

Литотрипсия  
до наших дней

5

Болезни родом  
из детства

8

Опухоль  
в «облаке»

12

Лечение  
без ограничений

16

## От редактора



**Николай  
Александрович  
Григорьев**

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

### Уважаемые коллеги!

Газете «Урология сегодня» исполнилось десять лет. Я не готов к напыщенным и преувеличенным описаниям масштабов работы, достижений и успехов. Давайте просто подумаем: а что такое десять лет? Вероятно, каждый из вас может вспомнить себя в этом возрасте.

Десять лет — это мальчишество. Начало подростковости и время первой критичной оценки и себя, и окружающей действительности. Зарождение первых сомнений в собственных возможностях: а Петя из 3-а сильнее, а Машка так быстро читает, что я никогда не смогу быть лучше... Это возраст, когда появляются не только мечты, но и цели. И приходит осознание того, что мечта может оставаться недостижимой или не зависящей от тебя, а к цели можно прийти — по спланированному пути. Периодически спотыкаясь, конечно же.

Говоря фигурально, мы такие же. Как у настоящих десятилеток, у нас меняются «молочные зубы». Мы чувствуем зазор, хороший аппетит, желание экспериментировать и получать новые эмоции. И мы ставим себе цели.

В юбилейном году уже состоялся эксперимент — проведен конкурс заявок для посещения Конгресса ESMO. Мне очень приятно отметить, что в этом проекте возможность посетить мероприятие получил студент. Не состоявшийся доктор и не профессор, а именно студент. Грант получила Юлия Семенова — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Ее работа об уротелиальном раке у детей

будет опубликована в следующем номере «Урологии сегодня». В текущем выпуске вы можете ознакомиться с текстами «Рак по наследству» и «Скрытая агрессия», также полученными в ходе проведения конкурса заявок на получение гранта. Надеемся, что работы участников и экспертная оценка помогут вам разобраться с требованиями, которые мы предъявляем к газетным текстам. Огромная благодарность экспертам, на чьи плечи мы взвалили нелегкий труд. Оценивать конкурсные работы было нелегко, они были разные — по рассматриваемым темам, их важности и актуальности, по представлению материалов. Однако наши эксперты успешно справились с этой сложной задачей.

О том, чем запомнится конгресс научному сообществу и обладателю гранта, будет рассказано в новогоднем номере. И мы надеемся, что это станет шагом к цели, ради которой и была организована эта инициатива, — профессиональному росту и качественному освещению научных событий и открытий, в чем, безусловно, ощущается дефицит.

Мы учли все свои организационные недоработки и готовы исправлять их — в новом конкурсе на соискание аналогичного гранта, теперь на Конгресс EAU (Европейской ассоциации урологов) в 2020 году. Едва ли этот грант заинтересует нашу профессуру, но молодые урологи со всей огромной территории нашей страны, студенты медицинских вузов, слушатели урологических кружков — это те, на кого ориентировано наше начинание. Юные коллеги, это ваш реальный шанс оказаться в гуще современной урологии, в тесном контакте с мировым научным сообществом. Вы можете получить уникальную возможность не только присутствовать на заседаниях, но и напрямую пообщаться с лидерами мировой урологической науки и практики. Не упускайте же этот шанс! Будьте настойчивыми!

Мы взрослеем. И приглашаем вас к совместному взрослению — площадка «Урологии сегодня» всегда открыта для мнений, дискуссий и инициатив. Единственным требованием остается профессионализм.

## Тема номера

## Лечение без рокировок

*В рекомендации ESMO по лечению уротелиального рака (УР) включено сразу 7 лекарственных средств, 5 из которых — ингибиторы иммунных контрольных точек. Из них единственным препаратом с наивысшим уровнем доказательности [1A] и непревзойденными показателями общей выживаемости остается пембролизумаб. Именно с ним связывается появление новых схем и комбинаций лечения УР. Об иммунотерапии, уже ставшей стандартом, и вариантах ее превосходства над самой собой — в обзоре УС.*



**Сергей  
Александрович  
Рева**

К.м.н., руководитель  
отделения онкоурологии  
Первого Санкт-Петербургского  
государственного  
медицинского университе-  
та им. акад. И.П. Павлова  
МЗ РФ.

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) признано наиболее важным достижением в терапии урологических опухолей за последние 3 десятилетия. Такую позицию единогласно высказывают эксперты на всех профильных мероприятиях текущего года.

«Едва ли можно утверждать, что в лечении уротелиального рака прежде были достижения», — сказал д-р Thomas W. Flaig, докладывая об изменениях в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Конечно, начало использования комбинированной химиотерапии в середине 1980-х годов привело к клинически значимым показателям уровня объективных ответов и росту общей выживаемости. Однако в последующие почти 40 лет терапевтические опции оставались безальтернативными. «По большому счету мы занимались рокировками химиотерапевтических препаратов», — отметил эксперт.

Всего 2 года назад были опубликованы результаты клинического исследования III фазы

по применению пембролизумаба во 2-й линии терапии уротелиальной карциномы — эти данные впервые показали достоверное улучшение общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией. К настоящему времени FDA одобрило 5 препаратов группы ингибиторов PD-1/PD-L1 в качестве 2-й линии системной терапии: медиана общей выживаемости при их применении составляет в среднем 7–11 месяцев с частотой общего ответа 15–21 %; 2 препарата могут применяться в 1-й линии при невозможности использования цисплатина.

Отмеченные достижения уже отражены в рекомендациях EAU и NCCN, обновленных в марте текущего года. И если в первых фигурируют только пембролизумаб и атезолизумаб, то NCCN упоминает все ИИКТ: «После платино-содержащей химиотерапии последующая системная терапия для пациентов с местнораспространенным и метастатическим процессами включает применение ингибиторов иммунных контрольных точек — предпочтительно пембролизумаба, или же атезолизумаба, ниволумаба, дурвалумаба либо авелумаба».

В обновленных рекомендациях ESMO отражена позиция NCCN по приоритетности выбора препаратов. Кроме того, учтены регламенты и решения, принятые в текущем году FDA и EMA.

Продолжение на с. 2 ►

**РООУ**

**МЕРОПРИЯТИЯ 2020**

**РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ**

**3 июля**  
Конференция РООУ в Сибирском федеральном округе  
**ТОМСК**  
Павловский АЛ. Чинаев

**11 сентября**  
Конференция РООУ в Приволжском федеральном округе  
**САРАТОВ**  
Саратова А.А. Кондратьева

**1-2 октября**  
XV Международный Конгресс РООУ  
**МОСКВА**  
Бородин В.А. Бородин

Тезисы на XV Международный Конгресс РООУ принимаются до 1 июня 2020 г. исключительно  
Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: [tezis@roou.ru](mailto:tezis@roou.ru)

[info@abwexpo.ru](mailto:info@abwexpo.ru)  
+7 (495) 988-89-92

Лечение без рокировок

Продолжение, начало на стр. 1

Иммунотерапия в рекомендациях

Согласно обновлению ESMO, с наивысшим уровнем доказательности (I A) рекомендуется применение пембролизумаба у пациентов с платинорефрактерной уротелиальной карциномой: это единственный препарат со статистически достоверными преимуществами по общей выживаемости, продемонстрированными в ходе рандомизированного клинического исследования III фазы (KEYNOTE-045), подчеркивается в документе организации.

По данному показанию могут быть использованы атезолизумаб (уровень доказательности II B) и ниволумаб (III B). Указанные в рекомендациях сила доказательности для этих препаратов ниже вследствие дизайна, фазы и результатов исследований. Так, в протоколе IMvigor211 изучалась эффективность атезолизумаба в сравнении с химиотерапией: статистически достоверные результаты не были достигнуты в подгруппе с положительным PD-L1 статусом (по антителу SP142), а заранее определенные дизайном исследования, но не достигнутые в ходе проведения протокола показатели не позволили сделать вывод о статистической достоверности в общей популяции. Однако последовательные и согласующиеся данные по увеличению общей выживаемости при применении атезолизумаба показаны в исследованиях I–IV фаз, что и позволило включить данный препарат в современные рекомендации, отмечает ESMO. Применение же ниволумаба обосновано результатами клинических исследований Ib/II фаз, в связи с чем рекомендательная сила в отношении этого препарата оказалась самой низкой. Авелумаб и дурвалумаб не вошли в рекомендации ESMO ввиду отсутствия одобрения со стороны ЕМА, хотя и при его наличии могли бы конкурировать лишь с ниволумабом.

Согласно ESMO, пембролизумаб и атезолизумаб могут применяться в 1-й линии терапии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, имеющих позитивный PD-L1 статус при невозможности проведения цисплатин-содержащей химиотерапии [III B]. И хотя оба препарата имеют одинаковую рекомендательную силу, стоит отметить непреодоленную 2-годовалую общую выживаемость (47 %) для пембролизумаба, превышающую этот показатель для цисплатин-содержащих режимов (25–31 %).

В рекомендациях EAU, появившихся весной текущего года, также указана возможность использования пембролизумаба и атезолизумаба по всем отмеченным выше показаниям. Материалы ESMO включают большой список препаратов; указано также, что при применении иммунотерапии в 1-й линии круг пациентов ограничен следующими параметрами: CPS ≥10 для пембролизумаба и экспрессия PD-L1 (на иммунных клетках, IC) ≥5 % для назначения атезолизумаба. Это связано с результатами исследований KEYNOTE-361 (NCT02853305) и IMvigor130 (NCT02807636), показавших уменьшение выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией при метастатическом УР у пациентов без предшествующего системного лечения на фоне низкой экспрессии PD-L1, в соответствии с чем ЕМА и ограничило применение иИКТ в качестве монотерапии 1-й линии.

Новые схемы

Ни в одних из международных рекомендаций пока не указана возможность использования иммунотерапии в адъювантном или неoadъювантном режиме. Но такая возможность, вероятно, появится уже в ближайшие годы.

Интерес к новым вариантам неoadъювантного лечения обусловлен критически низким уровнем проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ): несмотря на однозначные указания о ее

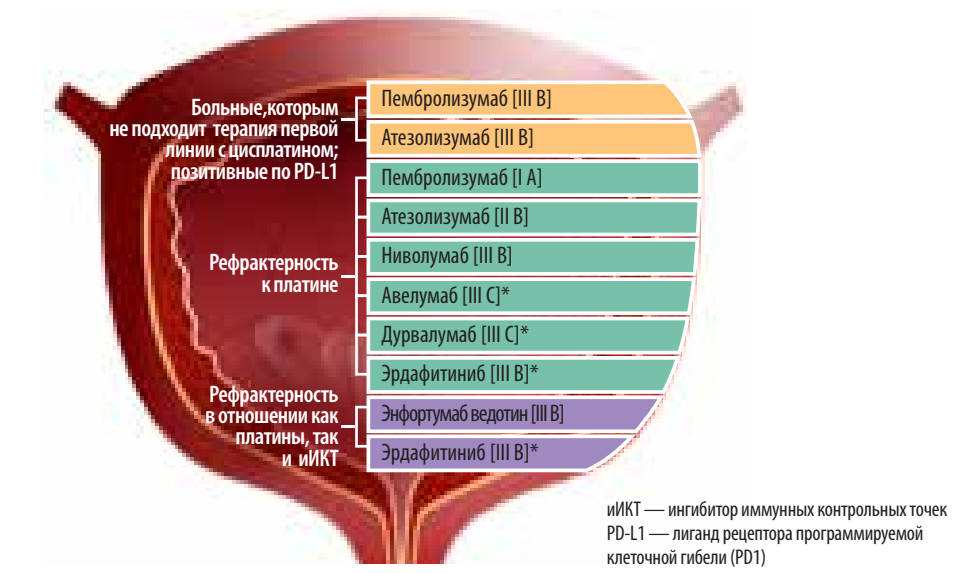
необходимости, по данным U.S. National Cancer Database, перед хирургическим лечением химиотерапию получают только 19 % больных (Hanna N. et al., 2018). С этим и связан интерес к исследованиям с оценкой эффективности альтернатив НАХТ. Одно из наиболее известных — PURE-01 (NCT02736266), во II фазе которого при оценке эффективности пембролизумаба в неoadъювантном режиме была показана наибольшая частота полного ответа (42 %) среди всех подобных работ (Necchi A et al., 2018). Кроме того, была выявлена зависимость ответа от экспрессии PD-L1 или мутационной нагрузки опухоли, что может иметь значение в выборе пациентов для неoadъювантной терапии иИКТ.

У пациентов, которым НАХТ не выполнялась и после радикальной цистэктомии была установлена стадия pT3–T4 или N+, имеются

пембролизумабом и наблюдения при мышечно-инвазивной или местно-распространенной уротелиальной карциноме в течение 4–16 недель после радикальной цистэктомии. Проведение данного исследования анонсировано на конгрессе ASCO (Американского общества клинической онкологии) в 2019 г. Условиями включения в него стали отсутствие метастатических очагов, отрицательный хирургический край. Обязательными критериями также были невозможность или отказ от проведения стандартной химиотерапии при стадии pT3 и более или pN+ либо стадия ≥pT2/N+ при проведении стандартной неoadъювантной химиотерапии (Apolo AB, 2019).

Учитывая имеющиеся предпосылки, думается, можно ожидать включения иммунотерапии в схемы адъювантного и неoadъювантного лечения уже в наступающем году.

РЕКОМЕНДАЦИИ ESMO ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНЫХ СРЕДСТВ



\*Не получили одобрения Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) по состоянию на 22.08.2019 г.

Уровни доказательности (степени обоснованности рекомендаций) даны в соответствии с классификацией, представленной в «Практическом руководстве» Европейского общества медицинской онкологии

Иммунотерапия в комбинации

При распространенном УР лишь небольшая группа пациентов (5–10 %) может быть излечена цисплатин-содержащей химиотерапией, а медиана общей выживаемости при метастатическом процессе составляет 12–15 месяцев (схемы MVAC и GC); при этом 50–70 % больных не подходят для терапии цисплатином. Эффективность монотерапии с применением иИКТ также далека от идеала: согласно данным обзора Balaz A. и соавт., представленным на конгрессе ASCO в этом году, ответ на лечение одним препаратом находится в пределах 20–30 %, что и обосновывает изучение комбинации препаратов различных групп.

На этом же конгрессе была представлена новая терапевтическая комбинация: вофатамаб в сочетании с пембролизумабом. Обоснование ее — высокая частота встречаемости альтерации рецептора FGFR3, ингибирование которого и является механизмом действия моноклонального антитела вофатамаб (B-701, V). Мутации FGFR3 выявляются приблизительно у 20 % пациентов и расцениваются как одна из причин низкой чувствительности метастатического УР к терапии иИКТ. Воздействие на рецептор FGFR3 в таком случае может быть хорошей альтернативой или дополнением к лечению.

Изначально предполагалась оценка вофатамаба в режиме монотерапии или в комбинации с доцетакселом. Однако в исследовании Ib/II фазы FIERCE-21 медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута в группе комбинированного лечения и составила только 4 месяца

в группе монотерапии (Necchi A et al., ASCO GU 2019). Поэтому следующим шагом стало изучение комбинированного применения препарата с пембролизумабом, а именно исследование FIERCE-22 (Ib/II фаза). В нынешнем году на ASCO представлены его ранние промежуточные результаты: пациентам с прогрессированием после ≥1-й линии химиотерапии или рецидивом в течение ≤12 месяцев от (нео)адъювантной терапии, имеющим доступные измерению очаги и статус по шкале ECOG <2, проводилась терапия вофатамабом в дозе 25 мг/кг в сутки на протяжении 2 недель с последующим добавлением к лечению пембролизумаба в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели. Первичными конечными точками были выбраны безопасность ингибитора FGFR3 и изучаемой комбинации, а также частота объективного ответа. Лечение получили 28 пациентов; получившие терапию вофатамабом и пембролизумабом не оценивались по статусу PD-L1, но 64 % из них при оценке статуса Bellmunt score имели показатель ≥1. На момент представления результатов 7 (35 %) участников исследования, получавших комбинированную терапию, продолжают лечение. Большинство пациентов получили все 8 запланированных доз вофатамаба. Стоит отметить, что несмотря на высокую частоту объективного ответа в этом исследовании, ранние работы с использованием ингибиторов FGFR3 не давали подобных результатов — 20 % при исследовании препарата рогаратиниб (Joerger M et al., Ann Oncol 2018) и <10 % — пемигатиниба (Necchi A. et al., ESMO 2018). Авторы отмечают, что комбинация с пембролизумабом, эффективность которого составляет около 20 % в случае монотерапии, может давать синергичный эффект за счет повышения антигенной и PD-L1-экспрессии при сочетании с ингибиторами FGFR3 (Siefker-Radtke A.O., Abstract 4511).

На ASCO-2019 были представлены и другие инновационные виды терапии. Это, в частности, инфигратиниб (ингибитор рецепторов FGFR 1–3 типов), эффективность которого была оценена при метастатических уротелиальных опухолях различной локализации во взаимосвязи с результатами генетического профилирования внеклеточных ДНК (Dizman N., Abstract 4510). Таргетная терапия при HER2-позитивном местно-распространенном или метастатическом УР другим препаратом — RC48-ADC (NCT03507166) — изучена в клиническом исследовании II фазы (X. Sheng, Abstract 4509).

Первым агентом, действие которого было оценено у пациентов с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии на фоне генетических повреждений FGFR2/3, был эрдафитиниб — ингибитор всех (1–4) типов этого рецептора. В настоящее время проводится несколько исследований III фазы по оценке эффективности эрдафитиниба (в том числе его сравнение с винфлунином, таксанами и пембролизумабом), а также оценка у пациентов с метастатическим УР более специфичного ингибитора FGFR3 рогаратиниба. Результаты этих исследований ожидаются в ближайшие годы.

