возможно ли лечение после неэффективной консервативной терапии нарушений мочеиспускания? О сакральной нейромодуляции, ее эволюции и государственных задачах — в конспекте круглого стола студентов медицинского факультета с профессором Г.Г. Кривобородовым, прошедшего в рамках урологического кружка ЕМС.

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

Муслим Шомсуевич Бултыгов
Ординатор кафедры урологии и нефрологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Цитата, вынесенная во вводку статьи, приведена в книге С. Мукерджи «Царь всех болезней. Биография рака». Этой строкой, принадлежащей современникам Сиднея Фарбера, автор отметил настроение общества, связанное с появлением противоопухолевой химиотерапии. В противовес — рефрактерный к консервативной терапии гиперактивный мочевой пузырь и нарушение мочеиспускания у пациентов со спинальными травмами так и воспринимается как неизлечимое состояние.

— Общество и врачи должны быть осведомлены о возможностях и показаниях к сакральной нейромодуляции и воспринимать ее столь же естественно, как сейчас воспринимается кардиостимуляция, — считает профессор Г.Г. Кривобородов. — Сакральный нейромодулятор — это такой же «водитель ритма, пейсмейкер», как и кардиостимулятор, но для мочевого пузыря.

Согласно FDA, сакральная нейромодуляция предназначена для лечения рефрактерного ургентного недержания мочи, необструктивной задержки мочи и по строгим показаниям при других проявлениях нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

— Тестовую сакральную нейромодуляцию должен уметь выполнять каждый уролог. Это задача-минимум для развития нейроурологической помощи в стране, — отметил профессор Г.Г. Кривобородов, обращая внимание, что установку постоянного электрода, программирование устройства, наблюдение за пациентом и решение вопросов, связанных с осложнениями или неполадками в работе нейромодулятора, все же следует локализовать в референсных центрах, специализирующихся на данном виде помощи.

Утомленные лечением

Сакральная нейромодуляция — это третья линия терапии, вариант помощи после неэффективного предшествующего лечения ургентного и учащенного мочеиспускания ненейрогенной природы. Сейчас в стране количество пациентов, живущих с сакральным нейромодулятором, можно по пальцам перечесть. Но, по подсчетам специалистов, людей, нуждающихся в данном виде помощи, — тысячи.

— Даже по приблизительным расчетам таких пациентов — не меньше 10 000, — говорит профессор Г.Г. Кривобородов, отвечая на вопрос о востребованности сакральной нейромодуляции среди россиян. — Пациентов с гиперактивным мочевым пузырем около 10,5–11,2% населения, и половине из них точно не поможет консервативная терапия. Большинство пациентов, получающих инъекции ботулинического токсина, устают от регулярных процедур и тоже предпочитают лечение, позволяющее исключить постоянные визиты в клинику. Я думаю, что 5% населения требуется тестовая сакральная нейромодуляция, около 70% из них должны перейти к постоянной сакральной нейромодуляции.

Кроме того, кандидатами для сакральной нейромодуляции должны быть пациенты с хронической необструктивной задержкой мочи, которые, по словам профессора Г.Г. Кривобородова, пока остаются за рамками внимания специалистов.

— Кроме того, надо учесть пациентов со спинальными травмами и неврологическими заболеваниями — это отдельная и большая группа больных, у которых также необходимо использовать сакральную нейромодуляцию, — продолжает профессор Г.Г. Кривобородов. — Я думаю, что все перечисленные группы больных заслуживают того, чтобы просто нормально жить — так же, как живут люди с кардиостимуляторами.

Особые пациенты

Сакральная нейромодуляция — метод лечения, основанный на стимуляции крестцовых (сакральных) нервов. Важно, что данный вид помощи — не специфичный именно для мочевого пузыря и потенциальное применение сакральной нейромодуляции возможно для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и помощи пациентам с жалобами на тазовую боль.

— Стоит отметить, что, несмотря на большой мировой опыт применения сакральной нейромодуляции и массивную базу экспериментальных исследований, точный механизм ее действия не описан, — подчеркивает профессор Г.Г. Кривобородов. — Но факт, что одно лечение может быть эффективным при симптомах гиперактивного мочевого пузыря и необструктивной задержки мочи, предполагает, что терапия модулирует центральную нервную систему на уровне переключения функции мочевого пузыря между удержанием и опорожнением.

Общество и врачи должны быть осведомлены о возможностях и показаниях к сакральной нейромодуляции и воспринимать ее столь же естественно, как сейчас воспринимается кардиостимуляция. Сакральный нейромодулятор — это такой же «водитель ритма, пейсмейкер», как и кардиостимулятор, но для мочевого пузыря. Важно, чтобы процедуре имплантации временного электрода, особенно монополярного, был обучен каждый уролог.

— Да, надо понимать, что пациенты с необструктивной задержкой мочи к нам вообще не попадают, специалисты не предлагают им данный вид лечения, и сами они не осведомлены о возможностях имплантации. К сожалению, мы часто видим тех, кому помочь уже действительно невозможно, — говорит профессор Г.Г. Кривобородов. — В моей практике есть пациентка — классический пример упущенной возможности. Она первично обратилась к урологу с жалобами на необходимость тужиться при мочеиспускании и объемом остаточной мочи 120–150 мл, что было расценено как нормальное состояние. Спустя несколько лет объем остаточной мочи составлял 500 мл и мочевой пузырь полностью утратил сократительную функцию.

Профессор уверен, что если бы сакральная нейромодуляция началась еще на этапе, когда объем остаточной мочи составлял 150 мл и мочевой пузырь не утратил сократительную функцию, то, вероятнее всего, она бы сохранила нормальное мочеиспускание и качество жизни.

Существует несколько гипотез механизма действия сакральной нейромодуляции:

- она приводит к восстановлению баланса стимулирующей и ингибирующей регуляции периферической и центральной НС (van der Pal et al., 2006);
- активизация афферентных структур мочевого пузыря приводит к стимуляции центра мочеиспускания в стволе головного мозга (Chancellor M and Chartier-Kastler E, 2000);
- стимуляция афферентных сакральных нервов усиливает ингибирующую активность эфферентных нервов (Fall M, Lindstrom S, 1991).

— Механизм анальгетического эффекта при синдроме хронической тазовой боли не описан и не понят, хотя в клинических рекомендациях и консенсусном мнении отмечена возможность применения сакральной нейромодуляции для лечения таких пациентов, — продолжает профессор Г.Г. Кривобородов.

Профессор Г.Г. Кривобородов считает, что вопрос лечения пациентов с синдромом хронической тазовой боли должен решаться совместно с анестезиологами и неврологами, как это и происходит в развитых странах.

— Ранее пациентам с синдромом хронической тазовой боли проводилась пудендальная блокада и даже была предложена декомпрессия пудендального нерва, — продолжает профессор Г.Г. Кривобородов. — Кроме того, некоторое время назад предполагалась возможность применения ботулинического токсина и каннабиноидов, но оба направления не получили должного развития из-за низкой эффективности. Поэтому на настоящий момент вопрос лечения этой очень тяжелой группы пациентов не решен, и вариант применения сакральной нейромодуляции продиктован безысходностью, а не реальным пониманием механизма проблемы и вариантов ее решения.

По словам профессора Г.Г. Кривобородова, в литературе есть описания успешной сакральной нейромодуляции, проведенной в случаях, которые не являются прямым показанием для данного вида лечения.

— Например, имеются описания сакральной нейромодуляции у пациентов с аконтрактильным мочевым пузырем, — рассказывает профессор Г.Г. Кривобородов. — Или же на конференциях докладывались случаи сакральной нейромодуляции при отсутствии крестца. Я, признаюсь, не всегда понимаю, как это было возможным. Но надо признать, что в каждом конкретном случае это было решение консенсусного мнения специалистов, которые, видимо, решили, что это необходимо.

Отдельную группу пациентов представляют люди с повреждениями ниже сакрального уровня.

— Если мочевой пузырь не сокращается и сфинктер денервирован, то этих пациентов вообще лечить не надо, так как опорожнение мочевого пузыря происходит хорошей струей при низком внутрибрюшном давлении, — говорит профессор Г.Г. Кривобородов. — Но если сфинктер не денервирован, то при опорожнении пациент будет тужиться, в долгосрочной перспективе приобретая грыжи, выпадения прямой кишки, пролапс тазовых органов и так далее.

В литературе также обсуждается вопрос применения сакральной нейромодуляции у беременных женщин — имеются описания благополучного течения беременностей при сохранении сакральной нейромодуляции вплоть до 36–39-й недели гестации.

— Безусловно, для женщин этот вопрос актуален, но на сегодняшний день с момента определения биохимической беременности (положительный тест) нейромодулятор должен быть отключен, так как исследования на беременных не проводились и не может быть гарантирована безопасность, — считает профессор Г.Г. Кривобородов.

Достижения и возможности

При установке сакрального электрода очень важно получить от пациента моторную реакцию (сокращение анального сфинктера и сгибание большого пальца стопы) и сенсорную реакцию (S2 генитальная чувствительность, S3 генитальная, промежностная и анальная чувствительность, S4 анальная чувствительность), что способствует правильному размещению проводника. Ранее из-за инвазивной природы костно-закрепляющихся проводников требовалась общая анестезия, которая устраняла возможность получения сенсорной информации от пациента для верификации правильного расположения.

С развитием менее инвазивных проводников, крепящихся к фасции, стали возможными операции под седацией и местной анестезией, что позволило получить сенсорную информацию от пациента и положительно сказалось на правильном размещении проводника и электродов. Сейчас используется зубчатый проводник, который самостоятельно крепится за мышцы, это делает операцию менее инвазивной и препятствует миграции проводника.

Именно появление зубчатого электрода стало вехой, позволившей перевести сакральную нейромодуляцию в разряд доступных и даже амбулаторных процедур. Сейчас она может быть проведена как под общей, так и под местной анестезией.

— В основном выбор анестезии зависит от предпочтений пациента, — отмечает профессор Г.Г. Кривобородов. — Однако если говорить о клинической стороне вопроса, то установку монополярного электрода предпочтительнее проводить под местной анестезией, а квадриполярного — под общей. Это связано с тем, что сенсорный ответ, доступный при местной анестезии, — субъективное впечатление, и даже в медицинской среде не сформировано четкого представления о нем. В то время как сами пациенты и вовсе затрудняются с описанием своих ощущений.

Кроме того, определенные изменения произошли с имплантируемым генератором импульсов (IPG). Оригинальный IPG большего размера, средний срок службы батареи составляет 7–10 лет. Однако его использование предпочтительнее у пациентов, которым требуется высокое напряжение для стимуляции, чтобы максимизировать время до замены IPG. Устройство InterStim II, появившееся в 2006 году, на 50% легче и меньше. Меньший генератор позволяет создать меньший разрез и карман, что приведет к незначимому дискомфорту и будет удобно для пациента. Из-за меньшего размера средний срок службы батареи составляет всего 3–5 лет.

Стоит отметить, что InterStim I, InterStim II от компании Medtronic остаются незаряжаемыми, в то время как другие аналогичные технологии, также используемые для нейромодуляции, но не в урологической практике, перезаряжаемы.

— Сейчас в FDA зарегистрирован и в США уже используется перезаряжаемый сакральный нейромодулятор. Кроме того, насколько мне известно, в Китае также на стадию клинических испытаний выведен нейромодулятор с перезаряжаемой батареей, — рассказывает профессор Г.Г. Кривобородов.

IPG от компании Axonics имеет объем 5 куб. см, что позволило расширить показания для сакральной нейромодуляции в сторону лечения синдрома дисфункциональной элиминации у детей, объем InterStim II от Medtronic 14 куб. см, соответственно, IPG от компании Axonics на 60% меньше. Кроме того, система Axonics произведена с использованием инновационных материалов, главным образом титанокерамики, в отличие от полностью титановой структуры InterStim II от Medtronik. Титанокерамика позволяет уменьшить размер устройства и при этом уменьшить время зарядки батареи и теплопродукцию. В результате вышеуказанных изменений IPG от компании Axonics для зарядки литийионной батареи требуется 1–2 часа каждые 2 недели, а срок службы импланта составляет более 15 лет.

IPG от Axonics постоянно контролирующая система, регулирующая вольтаж автоматически, когда сопротивление тканей возрастает с течением времени, приводя к постоянной стабильной стимуляции нерва, в отличие от вольтаж-контролируемой системы InterStim II, которая требует увеличения вольтажа вручную, когда сопротивление тканей увеличивается для поддержания постоянной активности сакрального нерва. Также стоит отметить, что у IPG от Axonics имеется внутренняя антенна, расположенная в керамической части системы, что позволяет создать стабильную беспроводную связь с программным планшетом.

— Я думаю, что появление нового продукта и компании — важный этап в развитии данного вида помощи, — говорит профессор Г.Г. Кривобородов. — С развитием конкурентной среды увеличивается доступность помощи.

Ожидания

— В целом существующая технология очень хорошая, выполнена в лучшем виде, и я не считаю, что для распространения данного вида помощи требуются еще какие-то технические тонкости, — считает профессор Г.Г. Кривобородов. — Будет здорово, если батарея будет меньшего размера с возможностью перезарядки.

Кроме того, в литературе обсуждаются такие направления, как модернизация инструментов скрининга наряду с улучшенными интерфейсами пациентов и клиницистов. Отмечена необходимость развития МРТ-совместимых систем и улучшение хирургических пособий для размещения электродов для стимуляции nervus pudendus, а также альтернативные мишени для стимуляции (дорзальный генитальный нерв).

— Но это не основное, что требуется российской системе здравоохранения, — подытоживает профессор Г.Г. Кривобородов. — Важно, чтобы процедуре имплантации временного электрода, особенно монополярного, был обучен каждый уролог. Кроме того, сакральную нейромодуляцию должны выполнять не нейрохирурги, а урологи — такова практика всех развитых стран, и мы тоже должны к ней переходить.

Длительное время в России сакральная нейромодуляция не имела широкого распространения из-за высокой стоимости и отсутствия достаточного финансирования со стороны Минздрава РФ. С 15 февраля 2018 года компания Medtronic вновь зарегистрировала сакральный нейромодулятор на территории России и начала подготовку материальной базы для широкого применения в рамках высокотехнологичной помощи (ВМП).

В свете этого специалистам необходимо задуматься о собственной готовности применять данную технологию на практике. УС

EMC MEDICAL SCHOOL

Клуб молодых урологов EMC-School

НАШИ ЭКСПЕРТЫ И ЗАСЕДАНИЯ

26 марта

НОВЫЕ ДАННЫЕ И ТРЕНДЫ ОНКОУРОЛОГИИ В 2019 г.

Д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
Б.Я. Алексеев

23 апреля

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОУРОЛОГИИ
- технологии Memokath
- RIRS

Д.м.н., профессор, руководитель урологической клиники ЕМС, заведующий кафедрой урологии Медицинской школы ЕМС
Н.А. Григорьев

28 мая

ЖЕНСКАЯ УРОЛОГИЯ
- современный подход к лечению недержания мочи у женщин
- реконструктивные операции у женщин
- пластика органов малого таза

Д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
Г.Р. Касян

Приглашаем ординаторов, студентов и лекторов в клуб молодых урологов EMC-School. Участие дает возможность познакомиться с современными направлениями урологии, напрямую общаться с экспертами. По итогам заседания в газете «Урология сегодня» будет опубликована статья под авторством эксперта и одного из слушателей, принявшего активное участие в обсуждении. Члены клуба могут получить грант для поездки на европейские конгрессы, право на бесплатную регистрацию на участие в мировых конгрессах.