Относительно воздействия на рецептор VEGFR-2 ранее были представлены данные исследования RANGE, в котором проведена оценка комбинации препаратов рамуцирумаб и доцетаксел, и исследования CALGB 90601 (Alliance) по оценке эффективности стандартной схемы GC (гемцитабин и цисплатин) с бевацизумабом или без него; в обоих протоколах показано улучшение показателей выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости. Из новых работ в этом направлении можно отметить довольно высокую частоту объективного ответа при совместном применении ленаватиниба и пембролизумаба — 37 % в 1-й линии терапии в исследовании III фазы у пациентов с противоопухолевыми препаратами платины или с PD-L1-позитивными опухолями, которым



G. Sonpavde обозначил роль ингибиторов mTOR, противоопухолевая активность которых (например, эрдафитиниба) установлена в ряде исследований, показывающих эффективность прежде всего в комбинированном с ИИКТ режиме. Схожим образом обстоит и ситуация с ингибиторами HER2-киназы.

На прошедшем конгрессе ASCO была также озвучена информация об исследовании II фазы HCRN GU14–182, в котором оценивается эффективность применения лембролизумаба по сравнению с плацебо в поддерживающем режиме после стандартной химиотерапии 1-й линии. Предыдущие протоколы с использованием пероральных ингибиторов тирозинкиназ — суинитиниба (Grivas PD et al., Cancer 2014) и лапатиниба (Powles T et al., J Clin Oncol 2017) — не показали улучшения общей выживаемости. Данное исследование — первое после появления ИИКТ. Критериями включения были стабилизация заболевания после не менее чем 8 циклов платиносодержащей химиотерапии в 1-й линии. Оценка по критериям

## Не только контрольные точки

В настоящее время оцениваются также возможности воздействия вакцин на сигнальные пути, не связанные с уже изученными PD-1/PD-L1 и CTLA-4: это LAG-3, OX-40, CD40L, ICOS, TIM3, VISTA, TIGIT, GITR и другие. Одной из перспективных, но ранее не изученных опций иммунотерапии является применение при УР интерлейкина-2 (ИЛ-2) — стимулятора активности Т-клеток. Однако ранние работы показали 18 % нежелательных явлений 3 степени и выше, что превосходит этот

Так как опухолевое микроокружение способно регулировать развитие самой опухоли через подавление активности иммунокомпетентных клеток, то некоторые препараты будут действовать не на саму опухоль, а на ее окружение. В частности, изучается активность IDO1 (индоламин-2,3-диоксигеназы 1) — агента, снижающего концентрацию триптофана в микросреде и тем самым восстанавливающего активность макрофагов, что может уменьшать резистентность к терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Эпакадостат (Epacadostat) — один из препаратов на основе механизма ингибирования IDO1, показавший многообещающие результаты в комбинации с пембролизумабом в ранних исследованиях.

Иммунотерапия уже изменила возможности лечения метастатического уротелиального рака. И, судя по научным публикациям, она станет основным компонентом терапевтической помощи. Учитывая это, необходимо увеличивать доступность лечения ИИКТ, проводить соответствующие образовательные программы для урологов и онкоурологов. Последние абсолютно необходимы, так как на фоне столь стремительного рывка в появлении новых препаратов имеются опасения того, что не освоив применение монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек в клинической практике, мы не сможем перейти к следующему уровню — использованию иммунотерапии в различных комбинациях и последовательностях.

«Урология сегодня» № 4 (58) 2019 | www.urotoday.ru 3



# мпМРТ: автономная диагностика?

*EAU рекомендует проводить мультипараметрическую МРТ (мпМРТ) всем пациентам с раком простаты до биопсии. Сохраняется ли необходимость в серологических маркерах и калькуляторах риска опухоли, или мпМРТ станет автономным методом диагностики до гистологического исследования?*



**Александр Викторович Говоров**

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



**Радек Кучера/ Radek Kucera**

д-р фармакологии, доцент кафедры медицинской химии и биохимии медицинского факультета Карлова университета, зав. лабораторией иммуноанализа Университетского госпиталя (Пльзень, Чешская Республика).

Еще в прошлом году мпМРТ была одним из вариантов определения необходимости первичной биопсии предстательной железы. Она приравнивалась к калькуляторам риска и таким тестам, как РН1, 4Kscore и PCA3. С текущего года это исследование является обязательным для всех мужчин перед первичной биопсией [1].

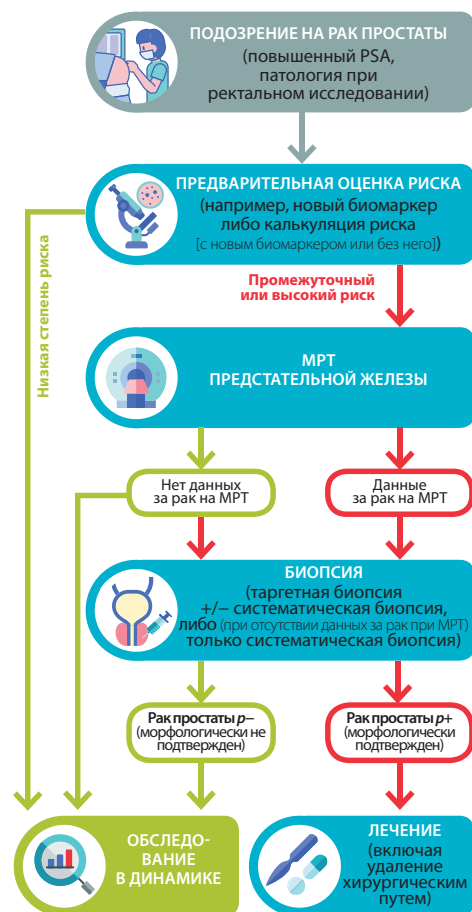
Однако по мнению профессора Александра Викторовича Говорова, рутинное качественное выполнение этой рекомендации — пока за пределами возможного. «В реальной практике — разные аппараты и различный уровень подготовки врачей-радиологов, наличие у мужчин противопоказаний и протезов, различная доступность и необходимость длительного ожидания и еще множество факторов, которые пока что не позволяют рассматривать мпМРТ перед биопсией как повсеместное исследование», — считает ученый.

Замечание о качестве исследования — во все не укор российским специалистам. Так, на прошедшем в текущем году конгрессе EAU S. Carlsson (MSKCC, США) отметила, что оценка данных мпМРТ различается даже в центрах высочайшего уровня: частота расхождений среди 9 экспертов-радиологов Стэнфордского университета достигала 20 % [2]. Примерно таков этот показатель и при определении размеров очагов [3].

«В этом году я спросил Эрика Баррета (E. Barret, Paris), многим ли французам выполняется мпМРТ до биопсии, — рассказывает А.В. Говоров. — Он ответил, что эту процедуру проходят около 80 % пациентов, но только у 20 % из них само исследование и его описание можно считать качественными».

Проф. Говоров полагает, что ни текущая рекомендация EAU, ни перспективы развития визуализационных методов не исключают возможность и даже необходимость применять серологические маркеры и калькуляторы риска. «мпМРТ не вытеснила маркеры, их все так же необходимо использовать, — уверен он. — У многих имеются противопоказания или объективные/субъективные причины для отказа от мпМРТ. Кроме того, у части пациентов результаты мпМРТ неоднозначные, и для большего и зачастую полноценного понимания необходимы данные по серологии».

По словам ученого, наибольшей востребованностью как до биопсии, так и после нее пользуются ПСА, РН1 и в меньшей степени PCA3. «Есть запрос и желание использовать 4Kscore», — заметил профессор.



Алгоритм обследования согласно Osses D.F., Roobol M.J., Schoots I.G. Prediction Medicine: Biomarkers, Risk Calculators and Magnetic Resonance Imaging as Risk Stratification Tools in Prostate Cancer Diagnosis. Int J Mol Sci. 2019 Apr; 20(7): 1637. Онлайн-публикация

В большинстве случаев уролог-онколог не может верить ни томографу, ни себе, подчеркнул А.В. Говоров. И для всеобъемлющей диагностики в равной степени востребованы как полноценная визуализация, так и лабораторные исследования.

## Взять на себя

Осознанно и качественно следовать рекомендациям профессиональных сообществ — мечта специалистов. Однако зачастую технических и человеческих ресурсов на это не хватает, даже в таких мегаполисах, как Москва. Не во всяком городе и регионе местное здравоохранение способно обеспечить даже полноценные лабораторные исследования. Так, в УС уже были опубликованы материалы об опыте включения в систему охраны здоровья мониторинга более «современных» маркеров — например, в 2012 году в Казахстане была запущена программа скрининга по РН1 [4]. Тогда инициаторы проекта признались, что подобное мероприятие — идея довольно затратная, хотя согласно данным European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer оно все же экономически эффективно [5]. Е.А. Heijnsdijk и соавт. отмечают, что при ПСА 3–10 нг/мл применение в целях скрининга РН1 с отсечкой 25 снижает стоимость диагностических процедур на 17 % и затрат на лечение рака предстательной железы — на 1 %. При этом количество негативных биопсий снижается на четверть.

В текущем году Janet Boutillet отметил, что экономически эффективным будет применение этого маркера по показаниям — при наличии подозрений на рак предстательной железы, а именно при отрицательном пальцевом ректальном исследовании и уровне ПСА в пределах так называемой серой зоны (4–10 нг/мл). В выполненной под его руководством работе, результаты которой опубликованы в PLOS One, отмечается, что при мониторинге по РН1 удастся сократить расходы как на проведение биопсии, так и на госпита-

лизацию и лечение, связанные с ее осложнениями. Авторы отмечают, что в своем протоколе они использовали отсечку по РН135 [6].

Необходимо отметить, что на практике границы применения РН1 несколько шире, что связано с данными об опыте его применения. Так, он может быть использован у пациентов, получающих лекарственную терапию по поводу доброкачественной гиперплазии простаты [7] при величине ПСА 2/4–10 нг/мл [8] и даже при нормальных его значениях в случае, если мужчина состоит в родстве первой степени с женщинами, которым в молодом возрасте установлен диагноз рака молочной железы [9]. Более того, возможен мониторинг по РН1 в ходе активного наблюдения [10].

Важно подчеркнуть, что данные об экономической эффективности не могут быть полностью экстраполируемыми — в каждом государстве свои особенности здравоохранения, формирования тарифов на оказание медицинской помощи и степень взаимointegrации гражданина и системы охраны здоровья. В этом контексте невозможно говорить о том, что некий механизм будет однозначно приемлем и эффективен в условиях нашей страны. Кроме того, оценка показателя эффективности — довольно пролонгированное мероприятие, связанное в том числе и с длительностью самого заболевания.

Проф. Radek Kucera из Университетского госпиталя в г. Пльзень (Чехия) рассказал УС о том, что с января текущего года в республике исследование РН1 выполняется по государственной медицинской страховке. По его словам, для включения этой методики в систему страхования прежде

всего требовался положительный отклик от национального профессионального сообщества — Czech Urological Society. «Мы более 10 лет применяем РН1, и урологи осознавали необходимость и потребность в более широкой доступности данного исследования, что и послужило основным аргументом для Министерства здравоохранения», — пояснил д-р Кусера.

Эксперты пришли к единодушному соглашению о том, что маркеров становится больше, в широкой практике появляются ранее недоступные. Усовершенствуется и сам тест РН1 — в литературе есть указания на возможность увеличения диагностической точности при сочетании, например, с данными по микроРНК. «Мне кажется, что сведений по маркерам настолько много, что мы не можем оспаривать необходимость их применения или говорить о замещении визуализационными методами исследования», — замечает проф. А.В. Говоров.

Аналогичное мнение высказывает Daniël F. Osses в обзоре текущего года, опубликованном International Journal of Molecular Sciences [11]. Ни один из имеющихся методов диагностики, включая мпМРТ, пока не в состоянии претендовать на автономность, говорится в обзоре. Соответственно, должно рассматриваться использование имеющегося инструментария не «вместо» чего-то, а «вместе» чем-либо. Именно такое грамотное комплексное его применение позволяет сделать диагностику точнее и своевременнее. [УС](#)

Список литературы находится в редакции

## ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ РН1

УНИКАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ РАКА ПРОСТАТЫ

- В 3 раза более специфичен, чем ПСА
- Больше уверенности в выборе решения о биопсии

## КОМПАС СОВРЕМЕННОГО УРОЛОГА

Чтобы получить брошюру для пациентов по РН1 или методические рекомендации для врачей по применению РН1, пришлите запрос по адресу: [beckman.ru@beckman.com](mailto:beckman.ru@beckman.com)

ООО «Бекмен Култер»  
Тел.: +7 (495) 228-67-30  
[www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com)

# Время удалять камни

В медицинской науке иногда случается так: тысячи людей пользуются плодами какого-либо изобретения, потому что от этого зависит их здоровье, а кому принадлежит авторство — понятно далеко не сразу. Возьмем, например, борьбу с уролитиазом.

## Ужасная процедура

По данным медицинской статистики, уролитиаз занимает 3-е место среди урологических проблем, уступая по частоте только инфекциям мочевых путей и патологиям предстательной железы. Есть мнение, что в далеком прошлом урология как специальность занималась в первую очередь мочекаменной болезнью, а все остальное — андрология, урогинекология, онкоурология и так далее — присоединилось позже. В средние века урологов называли камнессеками — специалистами, удаляющими камни.

До XIX века литотомия (удаление конкрементов из мочевыводящих путей хирургическим способом) была по-настоящему ужасной процедурой. Проводилась она без анестезии и была опасна для здоровья, а порой и для самой жизни пациента. Расставшись с конкрементами, многие приобретали взамен эректильную дисфункцию или недержание мочи; по крайней мере один из 5 пациентов умирал от кровотечения или сепсиса.

## Предприимчивые страдалцы

Идею разрушения камней прямо в мочевой системе человека нельзя назвать новой. Возможно, византийские врачи проводили литотрипсию (греч. *litos* — камень и *thrypsis* — дробление) еще в IX веке. Беда в том, что эскулапы прошлого держали свои методы в секрете. Информация, полученная из исторических, а не из медицинских источников, не дает представления о том, как они это делали.

В 1626 году итальянский врач Санторио (1561–1636) предложил инструмент, состоявший из трубки, стержня, заканчивающегося тремя зубцами, и чашкой. Конструкция служила для захвата и извлечения камня, чему способствовал прилив мочи из полного мочевого пузыря.

Документальных свидетельств того, что подобная процедура когда-либо применялась на практике, нет. Однако примерно через столетие анатом и естествоиспытатель из Швейцарии Альбрехт фон Галлер (1708–1777) предположил, что, если конкремент слишком велик для извлечения, его можно сверлить. Хотя сам Галлер не пробовал этого делать (равно как и нет доказательств того, что он передал свою идею коллегам), но похоже, что он, сам того не осознавая, придумал литотриптор — хирургический инструмент для уничтожения камней в теле пациента с уролитиазом, а также сверление конкрементов — принцип, лежащий в основе литотрипсии.

## Каменное сверло

В начале XIX века врач из Баварии Франц фон Груйтуйзен (1774–1852) разработал первую модель литотриптора, оснащенную сверлом и проволоочной петлей для удержания конкремента. Он представил ученой публике свой «Штейнборер» (нем. *Steinbohrer* — каменное сверло) в 1813 году. Это и был первый в мире литотриптор.

По мысли автора, просверленные в камне отверстия увеличат площадь его поверхности, и он будет быстрее растворяться под действием лекарств. Также для разрушения конкрементов врач предложил использовать электрический ток. К счастью, эта работа не продвинулась дальше экспериментов на собаке. Как бы то ни было, доктор Груйтуйзен заслуживает уважения прежде всего за идею удержания конкремента в конце трубы со сверлом.



Жан-Жак-Жозеф Леруа д'Этиоль

Лишь после многих лет экспериментов на животных, трупах и частично на себе ученый решил представить набор своих инструментов и опубликовал результаты опытов. Это стало первым научным трудом по трансуретральному разрушению и удалению камней из мочевой системы без проведения надреза. Но Груйтуйзен никогда не пробовал применять свой метод на живых пациентах, а его немецкие коллеги в своей практике применяли только прямой катетер. Однако когда мир восстановился, идея баварского врача была принята — и прежде всего во Франции.



Процедура удаления мочевого камня.

Рисунок из книги XVIII в.

## Сивияль и д'Этиоль

В истории развития литотрипсии выделяются имена этих французских хирургов. Жан Сивияль (1792–1867), еще будучи студентом, заинтересовался методами удаления камней из мочевой системы, не подвергая пациента открытой литотомии. Сначала он пытался растворять камни, но, как и его предшественники, потерпел неудачу, затем придумал их сверлить. Для этого им был



Жан Сивияль

разработан инструмент под названием литотриптор, состоящий из двух трубок — одна внутри другой. Наружная трубка захватывала камень с помощью шарнирных рычагов, а во внутренней находилось сверло. Эта работа свидетельствовала о влиянии на изобретателя идей Груйтуйзена. Однако Сивияль категорически отрицал, что знал о своем коллеге-предшественнике.

Жан-Жак-Жозеф Леруа д'Этиоль (1798–1860) начал разрабатывать литотрипторы в 20-х годах позапрошлого столетия. По признанию современников, как механик он превосходил Сивияля, но меньше интересовался медицинской практикой. д'Этиоль разработал инструмент для захвата камня при помощи когтистой «руки», идею которой нашел в работах Альфонсо Ферри, неаполитанского хирурга XVI века. Изобретатель создал мост, жестко удерживавший дрель и катетер на одной линии, сверло же вращал тетивой, натянутой, как на луке. Кроме того, он усовершенствовал сверла, разработал инструменты для поворота и перехвата выскальзывавших камней.

В феврале 1824 года в присутствии представителей Парижской медицинской академии Сивияль продемонстрировал свой прибор — литотриптор с захватными рукоятками и дрелью, сверло которой вращалось тетивой. Сивияль просверлил камень в мочевом пузыре живого пациента. Операция длилась несколько минут и потребовала 2-х последующих сеансов, чтобы удалить остатки камня.

Используемое устройство сильно напоминало разработку д'Этиоля, но автор утверждал, что это его собственное изобретение. Так или иначе, Сивияль провел первую минимально инвазивную хирургическую операцию.

Через 6 лет европейское новшество добралось и до России. В Москве в 1830 году по методу Сивияля оперировал отечественный хирург, профессор Андрей Иванович Поль (1794–1864). Правда, попытка оказалась неудачной — разбить камень не удалось даже после 15 операций, а через 2 дня после последней из них больной скончался.



Литотрипторы



Раздробить камень не удалось и у второго пациента, третий же, испугавшись, сбежал. Впрочем, спустя 5 лет, уже с усовершенствованным инструментом, А.И. Поль вернулся к камнедроблению и за 24 года провел 162 операции.

## Слово барона Хеертелупа

Вскоре свое слово в мировой борьбе с мочекаменной болезнью сказал барон Чарльз Луи Станислас Хеертелуп (1793–1864). Его прибор, манипулируя двумя когтистыми стержнями, пружинами и небольшими зубчатыми колесами, захватывал и разрушал камни. Этот инструмент считается первой хорошо работающей «камнедробилкой» для мелких конкрементов.

В 1832 году изобретатель представил перкутер — изогнутую дробилку с молотком, прототип современного литотриптора. Камень захватывался инструментом и дробился молотком. Позднее его заменили гайкой и винтом, который давил камень, — это меньше пугало пациентов. Таким образом, к 1833 году был разработан основной принцип действия литотриптора. Он не менялся вплоть до первой четверти XX столетия.

## Спор ученых

Между тем д'Этиоль и Сивияль затеяли спор о том, кто из них придумал литотриптор. Дискуссия достигла таких масштабов, что Французская академия наук назначила комиссию по расследованию. В 1831 году право первенства было присуждено д'Этиолю, но 2 года спустя это решение отменили.

Судя по всему, идея разрушения камней в мочевой системе пациента путем их бурения принадлежит Груйтуйзену, д'Этиоль создал первый инструмент для выполнения такой операции на живом человеке, Сивияль блестяще ее провел и усовершенствовал метод, а Хеертелуп предложил дробить конкременты.

Врачи прошлого были рады просто раздавить камень. Вскоре стало очевидно, что его оставшиеся в теле части — тоже проблема. Ее решение в 1870-х годах предложил американец Генри Яков Бигелу (1818–1890). Он стал дробить камни и немедленно эвакуировать осколки через отдельный катетер при помощи резиновой колбы со стеклянной ловушкой для них. Бигелу назвал свою операцию «литолапаксия» (греч. *lapaxis* — опорожнение).

## Что увидели урологи

В 1877 году немецкий уролог Макс Нитце (1848–1906) изобрел цистоскоп. Врачи впервые увидели, что делается внутри мочевого пузыря. Наконец, через 30 с небольшим лет — в 1908 году, используя литотриптор Бигелу в качестве модели, американский хирург из Балтимора Хью Янг представил публике литотриптоскоп, который позволял видеть камень так, как его захватили.

Интеграция этих двух приборов в современную урологическую практику завершила создание нового инструмента, однако история развития литотрипсии на этом не закончилась. Сегодняшние урологи вооружены литотрипторами, совершенно не похожими на устройства своих предшественников. Неизменно одно: мочекаменная болезнь по-прежнему распространена, и симптомы ее так же болезненны. А значит, задача будущих поколений врачей — искать новые способы защиты от этого недуга. [УС](#)

Олег Грибков



Психологический облик больного ЭД

Утрата или даже уменьшение способности вести нормальную половую жизнь нередко становится причиной появления невротических расстройств, которые в свою очередь усугубляют уже имеющиеся сексуальные нарушения. Разорвать этот порочный круг не так легко.



Владимир Викторович Борисов  
Д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

К началу 90-х годов прошлого столетия Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO) сформулировала ключевые обще-медицинские понятия. Здоровье — это физическое, психическое и социальное благополучие. Сексуальное здоровье — способность контролировать и получать удовольствие от своего полового и репродуктивного поведения в соответствии с социальной и личной этикой, свобода от страха, стыда, вины, ложных представлений и других психологических факторов, подавляющих половую функцию, нарушающих сексуальные взаимоотношения, и отсутствие органических расстройств, заболеваний и недостаточностей, нарушающих половую и репродуктивную функции. Сексуальное здоровье стало неотъемлемой частью общего здоровья современного мужчины.

Появление ингибиторов ФДЭ-5 в последнее десятилетие послужило мощным стимулом развития андрологии как самостоятельного раздела клинической урологии и медицины в целом, требующего мультидисциплинарного подхода. Были изучены распространенность, эпидемиология, симптоматика сексуальных расстройств, разработаны принципы и методы их диагностики, положено начало лечению нарушений мужской половой функции, основанному на принципах доказательной медицины. Этот неоценимый вклад в науку и практику позволил сделать огромный шаг вперед и в XXI веке решительно двигаться в направлении профилактики. Гармоничный секс — половая жизнь, дающая потомство, доставляющая не только физическое удовлетворение обоим партнерам, но и рождающая, умножающая любовь, сохраняющая здоровье. Сексуальная гармония помогает партнерам преодолеть многие трудности и найти компромиссы в совместной жизни. Известно, что после периода влюбленности для здорового мужчины с нормальной половой конституцией первостепенным становится удовлетворение и удовольствие, получаемое от полового акта, а не любовь в ее романтическом понимании. 84 % мужчин во всем мире считают, что сексуальные отношения существенно влияют на качество их жизни и самооценку. Средние данные о мужских сексуальных способностях определяются исключительно по результатам опросов и ни в коем случае не относятся к каждому конкретному человеку, так как зависят от множества факторов: физического состояния, отношений с партнером, внешних обстоятельств. Согласно статистике, взрослые мужчины 20–50 лет совершают в среднем 8 половых актов в месяц, при этом фактор возраста не так важен — разброс здесь чрезвычайно велик. Нарушения сексуальной функции доказанно снижают качество жизни мужчины, увеличивая физическую неудовлетворенность в 4 раза, а эмоциональную — в 2 раза.

На исходе прошлого века ВОЗ определила понятие «эректильная дисфункция» (ЭД) как постоянную или периодическую неспособность достижения и/или поддержания эрекции, достаточной для полового акта. По этиологии принято различать ее органические, психогенные и смешанные формы. Если за последние 20 с лишним лет органическая ЭД изучена достаточно подробно, то остальным двум вариантам уделялось значительно меньше внимания. В последние годы большее значение стало придаваться партнерским взаимоотношениям как причине ЭД, однако эти вопросы настолько интимны, что врачебное вмешательство в них возможно лишь при наличии

Умственная деятельность — работа мозга — играет важную роль при половом акте, так как именно мозг улавливает все происходящее, формирует эмоции и ощущения. Эта деятельность стимулирует продолжительность полового акта и желание как продукт выражения мысли. Физическая или умственная усталость, возбужденное или подавленное состояние, плохое настроение могут временно тормозить стремление к сексу.

ЭД страдают 53 % урологических больных, 96 % из них имеют психологическую отягощенность, а 83 % — коморбидные заболевания и ассоциации [2]. При ЭД психогенной природы тревожно-депрессивные состояния наблюдаются в 25 % случаев, пролонгированная депрессия — у 20 % пациентов.

сформулированной жалобы пациента, а в идеале — обоим партнерам. Врач при этом должен иметь качественную общебиологическую, медицинскую и психотерапевтическую подготовку, обладать достаточным тактом и жизненным опытом, тщательно соблюдать необходимые этические принципы и ограничения [1]. Рекомендации сексопатологов «устранять препятствия к улучшению отношений», советы по «скорейшему разрешению психологических и бытовых проблем», «избеганию и ликвидации стресса», «необходимости психосексуального обучения» порой носят неопределенно-общий характер и бывают невозможны в реальной общеврачебной деятельности.

Проблемы сексуальной психологии мужчины обычно заложены в его первом контакте с женщиной. Если такие отношения имели ограниченный или порочный характер, следует полагать, что в дальнейшем потенциальный партнер не сможет ввиду своего предшествовавшего опыта получить истинное наслаждение от секса и окажется не способен удовлетворять потребности партнерши, что, естественно, принесет ему беспокойство либо оставит совершенно равнодушным. Результатом станет половая несовместимость, порождающая другие стороны сексуальной неудовлетворенности или же постоянное желание флиртовать с разными женщинами.

У мужчины снижается самоуважение, появляются неуверенность, ощущение безысходности. Следствием этого становится внутренний конфликт с постоянным самоанализом и чрезмерной рефлексией, приводящий к утрате смысла жизни, чувству стыда и в результате к одиночеству.

В силу большой личностной значимости сексуальной сферы любая форма ЭД сопровождается невротическими нарушениями. Поэтому психопатологическая отягощенность — это фон развития сексуальных расстройств у 30–40 % больных. У лиц тревожно-мнительного склада малейшие отклонения в быстроте возникновения, длительности и полноте эрекции, фиксируясь, формируют синдром «тревожного ожидания неудачи». Среди мужчин с депрессией и психологическим стрессом вероятность возникновения ЭД колеблется от 25 % при легкой степени депрессии до 90 % при тяжелой. Потеря близкого человека, работы, информация о заболеваниях, отсутствие постоянных сексуальных контактов, нарушение взаимоотношений с партнершей — наиболее вероятные основы психогенного компонента ЭД. Не следует забывать и о роли профессиональной перегрузки.

Ухудшению эрекции способствуют избыточные напряженные силовые тренировки. После них мужской организм не успевает восстанавливаться, вследствие чего возникают проблемы, в том числе и в сексуальной сфере. Эректильную функцию может снижать применение анаболиков, диуретиков, различных стимуляторов, которые отрицательно влияют на синтез тестостерона, обеспечивающего мужские сексуальные проявления. Эрекцию способны ухудшать некоторые «сидячие» виды спорта: гребля, велосипедный, конный спорт и даже шахматы. При долгом непрерывном сидении происходит нарушение кровообращения в органах малого таза и притока крови к половому члену. Бег, прыжки, танцы, фехтование, плавание, бокс за счет стимуляции локального кровообращения в органах малого таза способны усиливать либидо и эрекцию.

Встречаются и противоположные ситуации. Наглядный пример — навязчивая «мечта»

| Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции |                           |                            |                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ПРЕПАРАТ                                                   | Время наступления эффекта | Продолжительность действия | Доза                                                                               |
| АВАНАФИЛ                                                   | 15–30 мин                 | 6 ч                        | 50 мг, 100 мг или 200 мг раз в день, по мере необходимости                         |
| ВАРДЕНАФИЛ                                                 | 30–60 мин                 | 10 ч                       | 10 мг или 20 мг раз в день, по мере необходимости                                  |
| СИЛДЕНАФИЛ                                                 | 30–60 мин                 | 12 ч                       | 20 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг раз в день, по мере необходимости                      |
| ТАДАЛАФИЛ                                                  | 60–120 мин                | 12 ч                       | 10 мг или 20 мг, раз в день, по мере необходимости, или 2,5 мг или 5 мг раз в день |

Адаптировано из: Gretchen M. Irwin. Erectile Dysfunction. Онлайн-публикация <http://primarycare.theclinics.com/>

В последнее время все больше молодых мужчин страдают от нарушения эректильной функции. Если 10–15 лет назад с подобными жалобами обращались в основном пожилые и пребывающие в «кризисе среднего возраста», то сейчас к врачу приходят и 30–32-летние пациенты. У каждого из них свои проблемы, имеющие, как правило, и психологическую, и урологическую основы.

Природа наделила мужчин в половом отношении тремя недостатками: быстрым возбуждением, быстрым удовлетворением и столь же быстрой потерей желания продолжения полового акта. На ускорение и замедление сексуального возбуждения влияют зрение, обоняние, умственная и двигательная активность, в меньшей степени — слух и осязание.

Большинство мужчин воспитываются в убеждении, что нехорошо демонстрировать окружающим такие чувства, как страх, боль, беспомощность, растерянность, печаль. Возникновение и прогрессирование недостаточности эрекции оказывает устойчивое неблагоприятное психологическое влияние на мужчину, становясь основой психогенной ЭД. Как правило, вначале он отрицает или минимизирует проблему, нередко начинает избегать половых контактов, частота которых падает от 1 в неделю до полного их отсутствия; снижается частота прикосновений, мужчина старается лечь спать раньше или позже партнерши, бывает раздражен, не чувствует себя уверенно.

Кроме того, негативное влияние может распространяться на внесексуальные отноше-

Сексуальная анорексия  
Итальянские ученые описали своеобразную новую мужскую болезнь XXI века — «сексуальную анорексию»: трудности с эрекцией в сочетании с апатией к половым отношениям. Сегодня можно наблюдать, как мир слишком «обнажился»; различные части тела и эротические сцены часто можно видеть повсюду. Такая психологическая «атака» особенно сильно влияет на мужчин, пресыщенных сексуальными «утехами». При этом люди сексуально активного возраста прогрессивно теряют интерес к интимной жизни. На основе данных опроса 28 000 мужчин главной причиной подобного «недомогания» было признано порно, которым они увлекались с юного возраста. Многолетнее ежедневное созерцание содержимого порносайтов приводит к тому, что уже в 25 лет возникает охлаждение к эротическим сценам в реальной жизни.





## Наблюдение длиною в жизнь

*Взрослые пациенты, пролеченные детскими урологами, требуют большего внимания и даже отдельных лечебных рекомендаций. О сложностях после взросления — в консенсусе от EAU.*

*«Мы — первое поколение, которое видит исходы врожденных аномалий мочеполовой системы и вмешательств, связанных с их коррекцией», — отмечено в консенсусе EAU (Wood D. et al., Eur Urol 2019).*

«Это область с недостаточным опытом и рудиментарным представлением об исходах» — так описали эксперты EAU переход от детского уролога к взрослому (Lifelong Congenital Urology: The Challenges for Patients and Surgeons. Wood D. et al., Eur Urol 2019). Врачи сталкиваются с пациентами, пролеченными 40 лет назад. Одна из основных трудностей — отсутствие «взрослых» урологов, занимающих-

ся лечением пациентов с редкими и сложными врожденными заболеваниями.

European Society for Paediatric Urology (ESPU) и EAU предлагают организовать обучение этих врачей особенностям педиатрической помощи и сформировать систему эффективного перехода к ним пациентов, до того наблюдавшихся специалистами педиатрического профиля. В перспективе предполагается соз-

дать специализированные рекомендации по ведению таких больных.

### После операции

После хирургических вмешательств все пациенты должны наблюдаться долгосрочно. Проведение повторной операции может быть осложнено возрастными изменениями мочеполовой системы и нарушением локального

кровотока. Обязательно необходимо учитывать вероятность нарушения фертильности, осложнений беременности, возрастные изменения функции мочевого пузыря. Могут также развиться стриктуры анастомозов, непроходимость тонкой кишки (у 10 % прошедших оперативное лечение), стеноз стомы (у 10 % оперированных) и инконтиненция (недержание мочи у 10–20 %, кала — у 20 %).

### ГИПОСПАДИЯ

Лечение предпочтительно проводить в специализированном центре. Важно учитывать, что на конечный результат существенно влияет пубертатный рост.

В долгосрочном наблюдении нуждаются пациенты с тяжелыми формами гипоспадии; у них вероятно появление косметических дефектов полового члена, его искривления, нарушений функции нижних мочевых путей (разбрызгивание и подтекание мочи, отклонение струи, симптомы нижних мочевых путей, фистулы, стриктуры), расстройств эрекции и эякуляции. Наблюдение должно быть сфокусировано на выделительной и репродуктивной функциях, контроле фертильности и адекватной психосексуальной поддержке.

### ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Классическая экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) встречается у 1 из 30 000–40 000 живорожденных. Результаты лечения в специализированных центрах хорошие как у мальчиков, так и у девочек. Однако в обоих случаях при длительном наблюдении половые и репродуктивные функции могут оставаться нарушенными; дорсальная хорда встречается почти у половины (49 %) мужчин, стеноз влагалища — у 31,8 % женщин. Значительно чаще у пациенток с ЭМП имеется выпадение матки.

Любой пациент, перенесший серьезное реконструктивное вмешательство, нуждается в руководстве и советах относительно поведения в чрезвычайной ситуации. Таким больным или менее опытному ухаживающему персоналу следует предоставлять контактные данные медицинского центра, куда они могли бы обратиться, особенно в экстренных случаях.

По мнению 300 детских урологов из Европы, в длительном наблюдении нуждаются 10–20 % пациентов. При этом уже с 11–12 лет необходимо начинать их подготовку, в том числе для осознания ими своего состояния и формирования готовности взять на себя часть ответственности за собственное здоровье

### НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

У большинства подростков с нейрогенным мочевым пузырем имеются врожденные аномалии позвоночника, требующие медицинского вмешательства в детском возрасте. Нейрогенный мочевой пузырь может возникать наряду с другими патологическими состояниями, включая аноректальные мальформации, уrogenитальный синус и экстрофию клоаки. Сохранение верхних мочевыводящих трактов и поддержание безопасного, совместимого и континентного (способного в достаточной степени удерживать мочу) мочевого пузыря являются в таких случаях ключевыми моментами. Половая зрелость и происходящие в этот период психологические и социальные изменения могут повлиять на функцию почек и мочевого пузыря. Выраженность инконтиненции усиливается при половой активности. В это время необходимы ежегодные консультации специалистов (уролога, хирурга, невролога, педиатра), сонография и измерение уровня креатинина сыворотки. При ухудшении почечной функции, нарушении работы мочевого пузыря, болях в пояснице и рецидивирующей инфекции проводятся радионуклидное сканирование почек, оценка скорости клубочковой фильтрации и уродинамическое исследование. Обсуждение вспомогательных средств, используемых при недержании мочи, должно быть крайне деликатным. С наступлением физической зрелости могут быть предложены фасциальные слинги и искусственные мочевые сфинктеры. Многие пациенты со spina bifida имеют когнитивные нарушения, что может повлечь за собой несоблюдение рекомендаций, поэтому нужен соответствующий контроль со стороны лиц, обеспечивающих уход. С такими больными должна проводиться постепенная осторожная подготовка к повышению ответственности за собственное состояние по мере взросления.