Заседания проходят в конференц-зале ЕМС
Адрес: г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.
Руководитель клуба — к.м.н. В.А. Рубанов.
Предложения и заявки на участие присылайте по адресу: uro.club.emc@gmail.com

РПЖ: мониторинг рецидива

Как отметили в редакции Nature, в 2019 году взглядом будущего стали мпМРТ и ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{68}Ga-ПСМА. Об экспертном мнении и о том, как контролировать установленный рак предстательной железы не вслепую, — в обзоре от редакции УС.

В декабрьском выпуске Nature Tobias Maurer и Matthias Eiber отметили, что в наступившем году мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) войдет в гайдлайны Европейской ассоциации урологов (EAU) в качестве обязательного метода исследования перед проведением первичной биопсии [1]. Обоснование тому — данные PRESICION, показавшие не только большую выявляемость клинического значимого рака предстательной железы при проведении мпМРТ, но и возможность избежать ненужной биопсии более чем у четверти пациентов [2].

ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{68}Ga-ПСМА (^{68}Ga-PSMA, Gallium-68-DOTA-PSMA-Ligand) уже входит в рекомендации EAU и других профессиональных ассоциаций. Однако, как отметили авторы публикации, результаты двух крупных исследований, опубликованные в 2018 году, укрепляют позицию существующего метода исследования как триггера для персонифицированного лечения. Применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА должно позволить врачам быть более точными с прогнозом заболевания и, вероятно, улучшить опухолево-специфичный результат (tumour-specific outcome). ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА должно корректировать тактику ведения пациента в зависимости от выявленных очагов. Одна из ключевых работ ушедшего года — это публикация Rauscher с соавторами, в которой представлены данные по применению ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА у 272 пациентов с ранним биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии и ПСА в пределах 0,2-1 нг/мл [3]. Частота обнаружения отдаленных метастазов при применении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА колебалась в пределах от 55,2% (95% CI 46,4–63,8%) до 72,9% (95% CI 65,8–81,0%) для пациентов с ПСА ниже и выше порога 0,5 нг/мл. Слабой стороной исследования осталось отсутствие гистопатологического подтверждения находок ПЭТ. Тем не менее нельзя сбрасывать со счетов, что отдаленные метастазы обнаруживаются у значимого числа пациентов.

Другим исследованием, требующим внимания онкоурологов, стал метаанализ, объединивший почти 1200 пациентов [4]. Han и коллеги отметили, что более чем у половины пациентов с биохимическим рецидивом при применении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА была изменена тактика лечения. Примечательно, что данные ПЭТ/КТ склонили врачей к увеличению частоты проведения фокальной терапии, лучевой терапии и хирургического лечения, в то время как частота выбора в пользу системного лечения снизилась с 26 до 12%.

«Локальное лечение становится возможным при применении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА в связи с высоким уровнем обнаружения метастатических очагов, в то время как андрогендепривационная терапия остается опцией в случае негативных данных визуализационного исследования», — комментируют данную находку Han с соавторами.

Кроме того, авторы отмечают, что при проведении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА частота выявления метастазов была достаточно высокая — 42%, несмотря на экстремально низкие показатели ПСА (менее 0,2 нг/мл).

«Современные стандарты лечения при биохимическом рецидиве в отсутствие признаков заболевания по данным компьютерной томографии, МРТ или сцинтиграфии включают локальную лучевую терапию на ложе предстательной железы (prostate fossa), — подчеркивают авторы обзора в Nature. — Однако такой подход может приносить вред пациентам, которые не получат преимуществ от проведенного локального лечения, так как уже имеют отдаленные метастазы, оставшиеся невыявленными».

Эксперты подчеркивают, что наибольшее значение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА имеет для обследования пациентов с уровнем ПСА < 1 нг/мл, превосходя другие способы визуализации опухолевого процесса в такой ситуации. Они высказывают надежду, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА будет шире распространен в рутинной клинической практике и применение данного метода визуализации позволит развивать более целенаправленный подход (more targeted approach) при лечении пациентов с биохимическим рецидивом.

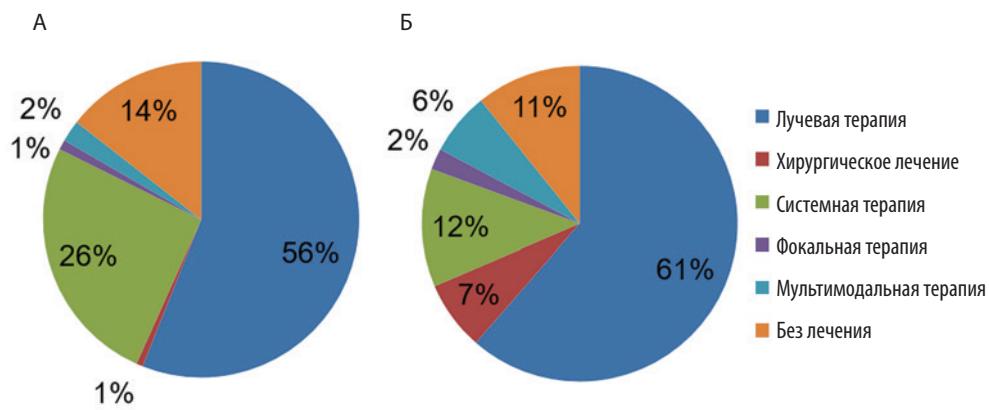


Рис. 1. *Подходы к лечению больных с биохимической декомпенсацией РПЖ до (А) и после (Б) проведения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА.*

Почему ^{68}Ga-ПСМА?

ПСМА — простатспецифический мембранный антиген — мембранный гликопротеин, гиперэксперссируемый в опухолевых клетках предстательной железы, особенно при низкой степени дифференцировки, метастатическом процессе или гормон-рефрактерных формах заболевания [5]. Поэтому ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА помогает получить более четкую картину распространенности опухолевого процесса и предположить агрессивность опухоли: чем агрессивнее очаг, тем больше в нем накапливается радиофармпрепарата, и тем ярче он выглядит на снимке.

Однако ПСМА назван «простатспецифическим» в силу исторических причин — так как был обнаружен именно в простате. Но он встречается и в других здоровых тканях и может гиперэксперссироваться при иных онкологических заболеваниях, в связи с чем он все же не специфичен для выявления рака предстательной железы и его метастазов. Таким образом, при применении ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{68}Ga-ПСМА могут быть обнаружены и другие злокачественные новообразования — в литературе зарегистрированы случаи выявления опухоли молочной железы у мужчины, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака и глиомы. И все же на настоящий момент ^{68}Ga-ПСМА остается наилучшим радиофармпрепаратом, позволяющим выявить рак предстательной железы и отдаленные метастазы даже при экстремально низких уровнях ПСА.

Предложенный ранее и закрепленный в западных стандартах метод уточняющей диагностики рака простаты — ПЭТ/КТ

«ПЭТ-ТЕХНОЛОДЖИ»

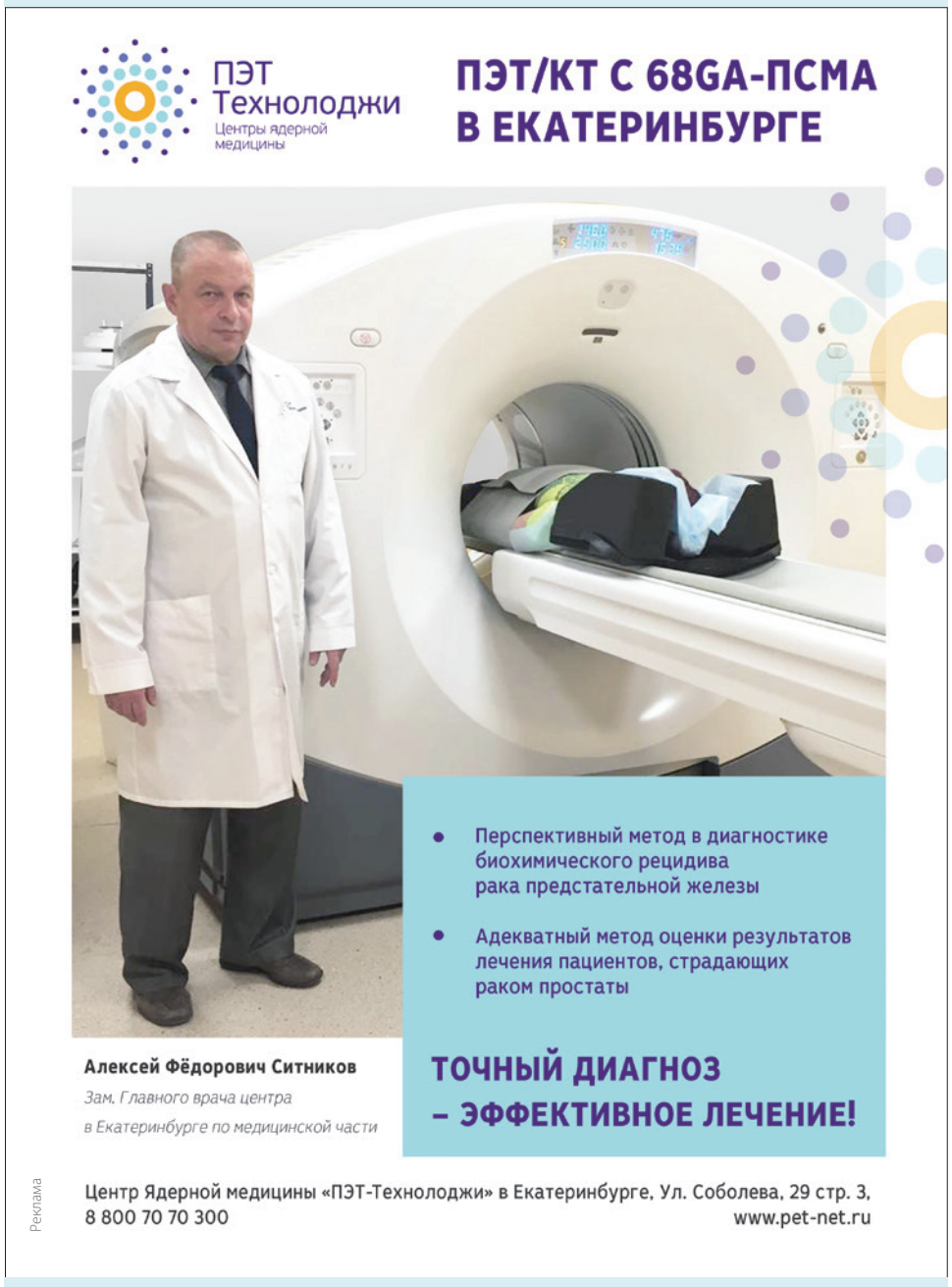
В Центре ядерной медицины ООО «ПЭТ-Технолоджи» в Екатеринбурге по предварительной записи проводится ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА. Срок ожидания исследования составляет не более 7 дней, а результат в виде заключения врача-радиолога предоставляется пациенту или лечащему врачу в течение 1–2 рабочих дней. Для пациентов из отдаленных районов и соседних регионов действует специальная программа с диагностикой в день приезда и ускоренной подготовкой результатов. Прием пациентов осуществляется как на платной основе, так и за счет средств ОМС при наличии паспорта, полиса и направления врача-онколога.

Стоимость ПЭТ/КТ с ^{68}GA-ПСМА составляет 39 900 рублей.

Время пребывания пациента в Центре ядерной медицины обычно не превышает 3–4 часа. Радиофармпрепарат ^{68}Ga-ПСМА для внутривенного введения пациенту и последующего проведения ПЭТ/КТ изготавливается накануне исследования и проходит тщательный многоступенчатый контроль качества.

Последовательность прохождения исследования, непосредственная длительность сканирования и правила поведения пациента не отличаются от ПЭТ/КТ-исследований с другими радиофармпрепаратами и изложены в инструкции для пациентов, выдаваемой при обращении в центр и размещенной на сайте https://www.pet-net.ru

Публикуется на правах рекламы



с холином, маркированным изотопами, — при низких значениях ПСА и небольших размерах опухолевых образований «не работает», наталкиваясь на границы своих возможностей.

Более перспективным методом выявления отдаленных метастазов может стать ПЭТ/КТ с ^{18}F-ПСМА-1007, отмечают авторы статьи в Nature. Основным преимуществом данного радиофармпрепарата эксперты называют его меньшее выведение по мочевыводящим путям, а значит — несколько улучшенную визуализацию предстательной железы. В отношении же детекции отдаленных метастазов при биохимическом рецидиве оба трейсера (^{18}F-ПСМА-1007 и ^{68}Ga-ПСМА) считаются эквивалентными, что также подчеркнуто в цитируемом метаанализе.

Показания к исследованию

«Рекомендации по выявлению метастазов с применением ПСМА-трейсеров находятся в своем младенчестве», — написали в 2018 году I. Berger с соавторами в статье, посвященной сравнению мпМРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА [6].

Показания к применению данного вида исследования могут варьировать в различных профессиональных руководствах и клинических центрах. В обобщенном виде ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА показан:

- для оценки эффективности проведенного лечения (оценка эффективности противоопухолевого лечения методом ПЭТ/КТ в настоящее время является оптимальной);
- диагностики биохимического рецидива (при уровне ПСА от 0,2 нг/мл), такими возможностями при раке предстательной железы другие методы диагностики не обладают;
- стадирования опухолевого процесса (особенно при уровне ПСА ≥ 20 нг/мл, Глисон ≥ 7);
- обследования диспансерных пациентов с низким уровнем ПСА.

Рекомендации по срокам проведения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА после лечения также варьируют. Ориентировочно требуется соблюдать следующие сроки:

- 4–6 недель после хирургической операции на предстательной железе;
- 4–6 недель после заключительного введения химиопрепарата для оценки эффективности всей программы лекарственной противоопухолевой терапии; для оценки чувствительности опухоли к выбранной программе лекарственной терапии исследование назначается после 2-го курса химиотерапии;
- 2–4 недели после завершения брахитерапии;
- 8 недель после заключительного сеанса лучевой терапии.

При проведении гормонотерапии сроки выполнения ПЭТ/КТ с^{68}Ga-ПСМА значения не имеют. Отмена гормонотерапии перед исследованием не требуется.

Специальной подготовки к исследованию не требуется. Если ПЭТ/КТ проводят с применением йодсодержащего контраста, то пациенту потребуется сдать анализ крови на креатинин.

Несмотря на вариабельность рекомендаций, мировые эксперты признают необходимость увеличения частоты применения ПЭТ/ КТ с ^{68}Ga-ПСМА. «Статьи, появившиеся в 2018 году, могут повлиять на наш повседневный взгляд на возможности визуализации и последующего лечения. Приведет ли это к улучшению исходов — нам предстоит увидеть в ближайшем будущем», — завершают свой обзор Tobias Maurer и Matthias Eiber. УС

Подготовила **Алла Солодова**

Неосвоенное поле хирургии

Будущее робот-ассистированной хирургии — не в технологиях, а в их доступности и распространенности, а также в расширении полей ее применения. О хирургической целине детской урологии — в авторском мнении специально для УС.

Зухра Рустамовна Сабирзянова
К.м.н., ведущий научный сотрудник отдела комплексных методов диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы у взрослых и детей ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

Рустам Леонидович Тедеев
Врач уролог Европейский медицинский центр.

5–7 сентября 2018 года в Марселе (Франция) состоялась XV встреча секции роботических технологий Европейского общества урологов (ERUS), которая ежегодно демонстрирует новейшие технологии в этой области для урологов. Эксперты со всего мира представили высококачественные роботизированные операции с интерактивной модерацией — внимание уделялось практическим моментам с «пошаговым» разбором каждого случая.