### КЛАПАНЫ ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ

Клапан задней уретры — наиболее распространенная причина врожденной обструкции нижних мочевых путей — выявляется у 1 из 5000 живорожденных. Он может стать причиной дисплазии почек, тяжелого мочевого рефлюкса, хронического гидронефроза, дисфункции мочевого пузыря; до 20 % пациентов страдают терминальной хронической почечной недостаточностью.

Адекватная неонатальная помощь, раннее распознавание порока и активное ведение пациентов, усовершенствование эндоурологических инструментов и выполнение трансплантации почек помогают улучшить первоначальный плохой прогноз. С наступлением зрелого возраста увеличивается частота большинства симптомов нижних мочевыводящих путей. Клиническая картина варьирует от гиперактивности детрузора с плохой COMPLAINTностью (податливостью стенки пузыря) до мышечной недостаточности со значительным остаточным объемом мочи. В подобных случаях необходима регулярная неинвазивная оценка состояния мочевого пузыря.

Риск терминальной почечной недостаточности на протяжении жизни составляет около 28 %, хотя надир креатинина в течение первого года после установления диагноза, равный 1 мг/дл, является хорошим долгосрочным прогностическим фактором. Темпы прогрессирования до терминальной стадии во время или после полового созревания непредсказуемы, в связи с чем требуется постоянный контроль выраженности протеинурии. Обязательно следует обеспечить полноценное опорожнение мочевого пузыря; в тяжелых случаях ночной дренаж его может задержать ухудшение состояния почек и улучшить сон у пациентов с полиурией.

Перед трансплантацией почки необходимо полноценно оценить функции мочевого пузыря. Некоторым пациентам предварительно должна быть выполнена аугментационная илеоцистопластика. Тем не менее результаты аугментации, проведенной как до, так и после пересадки почки, эквивалентны, поэтому в большинстве случаев есть возможность отложить цистопластику, оставляя больного под пристальным наблюдением. **УС**



# Взрослеть вместе с болезнью

Где искать устья мочеточников у взрослого пациента, который ребенком перенес их реимплантацию? О том, почему специалисты «взрослого» профиля должны понимать особенности детской урологии, — в экспертном взгляде 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 рентгенодиагностики» МЗ РФ.

Где при цистоскопии искать устья мочеточников у пациентки, перенесшей их реимплантацию в детстве? Отвечать на этот и другие подобного рода вопросы, задаваемые «взрослыми» урологами, приходится специалистам-педиатрам.

Действительно, коллеги из Европы обозначили важную проблему — необходимость полноценного взаимодействия и преемственности между урологами педиатрической и «взрослой» практики. Безусловно, представители этой специальности должны осознавать анатомо-функциональные особенности порока и объем выполненных операций. И учитывая, что органы мочеполовой системы значительно изменяются не только в анатомическом, но и в функциональном отношении, такие состояния необходимо лечить и пожизненно наблюдать с учетом особенностей эмбриологии, изменений в перинатальном периоде и во всех фазах роста вплоть до взрослого возраста.

Пациенты с врожденными нарушениями развития органов мочеполовой системы — это основная категория больных, с которыми сталкиваются детские урологи. Среди этих детей есть те, у кого порок с большой вероятностью будет полностью скорректирован, и такие, кто никогда не будут «как все».

Одним необходимо пережить сложное лечение, чтобы сопровождающее их заболевание никак не сказалось в последующем. Беседуя с родителями, я так и говорю: «Надо это пережить, и ваш ребенок будет жить обычной жизнью». Но другие никогда не смогут быть полностью «как все». И тогда мы поэтапно должны достичь следующих целей: спасти жизнь, сохранить функцию почек, реконструировать мочевые пути и так далее. Иногда мы сразу обсуждаем возможности трансплантации и именно в контексте ее проведения определяем свои задачи по формированию функции нижних мочевых путей, сохранению мочевого пузыря, восстановлению мочеиспускания (естественного или искусственного). В конечном счете мы стремимся к социальной адаптации больного человека.

С самого начала мы обсуждаем с родителями перспективы и особенности жизни таких детей — не для запугивания, а с целью максимального включения взрослых членов семьи в процесс командной работы. Ведь именно на них лежит ответственность за то, как ребенок будет жить с болезнью, и не станет ли он социальным инвалидом, что является вполне естественным следствием проведенного в больницах детства.

Как родителей, так и детей следует подготавливать к пожизненным ограничениям

по заболеванию и медицинскому контролю. Например, нефросклероз требует мониторинга артериального давления и его коррекции при тенденции к повышению. А у мальчиков после клапанных изменений нижних мочевых путей с клинически скорректированными нарушениями в подростковом возрасте могут наблюдаться стремительные микции — что будет сложно предположить, однако выпуская такого ребенка во взрослую жизнь, детский уролог должен расписать программу последующего наблюдения с обязательным выполнением в рамках ежегодной диспансеризации урофлоуметрии и оценки количества остаточной мочи, осмотрами урологом и другими мероприятиями.

Мы стараемся по возможности с ранних лет включать детей с нарушениями развития мочеполовой системы в процесс осознания своего заболевания. Есть дети, которых мы обучаем самокатетеризации уже в дошкольном возрасте, а с более старшими рассматриваем вероятность появления порока у следующего поколения.

Ключевые моменты, обозначенные в консенсусе европейскими коллегами, безусловно значимы и актуальны — и для России в том числе. Нами проведен анализ по 45 пациентам с мегауретером, пролечившимся в различных клиниках страны и выпускаемыми в настоящее время во «взрослую» амбулаторную сеть. Абсолютно здоровыми к 16 годам можно считать 55 % подростков с односторонним вовлечением и 15 % — с двусторонним процессом. Поэтому уролог «взрослой» практики, безусловно, должен быть готов к встрече с больным, страдающим теми или иными врожденными аномалиями мочеполовой системы. Необходимо отчетливое понимание исходной тяжести порока, возможной степени его коррекции, перспектив (ближайших и отдаленных), а также рисков осложнений.

Думается, что представленный консенсус может быть дополнен еще двумя категориями нарушений:

1. Остаточная дилатация верхних мочевых путей после реконструктивных пластических операций, требующая оценки и лечения нарушений уродинамики в плане возможного возникновения их в период беременности, наличия риска камнеобразования и т.д.

2. Не доказанное объективными методами (лапароскопией) отсутствие гонад. Мы располагаем опытом лечения больных, которым несколько десятилетий назад выполнялась ревизия пахового канала, при которой гонады обнаружены не были, а в фертильном возрасте диагностирована семинома яичка, располагавшегося в брюшной полости.

Кроме того, стоит обратить внимание на то, что не только пациенты с клапанами уретры, но и вообще все перенесшие любые вмешательства на мочеиспускательном канале (от рассечения клапанов до продленной уретральной катетеризации) составляют группу риска по развитию отсроченных осложнений. **УС**



**EMC**  
MEDICAL SCHOOL

## Клуб молодых урологов EMC-School

### НАШИ ЭКСПЕРТЫ И ЗАСЕДАНИЯ

..... 25 с е н т я б р я .....



#### ВОЗМОЖНОСТИ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ

- реконструктивные операции у женщин
- операции на органах малого таза у мужчин
- операции на почке

Д.м.н., профессор, уролог-онколог, хирург Европейского медицинского центра (ЕМС) **П. Моно**

..... 30 о к т я б р я .....



#### НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- функциональные исследования нижних мочевых путей
- ботулинический токсин в нейроурологии
- сакральная нейромодуляция

Д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением урологии РНКИ геронтологии **Г.Г. Кривобородов**

..... 27 н о я б р я .....

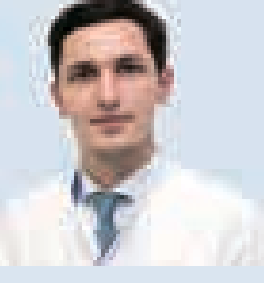


#### ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН

- современный подход к диагностике
- консервативное лечение
- оперативное лечение

Д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, руководитель направления мужской сексуальной и репродуктивной медицины Европейского медицинского центра (ЕМС) **Н.Д. Ахмедияни**

..... 25 д е к а б р я .....



#### СИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ

- роль симуляционного обучения в урологии
- технологии будущего в современной урологии

К.м.н., уролог Европейского медицинского центра (ЕМС) **В.А. Рубанов**

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 EMC

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](mailto:uro.club.emc@gmail.com)

СОИСКАТЕЛЬ:  
Муслим Шомсуевич Бултыгов, ординатор кафедры урологии  
и нефрологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

# Рак по наследству

Почти каждый десятый случай почечно-клеточного рака имеет наследственный характер. О генетических синдромах, их влиянии на течение болезни и терапию — в системном обзоре на основании последних данных от EAU.



В 2018 году в мире было выявлено более 400 000 новых случаев почечно-клеточного рака. При этом, согласно EAU, от 5 до 8 % случаев носят наследственный характер. Особенности почечно-клеточных опухолей, «доставшихся» по наследству, Carlo MI и соавт. описали в статье Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights, которую опубликовала в текущем году European Urology.

Известны онкологические синдромы, связанные со специфическими мутациями, гистологическим типом опухоли и сопутствующими заболеваниями. Однако ряд наследственных состояний не выдают себя особенностями; заподозрить их можно главным образом по молодому возрасту или семейному анамнезу. Медиана возраста при диагностике наследственного почечно-клеточного рака составляет 37 лет; 70 % опухолей выявляются у пациентов моложе 46 лет. Именно этот возрастной предел повышает вероятность успеха генетического тестирования.

Важное значение имеет анализ наследственных мутаций. Согласно данным Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA), в 6 % случаев светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР, clear cell renal cell carcinoma — ccRCC) выявляются герминальные мутации, при наличии папиллярного и хромофобного рака их частота равна 9 и 6 % соответственно.

## Синдром Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)

Эта наследуемая по аутосомно-доминантному типу патология характеризуется развитием целого ряда полиморфных опухолей (табл. 1). Причиной развития синдрома является биаллельная инактивация гена-супрессора опухолевого роста *VHL*. Поражение почек проявляется наличием кист или светлоклеточного почечно-клеточного рака, обычно мультифокального и билатерального характера.

Таблица 1. Органы-мишени при синдроме Гиппеля–Линдау

| Орган/ткань          | Опухоли                               | Неопластические процессы |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| ЦНС                  | Гемангиобластома                      | -                        |
| Сетчатка глаза       | Гемангиобластома                      | -                        |
| Почка                | Светлоклеточный почечно-клеточный рак | Кисты                    |
| Надпочечник          | Феохромоцитома                        | -                        |
| Поджелудочная железа | Нейроэндокринные опухоли              | Кисты                    |
| Внутреннее ухо       | Опухоль эндолимфатического мешка      | -                        |
| Придатки яичка       | Папиллярная цистаденома               | -                        |

Таблица 2. Типы синдрома Гиппеля–Линдау

| Тип/подтип | Характерные опухоли                                                        |
|------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1          | Гемангиобластомы и ccRCC, редкое присутствие или отсутствие феохромоцитомы |
| 2A         | Гемангиобластомы и феохромоцитомы, реже — ccRCC                            |
| 2B         | Гемангиобластомы, ccRCC и феохромоцитомы                                   |
| 2C         | Феохромоцитомы, отсутствие гемангиобластом и ccRCC                         |

VHL-синдром традиционно делится на типы 1 и 2, последний, в свою очередь, — на подтипы (табл. 2).

### Тактика ведения

Обязательный скрининг пациентов с VHL-отягощенным анамнезом начинается с ретиноскопии в возрасте 5 лет и проведения МРТ головного мозга и брюшной полости каждые 2 года. Необходимы исследование крови и мочи на наличие метанефринов, контроль артериального давления, неврологический осмотр, наблюдение у офтальмолога, отоларинголога и уролога. Генетическая консультация показана пациентам с гемангиобластомами сетчатки глаза и/или ЦНС, лицам молодого возраста и больным с мультифокальными карциномами почек и надпочечников.

Пока не существует одобренной системной терапии для лечения опухолей почек при синдроме Гиппеля–Линдау. Для локализованных опухолевых поражений этого органа основным видом лечения остается хирургическое вмешательство, при котором применяется известное «правило 3 сантиметров».

## Наследственный папиллярный ПКР (пПКР)

Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется медленным ростом, множественностью, билатеральностью поражения и исключительно папиллярным вариантом 1 типа строения опухоли. В отличие от других синдромов отсутствуют внеспочечные проявления. Возраст начала заболевания варьирует; отмечены случаи диагностики болезни у лиц в возрасте 30 лет, к 80 годам фенотипическое проявление приближается к 100 %.

### Тактика ведения

Для наблюдения рекомендуются МРТ или КТ с учетом того, что, подобно спорадическому пПКР, наследственные опухоли по большей части гиповаскулярные и при КТ контрастируются лишь на 10–30 единиц Хаунсфилда

(HU). На ультразвуковых изображениях поражения часто изоэхогенны по отношению к фоновой паренхиме почки и могут оставаться незамеченными.

Размер опухолевых очагов обычно не превышает 3 см. Выявление активирующих мутаций гена *MET* привело к испытаниям его ингибиторов. Среди них форетиниб оказался наиболее эффективным у пациентов с герминальными мутациями *MET*; частичный ответ был получен у половины пациентов с наследственным раком и только в 9 % случаев спорадического пПКР.

При хирургическом вмешательстве применимо «правило 3 сантиметров», позволяющее избежать метастазов, которые в большинстве случаев все же не характерны для данных опухолей.

## Синдром Берта–Хогга–Дюбе (гибридная онкоцитома — хПКР, BHD-синдром)

Аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся поражениями кожи, кистами легких, спонтанным пневмотораксом и многоочаговыми опухолями почек. Причиной синдрома является мутация в гене-супрессоре опухолевого роста *FLCN*.

У большинства пациентов старше 30 лет развиваются фиброфолликуломы и акрохордоны на лице и верхней части туловища. Двусторонние легочные кисты увеличивают сопутствующий риск пневмоторакса. Примерно у трети пациентов развиваются почечные карциномы различного гистологического строения, большинство из которых имеют промежуточную агрессивность, сравнимую с таковой в случае VHL-синдрома. Опухоли несколько менее агрессивны, чем при других наследственных состояниях, но заболевание не следует рассматривать как доброкачественное, поскольку возможно метастазирование.

Приблизительно 13–34 % пациентов имеют опухоли почек; часто наблюдаются ангиомиолипомы и поликистоз почек. По сравнению с болезнью VHL, в рамках которой всегда развивается сПКР, связанные с BHD-синдромом опухолевые образования различаются по гистологическому типу:

- приблизительно 50–67 % опухолей имеют гибридный онкоцитарно-хромофобный тип;
- 23–34 % — хромофобные опухоли;
- 7–9 % — сПКР;
- 3–5 % — онкоцитомы;
- примерно 2 % — папиллярные раки почек.

### Тактика ведения

Ежегодное МРТ- или КТ-исследование органов грудной клетки и брюшной полости рекомендовано начинать в возрасте 20 лет. У пациентов без поражения почек МРТ рекомендована каждые 3 года.

Онкоцитарные и хромофобные опухоли имеют тенденцию быть неактивными, пока размеры их малы. Для более крупных образований в качестве хирургического лечения применимо «правило 3 сантиметров». Метастазы редки, особенно при рутинном наблюдении и лечении, но обычно могут происходить из опухолей, имеющих светлоклеточные либо папиллярные особенности строения. Оптимальный системный подход к лечению неизвестен.

## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (синдром HLRCC — Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer)

Аутосомно-доминантный синдромом, обусловленный мутацией в гене *FH*. Болезнь характеризуется предрасположенностью к доброкачественному лейомиоматозу кожи и матки, развитием двусторонних папиллярных почечно-клеточных карцином и ранних лейомиосарком матки. В большинстве случаев возникает папиллярный рак 2 типа с градацией ядер по Fuhrman 3–4.

### Тактика ведения

В качестве скрининга осуществляют:

- ежегодные МРТ-исследования органов брюшной полости;
- наблюдение у гинеколога и дерматолога.

Синдром HLRCC является одним из исключений из «правила 3 сантиметров»: опухоли метастазируют на ранней стадии, в связи с чем должны быть быстро и радикально удалены. Стандартной системной терапии не существует. Изучается применение бевацизумаба и эрлотиниба, что основано на предположении о нарушении кровотока и доставки глюкозы в опухоль путем комбинированной блокады рецепторов VEGF и эпидермального фактора роста (EGF).

## Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла, TS)

Полиорганный синдром, при котором почти все пациенты имеют ассоциированные кожные проявления, в том числе гипопигментированные пятна, лицевые ангиофибромы и околоногтевые фибромы. У большинства имеются поражения ЦНС (дисплазия коры головного мозга, субэпендимальные узелки и с меньшей частотой — субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы).

Сопутствующие неврологические состояния включают судороги и расстройства аутистического спектра. Другие проявления включают лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) легкого, преимущественно поражающий женщин, миокардиальные рабдомиомы и гамартомы сетчатки.

Рак почки встречается у 1–4 % больных, опухоль часто бывает двусторонней. ПКР классифицируется на 3 типа:

- ТС-связанный папиллярный ПКР;
- Гибридные опухоли (хромофобный рак или онкоцитома);
- Неклассифицированные эпителиальные опухоли.