Интересной частью мероприятия нам показался технологический форум — он проводится в рамках ERUS третий раз. В течение более чем 2-часового обсуждения участники смогли узнать о перспективах развития и взглянуть на будущее роботической хирургии в целом, а также роботической урологии в частности. Профессор Prokar Dasgupta представил обзор новых технологий с точки зрения хирурга: от 3D-моделирования и реконструкции при планировании и проведении операций до презентации новых роботических систем. Он определил будущее не за развитием новых технологий, а в первую очередь за снижением материальных затрат на операции, что позволит шире внедрить робот-ассистированные операции и вывести их из сферы привилегированной хирургии в общедоступную.

Также, по мнению эксперта, будущее робот-ассистированной хирургии — за расширением полей деятельности и применением роботических систем в тех сферах хирургии, которые до настоящего времени ею еще не были широко охвачены. Новые технологические возможности эксперт увидел в разработке процессов и механизмов, улучшающих и ускоряющих передачу информационных данных.

Предполагаем, что одним из возможных полей расширения применения роботической хирургии должно быть обширное внедрение ее в педиатрическую практику, в том числе в детскую урологию-андрологию. Ведь несмотря на достаточную оснащенность роботическими системами клиник во многих европейских странах, на прошедшем мероприятии были представлены лишь две постерные работы по детской урологии. А из 58 видеопрезентаций также лишь две были посвящены операциям у детей — представлены коллегами из клиники Общественного университета Генте (Бельгия).

Отрадно заметить, что среди 84 отобранных для постерных презентаций докладов исследование по педиатрии, проведенное коллегами из Турции, было признано одной из трех лучших постерных работ. Y. Danacioglu с соавторомии представили предварительные результаты рандомизированного исследования, сравнивающего результаты лапароскопической и робот-ассистированной пластики лоханочно-мочеточникового сегмента при гидронефрозе у детей (Laparoscopy versus Robotic-assisted pyeloplasty in children: Preliminary results of a randomized controlled trial). Но, к нашему огромному сожалению, в рамках программы мероприятия эта работа доложена не была. Таким образом, мы лишились возможности задать коллегам интересующие вопросы и подробнее обсудить результаты с самими авторами.

Вторая работа, касающаяся педиатрической урологии, была подготовлена нашим коллективом клиники урологии Европейского медицинского центра (Москва) и, несмотря на ее громкое название «Начало роботической детской урологии в России», посвящена лишь небольшому опыту оперативного лечения детей. В ней мы рассказали об успешном лечении двоих мальчиков по поводу одностороннего гидронефроза.

SFU – Общество фетальной урологии

Рис. *Графическое отображение стадий гидронефроза, выявляемых при ультрасонографии (адаптировано по Timberlake и Herndon25).*

С клинической точки зрения речь шла об абсолютно «классической» ситуации достаточно часто выявляемого у детей порока развития мочевыделительной системы. Стандартный протокол включает этапы пренатального выявления патологии по данным ультразвукового исследования в третьем триместре беременности и первичное обследование в первые месяцы жизни. По итогам первичного обследования у мальчиков был подтвержден диагноз левосторонней гидронефротической трансформации средней степени тяжести по международной классификации Фетального общества урологов (SFU 4), установлена сохранная функция почки и исключен пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Стандартно была избрана тактика динамического наблюдения на первом году жизни ребенка.

По результатам динамической нефросцинтиграфии был установлен обструктивный характер нарушения уродинамики на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента, причиной которого явилась врожденная стриктура мочеточника, подтвержденная интраоперационно у обоих пациентов. Классическая резекция пораженного лоханочно-мочеточникового сегмента с пластикой и наложением анастомоза по Хайнс-Андерсену была успешно выполнена у этих больных.

Несмотря на небольшой представленный опыт, данная работа была принята к презентации на Международном конгрессе. Возможно, это связано с тем, что в ней мы не просто постарались рассказать об отечественном опыте, но и попытались представить будущее развития этих технологий на основании того арсенала средств и возможностей, которые есть в нашей стране в настоящее время.

Неосвоенная хирургия

За 11 лет, прошедших с момента появления первой роботической системы Da Vinci в РФ, в стране выполнено более 10 тысяч операций, и почти 70% из них — в урологической практике. К сожалению, из 2413 роботических операций, проведенных в РФ в 2017 году, только одна выполнена ребенку. Основной и, мы полагаем, даже единственной причиной подобного диссонанса является то, что из 29 роботических систем Da Vinci, размещенных на территории страны, лишь одна располагается в клинике, оказывающей помощь и взрослым, и детям, — Европейском медицинском центре (ЕМС).

Несмотря на широкое развитие специализированной и высокотехнологической медицинской помощи, ни в одном из более чем 50 государственных лечебно-профилактических учреждений, оказывающих урологическую помощь детям, в том числе с широким развитием лапароскопической детской хирургии, нет роботических систем, позволяющих оперировать детей с заболеваниями органов мочевой и репродуктивной системы.

Абсолютно ясно, что, с одной стороны, обеспечение таким дорогостоящим оборудованием детских многопрофильных клиник было бы слишком затратным. С другой — оперативное лечение детей на базе «взрослых» клиник, обладающих уникальной технологией, недопустимо ввиду отсутствия организованной педиатрической службы, включающей как работу специально обученного медицинского персонала, так и материально-техническое обеспечение.

Неужели робот-ассистированные операции у детей так и останутся уникальными? Целесообразным нам видится развитие роботической детской хирургии в целом и детской урологии в частности на базе тех специализированных лечебных учреждений, которые обладают возможностью оказания помощи как детям, так и взрослым. Опыт ЕМС, представленный на ежегодном конгрессе ERUS, доказывает возможность развития данного направления, для чего требуются такие условия, как качественная подготовка персонала, высокотехнологичное оснащение и наличие мультидисциплинарной команды специалистов. УС

СНМП без изоляции

Симптомы нижних мочевых путей не должны рассматриваться как изолированные нарушения. А рецепторная селективность альфа-блокаторов — не абсолютный критерий клинической эффективности и безопасности. О сексуальном здоровье и роли сопутствующих заболеваний, помощи психотерапевта, путях достижения уроселективности и преимуществах комбинированной терапии — в обзоре междисциплинарного симпозиума, прошедшего на ежегодном конгрессе РОУ (8–10 ноября 2018 г., Екатеринбург).

Тактика при эякуляторных нарушениях

С возрастом значимость полового поведения ничуть не снижается, отметил Ю.П. Прокопенко, старший научный сотрудник МНИИП — филиал НМИЦ ПН им. В.П. Сербского. «Более половины мужчин старше 70 лет продолжают сексуальную жизнь или хотели бы ее продолжать, у 38% супружеских пар старше 60 лет половая жизнь происходит с частотой не реже 1 раза в неделю», — сказал он.

Затруднению интимной жизни способствует целый комплекс состояний: от возрастного снижения уровня тестостерона и обмена веществ до развития соматических заболеваний [1]. И как правило, ухудшение возможности совершить половой акт происходит задолго до потери влечения, что может провоцировать стойкое снижение эмоционального фона у мужчин [2].

Уменьшение показателей мужской сексуальности проявляется в виде побочного действия многих препаратов — гипотензивных, психотропных, гормональных, средств для лечения желчнокаменной болезни и других патологий, в том числе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). «Механизм действия многих современных препаратов практически предусматривает развитие проблем с эрекцией или эякуляцией (анэякуляции, ретроградной эякуляции), однако польза от применения этих препаратов превышает значимость побочных явлений, и поэтому врачи-урологи рутинно и совершенно оправданно назначают курс лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при ДГПЖ, — отмечает Ю.П. Прокопенко. — Но тогда мужчина остается перед сложным выбором: преодолевать симптомы, связанные с мочеиспусканием, или сохранить привычную половую жизнь».

Эякуляторная дисфункция также сказывается на психологическом состоянии супруги, которая по определенным причинам может и не принять данное состояние [3]. Возможно формирование семейной дисгармонии. «В большинстве случаев обращения к сексологу по поводу анэякуляции были обусловлены прежде всего требованиями жены», — подчеркнул эксперт.

«Само врачебное информирование пациента о возможности возникновения проблем с эякуляцией может стать отправной точкой в развитии тревожности у мужчины, — отметил Ю.П. Прокопенко. — Если мужчина знает из каких-либо источников, что лечение будет снижать его сексуальную функцию, он бессознательно или сознательно может негативно относиться к необходимости лечения».

Для решения проблем эякуляторных нарушений на фоне терапии ДГПЖ подготовлена определенная лечебная тактика, основанная на различной частоте осложнений у разных альфа1-адреноблокаторов при примерно одинаковой их эффективности. Так, наименьшая частота эякуляторной дисфункции возникает при применении алфузозина (менее 1%), в то время как при применении тамсулозина и силодозина частота эякуляторной дисфункции составляет более 11% и 28% соответственно [17].

В первую очередь должна быть предложена коррекция препаратов лечения ДГПЖ, как правило, в пользу алфузозина, а также рекомендовано временное назначение ингибиторов ФДЭ-5, чаще — силденафила. «Даже кратковременное дополнительное назначение иФДЭ-5 существенно ускоряет восстановление и стабилизацию сексуальной функции у мужчин с СНМП», — отметил Ю.П. Прокопенко.

Также обоим партнерам требуется семейная психотерапия и в отдельных случаях проводится медикаментозное лечение психологических осложнений транквилизаторами или антидепрессантами.

Уроселективность

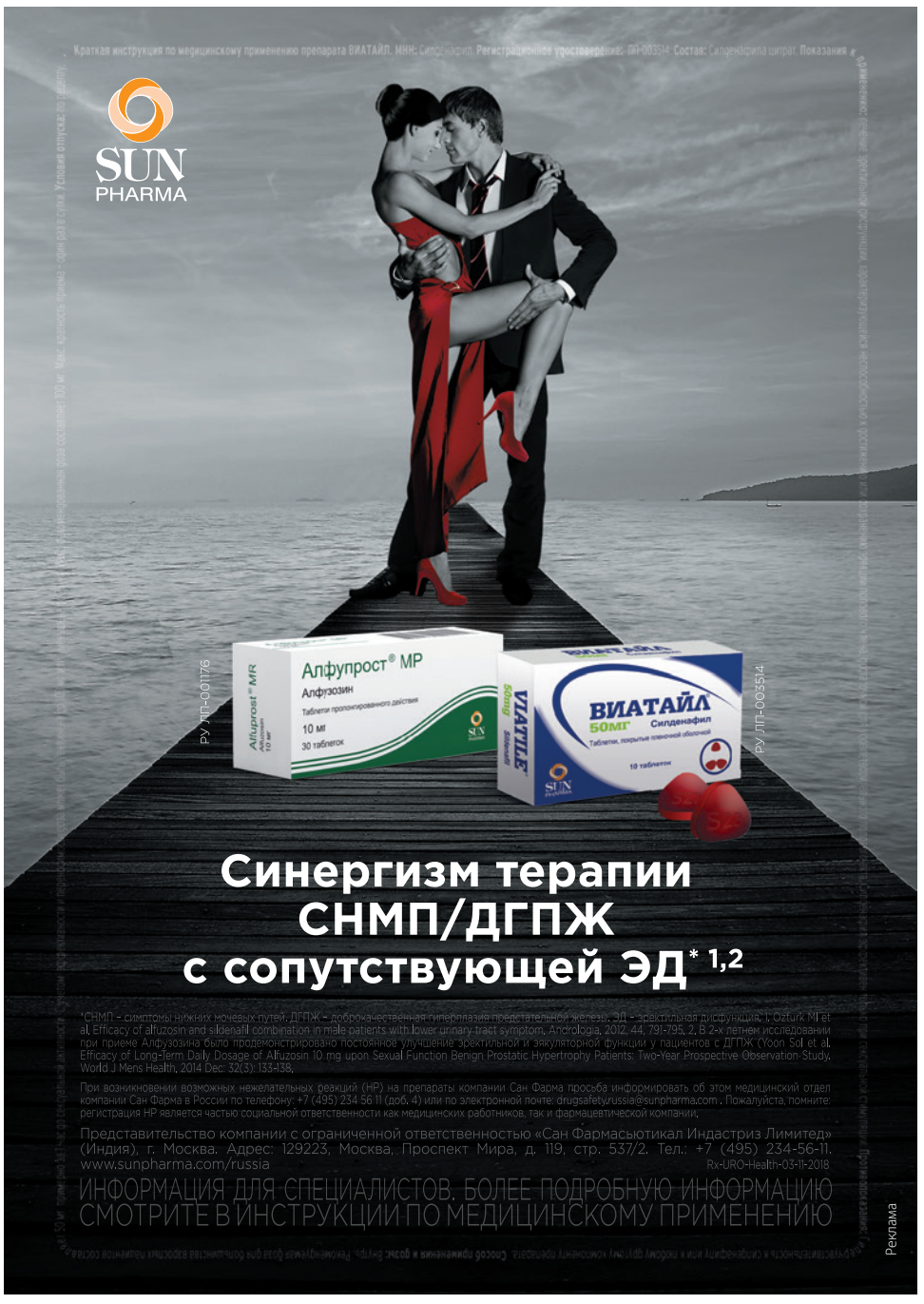
В предстательной железе находятся все подтипы альфа1-адренорецепторов: A, B и D. «Все 3 подтипа рецепторов присутствуют также в органах сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а максимальное количество альфа1A-адренорецепторов — в жировой ткани (в 5 раз больше, чем в предстательной железе), — отметил клинический фармаколог профессор А.С. Духанин. — Однако клиническое значение имеет не количество рецепторов, а их концентрация». Известно, что альфа1A-адренорецепторы распределены неравномерно с максимальной плотностью в тканях предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. При ДГПЖ соотношение подтипов рецепторов в предстательной железе еще более усиливается в пользу альфа1A-адренорецепторов [4].

Профиль безопасности альфа1-адреноблокаторов прежде всего связан с их взаимодействием с альфа1B-адренорецепторами в стенке артериальных сосудов (чем обусловлена возможность развития нежелательных кардиоваскулярных побочных эффектов) или экстрапростатических альфа1A-адренорецепторов (например, радиальной мышце радужной оболочки). В целом к наиболее частым побочным проявлениям альфа-адреноблокаторов относятся расстройства эякуляции, сосудистые и вегетативные нарушения.

Кроме того, как отметил профессор А.С. Духанин, если лекарственный препарат может проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, то неминуемы побочные эффекты центрального действия. В настоящее время доказано, что часть побочных эффектов тамсулозина может быть связана с центральным действием, в то время как алфузозин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Данное преимущество алфузозина связано с ограниченной липофильностью молекулы, которая по строению отличается от других производных хиназолина. К неселективным альфа1-адреноблокаторам относятся два препарата, требующих титрации дозы, — доксазозин и теразозин. В клинической практике подбор оптимальной дозы осложняется еще и физиологической особенностью: с возрастом концентрация альфа1B-адренорецепторов в стенке сосудов усиливается в 2 раза [5].

Однако сама по себе рецепторная уроселективность не является абсолютным предиктором эффективности и безопасности препарата. Так, если говорить о рецепторной селективности, то степень рецепторного взаимодействия с альфа1A-адренорецепторами в сравнении с альфа1B-адренорецепторами распределяется следующим образом: 100–160 к 1 для силодозина, 5–15 к 1 для тамсулозина, 1 к 1 для алфузозина. Эти данные уроселективности получены в исследованиях in vitro на химерных клетках, в которых невозможно учитывать фармакокинетику препарата (функциональную уроселективность). Ключевым фармакокинетическим показателем служит объем распределения; малым объемом распределения обладает тамсулозин — 0,2 л/кг (распределение только в интерстициальной жидкости и крови), существенно выше этот показатель у силодозина — 0,81 л/кг (распределение равномерное по всему организму) и максимальный у алфузозина — 2,5 л/кг (аккумуляция в тканях) [6]. Именно для алфузозина характерно распределение с наиболее высокой тропностью к ткани простаты (индекс простатоселективности для алфузозина 543,6; для тамсулозина 89,8) и, соответственно, минимальный риск кардиоваскулярных побочных эффектов.

Каждый из путей достижения уроселективности имеет как преимущества, так и свои недостатки. Так, если нежелательным следствием рецепторной уроселективности становится нарушение эякуляции и/или олигоспермия (силодозин, тамсулозин), то для функциональной уроселективности — короткий период полувыведения (8 ч. для алфузозина). Для преодоления последней была разработана специальная лекарственная форма пролонгированного действия — препарат алфузозина Алфупрост МР с режимом дозирования 10 мг однократно в сутки.



Данные крупного рандомизированного клинического исследования (n=276 пациентов с артериальной гипертензией) показали не только эффективность алфузозина в дозе 10 мг в сутки, но и высокий профиль безопасности при совместном приеме с антигипертензивными средствами [7].

Безопасность алфузозина подтверждена как для группы пациентов с контролируемой гипертензией, так и при неконтролируемой гипертензии, а также не получавших антигипертензивной терапии или имеющих исходный нормальный уровень артериального давления. Частота вынужденной отмены лечения достоверно не отличалась в этих группах.

Кроме того, отмечено предпочтение в пользу алфузозина при лечении сексуально активных мужчин.

Комбинированное лечение для комплексной проблемы

«Сегодня большая часть пациентов, посещая урологов, не решает своих проблем, — отметил профессор М.Е. Чалый. — Важно помнить, что состояние эректильной функции прямо коррелирует с СНМП, не существует изолированных поражений».

Существующую стратегию обращения пациентов можно признать относительно успешной для мужчин с СНМП (93% обращаются к урологу) и абсолютно неэффективной для мужчин с эректильной дисфункцией (ЭД): только 10% обращаются к урологу, 90% — к фармацевту или интернету.

Эксперты напомнили, что, по данным зарубежных коллег, пациент с ЭД в среднем затрачивает от 2 до 5 лет на поиск адекватного лечения, за это время неуклонно прогрессируют проявления соматического заболевания, если оно первично [8]. «Чтобы своевременно распознать дебют заболевания, важно рутинное применение опросников IPSS и МИЭФ», — отметил профессор М.Е. Чалый. Эксперты единогласно отметили: при обращении к урологу любой мужчина должен быть опрошен на наличие ЭД. Особое внимание следует уделить пациентам с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, гипогонадизмом, СНМП, гипертензией, дислипидемией. Даже СНМП легкой степени могут быть предикторами недиагностированной эректильной дисфункции. В свою очередь наличие ЭД может сигнализировать о надвигающейся сосудистой катастрофе. Как отметил профессор М.Е. Чалый, при атеросклерозе и артериальной гипертензии первыми поражаются кавернозные артерии полового члена — намного раньше, чем коронарные или каротидные сосуды [9]. «Правильный подход к обследованию и лечению мужчин позволит предотвратить прогрессирование и поздние осложнения — инфаркты, инсульты и тем самым сохранить жизнь нашим пациентам».

При обсуждении стратегии лечения эксперты отметили, что ежедневный прием комбинации альфа1-адреноблокаторов и иФДЭ-5 направлен на ключевые звенья патогенеза [10–11] и позволяет устойчиво снизить IPSS почти на 17% по сравнению с контрольной группой [12]. По сравнению с монотерапией алфузозином 10 мг добавление иФДЭ-5 не только улучшает эректильную функцию и повышает качество жизни пациентов, но и оказывает более выраженный эффект на СНМП [13–14]. При сравнении различных подходов применения иФДЭ-5 при комбинированной терапии более быстрое восстановление эректильной функции отмечено в группе ежедневного приема, чем в группе приема «по требованию» [15]. В пользу комбинированной терапии говорят не только результаты отдельных клинических исследований, но и данные метаанализа 67 плацебо-контролируемых исследований с участием более 14 тысяч пациентов, подтвердившие ее высокую эффективность и профиль безопасности [16].

Заключение

Выводом консенсуса стало согласие всех присутствующих в необходимости тщательного и комплексного обследования пациента, подробного опроса и оценки качества жизни. Качество жизни пациента должно быть на близком к ожидаемому уровню не только по результатам терапии основной патологии, но и с позиции ежедневной рутины, в т.ч. сексуальной сферы. В связи с чем выходит на первый план эффективная терапия, не вызывающая нежелательных реакций, влияющих на качество жизни. Такими препаратами могут быть Алфупрост МР в связи с улучшением сексуальной функции и минимальным влиянием (менее 1%) на эякуляторную функцию мужчины, и Виатайл, который не только восстанавливает сексуальную функцию в краткосрочной перспективе, но и в комбинации с Алфупрост МР позволяет влиять на СНМП/ДГПЖ, получать более значимую эффективность в сравнении с монотерапией. УС

Список литературы находится в редакции

Подготовил **Андрей Киричек**

Трансплантация second-hand

В 2018 году 70-летняя американка стала реципиентом «подержанной» донорской почки, такой случай для США не первый. О том, почему случаев ретрансплантации не зарегистрировано в России, в чем трудности и ценность повторных операций, УС рассказал профессор Михаил Михайлович Каабак.

Михаил Михайлович Каабак
Д.м.н., профессор, директор программы трансплантации органов ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

«Когда речь идет о донорстве, исчезает понятие цвета кожи. Все почки розовые», — говорит в интервью CNN Вертис Бойс, 70-летняя афроамериканка, которая в апреле этого года стала реципиентом «подержанного» органа [1]. Донором была 17-летняя белая девушка. Но прежде чем попасть к Бойс, орган два года отслужил 24-летнему латиноамериканцу, который попал в автокатастрофу, после чего врачи и предложили трансплантировать почку снова.

В РФ случаев вторичной трансплантации нет. И причина тому не какие-либо юридические препятствия, не позволяющие в качестве донора рассматривать прежнего реципиента.

— В России живет порядка 13 тысяч человек с пересаженными органами, в США приблизительно в 50 раз больше, — рассказывает УС профессор М.М. Каабак. — Поэтому вероятность смерти пациента с пересаженным органом при обстоятельствах, позволяющих ему стать донором своего трансплантата, в Америке на порядок выше.

Обстоятельства

Под обстоятельствами стоит понимать не только само ДТП или иные происшествия, в которых человек становится потенциальным донором, но и систему координации. Как и прежде, большинство россиян проживают на территориях, где трансплантация недоступна и потенциальные доноры даже не рассматриваются как таковые.

Самый важный аспект обсуждаемого клинического случая — это отношение к донорским органам как к бесценному ресурсу, — продолжает профессор М.М. Каабак.

Описанная клиническая ситуация демонстрирует, насколько бережно в США относятся к тому, что в нашей стране чаще будет просто закопано, нежели использовано. По уровню оказания трансплантологической помощи сравнить с Европой и США можно только Москву, здесь организация трупного донорства находится на среднеевропейском уровне. На большей же территории РФ — на низком и критически низком уровне, во многих регионах трансплантация вовсе не проводится.

— В России с пересаженными органами живут менее 0,01% всего населения. Поэтому на фоне плохой организации в масштабах страны повторная трансплантация как дополнительный алгоритм оказания помощи никак не меняет ситуацию, — говорит профессор М.М. Каабак. — Но если бы такая операция была проведена в РФ, то ее бы смыслом стало развеять миф о том, что люди с пересаженными органами — это привилегированная часть общества, а посмертные доноры — неудачники.

Любой донор потенциально должен приниматься в расчет, и в описанном случае — это самое главное.

Каждый – донор!

Еще в 2002 году UNOS предложила расширить критерии, по которым человек может стать донором. Сейчас, согласно расширенным критериям (ECD), донором может стать человек старше 60 лет или в возрасте 50–59 лет с двумя характеристиками из перечисленных: гипертензия, уровень креатинина больше или равный 1,5 мг/дл, и смерть, вызванная инсультом [2]. Может рассматриваться и вопрос трансплантации от донора с гепатитом С [3] или с историей онкологического заболевания и даже наличием локализованной опухоли в другом органе или небольших опухолевых образований в самом трансплантате [4].

— Случаи трансплантации от доноров с историей онкологического заболевания или малыми опухолями почки широко описаны в литературе и активно обсуждаются в Европе и США, и этот тренд также связан с бережным отношением к каждому потенциальному донору, — говорит профессор М.М. Каабак. — Но, честно говоря, я не знаю, кому из своих реципиентов я мог бы предложить трансплантацию трупной почки с маленькой опухолью. Я не думаю, что подобная трансплантация столь же выгодна пациенту, как медицинским центрам и страховым компаниям, поэтому не могу однозначно положительно высказываться о таком способе увеличения пула донорских органов.

В литературе также описаны случаи двойной трансплантации — пересадки двух почек с ограниченной функцией, которые нельзя было пересадить по одной. Отмечено, что увеличенная масса нефронов двух субоптимальных почек эквивалентна трансплантации одной почки с нормальной функцией [5].

Эта фотография уникальна: у всех троих — Церы (слева), ее брата Рея Феаринга (в центре) и Эрвина Гомеса (справа) — в какой-то момент была почка Церы.

— Это очевидный, логичный и правильный путь увеличения донорского пула, — считает профессор М.М. Каабак. — В России происходит постепенное внедрение этой технологии. В частности, некоторые донорские организации в России делают биопсию почки после изъятия органов у донора с целью оценить степень сохранности почечной ткани. При значительных проявлениях склероза для трансплантации одному пациенту предлагаются обе почки. У меня лично подобного примера нет, и мне такие случаи в России неизвестны. Но я надеюсь, что кто-то уже проводил подобные операции и в нашей стране.

Возможно проведение АВ0-несовместимой трансплантации, такой опыт и долгосрочные наблюдения есть в России.

— АВ0-несовместимая трансплантация — это вынужденная мера, потому что пациенту приходится в большей степени снижать иммунитет, чем при обычной трансплантации. Однако для детей АВ0-несовместимая трансплантация лучше, чем длительное ожидание трансплантации от посмертного донора, так как длительный диализ у детей приводит к накоплению уремических токсинов и развитию связанных с ними осложнений, что ухудшает результаты трансплантации, — рассказывает УС профессор М.М. Каабак. — Первая в РФ АВ0-несовместимая трансплантация была проведенав нашем институте в декабре 2005 года, с тех пор по всей стране выполнено более 100 таких операций.

По своей результативности АВ0-несовместимая трансплантация находится между трансплантацией от посмертного донора и трансплантацией от совместимого по группе крови живого донора. Именно по этой причине актуальны такие технологии, как перекрестная трансплантация, позволяющая сделать совместимую вместо несовместимой трансплантации — по принципу «домино». Ее проводят, когда есть несколько несовместимых пар донор — реципиент, но при этом ясно, что орган донора одной пары совместим с организмом реципиента другой пары. Так врачи проводят трансплантацию одновременно между всеми парами.

— Около 10 лет назад я консультировал 3-летнего ребенка, который был несовместим по группе крови с отцом. Мы могли провести этому ребенку АВ0-несовместимую трансплантацию, но его отец, чтобы избежать избыточной иммуносупрессии, выбрал «домино»-трансплантацию, что, на мой взгляд, намного разумнее, — рассказывает профессор М.М. Каабак. — В США почку от отца пересадили чернокожей женщине, а почку ее взрослого сына пересадили этому мальчику.

Получается, что в результате два реципиента с разных континентов получили органы, поменяв местами своих родственников, с кем они оказались несовместимы.

— В России такие трансплантации провести невозможно из-за требования закона, согласно которому живыми донорами могут быть

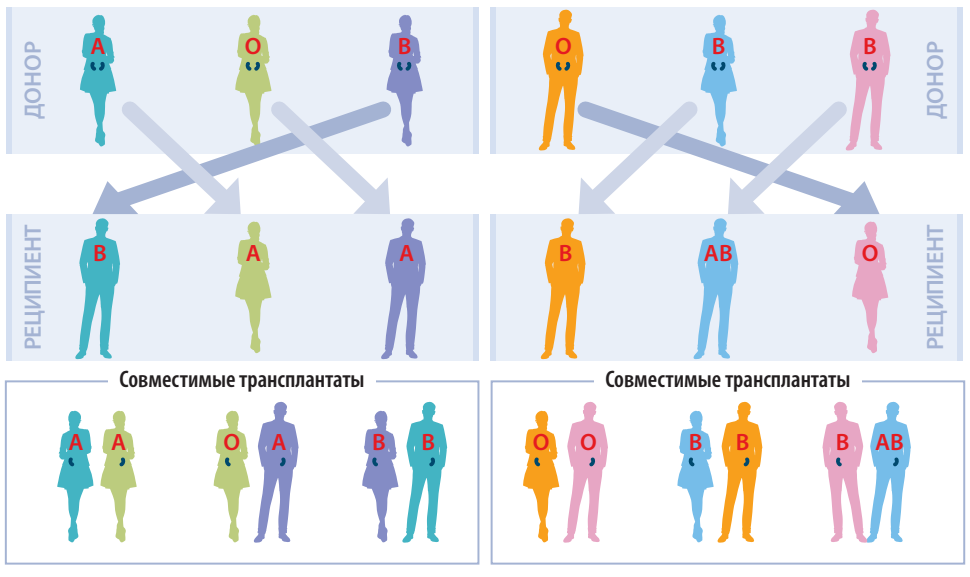


Рис. *Веерная трансплантация по принципу «домино». При наличии нескольких несовместимых пар донор – реципиент одновременно проводится трансплантация между всеми парами так, чтобы каждый реципиент получил подходящий орган.*

только генетические родственники, — продолжает профессор М.М. Каабак. — И действующий закон, и новый, разрабатываемый Минздравом, не позволяют быть живым донором в случае отсутствия генетического родства.

Живой не донор

В РФ живым донором может стать только генетический родственник. Данное ограничение — предупреждение коммерческих отношений и профилактика оказания давления на потенциального донора. Тем не менее это требование создает безвыходное положение для отдельных клинических ситуаций и развитие ряда трансплантологических направлений.

Например, в литературе задокументирован опыт повторной трансплантации от живого донора — первый случай описан в New England Journal of Medicine от 26 апреля 2012 года [6]. Рей Феаринг с 15 лет страдал фокальным сегментарным гломерулосклерозом, в 27 ему была трансплантирована почка сестры. Но оказалось, что болезнь нарушает функцию трансплантированного органа. Всего через две недели после трансплантации Рея вернули на диализ в ожидании другого органа, а эта почка была повторно пересажена — на этот раз 66-летнему пациенту. Согласно интервью, брат с сестрой очень рады, что орган не пришлось просто «выкинуть».

Хотя примерно 40% трансплантатов почек в США поступает от живых доноров [7], в отношении повторной трансплантации такая ситуация — уникальна. «Насколько нам известно, это первый публично зарегистрированный случай, когда почка была изъята у живого пациента из-за риска повреждения органа и ретрансплантирована», — заявил Джоэл Ньюман (Joel Newman), представитель UNOS [8].