К злокачественным образованиям применимо «правило 3 сантиметров». Примерно у 70–90 % пациентов развиваются одна или несколько ангиомиолипом. Множественные ангиомиолипомы являются ведущей причиной смерти от кровотечения и почечной недостаточности. Приблизительно у трети пациентов эти образования характеризуются низким содержанием липидов, что затрудняет их дифференцировку от других эпителиальных опухолей почек (включая ПКР), заставляя прибегать для этого к биопсии.



Тактика ведения

- МРТ органов брюшной полости каждые 1–3 года;
- КТ органов грудной клетки каждые 5–10 лет при отсутствии легочных проявлений;
- МРТ головного мозга;
- Наблюдение у дерматолога, невролога, офтальмолога.

В случаях опухолей высокой жировой плотности или биопсийно доказанных ангиомиолипом с низким содержанием липидов наблюдение является предпочтительным методом до тех пор, пока самая большая опухоль не достигнет в размерах около 4 см, после чего рассматривается селективная ангиоэмболизация. 4-сантиметровый порог основан на исторических данных относительно контроля ангиомиолипом, основанных на более высокой склонности к спонтанному кровотечению.

На основании результатов исследования EXIST-II FDA одобрило эверолимус для лечения ангиомиолипом, связанных с туберозным склерозом.

Сукцинатдегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак (SDH-дефицитный ПКР)

Это злокачественная эпителиальная опухоль, которая характеризуется развитием параганглиом, феохромоцитом, желудочно-кишечных стромальных опухолей и ПКР. Отличительным гистологическим признаком является обнаружение в цитоплазме атипических клеток вакуолей или хлопьевидных включений, содержащих эозинофильную взвесь.

Распространенность заболевания неизвестна. Небольшая серия случаев показала более ранний возраст начала (средний возраст 30–40 лет, диапазон 15–72 лет) и редкие двусторонние опухоли, которые могут проявлять агрессивное поведение и имеют большой риск развития метастатической болезни.

Тактика ведения

Ведущим методом диагностики является иммуногистохимическое исследование, определяющее потерю экспрессии гена SDH-B. В связи с тем, что поражение при SDH-дефицитном ПКР является полиорганным, после подтверждения диагноза требуется комплексный междисциплинарный контроль:

- МРТ брюшной полости каждые 2 года;
- анализа мочи и крови на метанефрины;
- анализ на хромогранин А;
- МРТ всего тела (от черепа до таза).

Учитывая возможность метастазирования даже при небольших опухолевых образованиях, ПКР у пациентов с герминальными мутациями гена SDH-B следует лечить аналогично опухолям при синдроме HLRCC. Вероятно, что препараты, подавляющие гликолиз и синтез жирных кислот, также могут использоваться при этих типах рака. В данный момент проводятся клинические испытания вандетаниба в сочетании с метформинном.

Конституциональные транслокации хромосомы 3

Наследственный опухолевый синдром, при котором имеется повышенный риск возникновения почечно-клеточного рака. Тип карциномы при этом — светлоклеточный, опухоли могут быть одиночными или множественными, уни- или билатеральными. Это редкая наследственная форма рака почки, достоверно зарегистрированная у 7 семей.

Синдром предрасположенности к опухоли BAP1 (BAP1 cancer predisposition syndrome)

Аутосомно-доминантный синдром, связанный с повышенным риском развития мезо-

телиомы легких, увеальной меланомы, кожной меланомы, ПКР и, возможно, других злокачественных новообразований.

Взаимосвязь герминальных мутаций гена BAP1 с возникновением злокачественных новообразований была впервые описана в 2011 году, когда исследования выявили повышенную частоту развития меланомы и мезотелиомы. Спустя 2 года было показано, что ПКР является одной из основных опухолей этого синдрома. Однако полный спектр опухолевых поражений, ассоциированных с данным состоянием, является предметом постоянного анализа.

Риск развития ПКР у носителей мутантного гена BAP1 оценивается в 10 %. Из-за небольшого числа зарегистрированных случаев фенотип BAP1-ассоциированного почечно-клеточного рака до сих пор полностью не выяснен. Преимущественно присутствует светлоклеточная карцинома, но есть как минимум 2 опубликованных случая несветлоклеточного рака. Существуют ли носители этой мутации с ранее установленным ПКР, пока неизвестно.

Тактика ведения

Рассматривается аналогично таковой при sporadicческом ПКР, хотя зарегистрированы случаи агрессивного течения, поэтому рекомендуются раннее оперативное вмешательство и тщательный скрининг как почечных, так и внепочечных проявлений:

- наблюдение офтальмологом и дерматоневрологом;
- КТ или МРТ органов грудной клетки/брюшной полости.

Семейный сПКР

Является результатом мультигенного наследования (вызывается комбинацией мутаций нескольких генов); каких-либо конкретных генетических аномалий выявлено не было. Гистологически это, как правило, светлоклеточные карциномы, но могут быть и другие варианты. Клиническая картина этих опухолей является типичной и неспецифической.

Тактика ведения

Для пациентов с семейным сПКР рекомендуется проводить генетическое тестирование на VHL, SDH-C, BAP1, TCS1 и TCS2. Если болезнь возникает в раннем возрасте, показано тестирование на SDH- и FH-мутации.

Синдром Коудена (синдром множественных гамартом, синдром PTEN)

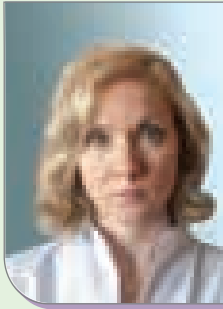
Редкая наследственная патология, связанная с мутациями гена-супрессора опухолевого роста PTEN, что приводит к увеличению пролиферации клеток и снижению интенсивности их гибели (апоптоза). Основными проявлениями данного синдрома служат множественные гамартомы и кисты желудочно-кишечного тракта, молочной железы и органов репродуктивной системы. Пожизненный риск развития ПКР у пациентов с этой патологией оценивается в 34 %, в большинстве случаев он регистрируется у пациентов в возрасте 40 лет. Заболевание имеет аллельные варианты: синдром Баннаяна–Рувалькабы–Райли и болезнь Лермитта–Дюкло. Ввиду идентичности генетического дефекта, общности клинической картины, высокой частоты онкологических поражений все 3 состояния часто объединяют термином «PTEN-ассоциированные синдромы гамартомных опухолей».

Тактика ведения

Диагностика частично основывается на изучении клинической картины пациента, но наиболее точный результат обеспечивает генетический анализ. Специфического лечения не существует, используется лишь симптоматическая терапия, в том числе и хирургические пособия для удаления новообразований. [УС](#)

Что меняют гены рака?

О том, что и когда нужно знать о «генах рака почки» клиницисту, — в экспертном мнении специально для УС.



Мария Игоревна Волкова

Д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.



Всеволод Борисович Матвеев

Член-корр. РАН, проф., д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.

Как это ни парадоксально, но для выявления заболеваний, носящих наследственный характер, чаще всего не требуется генетическое исследование. Как правило, изучение клинической картины и семейного анамнеза позволяет сделать заключение о наличии того или иного из описанных в статье синдромов.

Работая в федеральном онкологическом центре, нам сложно оценивать доступность полноценного генетического консультирования и тестирования в регионах. Тем не менее, если такая необходимость возникает, то обычно пациенты находят возможность провести соответствующее исследование и получить консультацию генетика. Но, как правило, верификация по генетическому исследованию не меняет тактику ведения пациентов.

Так, у нас накоплен значительный опыт лечения пациентов с синдромом VHL, болезнью Бурневилля–Прингла, папиллярным раком почки. У одних мы подтвердили наличие генетических изменений, у других клиническая картина была столь показательна, что исключалась необходимость верификации по генетическому тестированию. Но поскольку патогенетического лечения в описанных случаях нет, единственное, что можно сделать, — это, как верно отмечено в предлагаемом обзоре, провести хирургическое лечение с максимальным сохранением почечной паренхимы.

Означает ли это, что генетическое тестирование избыточно и неинформативно? Едва ли можно быть столь категоричным. Мы считаем, что необходимо рекомендовать генетическое консультирование и тестирование всем пациентам с семейной историей рака почки, а также молодым пациентам с множественными опухолями почек и ближайшим родственникам, детям отмеченных категорий людей. Для всех остальных может быть дана единственная рекомендация — полноценная и плановая диспансеризация, в том числе с применением визуализационных методов исследования. [УС](#)

4–5 ИЮНЯ 2020 г.

V ЮБИЛЕЙНЫЙ НЕВСКИЙ УРОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в V Юбилейном Невском урологическом форуме.

В программе форума будут представлены:

- Эндоурологическая секция
- Онкоурологическая секция
- Андрологическая секция
- Секция по МКБ
- Урогинекологическая секция
- Видеосессии
- Мастер-классы

Председатель Невского урологического форума заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор **Б. К. Комяков**



При регистрации на сайте до 6.04.2020 г., участие в Форуме бесплатно

[www.uroforum.ru](http://www.uroforum.ru)



Данная работа признана лучшей среди заявок на соискание гранта для поездки на ESMO

СОИСКАТЕЛЬ:  
Ахлестина Анна Валерьевна, врач-ординатор НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева по специальности «рентгенология».



# Скрытая агрессия

Даже очень агрессивные опухоли предстательной железы могут оставаться невидимыми, а клинически незначимые — визуализироваться. О функциональных особенностях и генах «скрытой агрессии» — в обзоре на основании новейших данных по исследованию генетических особенностей.

Визуализируемые на МРТ опухоли предстательной железы (РПЖ) 2 градации — согласно принятой в 2014 году классификации Международного общества уропатологов (ISUP), — соответствующей 7 (3+4) баллам по классификации Глисона, демонстрируют более агрессивное развитие опухолевого процесса и потенциально опаснее МР-негативного РПЖ той же стадии.

## 102 различия

Первичные опухоли, как клинически незначимые, так и представляющие опасность для пациента, остаются во многом чрезвычайно схожими. С одной стороны, система PI-RADS v.2 позволяет с высокой точностью прогнозировать наличие клинически значимого заболевания по характеру изменения интенсивности сигнала. В то же время видимость конкретной опухоли при МРТ и ее гистологическая оценка по системе Глисона или ISUP не обязательно коррелируют. Хотя имеющие более высокий балл по шкале Глисона новообразования чаще визуализируются, достоверно объяснить причины этого по-прежнему нельзя. Опухоль градации ISUP 2 может как отражаться на МР-томограмме, так и оставаться «невидимым». А случаи визуализации опухолевых образований 1 группы ISUP и МР-негативных карцином 5 группы ISUP еще сильнее запутывают и усложняют подход к оценке и прогнозу РПЖ. Логично предположить функциональный характер различий опухолей на ранней стадии, что ведет к изменению интенсивности МРТ-сигнала и может регулироваться определенным набором генетических инструментов. Итак, в чем состоят эти различия? Совместная работа американских и канадских исследователей позволила выявить их на молекулярном уровне.

Во-первых, было обнаружено, что в «видимых» опухолях по сравнению с не визуализируемым раком в 200 раз повышено содержание антигена ANKRD30A (NY-BR-1). Необходимо заметить, что в данном случае речь идет об опухоли-специфическом антигене, избирательно активирующем CD8+ Т-лимфоциты, который можно выделить примерно из 30 % опухолей предстательной железы.

Во-вторых, в визуализируемых опухолях в 4 раза было превышено содержание полипептида релаксина-1. Он считается малым гормоном и также способствует опухолевой прогрессии, так как увеличивает клеточную подвижность и активирует андрогеновые рецепторы.

Отдельно следует обратить внимание на активность в «видимых» опухолевых образованиях длинной некодирующей РНК, ассоциированной с прогрессированием РПЖ в предыдущих исследованиях и носящей название SCHLAP1. Примечательно, что в данной работе рекордное количество SCHLAP1 выделено именно из опухоли, имеющей максимальную, 5-ю «оценку» по шкале PI-RADS v.2, то есть перспективно наиболее опасной по данным МРТ. Ранее, в 2017 году, другой группой исследователей было установлено, что экспрессия гена, кодирующего последовательность SCHLAP1, происходит в 3 раза активнее в клетках опухоли с крибриформным строением и во внутрипротоковых карциномах.

Малые ядрышковые РНК (мякРНК, англ. snoRNA) тоже активнее синтезируются визуализируемыми опухолями. Они относятся сразу к нескольким типам. Неоднократно высказывалось мнение о том, что такие РНК не только являются продуктом опухолевого процесса; их синтез предшествует неопластической трансформации и играет значительную роль в развитии опухоли. Усиленная продукция мякРНК характерна не только для РПЖ. На сегодняшний день получены данные, свидетельствующие, что повышенное содержание этого вида нуклеиновых кислот в принципе характерно для раковых клеток и отличает их от здоровых.

Нельзя сказать, что мутация какого-либо одного гена делает новообразование видимым при МРТ. Как следует из результатов исследований, визуализации способствует целый ряд генетических изменений. В упомянутой работе было обнаружено, что «видимые» опухоли отличаются от «невидимых» по 102-м (!) транскриптам. При этом 61 % их были обнаружены именно в визуализируемых образованиях. Иными словами, МР-положительный РПЖ, меняющий интенсивность сигнала, дополнительно синтезирует более 60 видов РНК, что в перспективе индуцирует значительные изменения в процессах клеточной регуляции. Следует отметить, что чаще всего это так называемые «некодирующие» транскрипты, то есть те РНК, на основе которых никогда не синтезируются полноценные белковые молекулы. Как правило, такие транскрипты выполняют регуляторную функцию либо кодируют небольшие регуляторные пептиды.

Есть специфические маркеры и у «невидимых» опухолей. Так, гистоновая лизин-специфическая метилтрансфераза KMT2D и индуцируемый гипоксией фактор EGLN2 более характерны для новообразований, не визуализируемых при МР-томографии.

## Опухоль с «нимбом»

В связи с этими новыми данными необходимо упомянуть о недавно введенном в урологию понятии «Nimbosus». Этим словом (лат. «туманный», «облачный»; «скопление грозовых облаков») было описано явление, характерное для агрессивного РПЖ. Термин был впервые предложен в 2017 году объединенной группой исследователей из Швейцарии, Хорватии и Сингапура по аналогии с угрозой шторма на море. Мнемонически

в русском языке он более напоминает слово «нимб» и легко ассоциируется с распространением/рассеиванием опухоли на окружающие здоровые ткани. «Nimbosus» предполагает угрозу активного метастазирования рака, ускоренной летальности и повышенной опасности сопутствующих осложнений заболевания. В данное понятие входят 4 компонента:

1. генетическая нестабильность и обилие мутаций;
2. продукция уже упомянутой РНК SCHLAP1;
3. наличие неблагоприятных морфологических вариантов — крибриформной архитектуры опухоли/внутрипротоковой карциномы;
4. явления тканевой гипоксии.

Концепция «Nimbosus» выглядит логичным связующим звеном между генетическими предпосылками и рентгенологическими следствиями. Генетические мутации опухоли приводят к комплексу гистологических изменений, называемых «облачностью» опухоли, а те в свою очередь определяют агрессивное развитие заболевания и яркое отображение опухоли на томограммах. Эта теория подкрепляется тем, что визуализируемые опухоли активно синтезируют SCHLAP1, характерную для опухолевого «нимба».

При сравнении визуализируемых и МР-негативных опухолей по показателю генетической нестабильности было обнаружено, что генетический полиморфизм, типичный для опухолей с «нимбом», гораздо в большей степени характерен и для «видимых» опухолей. Исследователи подсчитали процент изменений генома опухолевой клетки по показателю вариации числа копий. Этот параметр был превышен именно в визуализируемых образованиях. Кроме того, в них чаще обнаруживалось наличие крибриформной архитектуры опухоли и внутрипротоковой карциномы. Биоптаты, содержавшие данные неблагоприятные морфологические варианты, представляли наибольший интерес, так как ранее уже были определены множественные связи между вариантом и биохимическим рецидивом, а также активным метастазированием рака, сопровождающимся ускоренной летальностью.

Единственный показатель, по которому не было найдено существенных различий между исследуемыми группами, — это параметры тканевой гипоксии. Возможно, внутри группы с ISUP 2 на стадии локализованной опухоли еще не возникают или не проявляются значительные рас-

хождения по степени гипоксии тканей. Тем не менее сами авторы допускают, что ввиду определения этого показателя на хирургически резецированной ткани результаты оценки выраженности гипоксии могут быть недостаточно точными.

Каждый из компонентов опухолевого «шторма» может встречаться отдельно от остальных и сам по себе не гарантирует визуализацию на МР-томограммах. Однако показано, что при сочетании 2 и более признаков «нимба» вероятность «видимости» новообразования возрастает в 10 раз.

## Перспективы радиогеномики

Описанные данные позволяют приблизиться к пониманию того, от чего зависит МР-визуализация рака простаты. В перспективе это должно способствовать лучшей идентификации клинически значимых опухолей, снижению количества случаев гипер- и гиподиагностики РПЖ. Диссонанс между двумя системами оценки агрессивности риска — ISUP и PI-RADS v.2 разрешается с помощью методов радиогеномики, сравнительно новой дисциплины, устанавливающей закономерности между генотипом пациента и фенотипом визуализации. Процессы, управляемые генами и происходящие на молекулярном и субмолекулярном уровне, однозначно должны вести к макроскопическим изменениям, и мпМРТ с динамическим контрастным усилением впервые предоставляет возможности для их анализа. Генетическая нестабильность опухоли и прежде считалась неблагоприятным прогностическим признаком. Ранее были установлены подтипы РПЖ, 5-летняя выживаемость больных при которых различалась в зависимости от генетического паспорта опухоли. Однако попытки установить корреляцию генетических особенностей карциномы железы с изображениями, получаемыми при лучевой диагностике, появились лишь сейчас.