— Рецидив нефротического синдрома после трансплантации — нередкая ситуация, — отмечает профессор М.М. Каабак. — При некоторых видах нефротического синдрома риск развития такого же заболевания в трансплантате превышает 50%, развитие заболевания происходит в первые часы после трансплантации, в результате чего происходит катастрофическая потеря белка с мочой, что угрожает жизни пациента.

В некоторых случаях удаление трансплантата является разумной мерой, позволяющей уменьшить риски для здоровья пациента. Повторное использование поврежденного нефротическим синдромом трансплантата оправдано, поскольку в организме реципиента, потерявшего функцию собственных почек в результате иного заболевания, нефротический синдром трансплантата проходит полностью в течение нескольких дней. Однако в РФ выполнение такой трансплантации невозможно в связи с требованиями действующего (и разрабатываемого) Закона о трансплантации. Дело в том, что даже в случае, если первая трансплантация выполнялась от посмертного донора, при повторной пересадке этого же трансплантата донором уже будет живой человек, то есть первый реципиент.

Ограничение по генетическому родству затрудняет трансплантацию почки при АВ0- и HLA-несовместимости, а также трансплантацию других органов. Например, трансплантация печени от живых детей с болезнью кленового сиропа — врожденной ошибки метаболизма, приводящей к тяжелым неврологическим расстройствам.

— При такой болезни ребенку можно трансплантировать печень, в результате чего он получит отсутствующий с рождения фермент в количестве порядка 10% от нормы, что достаточно для выздоровления, — рассказывает профессор М.М. Каабак. — Печень же ребенка можно пересадить пациенту из листа ожидания, и это не повлияет на здоровье реципиента, так как при болезни кленового сиропа печень имеет нормальную структуру и функцию за исключением отсутствия одного-единственного фермента, 90% которого содержится вне печени.

В России описанная операция невозможна юридически, поскольку и действующий закон, и новый, разрабатываемый Минздравом уже более 3 лет, содержат норму, согласно которой живым донором может быть только совершеннолетний.

— Но дети с болезнью кленового сиропа не имеют шансов дожить до совершеннолетия, чтобы стать донором своей печени, — поясняет профессор М.М. Каабак. — Аналогичная ситуация касается детей с муковисцидозом, которым проводят трансплантацию сердечно-легочного комплекса при здоровом сердце, чтобы максимально сохранить кровоснабжение трахеи и главных бронхов. Их здоровое сердце в развитых странах пересаживают детям из листа ожидания, что в РФ также невозможно из-за требований о совершеннолетии.

Second-hand

Один из ранних случаев повторной трансплантации почки описан Al-Hasani и коллегами в 1987 году [11]. Наблюдение после повторной трансплантации 10 и 14 лет описаны в статьях Goralczyk с соавт. и Lugo-Baruqui с соавт. [12].

В большинстве случаев то, что орган оказывается уже у второго реципиента, не приносит специфических медицинских осложнений. Однако при вторичной пересадке, конечно, нужно учесть все потенциальные риски, с которыми сопряжена операция: логично предположить, что две клинические смерти пациентов повлияют на любой орган, также повышается риск передачи микроорганизмов, вирусов и злокачественных заболеваний.

Однако, по данным литературы, клиническое значение повреждения органов при ретрансплантации не так велико [13]. Кроме того, согласно литературным данным, иммуногенность трансплантата может быть изменена тем, что он уже подвергался воздействию иммуносупрессивных препаратов ранее, — это, вероятно, уменьшает риск отторжения органа и увеличивает его выживаемость [14].

— Основная сложность, которая может возникнуть при повторной трансплантации, — это рубцовый процесс, — отмечает профессор М.М. Каабак. — Но это исключительно хирургическая сложность, которая вполне поддается устранению.

В литературе задокументированы и повторные трансплантации других органов. Например, описан случай пересадки печени от 8-летней девочки сначала 4-летнему пациенту с фульминантной печеночной недостаточностью, а потом 31-летней женщине с гепатоцеллюлярной карциномой и криптогенным циррозом печени [15]. Подтвердилась и возможность повторной пересадки сердца [16].

Регистры доверия

Сегодня наиболее распространенная причина потери аллотрансплантата почек — смерть пациента с функционирующим органом, после чего орган просто «выбрасывают» [9]. Парадигма, согласно которой единожды трансплантированная почка больше не годна для пересадки, нуждается в пересмотре [10].

«Если кто-то умирает после трансплантации, а почка все еще функционирует, то нет причин, по которым мы должны отказаться от органа», — говорит в интервью CNN доктор Джеффри Вейл, директор UCLAKidney Exchange Program в Лос-Анджелесе. В прошлом году он и его команда провели три подобных операции и в этом году спасли Вертис Бойс, с истории которой началась эта статья.

По опыту доктора Вейла, около четверти реципиентов умирают с хорошо работающим органом. Почему бы не увеличить срок жизни такой почки?

— При стандартных режимах иммуносупрессии средняя продолжительность работы трупной почки не превышает 10 лет, от живого донора около 15 лет, — отвечает профессор М.М. Каабак на вопрос продолжительности службы трансплантата. — Но отечественные регистры не позволяют ответить на вопрос о причинах потери трансплантата, продолжительности жизни пациентов и причинах их смерти.

По словам профессора М.М. Каабака, отсутствие открытых и понятных данных о трансплантации — основная преграда в развитии положительного отношения к трансплантологии и, соответственно, самой трансплантологической помощи. Законодательные и административные меры не будут эффективны, если общество пропитано недоверием.

— В январе 2016 года появились изменения в инструкции по констатации смерти мозга у детей, что сняло все юридические препятствия к трансплантации детских посмертных органов, — рассказывает профессор М.М. Каабак. — Однако за прошедшее время прецедентов так и не было. Основная причина этого, на мой взгляд, в недоверии общества к деятельности трансплантологов, и решить эту проблему должна открытость и публикация отчетов по регистрам, которые позволяют общественности контролировать справедливость распределения посмертных органов. По моему мнению, именно регистры — главная проблема российской трансплантологии сегодня.

Повышать информированность общества о важности донорства органов нужно и в публичном выражении благодарности донорам, в первую очередь через личные рассказы людей. Иллюстрации этого можно увидеть, например, на сайте Национальной службы здравоохранения Великобритании NHS либо на государственном сайте донорства органов США: https://www.organdonation.nhs.uki https://www.organdonor.gov соответственно.

— В России чествование посмертных доноров не проводится вообще, это неправильно, — считает профессор М.М. Каабак.

Без открытости и благодарности отношение к трансплантации едва ли будет отличаться от описанного М.А. Булгаковым в «Записках юного врача»: «Валят они, черти, на врачей, как на мертвых, а на нас, хирургов, в особенности [...] больной помрет на столе [...]. Обязательно скажут, что зарезал [...]». А уж с таким отношением невозможно выполнять не только «необычные», но и рядовые трансплантации от трупного донора. УС

Список литературы находится в редакции

Подготовили **Анна Петренко, Алла Солодова**

SANOFI

РПЖ с наименьшими последствиями

Нейроэндокринный рак предстательной железы — это патологическая экзотика, пишет Haley Dicken [1]. Но появление энзалутамида и абиратерона увеличили распространенность этого агрессивного и инкурабельного фенотипа, уже на этапе кастрационной рефрактерности он перестает быть редкой находкой.

Alicia K. Morgans
MD, MPH, Assistant Professor of Medicine Division of Hematology and Oncology Vanderbilt University Medical Center.

Himisha Beltran
MD, Associate Professor Joan and Sanford I. Weill Department of Medicine, Weill Cornell Medicine.

Андроген-депривационная терапия гормонально-чувствительного рака должна быть дополнена абиратероном или доцетакселом. Таков стандарт лечения, обновленный профессиональными ассоциациями после публикаций результатов исследований CHAARTED, STAMPEDE и LATITUDE. Судя по данным, обнародованным в текущем году на ASCO-GU, в первой линии терапии гормонально-чувствительного рака предстательной железы может быть использован и энзалутамид [2].

В сравнении с химиотерапией применение абиратерона или энзалутамида на любом этапе лечения позиционируется в научном сообществе как более мягкое и бережное. Вместе с тем широкое назначение этих препаратов эксперты связывают с увеличением распространенности приобретенной (связанной с лекарственной терапией) нейроэндокринной дифференцировки (treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer) — фенотипа, не поддающегося стандартному лечению. По данным исследования Rahul Aggarwal, представленного в 2018 году на ASCO, у каждого пятого пациента с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы при повторном проведении биопсии обнаруживается нейроэндокринная трансформация [3]. В исследовании же A. Aparicio и соавт. отмечено, что при посмертном исследовании метастатических очагов такая трансформация выявляется в каждом четвертом случае [4].

В связи с этим эксперты ESMO поднимают вопрос предусмотрительного отношения к выбору терапии: бережное лечение подстегивает формирование летального фенотипа опухолевых клеток.

Андрогенная независимость

— Приобретенный нейроэндокринный фенотип кастрационно-рефрактерного рака простаты — это адаптивная реакция аденокарциномы на применение ингибиторов андрогенного пути, — отметила Himisha Beltran в лекции, прочитанной на конгрессе ESMO в 2018 году. — Намечен отчетливый тренд на увеличение распространенности данной формы заболевания.

Типично приобретенный нейроэндокринный фенотип характеризуется сниженной экспрессией андрогенных рецепторов или же их полным отсутствием [5]. Кроме того, имеет место быть появление мелкоклеточных форм рака или выявление маркеров нейроэндокринной дифференцировки [6]. В силу относительной новизны обсуждаемого явления до сих пор сохраняются разногласия в терминологии, отмечает эксперт. Кроме того, патологи выявляют и описывают новые подтипы отмеченного вида трансформации — они различаются по молекулярным и морфологическим характеристикам, могут отличаться генетическими альтерациями. Каждому подтипу характерно определенное клиническое течение.

В 2018 году на ESMO Himisha Beltran с соавторами представили постерный доклад, в котором ретроспективно проанализированы данные по 274 пациентам с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с приобретенной андрогенной независимостью и без нее [7]. В изучаемой когорте по данным биопсии метастатических очагов 36 пациентов имели мелкоклеточный рак простаты (small cell prostate cancer, SCPC) и 51 — аденокарциному простаты с нейроэндокринной дифференцировкой (adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation, adeno-NE); у остальных пациентов была подтверждена кастрационно-рефрактерная аденокарцинома простаты (CRPC).

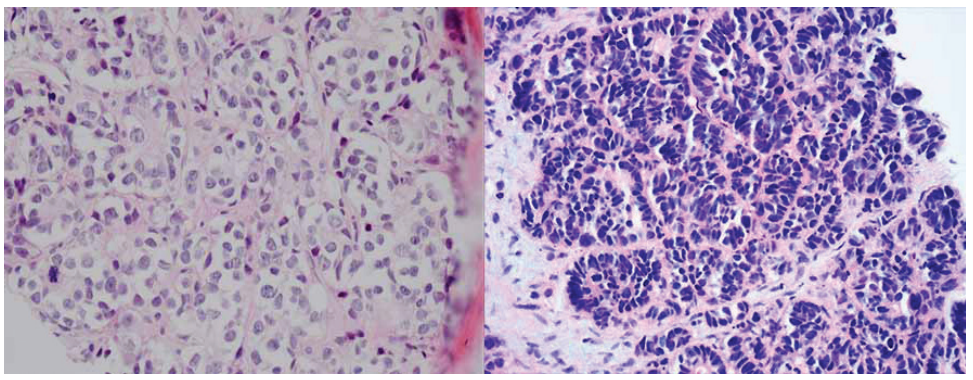


Рис. 1. *Мелкоклеточный нейроэндокринный рак, развившийся при терапии (т-МКНР), диагностируется по микроскопической картине. В сравнении с аденокарциномой (слева), клетки т-МКНР (справа) меньше и теснее прилегают друг к другу в скоплениях.*

Источник: Aggressive Prostate Cancer Subtype More Common Than Expected. Доступно https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/prostate-cancer-neuroendocrine-more-common

В группе пациентов с нейроэндокринным раком простаты (сюда вошли пациенты с SCPC и adeno-NE) на момент биопсии уровень ПСА был ниже в сравнении с группой CRPC (медиана 1,18 vs 38,0, p=0,001) и чаще имелось метастатическое поражение печени (52,1%, vs 32,2% p=0,027). Общая выживаемость от момента установления первичного диагноза рака простаты различалась в зависимости от подтипа, диагностированного в момент биопсии метастатических очагов: для пациентов с мелкоклеточным раком простаты медиана составила 2,98 года, для пациентов с аденокарциномой простаты с нейроэндокринной дифференцировкой — 5,98 лет.

В группе пациентов с кастрационно-рефрактерной аденокарциномой простаты медиана общей выживаемости составила 12,14 лет. Аналогичная корреляция была отмечена в отношении общей выживаемости от момента появления метастазов.

— Клинически трансдифференцировка аденокарциномы манифестирует развитием преимущественно висцеральных или литических костных метастазами, низким ПСА, коротким ответом на андроген-депривационную терапию, — подчеркнула Himisha Beltran.

Важно, литический характер метастазов в меньшей степени характерен для рака простаты в целом, хотя литический компонент неизменно присутствует и при так называемом классическом течении болезни.

Доктор Beltran отметила, что андроген-независимая опухоль может отвечать на платиносодержащую химиотерапию, однако ответ редко бывает длительным. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз данного заболевания, основная цель — это поиск новых мишеней и возможностей лекарственной терапии в зависимости от альтераций, обеспечивших приобретение андрогенной независимости и кастрационной рефрактерности.

— Механизмов несколько, они комплексные, и в зависимости от наличия тех или иных мутаций может быть выявлено новое лекарственное средство или эффективно применено одно из имеющихся, — считает Himisha Beltran. — Ряд альтераций, а значит, и предрасположенность к развитию андрогенной независимости, может быть выявлен еще до начала лечения и даже на этапе локализованного заболевания.

Рис. 2. *Схема событий, ведущих к кастрационно-рефрактерному нейроэндокринному раку простаты (КР НЭ РП). КР НЭ РП развивается через механизм формирования устойчивости к терапии, нацеленной на андрогенные рецепторы. Клетки аденокарциномы подвергаются отбору в процессе лечебного воздействия, приобретая множественные изменения — геномные (например, RB1 и TP53) и эпигеномные (например, метилирование ДНК и высокую экспрессию EZH2). Кроме того, активируются различные каскадные процессы. Регулятор сплайсинга SRRM4 ведет к альтернативному сплайсингу и через это к образованию нефункционирующего нейронального супрессивного фактора подавления транскрипции (REST). Клетки становятся похожими на стволовые и нейрональные, с повышенной выработкой N-MYC, PEG10, а также BRN2, SOX2 и SOX11. Клетки трансофрмируются в направлении мезенхимального состояния, при этом продуцируется больше VIM и SNAIL. Сильно сокращается экспрессия андрогеновых рецепторов (AR) и факторов, регулируемых андрогенами, — примером может служить простат-специфический антиген (PSA). Стимулируется синтез классических нейроэндокринных маркеров, таких как SYP (синаптофизин), CHGA (хромогранин А) и NSE (нейрон-специфическая энолаза). В итоге увеличивается индекс пролиферации и стимулируется митоз, в том числе посредством усиления выработки Аурора-киназы А (AURKA) и Ki67.*

Адаптировано по: Puca L., Vlachostergios PJ., Beltran H. Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: Emerging Biology, Models, and Therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. Доступно по: https://abv.worksection.eu/download/3481706/puca2018.pdf

Подозревая наличие андрогенной независимости, онкоурологу следует изменить стратегию лечения, отдавая предпочтение схемам с применением химиотерапии. Однако наличие агрессивной клинической картины (низкий ПСА, короткий ответ на андроген-депривационную терапию, наличие висцеральных метастазов) не обязательно является индикатором приобретения андрогенной независимости. Также к сложностям, связанным с наличием андрогенной независимости, Himisha Beltran относит возможную утрату простат-специфичного мембранного антигена (ПСМА) и гетерогенность метастазов.

— Мы имели дело с пациентом, у которого прежде была подтверждена аденокарцинома простаты, а после проведенного лечения выявлены ПСМА-негативные метастазы в печень, — делится своим наблюдением эксперт. — По данным биопсии эти метастазы были отнесены к аденокарциноме простаты с приобретенной нейроэндокринной дифференцировкой. Кроме того, в нашей клинике было несколько пациентов, у которых по данным биопсии метастатические очаги имели различную дифференцировку — андроген-зависимую и андроген-независимую.

Himisha Beltran отмечает, что гетерогенность заболевания у одного пациента, как и наличие различных подтипов андроген-независимого фенотипа, не позволяет сформировать стандарт патологического исследования. Пока что конкретные параметры исследования и запроса к патоморфологу не определены. Тем не менее в 2018 году в обновленных рекомендациях по раку предстательной железы NCCN отмечено, что при наличии метастазов в печень стоит рассмотреть возможность и целесообразность проведения биопсии с дальнейшим назначением химиотерапии и возможностью добавления платины [8].

Стоит обратить внимание, что эти рекомендации даны обтекаемо, с применением формулировки should be considered. В английском языке модальный глагол should отражает глубоко рекомендательный посыл, глагол же consider подразумевает тщательное обдумывание перед принятием решения. Таким образом, висцеральные метастазы при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы — это не обязательное показание к биопсии, а повод задуматься о ней и возможности изменить тактику лечения.

— Несмотря на все сказанное, вы все равно должны помнить, что абсолютное большинство пациентов с висцеральными метастазами — это больные с аденокарциномой, — обратилась Himisha Beltran к участникам ESMO. — Кроме того, большинство пациентов, проявляющих клинические характеристики андрогенной независимости, на самом деле не имеют нейроэндокринной дифференцировки. Я надеюсь, что в ближайшие годы мы сможем конкретизировать показания к биопсии и разобраться, какие пациенты будут иметь наибольшие преимущества от проведения дополнительной диагностической процедуры.

На настоящий момент я не могу сказать, что биопсия метастатических очагов нужна всем. Но совершенно точно надо помнить и знать о том, что определенная группа пациентов предрасположена к формированию андроген-независимого фенотипа и вероятность этого должна держать лечащего доктора настороже.

Маркеры трансформации

В настоящее время уже сформировано представление о том, что отдельные генетические маркеры могут свидетельствовать о предрасположенности к повышенной пластичности и приобретению нейроэндокринного фенотипа [9].

— Вероятно, еще на начальных этапах терапии может быть выявлена предопределенность к трансформации в сторону приобретенной нейроэндокринной дифференцировки. Соответственно, это может помогать изначально выбирать терапию, не провоцирующую изменения в сторону агрессивного фенотипа, — считает Himisha Beltran.

Эксперт подчеркнула, что на настоящий момент ни один маркер не рекомендован для применения в клинической практике. Однако она обратила внимание на доступность и относительную понятность применения двух — нейрон-специфическую элоназу (NSE) и хромогранин А (CgA). Оба маркера предназначены для использования в комплексной диагностике и применяются клиническими онкологами. По словам Himisha Beltran, они могут найти применение и в онкоурологии. Показано, что повышение этих маркеров связано с худшим прогнозом метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы в случае применения абиратерона или энзалутамида [10, 11, 12, 13]. В то же время Cabrespine с соавторами обнаружили лучший ответ на химиотерапию в группе пациентов с повышенными показателями отмеченных маркеров [14]. Liancheng Fan с соавторами показали, что данные маркеры могут быть гидами для выбора терапии на этапе кастрационной рефрактерности [15]. Так, при повышении маркеров пациенты имели лучшие результаты при последовательном применении доцетаксела и после — абиратерона. При отсутствии повышения данных маркеров не были выявлены какие-либо различия в эффективности лечения последовательностей доцетаксел — абиратерон или абиратерон — доцетаксел.

Himisha Beltran отметила перспективность применения данных маркеров как максимально доступных. Безусловно, остаются вопросы относительно того, что именно отражает рост CgA и/или NSE у больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы и с какими изменениями в морфологии опухоли они ассоциированы. Пока что эти маркеры не могут претендовать на роль обязательных исследований ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. Но, по крайней мере, исследования по ним проводятся в большинстве лабораторий, и в некоторых случаях данные по CgA и/или NSE могут помочь разобраться с заболеванием, считает доктор Beltran.

Кроме того, снижение уровня CgA было отмечено в группе пациентов с наилучшим ответом на химиотерапию, что говорит о реверсивности андрогенной независимости [16].

— Это достаточно интересное направление исследований, и сейчас много лабораторных и клинических работ, которые позволяют предполагать обратимость процесса приобретенной нейроэндокринной дифференцировки, и, соответственно, расширение возможностей терапии как за счет новых препаратов, так и за счет изменения последовательности имеющихся лекарственных средств, — отметила Himisha Beltran.

В своем выступлении доктор Beltran обращает внимание на серию работ in vitro и in vivo, проведенных Haley Dicken с соавторами. В этих исследованиях продемонстрировано, что кабазитаксел или таргетная терапия TGF-b поворачивает вспять эпителиально-мезенхимальный переход и обеспечивает обратную дифференцировку (редифференцировку) нейроэндокринных опухолевых клеток простаты [17].

Не последнее лечение

Эксперты ESMO рекомендуют не забывать о долгосрочных рисках применения ингибиторов андрогенного сигнального пути. А именно — риске формирования нейроэндокринного фенотипа. В реальной клинической практике для большинства врачей вопрос выбора зависит от более простых «вводных данных» — доступности лекарства и его влиянии на качество жизни.

— В Великобритании вопрос выбора между абиратероном и доцетакселом не поднимается — система здравоохранения не покрывает лечение абиратероном при гормонально-чувствительном раке предстательной железы, — отметила Alice Birtle на конгрессе ESMO.

Himisha Beltran обратила внимание на необходимость полноценного общения с пациентами и учете мнения мужчины, получающего лечение. Помимо увеличения показателей выживаемости, имеет значение и качество жизни, отметила она.

В первой линии эффективность сочетания андроген-депривационной терапии с абиратероном или доцетакселом практически равнозначны. Однако, как отметили участники дискуссии ESMO, и пациенты, и врачи склонны воспринимать химиотерапию как нечто негативное, в свете чего ингибиторы андрогенного сигнального пути считаются более «бережной» опцией.

Следовать ли NCCN?

Носов Александр Константинович
заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, к.м.н.

В нашей клинике у пациента с метастазами в печень при биопсии был выявлен гепатоцеллюлярный рак, от прогрессирования которого он и умер. Поэтому если есть сомнения в принадлежности метастатических очагов, то необходимо проводить биопсию.

В абсолютном большинстве случаев перекутанная тонкоигольная биопсия под УЗИ-навигацией не представляет проблем. Однако неясно, будет ли полученный материал удовлетворять морфологов в свете требований оценки дифференцировки клеток аденокарциномы в сторону приобретения нейроэндокринного фенотипа. Основная сложность — это точные критерии морфологической диагностики, и учитывая, что клетки с нейроэндокринной дифференцировкой обнаруживаются даже в здоровой простате, то необходимо понимать их количественную связь с началом химиотерапии.

Вопрос о показаниях к химиотерапии с цисплатином остается открытым, но очень важным, так как открывает путь к доступным лекарственным резервам.

Говоров Александр Викторович
профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н.

Я не назначаю биопсию метастатических очагов, поскольку в 99% случаев эти пациенты находятся под наблюдением онколога. Но даже если такой вопрос станет передо мной, то я не знаю, к кому из специалистов направить пациента для проведения самой биопсии, как и того, какой запрос должен быть сформулирован к морфологу и кто из морфологов может его выполнить.

Видимо, этот вопрос потребует профессионального общественного внимания для организации приемлемой логистики и обеспечения надлежащего качества всей диагностики.

Алексеев Борис Яковлевич
профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ, д.м.н.

Мы стараемся выполнять биопсию метастатических очагов, в частности — в рамках научных работ и международных клинических исследований. Спорным и проблемным вопросом остается не столько морфологическая оценка, сколько генетический анализ клеток метастатических очагов — эти изменения могут быть обоснованием для пока нестандартной терапии. У нас был опыт назначения иммунотерапии, PARP-ингибиторов и других препаратов после получения данных генетического анализа метастазов.

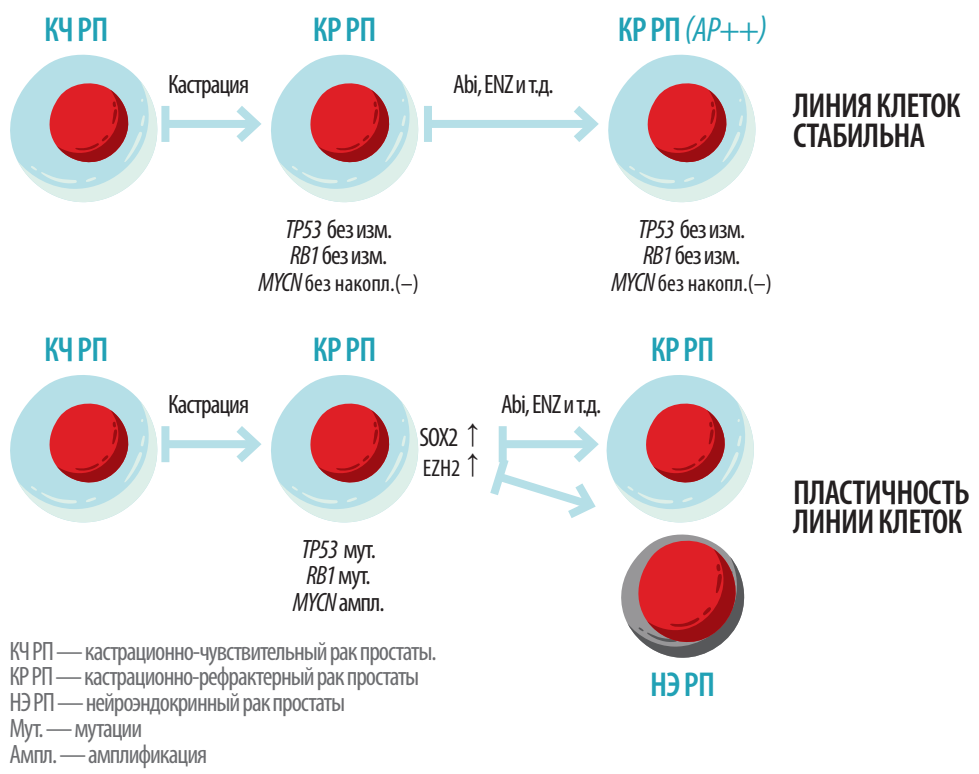


Рис. 3. *Схематически представлены изменения онкогенов и генов супрессии опухолей, которые, в совокупности с ингибированием сигналов от андрогеновых рецепторов, способствуют пластичности в клеточных линиях. В итоге происходит разветвленное клональное эволюционирование НЭ РП из КР РП. В отсутствие аберраций TP53, RB1 или MYCN (верхняя часть рисунка) клеточные линии стабильны даже при сильном ингибировании андрогенового каскада, и опухолевые клетки приспосабливаются путем амплификации или мутационного изменения андрогеновых рецепторов. По контрасту при генетических аберрациях, таких как амплификация MYCN или мутация/потеря TP53 и RB1 (нижня часть рисунка), стимулируется образование эпигенетических факторов, в частности, SOX2 и E2H2. В результате этого пластичность клеточных линий сильно возрастает, и некоторые раковые клетки трансдифференцируются в НЭ РП из аденокарциномы (КР РП) и больше не зависят от воздействий через андрогеновые рецепторы.*

Адаптировано по: Akamatsu S, Inoue T, Ogawa O, Gleave ME. Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrineprostate cancer. Int J Urol. 2018, 25. Доступно по: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13526

РПЖ с наименьшими последствиями

— Важен вопрос именно выявления тех самых нежелательных явлений, которые снижают качество жизни, — отметила Alicia Morgans. — При применении опросников по качеству жизни в рутинной клинической практике врач может «поймать» до 50% ранее незамеченных нежелательных явлений. При этом слабость или депрессия часто остаются недооцененными или вообще не рассматриваются врачами, так как их сложно оценить и измерить.

Хотя, по признаниям самих же пациентов, перенести тяжесть пониженного настроения едва ли проще, чем физическое недомогание [18]. Поэтому одним из посылов экспертов, принявших участие в описываемой дискуссии ESMO, стала необходимость большей распространенности опросников по качеству жизни в рутинной практике. На разных этапах лечения они могут подсказать о необходимости принятия дополнительных мер.

— Если обратиться к данным по качеству жизни в исследовании CHAARTED, то в группе применения химиотерапии качество жизни было ниже через три месяца после начала лечения, однако через 12 месяцев преимущества по качеству жизни оказались в группе пациентов, получавших химиотерапию вместе с андроген-депривационной терапией. Таким образом, мы сделали вывод о том, что добавление доцетаксела к андроген-депривационной терапии в долгосрочной перспективе не сказывается негативно на качестве жизни.

Данные по качеству жизни в исследовании CHAARTED были обнародованы еще в 2017 году [19]. В 2018 же году на конгрессе AUA опубликованы данные по качеству жизни в когорте пациентов, получавших лечение кабазитакселом в исследовании CAPRISTANA [20].

Маркеры агрессивного фенотипа

Носов Александр Константинович
заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, к.м.н.

При любом раке простаты можно обнаружить нейроэндокринные клетки — все зависит от методов оценки. Соответственно, актуален вопрос уточнения критериев нейроэндокринной дифференцировки и процентного содержания этих клеток, при котором должен быть уточнен диагноз и следует пересматривать стратегию лечения. Одно время я пробовал определять маркеры нейроэндокринной дифференцировки предстательной железы в разное время течения болезни. Но так как изменений я ни разу не видел, то и быстро охладел. Думаю, что практическое значение пока что обсуждаемые маркеры не имеют. Однако метастатический рак предстательной железы с низким ПСА и мелкоклеточной структурой должен быть исследован иммуногистохимически с хромогранином А и синаптофизином, Ki 67, p-53 и т.д.

Говоров Александр Викторович
профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н.

Ни один из изучаемых маркеров пока не является ни обязательным, ни верифицированным. В настоящее время нейроэндокринный рак — практически бесперспективная ситуация для лечения. Помогает только химиотерапия, и то в минимальном проценте случаев и очень ненадолго. Поэтому актуален вопрос не только поиска маркеров, но и поиска эффективных схем терапии для данной группы пациентов вне зависимости, связано ли появление агрессивного фенотипа с проведенным ранее лечением или нет.

Алексеев Борис Яковлевич
профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ, д.м.н.

Мы сталкивались со случаями приобретенной нейроэндокринной дифференцировки уже на этапе кастрационной рефрактерности. Обсуждаемые маркеры в рутинной практике используем редко — в случаях отсутствия ожидаемой эффективности лечения, при низком уровне ПСА и быстром прогрессировании рака.