На сегодняшний день исследований, посвященных радиогеномике рака предстательной железы, не так много; в них используются малочисленные когорты, что угрожает достоверности получаемых результатов. Однако все проанализированные работы свидетельствуют о высокой генетической нестабильности опухолевых клеток с преобладанием мутационных изменений в визуализируемых опухолях. Так, согласно данным другого недавнего исследования по радиогеномике мультифокального РПЖ, для этой формы характерны мутации в генах APC, AR, ARID1B, ATM, ATRX, BRCA2, FAT1, MAP3K1, NF1, SPEN, SPOP и TP53. При этом в визуализируемых и МР-негативных опухолях с градацией ISUP 2 соотношение мутаций различается: 43 % из них можно обнаружить в «невидимых» опухолях и 57 % — в новообразованиях, изменяющих интенсивность сигнала.

Вероятно, в ближайшем будущем встанет вопрос о разработке новой прогностической системы стратификации риска, объединяющей гистологическую оценку опухоли с данными, полученными при МРТ. Возможно, когда-нибудь диагностика достигнет такого уровня, при котором можно будет с уверенностью судить о степени опасности заболевания, вовсе не прибегая к инвазивным процедурам. [УС](#)

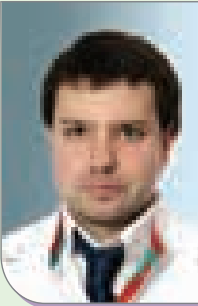
## Ключевые тезисы

1. Визуализация РПЖ при мультипараметрической МР-томографии зависит от функциональной активности опухоли, регулируемой генетическими факторами.
2. Активность опухоли на ранней стадии предопределяет дальнейшее развитие опухолевого процесса и, соответственно, прогноз заболевания.
3. Есть основания предполагать, что визуализируемые опухоли более агрессивны, чем МР-негативные опухоли той же прогностической группы по данным биопсии.
4. Для визуализируемых опухолей характерно наличие «нимба» (лат. «Nimbosus») — комплекса генетических и патологических изменений, ассоциированного с активным прогрессированием опухоли и предопределяющего неблагоприятный прогноз болезни.
5. Вероятно, стоит ожидать появления новых систем стратификации риска РПЖ, объединяющих данные МРТ и гистологический анализ биоптата.



# На грани журналистики и науки

Все работы, полученные в рамках конкурса заявок на грант для посещения ESMO 2019, рассматривали несколько наших уважаемых экспертов. Мы приводим отзывы о статье «Скрытая агрессия», представленные ими независимо друг от друга.



**Филипп Андреевич Коссов**  
К.м.н., врач-рентгенолог, член Европейского общества урогенитальной радиологии, Российского общества рентгенологов.

Концепция работы и сделанные в ней заключения являются научно обоснованными и имеют под собой существующие основания. Однако обращают на себя внимание некоторые положения, которые имеют дискуссионный характер. В научной литературе не так часто встречается термин «МР-негативные опухоли», общепринятым является понятие «клинически незначимый рак». Впрочем, это замечание носит исключительно терминологический характер, поскольку суть определения вполне корректна.

Крайне спорным является утверждение о наличии МР-негативных опухолевых образований 5 прогностической группы по ISUP. Хотелось бы увидеть источники данного положения. Дело в том, что на сегодняшний момент доказана взаимосвязь между величиной измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и степенью

агрессивности опухоли предстательной железы (имеется линейная зависимость между ИКД и баллом по шкале Глисона). Указанный коэффициент является одной из наиболее важных составных частей мультипараметрической МРТ (мпМРТ), особенно в диагностике рака периферической зоны, и при методически верно проведенном мпМРТ-исследовании позволяет с довольно высокой точностью обнаруживать клинически значимые опухоли. Это положение наиболее актуально в случае выявления рака высокого риска, поскольку степень выраженности изменений ИКД становится еще более очевидной. Бесспорно, существуют различные клинические ситуации, усугубляющие факторы и т.д.; мпМРТ не обладает 100%-ной эффективностью и не является панацеей, однако пропуски рака высокого риска остаются скорее частными случаями, чем системной проблемой.

Проблема низкой специфичности мпМРТ в обнаружении опухолей низких категорий по ISUP действительно существует. Однако следует отметить, что система PI-RADS v.2 создавалась как с целью увеличения показателей выявляемости клинически значимых форм рака предстательной железы (РПЖ), так и для снижения выявляемости опухолевых поражений низкого риска. По мнению одного из наиболее авторитетных в мире специалистов по урогенитальной радиологии, голландского ученого проф. J.O. Barentsz (как раз и являющегося одним из глав-

ных авторов PI-RADS), клинически незначимые формы рака не должны выявляться с помощью МРТ, поскольку это ведет к неоправданно частому применению агрессивных методик терапии, которые в свою очередь могут индуцировать развитие осложнений (недержание мочи и т.д.) без роста показателей онкологической выживаемости. Д-р Barentsz полагает, что больные с подобными формами заболевания должны находиться под активным наблюдением, призванным максимально отсрочить использование методик радикального лечения с целью улучшения качества жизни этой группы пациентов.

В то же время приведенные в рассматриваемой работе положения полностью справедливы для мультифокального рака низкого или промежуточного риска, так как в данном случае технология мпМРТ при сохранении достаточно высокой чувствительности действительно обладает ограниченной специфичностью. Сложность диагностики заключается в том, что выявленные в ходе проведения МРТ изменения не позволяют однозначно трактовать их как РПЖ, ввиду того что подобная картина характерна также для воспалительного процесса в предстательной железе. И зачастую от дифференцировать последний от рака низкого риска, даже с применением ИКД, не представляется возможным, поскольку в таких ситуациях ИКД имеет промежуточное значение и может быть интерпретирован как в одну, так и в другую сторону. В связи с этим привлечение методик

радиогеномики может помочь более детально и уверенно разграничить эти патологические состояния.

Описанные принципы и взаимосвязи данных, получаемых при визуализации и генетическом анализе, также вполне обоснованы. Логично предположить, что чем ниже степень организации опухоли, тем более выражена патологическая экспрессия генов и тем большее количество генетических мутаций присутствует в опухолевой ткани. Безусловно, понимание генетической структуры злокачественного образования, его агрессивности уже при планировании лечения пациента может способствовать существенному улучшению прогноза и исхода болезни, повлиять на эффективность терапии.

Заключительные выводы структурированы, четко сформулированы, выглядят логически обоснованными.

Следует отметить, что сам текст написан несколько «витиеватым» языком, с большим количеством вводных слов, сложных оборотов, что несколько затрудняет восприятие, заставляет перечитывать предложения или абзацы для раскрытия сути написанного. Однако данное замечание является субъективным.

В целом работа перспективна, представляет несомненный научный интерес, выбранное направление актуально, выводы соответствуют изложенному материалу.



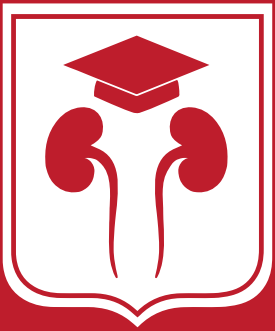
**Борис Екимович Алексеев**  
Д.м.н., проф., зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

В работе представлена актуальная и важная проблема диагностики рака предстательной железы, дан общий обзор возможностей технологии мпМРТ и методов генетического анализа, а также приведены концепции совместного использования данных методик, призванных улучшить диагностику. Тем не менее остается ощущение, что данный текст является не журналистским материалом, а неплохим переводом многочисленных литературных источников.



**Александр Викторович Говоров**  
Д.м.н., профессора кафедры урологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума Европейского общества онкоурологов (ESOU).

Статья интересная, представляет и раскрывает пока еще малоизвестные научные данные, которые уже в ближайшем будущем могут влиться в клиническую практику. Вместе с тем, учитывая современность этой информации, возникает вопрос о том, почему проблема рассматривается не в свете PI-RADS v2.1, которой уже посвящено достаточное количество полных работ. [УС](#)



**МОСКОВСКАЯ  
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА**

21–22 ноября 2019  
Москва

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ**  
**AZIMUT Отель Олимпик Москва★★★★★**  
Адрес: Олимпийский проспект, 18/1

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ**  
**Ассоциация врачей-урологов**  
**«Московская Урологическая Школа»**  
Тел.: +7 (495) 646-01-55. E-mail: uroschool@ctogroup.ru

**НАУЧНАЯ ПРОГРАММА**  
**Департамент здравоохранения города Москвы,**  
**приемная проф. Пушкаря**  
Тел.: +7 (499) 760-70-08

# Андрогенная кардиодепривация

Россия присоединяется к PRONOUNCE — исследованию, призванному оценить эффективность и безопасность андрогенной депривационной терапии у пациентов с кардиологически осложненным анамнезом. О том, как не превратить андрогенную депривацию в кардиологическую, УС рассказал эксперт, ставший инициатором участия россиян в клиническом исследовании.



**Борис Яковлевич Алексеев**  
Д.м.н., проф., зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

К настоящему времени 10 клиник из разных регионов РФ стали центрами набора пациентов для участия в исследовании PRONOUNCE (A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease).

В протокол могут быть включены пациенты, требующие назначения андрогенной депривационной терапии (АДТ) и имеющие предшествующую историю кардиологических заболеваний. Как отмечается на ресурсе <https://clinicaltrials.gov>, критериями исключения станут острое кардиологическое состояние за предшествующий включению в исследование 30-дневный период и проведение гормональной терапии по поводу рака предстательной железы (РПЖ) в случае, если она не была завершена по меньшей мере за 12 месяцев до начала исследования.

Первичной конечной точкой определено появление комплексного неблагоприятного сердечно-сосудистого осложнения (НССО; Composite Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), охарактеризованного как нелетальный инфаркт миокарда или нелетальный инсульт. Кроме того, запланирован учет по другим нежелательным кардиоваскулярным событиям.

Критерии набора и протокол наблюдения за пациентами довольно сложны и требуют участия не только онкоурологов, но и кардиологов. Поэтому в центрах, ведущих набор пациентов, будут объединены междисциплинарные усилия.

**Связь с ССЗ**

«Важно осознавать взаимосвязь андроген-депривационной терапии и сердечно-сосудистых осложнений, так как многие из факторов риска самого рака простаты (возраст, курение, характер питания и ожирение) являются таковыми и в отношении сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем оценивать вклад противоопухолевой гормональной терапии в их развитие и установить ее прямое влияние на сердце довольно сложно», — отмечают С. Meloni и М.Т. Roe в статье, опубликованной в нынешнем году и посвященной вопросам кардиальных осложнений у пациентов с РПЖ [1].

Необходимость проведения PRONOUNCE стала очевидной в 2013 году — после объявления на конгрессе EAU данных ретроспективного анализа, продемонстрировавшего меньшую кардиотоксичность единственного антагониста ЛГРГ, предназначенного для АДТ при метастатическом РПЖ [2]. Анализ был проведен по совокупности данных 6 проспективных сравнительных исследований, в которых более 2300 мужчин получали лечение антагонистом ЛГРГ (дегареликс,  $n=1491$ ) или его агонистом (гозерелин,  $n=458$ ; леупролид,  $n=379$ ). Обе группы были сходными по начальным характери-

кам, наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанным с ними параметрам (прием статинов, повышенное артериальное давление, сахарный диабет, уровень холестерина выше 6,2 ммоль/л и т.д.). Тогда было замечено, что на протяжении первого года терапии риск НССО или смерти у получавших дегареликс достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавшими агонист ЛГРГ ( $p=0,0066$ ).

Прежде, в 2010 году, Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) обязало производителей агонистов ЛГРГ внести предупреждение об увеличении риска сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений при проведении АДТ [3].

«Мы хотим поставить наконец точку в вопросе о том, действительно ли агонисты ЛГРГ увеличивают у пациентов с РПЖ риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, и если таковые имеются, то будет ли их частота снижена при применении препарата-антагониста», — отметила в интервью каналу OnLive д-р Pei-Chun McGregor, кардиоонколог и директор отделения амбулаторной кардиологии VA Boston Healthcare System, одна из ключевых фигур в PRONOUNCE.

инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти среди 36 % мужчин, получавших агонисты ЛГРГ [5]. Последующие работы и анализы были менее масштабны, но в них также подтвердилась наметившаяся тенденция — правда, только в группе пациентов с осложненным кардиологическим анамнезом [6, 7].

На протяжении как минимум последних 10 лет наблюдается увеличение распространенности ССЗ уже в первые 6 месяцев использования агонистов ЛГРГ [8]. С 2009 года отмечается, что одной из основных причин смертности больных с распространенным РПЖ являются кардиологические осложнения [9]. Ранее предполагалось, что подобная тенденция связана с метаболическим синдромом, увеличением индекса массы тела и объема жировой ткани. Однако эти изменения оказались не столь стремительными, как появление ССЗ.

«Риск выходит за рамки вопроса применения агонистов ЛГРГ, абиратерон и энзалутамид тоже влияют на сердечно-сосудистую систему. Они значительно повышают частоту гипертонии после начала лечения, а абиратерон повышает риск кардиальной токсичности», — подчеркнули W.C. Meijers и E. Jahangir в публикации от имени American College of Cardiology [10].

терапии, признавая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений при прохождении АДТ [11].

В случае известных неблагоприятных воздействий важна оптимизация факторов риска. В 2016 году Santos M. и соавт. предложили использовать для помощи пациенту метод ABCDE: A — Awareness of aspirin, B — Blood Pressure, C — Cholesterol and Cigarettes, D — Diet and Diabetes, E — Exercise. Согласно предложенной системе, уже в первое посещение необходимо оговорить риски андрогенной депривационной терапии и возможности их модулирования. Пациент должен быть осведомлен о роли ацетилсалициловой кислоты в предупреждении кардиальных осложнений, необходимости контролировать артериальное давление и уровень холестерина, а также получить рекомендации прекратить курение и соблюдать правила здорового образа жизни. При этом контроль сахарного диабета и регулярные физические упражнения американские и европейские специалисты приравнивают по значимости к регулярному мониторингу интервала QTc на электрокардиограмме.

Необходимо посещать кардиолога/онкокардиолога каждые полгода, отмечают W.C. Meijers и E. Jahangir; тем же из мужчин, кто

**ЦЕНТРЫ, ПРИНИМАЮЩИЕ УЧАСТИЕ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ PRONOUNCE**

(справочная информация взята из открытых источников)



В исследовании PRONOUNCE, в котором принимают участие и российские научно-исследовательские центры, предполагается сравнить риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с раком предстательной железы и сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих дегареликс или леупролид.

**МНИОИ им. П.А. Герцена**  
(125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3; тел. +7 (495) 150-11-22)

**ГКБ им. С.П. Боткина**  
(125284, Москва, 2-й Боткинский пр.-д. д.5; тел. +7 (499) 490-03-03)

**ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова»**  
(194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебелёва, 4/2; тел. +7 (812) 339-39-39)

**Приволжский окружной медицинский центр**  
(603001, Нижний Новгород, Нижегородская набережная, д. 2; тел. +7 (831) 242-88-18)

**Свердловская областная клиническая больница**  
(620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; тел. +7 (343) 351-15-15)

**МГАСУ им. А.И. Евдокимова**  
(127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, с.1; тел. +7 (495) 609-67-00)

**НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина**  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23; тел. +7 (499) 324-24-24)

**Башкирский государственный медицинский университет**  
(450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел. +7 (347) 272-41-73)

**Клинический онкологический диспансер**  
(644013, г. Омск, ул. Завертьева, д. 9, к.1; тел. +7 (381) 260-16-95)

**Новосибирский областной клинический онкологический диспансер**  
(630000, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Плеханова, д.2; тел. +7 (383) 301-39-33)

Справедливости ради надо заметить, что проблема кардиотоксичности препаратов андрогенной депривации входила в научную повестку с момента появления самой концепции гормонального манипулирования онкологическим процессом в предстательной железе. Так, эстрогены были исключены из практики именно по этой причине: они снижали опухолево-специфичную смертность, но негативно влияли на общую продолжительность жизни за счет риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. А в 2006 году Keating N.L. с соавт. описали увеличение распространенности сахарного диабета, ишемической болезни сердца,

**Оптимизация риска**

Андрогенная депривация имеет следствием изменения метаболических процессов, включая повышение в крови уровней инсулина и холестерина, дисбаланс в химическом составе тела с увеличением количества жира и уменьшением мышечной массы, что может привести к развитию ССЗ. В связи с этим American Heart Association, American Cancer Society и American Urologic Association с 2010 года рекомендуют модификацию факторов риска с помощью гиполипидемической, антигипертензивной, глюкозоснижающей и антиагрегантной

принимает абиратерона ацетат или энзалутамид, обязательно следует рекомендовать еще более тщательно контролировать артериальное давление и наблюдаться кардиологом.

Европейскими и американскими онкологами уже разрабатываются методики физических упражнений для таких больных. Как подчеркнул в статье Freedland S.J. и соавт., опубликованной в текущем году, даже кратковременная регулярная ходьба (свыше 30 минут ежедневно) в сочетании с низкоуглеводной диетой может противодействовать метаболическим нарушениям, наблюдаемым при АДТ [11]. Отмеченные



## ЭФФЕКТЫ ТЕСТОСТЕРОНА НА ОРГАНИЗМ МУЖЧИНЫ



немедикаментозные воздействия снижают инсулинорезистентность, способствуют нормализации углеводного обмена и уменьшению избыточной массы тела. И даже учитывая отсутствие прямого влияния этих мероприятий на величину простат-специфического антигена (ПСА), все равно их стоит считать необходимым компонентом комплекса мер по увеличе-

нию продолжительности жизни и сохранению ее высокого качества.

### Без диалога

Есть ли диалог между пациентом и врачом? К сожалению, часто ответ на этот вопрос отрицательный — и не только в России. В статье, опубликованной в World Journal of Urology

от этого года, A. Merseburger и соавт. отмечают, что ни кардиологически здоровые пациенты, ни даже те, кто имеет в анамнезе неблагоприятные сердечно-сосудистые события или заболевания, в большинстве случаев не осведомлены о кардиологических рисках, связанных с противоопухолевым лечением [12]. Из более чем 400 пациентов 83 % имели повышенный риск кардиальных осложнений и лишь 8 % были предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии гормональной терапии на сердечно-сосудистые события.

Показательно, что при наличии кардиологических рисков долгое время не было существенных изменений в лечебных подходах. При появлении же соответствующего запроса

четверть пациентов оценили проблемы с сердцем как наиболее важные факторы риска. Среди тех, кто последовал рекомендациям по модификации образа жизни, 45 % сообщили об улучшении общего самочувствия. Соблюдение диеты стало самой популярной мерой.

Оценить объективную ситуацию в России в силу ряда причин сложно. Однако, имея как медикаментозные, так и немедикаментозные инструменты влияния на смертность от ССЗ среди пациентов с РПЖ, необходимо принять меры, которые позволили бы полноценно использовать этот обширный инструментарий. [УС](#)

Список литературы находится в редакции

## Сохраняя сердце

Меньшая кардиотоксичность дегареликса по сравнению с агонистами ЛГРГ подтверждена в первом проспективном исследовании.

D. Margel и соавт. подтвердили данные о меньшей кардиотоксичности дегареликса в сравнении с агонистами ЛГРГ. Летом 2019 г. они опубликовали результаты первого рандомизированного исследования: в течение года пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями получали агонисты ЛГРГ (41 человек) или дегареликс (39 человек). Среди 20 получавших агонист ЛГРГ были отмечены тяжелые кардиальные и цереброваскулярные события, в том числе 2 смерти. У исследуемых в группе дегареликса такие осложнения наблюдались в 3 % случаев.

Выводы P.C. Albertsen и соавт, сделанные по результатам рандомизированного анализа: вероятнее всего, у пациентов с метастатическим раком предстательной железы и отягощенным кардиологическим анамнезом выбор метода андрогенной депривационной терапии может по-разному влиять на продолжительность жизни.

Статья Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease опубликована в The Journal of Urology

## ФИРМАГОН® – ОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

Снижение риска ССО на **56%\***

- ✓ Снижение риска ССО на 56% в сравнении с агонистами ГнРГ
- ✓ Данные проспективного наблюдения: снижение риска ССО в течение года

### ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ФИРМАГОН®

**Международное непатентованное название:** дегареликс (degarelix). **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. **Состав:** Леофилизат 80 мг или 120 мг действующего вещества: дегареликс (в виде ацетата) – 80 мг или 120 мг. **Показания к применению:** Распространенный гормоно-зависимый рак предстательной железы у взрослых мужчин. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к дегареликсу или манниту. Пациенты женского пола, дети и подростки (в связи с отсутствием показаний к применению у данной популяции). **С осторожностью:** при почечной и печеночной недостаточности, у пациентов с удлиненным интервалом Q-T или при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T, при полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», сахарном диабете. **Способ применения и дозы:** Подкожно. НЕ ВВОДИТЬ ВНУТРИВЕННО! Эффективность и безопасность внутримышечного введения Фирмагона не изучались. Начальная доза составляет 240 мг, которая вводится в виде двух инъекций по 120 мг. Поддерживающая доза 80 мг назначается через один месяц после введения начальной дозы. Инъекции проводятся ежемесячно. Начальная доза составляет 240 мг, которая вводится однократно подкожно в виде 2-х инъекций по 120 мг. Поддерживающая доза 80 мг вводится подкожно через 1 месяц после введения начальной дозы. Инъекции поддерживающей дозы проводятся ежемесячно. **Побочное действие:** Со стороны органов кровотока: часто - анемия; в единичных случаях фебрильная нейтропения. Со стороны системы пищеварения: часто - диарея, тошнота, повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто - запор, рвота, снижение аппетита, боль в животе, дискомфорт в брюшной полости, сухость во рту, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - «приливов»; нечасто - аритмии (включая фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, атриовентрикулярная блокада I степени, увеличение интервала Q-T, повышение артериального давления, вазовальный обморок, варикозное расширение вен; в единичных случаях - инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность. **Форма выпуска:** Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 80 мг, 120 мг. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25°C. Условия отпуска: По рецепту. **Срок годности:** Леофилизат: 3 года. Растворитель: 3 года. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Ферринг Фармасьютикалс А/С, Кай Фискерс Пладс 11, Копенгаген С, 2300, Дания. **Производитель:** Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

\*ССО - сердечно-сосудистые осложнения

Для больных РПЖ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в анамнезе



Реклама

# Выбор без упущений

Альфа-терапия — не паллиативное лечение и не последняя возможность помочь больному. О новых данных и экспертных мнениях в противовес ограничениям ESMO и EMA, а также о доступности этого вида терапии в России — в актуальном обзоре специально для УС.



**Борис Яковлевич Алексеев**  
Д.м.н., проф., зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.



**Бертран Томбаль/ Bertrand Tombal**  
Руководитель Университетской клиники Сен-Люк (Брюссель, Бельгия), профессор урологии Лёвенского католического университета (Лёвен, Бельгия).

Ровно год назад ESMO ограничило применение хлорида Ra-223 — единственного альфа-эмиттера, предназначенного для пациентов с костными метастазами. По мнению членов организации, препарат может быть использован только после проведения 2 предшествующих линий терапии или же в случае отсутствия возможности получать иное лечение. Кроме того, в материалах ESMO были отмечены ограничения на применение хлорида Ra-223 в комбинации с любыми препаратами системной терапии, кроме аналогов ЛГРГ, и отсутствие рекомендаций применять радиофармпрепарат (РФП) у пациентов без костных болей и при наличии немногочисленных метастазов остеобластического типа.

### «Мощь нуля»

Подобные рекомендательные новшества были связаны с результатами исследования ERA-223, досрочно завершено в ноябре 2017 года из-за более высокой частоты переломов в группе получавших абиратерона ацетат в сочетании с хлоридом Ra-223 и, соответственно, опасений возможного снижения показателя общей выживаемости.

Аналогичное решение EMA вызвало критику медицинского научного сообщества: перемещение препарата на 3 линию терапии и запрет на большинство комбинаций с его включением ограничивает возможности и сужает окно терапевтических опций. И хотя основной мотив внесенных изменений — это максимальное соблюдение интересов пациентов, все же многие эксперты согласились с тем, что подобные меры принесут больше вреда, чем пользы.

Более детальный анализ результатов ERA-223, представленный практически сразу же после принятия ограничительных мер, показал, что общий рост числа повреждений костной системы происходит вовсе не за счет патологических переломов. Вероятнее всего, что увеличение случаев переломов во многом является следствием снижения плотности костной ткани под действием преднизолона. «Более детализированные результаты показывают необходимость использования остеомодифицирующих агентов у пациентов с костными метастазами и не исключают возможность применения хлорида Ra-223 вместе с другими препа-

ратами, в том числе с ингибиторами андрогенового сигнального пути», — отметил проф. В. Tombal, рассматривая подгрупповые данные протоколов ERA-223.

Подтверждением этой точки зрения стало исследование PEACE III, представленное в текущем году на конгрессе ASCO. В нем пациенты принимали энзалутамид в комбинации с хлоридом Ra-223 либо в монорежиме, при этом как в сочетании с остеомодифицирующими агентами (ОМА), так и без них. При обязательном применении ОМА (золедроновой кислоты или деносумаба) риск переломов стремится к нулю. «Результаты ERA-223 и ограничения EMA вызвали колоссальное давление на возможность одновременного применения энзалутамида с хлоридом Ra-223, и у нас не было аргументов, чтобы противостоять этой позиции административных органов. Я называю эти данные *мощью нуля*, — заявил д-р Tombal, подводя итоги по протоколам PEACE III. — И, честно говоря, в полученной взаимосвязи нет чего-то удивительного или нового: остеомодифицирующие агенты входят во все профессиональные рекомендации и являются обязательным условием предупреждения костных осложнений, связанных с раком предстательной железы».

### Резерв для боли

Хлорид Ra-223 хорошо сочетается с ОМА и должен быть использован вместе с ними. Как отмечено в исследованиях PEACE III и подгрупповом анализе ERA-223, вероятность переломов снижается при назначении золедроновой кислоты и деносумаба, причем последний имеет большую эффективность. Оба препарата уменьшают число переломов и компрессий спинного мозга, хотя доказательств быстрого обезболивающего эффекта при использовании этих ОМА нет.

Оптимальная последовательность назначения указанных лекарственных средств пока остается невыясненной, однако они совершенно точно могут использоваться для профилактики переломов у пациентов, получающих альфа-терапию. Эмпирически отмечается, что начинать прием остеопротекторов следует за месяц до введения первой дозы хлорида Ra-223.

«В большинстве рекомендаций хлорид Ra-223 зарезервирован для больных с симптомными метастазами в кости», — подчеркивает проф. Б.Я. Алексеев. Однако сейчас специали-

сты предлагают расширить круг лиц, которым рекомендован данный РФП, в том числе за счет тех, кто субъективно испытывает болевой синдром, не получая при этом регулярной обезболивающей терапии. Более того, если человек вынужден ограничивать свою нормальную активность для того, чтобы избежать боли, он также должен быть признан пациентом с активной симптоматикой и иметь возможность начать альфа-терапию. На прошедших в текущем году конгрессах были также озвучены предложения расширить критерии понятия «симптомный пациент» и считать таковыми субъективно не страдающих от болевого синдрома, но демонстрирующих убедительный прогресс заболевания при инструментальных методах исследования.

Эксперты отмечают, что наличие «симптомных» костных очагов — довольно спорный критерий для начала альфа-терапии. Проявление самих симптомов довольно вариативно. Помимо этого, и в регистрационном исследовании хлорид Ra-223 значимо увеличивал общую выживаемость как при минимальных симптомах, так и при интенсивной боли. В исследовании раннего доступа пациенты без признаков костных метастазов и больные с низкой интенсивностью боли демонстрировали достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению с имевшими выраженные болевые ощущения в костях. «Чтобы начать альфа-терапию, не надо ждать боли», — подытоживает проф. В. Tombal.

### Оптимальная последовательность

Хлорид Ra-223 рекомендован пациентам с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастатических поражений. В случае значительной распространенности заболевания, тотального поражения скелета и крупных метастазов эффективность препарата снижается. Это объясняется очень коротким пробегом альфа-частиц, что, с другой стороны, обеспечивает его безопасность для пациента и препятствует повреждению костного мозга.

Профессор Kurt Miller из клиники Шарите (Берлин) в беседе с УС поддержал тенденцию более раннего начала альфа-терапии. «Чем ранее мы начинаем лечение, тем меньше метастатическая нагрузка, выше вероятность успеха и возможность ожидать более впечатляющих результатов», — отметил он. Несмотря на от-

сутствие данных об оптимальной очередности назначения препаратов и наличие различных вариантов, эксперты приводят ряд аргументов в пользу раннего использования альфа-терапии. Основной из них — это утрата возможности применить препарат на более поздней стадии. «Откладывая назначение хлорида Ra-223, можно ожидать появления висцеральных метастазов, что станет противопоказанием для его применения», — отмечает проф. Б.Я. Алексеев. — То есть необходимо использовать возможность так называемого терапевтического окна — времени до появления висцеральных метастазов, что является естественным исходом прогрессирования заболевания».

Не следует забывать, что главная цель назначения хлорида Ra-223 — увеличение выживаемости, а не уменьшение симптомов костных метастазов. Так, д-р Phillip J. Koo в 2016 году в интервью изданию Targeted Oncology отметил, что среди онкологов широко распространено ошибочное мнение о применении радионуклидов, включая хлорид Ra-223, как об исключительно паллиативной терапии. «Онкологи должны признавать тот факт, что данный препарат — не просто вариант паллиативного лечения; он увеличивает общую выживаемость», — подчеркнул эксперт, говоря о хлориде Ra-223. Влияние на общую выживаемость — ключевая, отличающая его от других РФП особенность. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы ALSYMPCA медиана общей выживаемости больных составила 14,9 и 11,3 месяцев в группах хлорида Ra-223 и плацебо соответственно. Преимущество наблюдалось вне зависимости от предшествующего применения доцетаксела: у исследуемых, прежде получавших его, медиана общей выживаемости была увеличена на 3,1 месяца, а в группе хемонаивных пациентов — на 4,6 месяцев.

До сих пор в массовом сознании применение остеотропных РФП на основе самария (Sm-153) или стронция (Sr-89) связывается с миелосупрессией, к этой группе причисляют и хлорид Ra-223. «Я полагаю, что это самая большая проблема, связанная с хлоридом Ra-223, — его причисляют к группе препаратов, к которой он на самом деле не относится», — сказал д-р Phillip J. Koo, обращая внимание на то, что миелотоксичность хлорида Ra-223 многократно ниже по сравнению с любым из РФП, имеющихся в арсенале онкологов и применяющихся ныне для лечения больных с множественными метастазами в кости.

Проф. В. Tombal замечает, что неверным будет восприятие хлорида Ra-223 как варианта последнего лечения. При применении хлорида Ra-223 обычно удается добиться стабилизации патологического процесса в костной системе независимо от уровня ПСА. Описаны случаи выраженного противоопухолевого эффекта даже в ситуации распространенного поражения скелета и костного мозга. Так, зафиксирован случай лечения пациента с анемией и тромбоцитопенией, вызванными прогрессированием рака предстательной железы с многочисленными костными метастазами. Терапия хлоридом Ra-223 привела к выраженному противоопухолевому эффекту, в том числе и в костном мозге, в результате чего произошло не снижение количества тромбоцитов и уровня гемоглобина, а, наоборот, восстановление пока-

### Ключевые тезисы

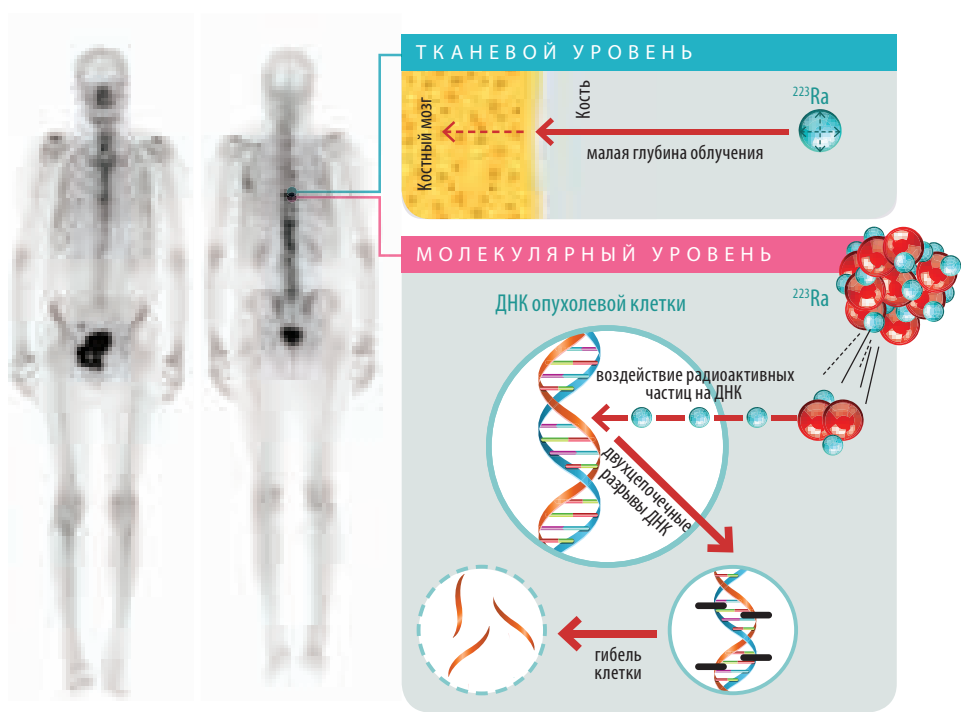
На сегодняшний день мировое научное сообщество актуализирует следующие клинически значимые моменты:

1. Есть основания для применения хлорида Ra-223 на более ранних этапах лечения, что может дать пациенту дополнительные преимущества в борьбе с болезнью до появления висцеральных метастазов.
2. Необходимо расширить список лиц, которым рекомендован хлорид Ra-223, поскольку выраженная симптоматика — это не только постоянные боли, требующие приема анальгетиков, но и радиологическая прогрессия с ограничением возможностей пациента.
3. Более раннее начало альфа-терапии в сочетании с другими препаратами и ОМА не оказывает существенного влияния на выраженность побочных эффектов, улучшая при этом прогноз заболевания.
4. Для предотвращения нежелательных скелетных проявлений необходимо рациональное применение бисфосфонатов или деносумаба.



зателей крови. Интересно, что данное клиническое наблюдение зафиксировано у пациента, получившего лечение хлоридом Ra-223 в первой линии терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Уже после 2 введений РФП наблюдался выраженный эффект в виде снижения уровня ПСА и активности щелочной фосфатазы (маркера костных метастазов), восстановления показателей крови. В дальнейшем при проведении контрольной сцинтиграфии скелета была выявлена регрессия большинства патологических очагов в костях. Этот эффект был стойким и подарил пациенту несколько лет активной жизни без признаков прогрессирования болезни. Описанный случай является скорее уникальным, чем обычным, но очевидно, что вероятность развития подобных исходов тем выше, чем раньше происходит назначение хлорида Ra-223, поскольку со временем опухоль приобретает все более злокачественный характер; появляются внекостные очаги, метастазы в лимфоузлы, местные рецидивы, что в значительной степени снижает эффективность лечения остеотропными препаратами. Следует отметить, что ранее использование РФП не влияет на дальнейшие возможности ХТ — это показано в исследовании ALSYMPCA. Напротив, последняя, проведенная до альфа-терапии, увеличивает риск развития тромбоцитопении II–IV степени тяжести и может снижать шансы благополучного завершения полного терапевтического курса.