Всего в исследовании приняли участие почти 190 пациентов, ранее прошедших лечение доцетакселом и получивших кабазитаксел в качестве второй линии терапии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. Средний возраст пациентов составил 69 лет, 94% участников исследования были отнесены к группе ECOG <1. В среднем мужчины прошли 6 циклов лечения кабазитакселом, 56% получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Основной находкой исследования стало улучшение качества жизни у трети пациентов, что было связано с влиянием химиотерапии на болевой синдром. У 27% было отмечено снижение качества жизни, в основном связанное с физическим самочувствием.

— В рутинной практике мы практически не задумываемся о качестве жизни, — считает Alicia Morgans. — Но чем чаще будут применяться опросники по качеству жизни, тем эффективнее и будет лечение.

Затрагивая вопрос применения кабазитаксела, участники ESMO обратили внимание на два сообщения, представленных на конгрессе ESMO. Chi A. с соавторами продемонстрировали преимущество кабазитаксела в случае наличия плохого прогноза [21]. A Meisel et al. заявили о положительной корреляции между развитием нейтропении ≥ 3 степени при терапии кабазитакселом и эффективностью проводимого лечения [22].

Подытоживая дискуссию, эксперты обратили внимание, что долгое время таксаны воспринимались как препараты последнего лечения. И само слово «химиотерапия» в сознании общества имеет негативный оттенок. Однако благодаря появлению новых данных позиция того или иного препарата в последовательности лечения с каждым годом становится все более осмысленной и персонифицированной.

Выбор — это упущение какой-то из возможностей. Да и правильного выбора по сути не существует — есть только сделанный выбор и его последствия. При наличии имеющегося выбора лечение мужчин должно быть с наименьшими последствиями. Именно эту задачу предстоит ежедневно решать онкоурологам. УС

С экспертами и авторами работала **Алла Солодова**

Данная статья не является рекламной публикацией и отражает мнение экспертов

Грант на ESMO

Открыт прием конкурсных работ и заявок на получение гранта для поездки на ежегодный конгресс ESMO. Принять участие может каждый!

Издательский дом «АБВ-пресс» объявляет программу поддержки профессиональной медицинской журналистики. Программа реализуется в три этапа:

1. Конкурсный отбор текстов — до 1 августа 2019 года.

2. Конкурсное распределение гранта на посещение ежегодного конгресса ESMO, который пройдет в Барселоне, — до 1 сентября 2019 года.

3. Награждение победителей — в октябре 2019 года.

КТО МОЖЕТ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В ПРОГРАММЕ

Все, кто интересуется медициной и вопросами здравоохранения, уже занимается медицинской журналистикой или только планирует попробовать свои силы в качестве автора статьи.

Мы не устанавливаем ограничения по возрасту, образованию, основной профессиональной деятельности или опыту работы. Принять участие может каждый желающий. Однако при распределении гранта нам потребуется подтвердить в организационном комитете ESMO ваш статус медицинского журналиста — а значит, необходимо иметь еще хотя бы одну (помимо конкурсной работы) публикацию в газетах ИД «АБВ-пресс» или любых других печатных или электронных СМИ.

Условие о наличии второй публикации не должно вас пугать! По требованиям организационного комитета ESMO она обязана соответствовать лишь минимальным требованиям оригинальности, а именно — не дублировать опубликованный научный тезис. Кроме того, сама заявка на грант при полноценном описании может быть представлена в качестве публикации.

КАКИЕ СТАТЬИ УЧАСТВУЮТ В КОНКУРСЕ

О медицине в целом и проблемах здравоохранения, не опубликованные ранее в других СМИ или социальных сетях. Причина этого условия — необходимость объективно определить претендента на получение гранта, а значит — быть уверенным, что вы пишете яркие и зрелые тексты относительно самостоятельно, без значительной помощи редакторов.

Наибольший интерес представляют статьи по онкологии и урологии (онкоурологии). Данное требование связано со спецификой конгресса ESMO и издательской активностью ИД «АБВ-пресс».

Мы не хотим, чтобы ваша работа осталась незамеченной. Поэтому все тексты, прошедшие конкурсный отбор, будут опубликованы в газетах ИД «АБВ-пресс», а их авторы получат право подать заявку на грант ESMO. Также авторы получат гонорары и поощрительные вознаграждения в трех номинациях: интервью, аналитический текст, научный обзор.

КРИТЕРИИ УСПЕХА

Основные критерии конкурсного отбора — это клиническая или социальная значимость, соответствие современным трендам, доступность и полнота изложения материала. Нас мало интересуют статьи о глубоко фундаментальных проблемах науки, если они пока не связаны с клинической практикой и предлагаемые идеи/разработки не апробированы хотя бы в клинических исследованиях II фазы. Мы отклоним или попросим исправить статьи, в которых представлен устаревший взгляд или не учтены изменения современных рекомендаций. Мы примем и статьи о псевдомедицинских идеях — в случае если они рассмотрены с критической точки зрения и содержат ссылки на рецензируемые научные статьи. С удовольствием мы примем исторические тексты и материалы об организационных и социальных проблемах медицины — доступности и адекватности медицинской помощи, качестве диагностики, соответствии оказываемой помощи международным стандартам и так далее.

ЧТО ПОЛУЧАЮТ ПОБЕДИТЕЛИ ГРАНТА

Грант может получить любой заявитель, подтвердивший в ходе конкурса свою авторскую самостоятельность.

Цель гранта — поддержание вашего профессионального развития. Поэтому он должен дать вам возможность не только отдохнуть, но и провести профессиональную работу. Для получения гранта необходимо представить свои профессиональные интересы в отношении конгресса ESMO и впоследствии подготовить к публикации материал по заявленной теме.

Возможно, что вы уже многие годы следите за профессиональной деятельностью кого-то из экспертов, заявленных в программе ESMO. В таком случае вашей целью и заявкой на грант может стать запланированное интервью с указанным специалистом и списком вопросов к нему.

Величина гранта будет зависеть от предложения заявителя. Максимальная сумма 100 000 рублей, половина которой будет выплачена заранее, а остальная часть — после вашего возвращения и сдачи основного материала*.

ПОДДЕРЖКА УЧАСТНИКОВ

Вы можете принять участие в конкурсе даже в случае, если вас не интересует поездка на ESMO. Если вы хотите принять участие в программе, но опасаетесь написать текст, который будет отклонен от конкурса, — редакционная коллегия ИД «АБВ-пресс» и внешние эксперты жюри готовы проконсультировать вас и помочь с выбором темы. Мы поможем сориентироваться в определении научных и клинических векторов современной медицины.

Более полную информацию о конкурсе можно найти на странице проекта **http://abvpress.ru/creator**. Если вы заинтересованы в получении гранта ИД «АБВ-пресс», вам необходимо написать на e-mail: **creator@abvpress.ru**

* Издательский дом «АБВ-пресс» оставляет за собой право изменять условия проведения конкурса. Информация о проведении конкурса и об изменениях его условий размещается на странице http://abvpress.ru/creator.

Для работы с газетными изданиями по онкологии и урологии

ПРИГЛАШАЕМ

АВТОРОВ МАТЕРИАЛОВ

- активных, ответственных;
- желающих поделиться своими знаниями и опытом;
- смело высказывающих свое мнение;
- готовых рассказать о медицинских конгрессах и симпозиумах, в которых принимали участие;
- читающих зарубежные источники;
- стремящихся повышать квалификацию.

КОМПЕТЕНТНЫХ ЭКСПЕРТОВ

- готовых поддерживать и повышать уровень публикаций в изданиях;
- способных оценить качество статьи и дать автору рекомендации по ее улучшению;
- готовых спорить с авторитетами и отстаивать свои взгляды.

Если это все про вас, тогда мы вас ждем и будем рады принять вас в команду издательского дома «АБВ-пресс»!
Звоните, пишите: **+7 499 929-96-19**, **info@abvpress.ru**; **http://abvpress.ru/vakancy**
Ваше место жительства значения не имеет.

RECORDATI

На пике селективности

Достигнув практически невероятной уроселективности альфа-блокаторов, продолжается поиск все более селективных молекул. Какие преимущества дает уроселективность альфа-блокаторов и стоит ли стремиться к ее пику — в обзоре УС по материалам новейших публикаций.

Валентин Александрович Рубанов

Врач-уролог, член Европейской ассоциации урологов (EAU). Руководитель центра нейроурологии Европейского медицинского центра.

Альфа-адреноблокаторы (альфа-АБ)— препараты первой линии для лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), связанными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Среди всех АБ силодозин считается наиболее уроселективным — он имеет максимальное сродство к альфа-1А-адренорецепторам и несколько меньшее к подтипам 1В и 1D. Аффинность силодозина к альфа1А-адренорецепторам в 162 и 50 раз больше, чем к рецепторам альфа1В и альфа1D соответственно [1]. В сентябре 2018 года Vittorio Canale с соавторами описали новый альфа-АБ, производное силодозина [2]. По их данным, новая молекула может стать следующим этапом эволюции АБ, которая, казалось бы, и так достигла пика.

Эволюция

В середине 70-х Marco Caine показал, что альфа-адренорецепторы участвуют в сокращении гладкой мускулатуры предстательной железы. Он же и продемонстрировал обратимость действия норадреналина — так появился феноксибензамин, который практически сразу был использован в урологической практике. Однако неселективные альфа-АБ влияют на все подтипы альфа-адренорецепторов, что и вызывает нежелательные эффекты — в первую очередь сердечно-сосудистые осложнения.

Появление селективных препаратов с максимальным сродством к рецепторам органа-мишени, позволило решить проблему безопасности и широко применять альфа-АБ даже у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и применяющими антигипертензивные препараты. Таким образом, достигнутый уровень уроселективности практически снял ограничения по применению альфа-АБ. И как отметил Christopher Chappel, всего пару десятилетий назад основными вариантами помощи пациентам были активное наблюдение и хирургическое лечение. По его словам, за последние 10 лет более чем двукратное снижение распространенности хирургического лечения связано с появлением безопасной и эффективной лекарственной терапии [3].

Силодозин на настоящий момент остается наиболее уроселективным препаратом — он имеет максимальное сродство к альфа1А-адренорецепторам, экспрессия которых при ДГПЖ возрастает: в здоровой ткани предстательной железы процентное соотношение рецепторов 1А, 1D и 1В составляет 63:31:6, при развитии гиперплазии соотношение меняется до 85:14:1 [4]. Соответственно, биологически обоснована необходимость максимального влияния именно на 1А-адренорецепторы, и поэтому на протяжении многих лет требованием к новым препаратам было увеличение аффинности к отмеченному подтипу рецепторов. Кроме того, с увеличением аффинности сужается круг мишеней, на которые воздействует препарат, и снижается риск нежелательных явлений лечения, в частности ортостатической гипотензии.

В соответствии с биологическими предпосылками силодозин оказался максимально безопасным и эффективным в отношении симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ.

Предмет спора

Согласно недавнему кокрановскому обзору, по клинической эффективности силодозин сопоставим с тамсулозином и алфузозином. Jung J.H. с соавторами проанализировали 19 уникальных исследований, в которых участвовало более 4200 пациентов [5].

Означает ли отмеченное, что фундамент биологических данных оказался ненадежным и выбор в пользу большей селективности не приводит к ощутимым клиническим результатам? Нет. Сами авторы кокрановского обзора так полученные данные не трактуют. Напротив, они отмечают, что значение селективности силодозина заключается не только в эффективности по отношению к краткосрочному и сиюминутному влиянию на СНМП и требует более детального анализа области применения силодозина и выбора пациентов. «Основным недостатком существующей базы данных является короткий временной горизонт большинства исследований, ограничивающий наше понимание долгосрочной эффективности и безопасности», — отмечают авторы кокрановского обзора.

Вопреки устоявшемуся отношению к альфа-АБ как к препаратам скорой и временной помощи, отношение к их клинической значимости должно быть более осмысленным. Фундаментальным.

Так, в 2016 году в European Urology был опубликован метаанализ по влиянию альфа-АБ на индекс инфравезикальной обструкции [6]. Впервые была показана способность альфа-АБ влиять на уродинамические показатели, снижая индекс инфравезикальной обструкции у пациентов с СНМП/ДГПЖ. Кроме того, оказалось, что влияние альфа-АБ на инфравезикальную обструкцию тем более выражено, чем сильнее обструкция. А наибольшее снижение индекса инфравезикальной обструкции было отмечено для силодозина, что, по мнению исследователей, связано с его пиковой уроселективностью.

В 2018 году Ferdinando Fusco с соавторами опубликовали данные теперь уже проспективного наблюдения за пациентами, являвшимися кандидатами для хирургического лечения. Критерием включения в исследование было наличие индекса инфравезикальной обструкции ≥30, однако оказалось, что средняя величина данного показателя превысила 70. Через 8 недель после начала лечения более чем у половины пациентов индекс инфравезикальной обструкции снизился в среднем с 70,6 до 39,2, что, по словам авторов, полностью согласуется с ранее опубликованными данными о влиянии силодозина на данный уродинамический показатель [7]. Авторы отмечают, что применение силодозина позволило части пациентам отказаться от хирургического лечения.

На настоящий момент влияние альфа-АБ на инфравезикальную обструкцию считается основным преимуществом, достигаемым на пике уроселективности. Ведь эффективное снижение инфравезикальной обструкции дает возможность сохранить нормальное функционирование детрузора, дезадаптация которого происходит из-за постоянного раздражения механочувствительных клеток. Кроме того, если снижается давление детрузора во время мочеиспускания, то объяснимым становится выраженное улучшение симптоматики без значимого улучшения Qmax [8,9].

Показано, что на фоне обструкции происходят изменения не только в стенке детрузора, но и в слизистом и подслизистом слоях стенки мочевого пузыря. В свою очередь, в снижении комплаентности мочевого пузыря на фоне ДГЖП играет роль повышение уровня коллагена в толще детрузора [10]. В экспериментальном исследовании было выявлено, что силодозин влияет положительно не только на функциональный результат в виде снижения обструкции, но и на анатомические аспекты в виде снижения выраженности гипертрофии и массы детрузора, что имеет принципиальное значение в процессе компенсации и субкомпенсации функции детрузора.

Интересно также наблюдение Demir M. с соавторами, отметивших наиболее высокий индекс апоптоза в простате при применении силодозина [11]. Данные получены при изучении гистологических материалов от более 130 пациентов, находившихся на длительной терапии альфа-АБ. Из исследования были исключены пациенты, ранее принимавшие ингибиторы 5-альфа-редуктазы, имеющие нейродегенеративные заболевания, склероз шейки мочевого пузыря и многие другие факторы, которые так или иначе могли повлиять на апоптоз в простате. Авторы публикации отмечают связь уроселективности с увеличением апоптоза клеток предстательной железы и считают, что альфа-АБ могут влиять и на статический компонент ДГПЖ и при длительном применении, в том числе приводить к изменению параметров простаты.

Учитывая приведенные данные, мировые лидеры предсказывают в будущем пересмотр методов оценки эффективности альфа-блокаторов. Так, уродинамическое исследование «давление/поток», вероятнее всего, наиболее необходимо пациентам, ожидающим оперативного лечения, в том числе мужчинам с предшествующим неудачным инвазивным лечением или с выраженными жалобами на СНМП, преимущественно на симптомы опорожнения.

Кроме того, тем, кто не может опорожнить более 150 мл, или в тех случаях, когда остаточный объем мочи (PVR) превышает 300 мл, имеет смысл оценить индекс инфравезикальной обструкции. Соответственно, при выявлении обструкции выбор должен быть сделан именно в пользу наиболее уроселективного альфа-АБ силодозина — как отмечено выше, максимальная уроселективность может оказывать, по всей видимости, стратегически выгодное влияние, выраженное в сохранности функциональности детрузора.