«Начало применения абиратерона и энзалутамида сдвигается на все более ранние стадии, — отметил в беседе с УС проф. В. Tombal. — Выглядит оптимальным последующее назначение химиотерапии, однако если пациент не подходит для ее проведения и имеет лишь костные метастазы, то должен быть использован хлорид Ra-223. Учитывая, что в основном больные относятся к старшей возрастной группе, кандидатов для прохождения альфа-терапии будет становиться только больше».



Остеосцинтиграфия выявляет метастазы в костях у пациентов с метастазирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Рис. 1. Схема действия радия-223 на метастазы в костях

Помимо этого, хлорид Ra-223 может рассматриваться как альтернатива одному из ингибиторов андрогенового сигнального пути (абиратерону или энзалутамиду) — существенное различие механизмов действия позволяет предположить отсутствие перекрестной резистентности.

Закключение

Появление хлорида Ra-223 онкологи называют *ренессансом системной радиотерапии*: альфа-частицы имеют высокую линейную передачу энергии (5–8 МэВ) и низкую проникающую способность (дистанция пробега в ткани <100 мкм), оказывают выраженное

цитотоксическое действие, связанное с индуцированием двухцепочечных разрывов ДНК, и при этом не вызывают значимой гематологической токсичности. Это первый метод таргетного лечения метастазов в кости, увеличивший общую выживаемость и не влияющий на риск гематологических осложнений при дальнейшем проведении ХТ.

И хотя в Европе были введены ограничения, на лечебную практику они не повлияли. По словам проф. В. Tombal, влияние нововведений ЕМА и ESMO на клиническую практику оказалось на деле минимальным: «Хлорид Ra-223 занял свою нишу прежде, чем появились ограничения», — заметил эксперт.

Что касается других регуляторных органов, то и FDA в США, и CADTH в Канаде, и аналогичная им организация в Японии (Агентство по фармацевтическим препаратам и медицинским устройствам, PMDA), изучив результаты ERA-223, приняли решение не изменять протоколы использования хлорида Ra-223. В нашей стране также не было введено ограничений по применению этого РФП. Однако российские пациенты и врачи оказались заложниками ситуации, описанной д-ром Phillip J. Koo: ввиду своей принадлежности к радионуклидам хлорид Ra-223 в отечественной системе здравоохранения оказался среди препаратов, к которым он не относится, — бета-эмиттеров (Sm-153 и Sr-89). При этом стоимость альфа-терапии значительно выше стоимости применявшейся ранее системной лучевой терапии с использованием бета-эмиттеров, финансирование же осталось неизменным и одинаковым независимо от выбора РФП. Соответственно, и получить данный препарат в рамках государственных гарантий оказалось практически невозможным, даже несмотря на то что в текущем году в РФ лицензии на проведение альфа-терапии имеют 15 центров, а еще 16 учреждений готовятся получить их к окончанию текущего года. Экспертное сообщество уже направило соответствующие документы в Минздрав для поиска решений, которые позволят говорить о возможности применения хлорида Ra-223 отнюдь не гипотетически. УС

С экспертами работали Анна Ахлестина, Алла Солодова.

Д. м. н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ Валерий Васильевич Крылов оказал консультативную помощь при работе с литературными источниками.

Статья отражает мнение экспертов, компания не оказывала влияния на ее подготовку.

**КСОФИГО® ПОКАЗАН** для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов

**КСОФИГО® – первый таргетный альфа-эмиттер для лечения пациентов с метастатическим КРРПЖ, который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости и время до наступления первых костных осложнений в исследованиях ALSYMPCA и iEAP**

**Жизнь. Продолжение возможно**

**Ксофиго®**

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** радия хлорид [223Ra].

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

**Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует).

**С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

**Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

**Регистрационный номер:** ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 12.04.2019.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия.

**Производство готовой лекарственной формы:** Институт Энергетических Технологий, Норвегия.

**Выпускающий контроль качества:** Байер АС, Норвегия.

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Moller J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2019. National Comprehensive Cancer Network; 2019. 2. Mottet N., Cornford P., Briers E. et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2019. 3. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter Radium-223 and Survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-223. 4. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):738-746. 5. Saad F., Carles J., Gillissen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1306-1316.

Для специалистов здравоохранения

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

PP-XOF-RU-0028-1

**Ксофиго®**  
радий Ra 223 хлорид  
раствор для внутривенного введения

# Наилучшие последствия

«Правильного выбора в реальности не существует — есть только сделанный выбор и его последствия» (Э. Сафарли). Мы представляем уникальный случай выбора, последствия которого можно считать наилучшими.



**Валерий Васильевич Крылов**  
Д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.



**Татьяна Юрьевна Кочетова**  
Врач-радиолог, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Хотя хлорид Ra-223 и изучался как препарат последнего выбора, он может быть рассмотрен даже в качестве 1 линии терапии. Уже в течение нескольких лет мы наблюдаем уникального пациента, для которого «паллиативное лечение» оказалось жизнесохраняющим.

Пациент М., 1959 года рождения. Диагноз: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, стадия T3bN1M1oss.

По данным биопсии от 02.10.2012 г. верифицирована аденокарцинома предстательной железы 8 (4+4) баллов по шкале Глиссона.

МСКТ от 13.09.2012 г.: тотальное поражение костей по склеротическому типу, подтвержденное при ОФЭКТ-КТ.

СКТ от 30.07.2014 г.: рак предстательной железы T3b без поражения лимфоузлов и висцеральных органов, множественные диффузные метастазы во всех отделах скелета, подтвержденные при ОФЭКТ-КТ.

С октября 2012 по июль 2014 г. пациент получал лейпрорелин 22,5 мг/3 мес, бикалутамид 150 мг/сут.

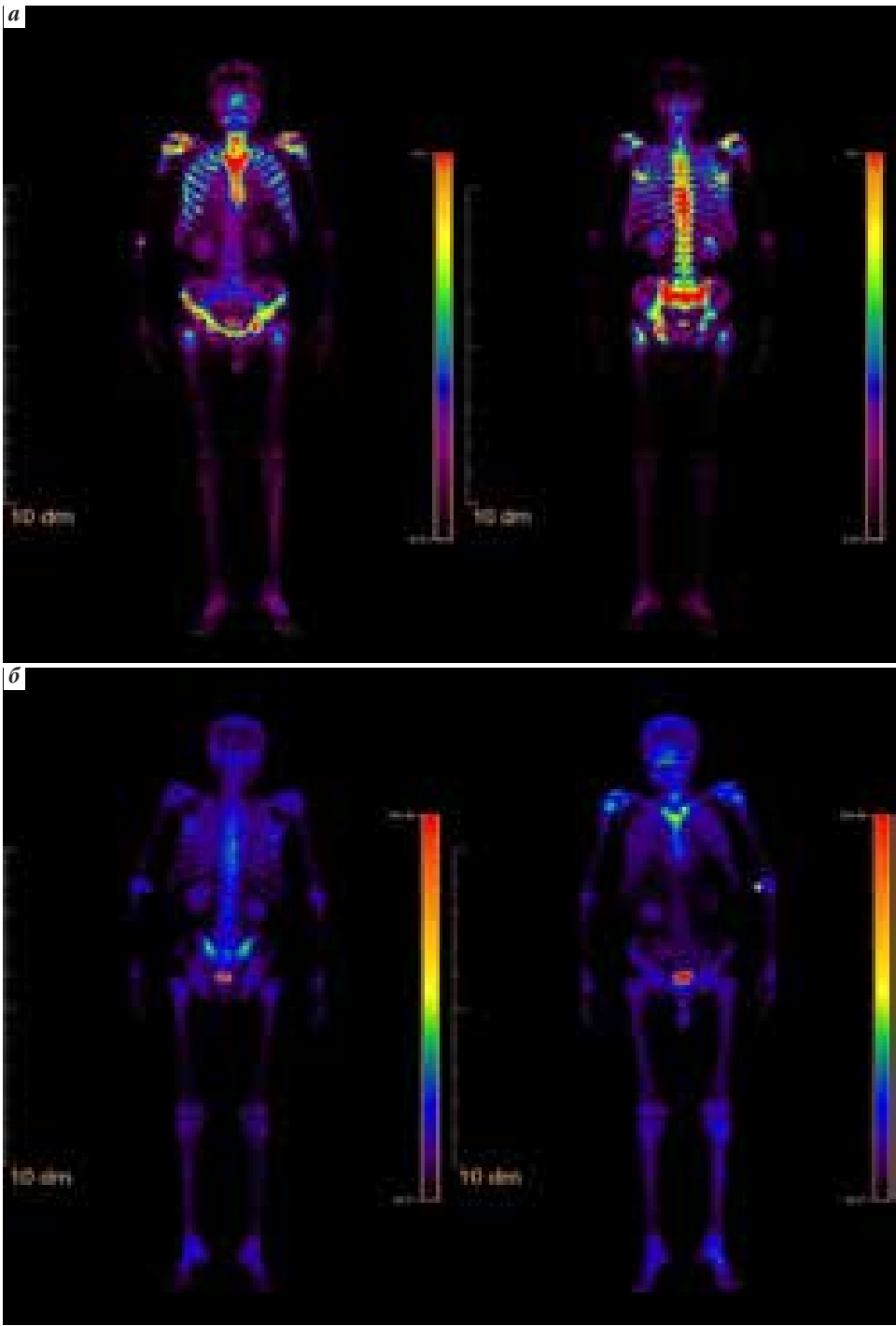
В конце февраля 2014 г. зарегистрировано прогрессирование: уровень простат-

специфического антигена (ПСА) 63,2 нг/мл. В связи с болевым синдромом умеренной интенсивности пациент получал ибупрофен 800 мг/сут.

На момент начала терапии хлоридом Ra-223 у больного имелись тотальное поражение скелета, выраженный болевой синдром, требующий постоянного приема анальгетиков. Содержание ПСА превышало 4000 нг/мл, что фактически в 1000 раз выше нормы для здорового человека, а величина активности щелочной фосфатазы (ЩФ), являющейся маркером костных поражений, достигала почти 3000 Ед/л, превосходя нормальные значения практически в 100 раз. В период подготовки к началу альфа-терапии стали снижаться уровни гемоглобина и тромбоцитов, что осложняло процесс включения пациента в лечебный протокол. С большими трудностями удалось достичь приемлемых гематологических показателей и выполнить первую инъекцию. После первого же введения хлорида Ra-223 стало понятно, что эта терапия очень эффективна: заметно снизилось содержание ПСА и активность ЩФ, значительно уменьшилась интенсивность болевого синдрома. На фоне противоопухолевого действия радиофармпрепарата стали восстанавливаться показатели крови.

На представленных остеосцинтиграммах с Tc-99, видно, как после 6 введений хлорида Ra-223 был достигнут почти полный метаболический эффект. После завершения лечения на протяжении свыше 3 лет у пациента не отмечено прогрессирования в костной системе. В настоящее время выявлено метастатическое поражение лимфатической системы, в связи с чем он получает лечение абиратерона ацетатом.

Описанный случай может быть индивидуальной реакцией организма больного или имеющегося заболевания, однако он указывает на новые перспективы, которые может открыть применение этого радиофармпрепарата. **УС**



Пациент М. Сцинтиграфия костной ткани с Tc-99 до лечения (а) и после терапии хлоридом Ra-223 (б)

Издательский дом «АБВ-пресс»

## НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня  
Специализированное издание для онкологов

Урология сегодня  
Специализированное издание для урологов

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ  
Специализированная газета для неврологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ  
Специализированное издание для кардиологов в табличной форме и с картинками

Акушерство и гинекология  
Специализированная газета для акушеров

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ  
Специализированная газета для педиатров

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ  
Ежеквартальный научно-практический журнал

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ  
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕЙ  
Научно-практический рецензируемый журнал

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ  
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ  
Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

Тазовая хирургия и онкология  
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

НЕЙРОХИРУРГИЯ  
Научно-практический журнал

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ  
Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ  
Журнал о доступности медицинской помощи и ее качестве

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ  
Ежеквартальный научно-практический журнал

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ  
Ежеквартальный научно-практический журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ  
Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

КЛИНИЦИСТ  
Научно-практический рецензируемый журнал

Российский Биотерапевтический Журнал  
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal





**Dornier MedTech**



## **OptiVision. Улучшенное изображение и прецизионная терапия.**

**Точное дробление камней  
благодаря функции,  
повышающей качество  
визуализации.**

**Программное обеспечение  
Dornier OptiVision теперь в  
Dornier Delta III.**



# Грант на EAU-2020

Студентка посетит ESMO 2019 от Издательского дома «АБВ-пресс». Аналогичная возможность посетить Конгресс EAU в 2020 году есть у каждого — необходимы статья и мотивационное письмо.

Закончился конкурс заявок на получение гранта для поездки на Конгресс ESMO. Победителем признана Анна Валерьевна Ахлестина, врач-ординатор НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева по специальности «рентгенология». Она представила работу о МРТ-признаках агрессивности рака предстательной железы. Ознакомиться с материалом и рецензиями экспертов вы можете в текущем выпуске газеты на стр. 12. В этом же номере опубликована и статья «Рак по наследству», также полученная от одного из соискателей.

Надеемся, что работы участников и экспертная оценка помогут вам отчетливее понять требования медицинской журналистики — ведь нам пока так и не удалось составить балльную шкалу оценки, что отмечено в Положении о конкурсе.

К сожалению, победительница не смогла принять участие в конгрессе, в связи с чем право получения гранта передано Юлии Семеновой — студентке VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Ее работа об уротелиальном раке у детей будет опубликована в следующем выпуске «Урологии сегодня».

Главная находка проведенного конкурса — это молодость: основными участниками оказались ординаторы и студенты старших курсов. С 1 октября 2019 года ИД «АБВ пресс» открывает прием заявок на соискание гранта для посещения Конгресса EAU, который пройдет в 2020 году в Амстердаме. Мы готовы выплатить до 100 000 рублей и обеспечить регистрацию в качестве журналиста любому совершеннолетнему, показавшему свою авторскую самостоятельность и готовность осмысленно посетить Ежегодный конгресс EAU. Чтобы это подтвердить, вы должны не позднее 10 февраля 2020 года представить:

- один ранее нигде не опубликованный текст объемом не менее 12 000 знаков с пробелами, соответствующий требованиям газетной научно-популярной статьи;
- мотивационное письмо, написанное в свободной форме и отражающее научные интересы заявителя и планы по освещению событий и научных тем конгресса EAU (не менее 2-х публикаций общим объемом не менее 25 000 знаков с пробелами).

Решение о выдаче гранта будет объявлено не позднее 25 февраля 2020 года. Соискатели, подавшие заявки до 1 января, получат возможность доработать свои материалы в соответствии с рекомендациями и отзывами рецензентов и продолжить участие в конкурсе заявок.

Мы не хотим, чтобы ваша работа осталась незамеченной. Поэтому всем заявителям, чьи тексты будут признаны достойными публикации, мы выплатим гонорары. [УС](#)

1 октября  
2019 г. —  
10 февраля  
2020 г.

## ПРИЕМ РАБОТ



К участию в конкурсе принимаются статьи, имеющие отношение к практической урологии, посвященные научным вопросам, отдельным людям, отражающие ваш собственный опыт как врача, пациента, организатора-управленца или просто наблюдателя. Подойдут аналитические материалы, научные обзоры или интервью с экспертами. Главное — ваш текст должен содержать проверенные данные и факты, приниматься будут только статьи, не опубликованные где-либо ранее. Не забудьте представить мотивационное письмо, в котором вы отразите ваши научные интересы и цели поездки на конгресс!

e-mail: [creator@abvpress.ru](mailto:creator@abvpress.ru)

## ОТЗЫВЫ на все заявки, поданные до 1 января 2020 г.



При подаче заявки заранее статью можно будет доработать в соответствии с рекомендациями рецензентов и экспертов. В течение 3 недель будут даны отклики экспертов и рекомендации относительно доработки текстов по всем конкурсным заявкам, поданным до 1 января 2020 года. Заявки, полученные после 1 января, мы примем к рассмотрению без возможности внесения в материал авторской правки.

25 февраля  
2020 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОНКУРСА



Победитель получит до 100 000 рублей на посещение конгресса EAU в качестве медицинского журналиста от Издательского дома «АБВ-пресс». Половина суммы выплачивается до поездки, вторая ее часть — после возвращения и отчета о работе, проведенной на мероприятии, а также предоставления материала, принятого к публикации.

1 марта —  
1 августа  
2020 г.

## ПООЩЕНИЕ УЧАСТНИКОВ



Все конкурсные работы, получившие положительную оценку рецензентов, будут опубликованы с выплатой гонорара.

Все участники получают дипломы, а авторы наиболее интересных, качественных и актуальных текстов — письменные отклики рецензентов.

Грант дает возможность посетить Конгресс EAU–2020 в статусе журналиста и позволяет получить до 100 000 рублей. Половина суммы выплачивается до поездки; вторая часть — после возвращения, отчета о проведенной работе и предоставления материала, положительно оцененного нашими экспертами. Решение о выдаче гранта и его окончательный размер зависят только от качества текста и содержания мотивационного письма.

### Урология сегодня | № 4 2019 (58)

**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. Шибакова  
Выпускающий редактор: О.А. Феофилакт

Директор по рекламе:  
К.Ю. Петренко  
[petrenko@abvpress.ru](mailto: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. Бугасв  
А.А. Киричек

**ВЕРСТКА**  
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова  
Корректор: Ю.А. Никулин

**ПЕЧАТЬ**  
Типография ООО «Юнион Принт»  
Номер заказа № 192106  
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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ**  
По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-36927 от 21.07.2009.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.