Сила селективности

Увеличение уроселективности в классе препаратов дает возможность достичь результата при неэффективности предшествующей терапии. Возможность продолжать терапию альфа-АБ, сменив препарат на более уроселективный, продемонстрировали Masciovecchio S. с соавторами. Они изучили эффективность силодозина при назначении его в качестве второй линии терапии 96 пациентам, получавшим тамсулозин 12 месяцев и более и не имевшим улучшения [12]. Результаты исследования продемонстрировали значительное улучшение СНМП и качества жизни, по данным IPSS, при смене тамсулозина на силодозин.

Одно из основных преимуществ уроселективности — это минимальное влияние на альфа1В-адренорецепторы, преимущественно находящиеся в кровеносных сосудах. Соответственно, чем выше уроселективность, тем меньше должны быть нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, головокружение, головная боль, синкопальное состояние, усталость и заложенность в носу. Учитывая, что гипертоническая болезнь и СНМП/ДГПЖ — два наиболее распространенных заболевания у мужчин старше 65 лет, вопрос о назначении альфа-АБ и их влиянии на уровень АД всегда остается клинически значимым. Зачастую перед специалистами стоит вопрос об отмене или смене гипотензивной терапии на фоне назначения альфа-АБ урологом. Или отказе от приема альфа-блокаторов вследствие выраженного снижения АД.

При изучении побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема силодозина Chapple и соавторы отметили отсутствие статистически достоверных отличий по сравнению с плацебо [13]. Похожие результаты получили Choi W.S. и соавторы, отметив, что силодозин стал единственным альфа-АБ, селективность которого привела к отсутствию статистически достоверной разницы в изменении АД [14]. И в приведенном выше кокрановском обзоре авторы также отмечают, что в будущем требуются исследования с рандомизацией по возрасту и/или наличию сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. В перспективе наличие таких данных позволит конкретизировать выбор препарата также в зависимости от анамнеза пациента по сердечно-сосудистым заболеваниям и применяемой терапии.

В обсуждаемом контексте интересна публикация Choi W.S. с соавторами, в которой показана возможность принимать силодозин пожилыми пациентами, получающими антигипертензивную терапию. В данном исследовании при улучшении симптомов пациентам не потребовалось изменять антигипертензивную терапию. Пока что эти данные пилотные и получены на небольшой когорте пациентов. Однако в лечении именно такой группы больных уроселективность становится необходимой даже по жизненным показаниям.

Заключение

Несмотря на схожий клинический эффект всех современных альфа-АБ, именно на пике уроселективности пациент получает неочевидные, но важные преимущества. Помимо избавления от мучительных симптомов, улучшения качества сна и жизни, что продемонстрировано в клинических исследованиях и известных каждому практикующему урологу, у мужчин отмечается снижение индекса инфравезикальной обструкциии, стабилизация функции детрузора, предупреждение необратимых морфологических изменений детрузора. Не исключено влияние высокоселективных адреноблокаторов на статический компонент ДГПЖ (как это отмечено при влиянии на индекс апоптоза) и увеличение сердечно-сосудистой безопасности в долгосрочной перспективе.

Полагаю, что если мировым экспертным сообществом необходимость достигать пика селективности и ставится под вопрос, то лишь потому, что горизонт наблюдений был слишком узок. Имеющиеся же на настоящий момент данные уже подтверждают, что стремление к пику селективности оправдано и небезосновательно. УС

teva

ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ
ДЛЯ СТРЕССА.
ВЫ ДАЁТЕ
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

ДИНАМИКО
ЛОНГ

ТАДАЛАФИЛ 5 МГ, 20 МГ

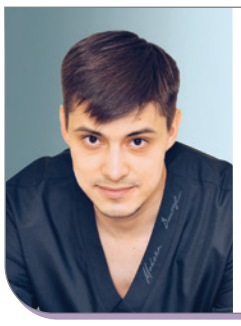
СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО ИГНОРИРОВАТЬ ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое наименование: Динамико Лонг. Международное непатентованное наименование: тадалафил. Активные действующие вещества: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: эректильная дисфункция (ЭД); симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (для дозировки 5 мг); ЭД у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ. Способ применения и дозы: для приема внутрь. Применение по показанию ЭД: для пациентов с частой сексуальной активностью (>2 раз в неделю): рекомендованная частота приема — ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приёма пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (<2 раз в неделю): рекомендованная доза — 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью, независимо от приема пищи, как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности. Рекомендованная максимальная суточная доза — 20 мг. Максимальная рекомендованная частота приёма — 1 раз в сутки. Применение по показанию СНМП у пациентов с ДГПЖ / ЭД у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ: рекомендуемая доза при ежедневном применении один раз в сутки — 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Полную информацию см. в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому компоненту препарата; прием препаратов, содержащих любые органические нитраты; возраст до 18 лет; противопоказания к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, нестабиль- ная стенокардия или возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт; потеря зрения вследствие развития неартериитной передней ишемической оптической нейропатии; одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с другими вариантами терапии ЭД, со стимуляторами гуанилатциклазы; применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Полную информацию см. в инструкции по применению. Побочное действие: головная боль; «приливы» крови к лицу; заложенность носа; диспепсия; боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Полную информацию см. в инструкции по применению. С осторожностью: пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, принимающим альфа1-адреноблокаторы, с предрасположенностью к приапизму; при одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4. Полную информацию см. в инструкции по применению. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35
www.teva.ru
DYNL-RU-00107-DOK-PHARM
Реклама

Сложности декатетеризации

В наступившем году исполняется 90 лет с момента появления катетера Фоли. О декатетеризации без фрустрации — в историческом очерке и рекомендациях специально для УС.



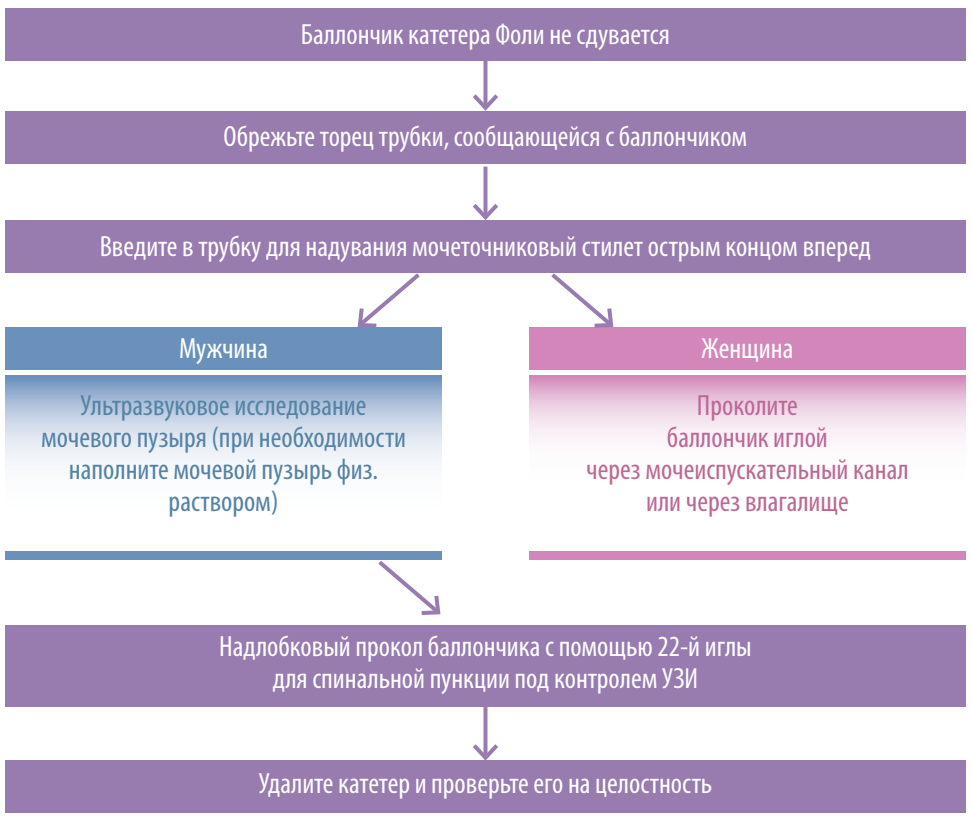
Владимир Белов
Врач-уролог,
ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1».

Фредерик Фоли сделал и краткосрочную, и длительную катетеризацию мочевого пузыря возможной и доступной как для мужчин, так и для женщин. Как отмечает Roger C.L. Feneley в историческом обзоре, в течение нескольких тысяч лет катетеры создавались и использовались в основном для применения у мужчин [1].

Что же касается инконтиненции, то до появления катетеров Фоли она не считалась медицинской проблемой, и «решение подобных конфузов оставалось на самостоятельное усмотрение страдающих». Изначально же предложенный Фредериком Фоли в 1929 году катетер был предназначен для обеспечения дренирования мочевых путей и надежного гемостаза после простатэктомии.

Сначала катетеры Фоли изготавливались из латекса, который обладает необходимыми физико-механическими характеристиками, требующимися для катетеризации. Однако в связи с цитотоксичностью материала при длительной катетеризации участились случаи стриктур уретры и инкрустации катетеров. Современные катетеры изготавливаются из силикона или покрыты им; кроме того, они имеют антибактериальное покрытие. Принципиальное значение в конструкции катетеров Фоли имеет наличие дополнительного канала, проходящего в стенке катетера и необходимого для заполнения жидкостью специального баллона на проксимальном конце. Заполненный баллон удерживает катетер от выпадения и способен прижимать кровоточащие сосуды. Однако решение, сделавшее эти катетеры столь популярными в наши дни, может стать препятствием при удалении катетера. Трудность дефляции баллона и, соответственно, извлечения катетера не считается распространенной проблемой/осложнением. Тем не менее в практике они периодически встречаются, и, по замечанию Siamak Daneshmand, данный вид осложнения становится значимым негативным фактором как для пациента, так и для самого врача, который не всегда может определить причину проблемы и найти верный способ решения [2].

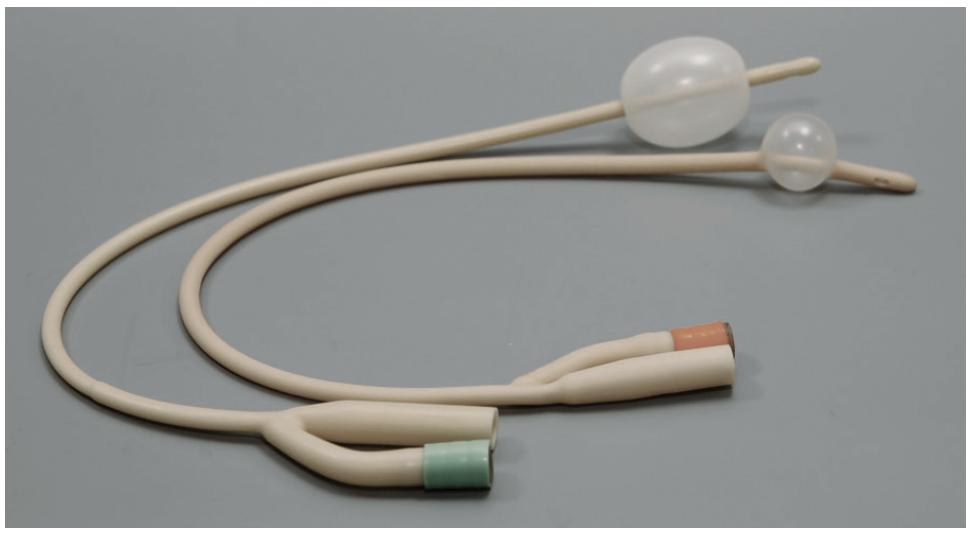
На сегодняшний день в литературе описано около десяти способов извлечения «неудаляемых» катетеров Фоли. Некоторые из них представляют сугубо академический интерес или являются решением частного случая. В рядовых же случаях причинами отсутствия дефляции баллона, как правило, бывают:
— повреждение клапанного механизма;
— засорение или слипание канала в стенке катетера;
— кристаллизация жидкости внутри баллона, что является наименее распространенной проблемой и возможно в случае чрезмерно длительного применения катетера при заполнении баллона раствором.



Алгоритм удаления катетера Фоли

Не стоит сразу резать катетер. В некоторых случаях, связанных с передавливанием канала лигатурой или его незначительным засорением, достаточно снять лигатуру или промыть канал. Для этого необходимо осмотреть катетер на предмет наличия лигатуры и, перед тем как откачивать жидкость, ввести 2–3 мл дистиллированной воды. Когда вышеуказанные действия не помогают, следующий шаг — рассечение катетера. Следует заметить, что не имеет смысла отрезать катетер понемногу. Режьте максимально близко к телу, но так, чтобы около 3–4 см катетера оставалось снаружи. Если причина засорения в дистальном, то есть удаленном участке, то жидкость вытечет сама.

Если данные манипуляции не помогли, то необходимо ввести в канал, проходящий в стенке катетера, мандрен мочеточникового катетера. Проведение мандрена на достаточную глубину в большинстве случаев позволяет проткнуть баллон изнутри. При наличии надлобковой цистостомы либо уретрального катетера у женщин необходимо подтянуть баллон катетера максимально к передней брюшной стенке (шейке мочевого пузыря) и перфорировать баллон, проведя параллельно катетеру пункционную иглу. В случае наличия уретрального катетера у мужчины подобный способ не уместен. У мужчин можно провести тубус цистоскопа (резектоскопа), «надев» его на «культю» катетера, что в реальной жизни весьма травматично и болезненно.



Фредерик Фоли (1891–1966)

Как правило, описанных выше четырех способов вполне достаточно для удаления катетера. Если же по каким-то причинам катетер все же не удален, то возможно пунктировать баллон трансабдоминально. Для этого необходимо наполнить мочевой пузырь физиологическим раствором (контрастом) на 200–300 мл и под контролем ультразвука либо рентгена стандартной пункционной иглой трансабдоминально пунктировать баллон катетера, предварительно подтянув его к шейке мочевого пузыря.

Кроме вышеуказанных способов в рекомендациях и литературе отмечены дополнительные варианты устранения проблемы. Например, разрыв баллона с помощью перерастяжения. Однако данный способ не является приоритетным, так как существует риск повреждения мочевого пузыря. Кроме того, при засорении канала жидкость в баллон поступать не будет. Также, исходя из личного опыта, могу отметить, что для разрыва баллона может потребоваться гораздо большее количество жидкости, чем указано производителем, — в моей практике до 400 мл. Помимо этого, возможна пункция баллона под контролем ультразвука трансректально/трансвагинально. При этом стоит отметить, что трансабдоминальная пункция с использованием конвексного датчика все же значительно проще и удобнее.

Вне зависимости от способа удаления катетера, если это произошло с повреждением его целостности, обязательно надо убедиться, что катетер удален полностью. УС

Урология сегодня | №5 2018 – №1 2019 (56)

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор:
Николай Александрович Григорьев

Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: О.А. Строковская
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Директор по рекламе:
К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
К.м.н. Б.Ш. Камолов
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Д.м.н. А.В. Говоров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. И.И. Абдуллин
К.м.н. Р.И. Гуспанов
К.м.н. А.С. Маркова
К.м.н. В.А. Рубанов
Е.О. Баранова
А.В. Ахлестина
В.Е. Бугаев
А.А. Киричек

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова
Корректор: Э.Х. Сатдарова

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Номер заказа № 190477
Тираж 5 000 экз.

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

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