www.urotoday.ru

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

№ 5 (33) 2014
Издается с 2009 года

Остеомиелит и остеит лонных костей: два заболевания под одной маской? стр. 5

Малоинвазивная мечта стр. 8

Онкоурология – молодость не недостаток стр. 10

Эректильная функция после радикальной простатэктомии стр. 16

От редактора

Баходур Камолов

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

kamolov@roou.ru

Уважаемые коллеги!

Осень оказалась плодотворной по количеству значимых европейских и российских урологических и онкологических конгрессов.
В текущем номере мы обсуждаем тенденции, которые показались нам наиболее актуальными в развитии отечественной онкологии и урологии.

Так, впервые в текущем году в рамках конгресса РООУ была организована секция молодых ученых – нестандартный для отечественных мероприятий формат, предполагающий не привычное соревнование конкурсантов, а живой обмен опытом и знаниями между молодыми экспертами.

Новая секция, как бы громко это ни прозвучало, позволила молодым онкоурологам заявить о себе как о следующем поколении отечественных лидеров. Многие из них уже участвуют в программах международного обучения, выступают на зарубежных конгрессах и публикуют статьи в рецензируемых мировых изданиях.

Вырастить новое поколение высококлассных специалистов – важная задача для медицинского сообщества, и поэтому я призываю наших нынешних лидеров поддерживать и поощрять научную деятельность молодых коллег, мотивировать своих учеников к участию в работе секции молодых ученых РООУ. Это не только будет способствовать развитию отечественной онкоурологии, но и станет показателем уровня развития и профессионализма тех клиник, в которых ведут работу молодые ученые.

Не ошибусь, если скажу, что одной из центральных тем зарубежных и отечественных мероприятий стало обсуждение рандомизированного исследования CHAARTED, представленного на ежегодной конференции Американского общества по клинической онкологии (ASCO) в июне, и окончательных результатов исследования COU-AA-302, доложенных на конгрессе Европейского медицинского онкологического общества (ESMO) в сентябре. Первое исследование продемонстрировало невероятную эффективность начала химиотерапии до установления кастрационной рефрактерности, второе – возможность отсрочить цитостатическую терапию, сохранив высокое качество жизни. В различных когортах пациентов – с учетом предшествующего лечения, соматического здоровья, симптоматики и прогноза – целесообразной может быть как немедленная химиотерапия, так и ее максимальное отдаление. Я уверен, оба исследования изменят клиническую практику в лечении пациентов с метастатическим РПЖ.

В свете возможности новых подходов возрастает роль химиотерапевта.
Поэтому мы посвятили тему номера взаимодействию онкоурологов и химиотерапевтов. На конгрессах и в публикациях, представляя данные клинических исследований или отдельные случаи, авторитетные эксперты европейских и американских профессиональных ассоциаций неоднократно обращали внимание на необходимость повышения компетентности химиотерапевтов при лечении онкоурологической патологии.
А прошедшие в 2014 г. российские школы и конгрессы еще раз подчеркнули, что неэффективное взаимодействие между специалистами снижает результаты лечения конкретно в нашей стране.

Именно поэтому к обсуждению темы номера мы пригласили ведущих мировых исследователей в области урологии и онкологии. Мы обращаем внимание, что среди участников дискуссии не было однозначных сторонников какой-либо тактики в лечении пациентов с РПЖ, как и не было абсолютного расхождения мнений. Это еще раз подтверждает взвешенный подход специалистов, необходимость коллегиального решения при ведении пациентов.

Тема номера

РПЖ: добиться максимальной ремиссии

Онкоурологи получили окончательные данные COU-AA-302 и практически подошли к «перевороту» с CHAARTED. Оба исследования знаковые, но принципиально различны – одно предлагает максимально отсрочить химиотерапию, второе – максимально приблизить ее.

При метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы (КРРПЖ) продолжительность жизни выше, если пациент получает все виды лечения. Таков общий вывод практически всех исследований, даже если по отдельным показателям мнение склоняется в пользу конкретного лекарства или последовательности.

«При доступности всей линейки препаратов можно рассчитывать на лучший результат, – отметил в беседе с УС профессор Карим Физази (Karim Fizazi) из Института Густава Русси. – Если 15 лет назад мужчины с КРРПЖ жили год, то сейчас – около трех лет, и это лучший показатель прогресса». Поэтому гармоничное и взвешенное взаимодействие специалистов – основное условие успеха для пациента с РПЖ.

УС обращает внимание, что среди экспертов, принявших участие в обсуждении, не было однозначных сторонников раннего или отсроченного назначения ХТ. Материал разделен на две части для удобства восприятия аргументов.

Место гормональной терапии

Терапия доцетакселом в 1-й линии – международный стандарт лечения при КРРПЖ. Абиратерона ацетат позволяет отсрочить химиотерапию. В текущем году на конгрессе ESMO представлены данные, подтверждающие целесообразность раннего назначения абиратерона. По словам Бертранда Томбаля, окончательные результаты COU-AA-302 важны для скептиков. Они не об эффективности, которая была показана и ранее, а о новой философии – необходимости раннего назначения гормональной терапии 2-й линии. О клинической и экономической значимости назначения абиратерона УС рассказали отечественные и зарубежные эксперты.

Коротко

Курсы IRCAD / EITS по хирургии в урологии

НАЗВАНИЕ КУРСА		ДАТА		РУКОВОДИТЕЛИ КУРСОВ
Интенсивный курс	**Лапароскопия в урологии**	**9–13 февраля**	**8–12 июня**	T. Piechaud, O. Traxer, C. Saussine
Продвинутый курс	**Эндоскопическая урология при мочекаменной болезни**	**Впервые в 2015 г.!**	**22–24 октября**	
Продвинутый курс	**Лапароскопическая и роботизированная хирургия при лечении рака простаты и мочевого пузыря**	**10–12 декабря**		

Курсы Европейского института телехирургии IRCAD/EITS (Страсбург, Франция) аккредитованы Европейским советом аккредитации непрерывного медицинского образования (EACCME) и институтом Европейского союза медицинских специалистов. Программа включает теоретические занятия и практические сессии на «живых» тканях под руководством экспертов, позволяет специалисту в сжатые сроки получить новые навыки в области лапароскопических вмешательств. Каждый год организаторы курсов вносят корректировки, отражающие самые последние мировые тенденции.

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

Членам Российского общества онкоурологов предоставляется скидка 10 % от стоимости курса.

РПЖ: добиться максимальной ремиссии

Бертранд Томбаль

Доктор медицины, проф., руководитель Университетской клиники Сен-Люк, Брюссель, Бельгия

bertrand.tombal@uclouvain.be

Чарлз Райан

Доктор медицины, проф. в области клинической медицины и урологии Университета Калифорнии, Сан-Франциско, и ведущий исследователь протокола COU-AA-302

Всеволод Борисович Матвеев

Д.м.н., проф., заведующий отделением урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

vsevolodmatveev@mail.ru

Клинически обоснована и одобрена как ХТ доцетакселом до гормональной терапии 2-й линии, так и обратная последовательность. Но прямого сравнения препаратов нет, поэтому выбор отдается на откуп клиницистам – в зависимости от доступности, личного опыта и убеждения. Чаще именно стоимость и токсичность определяют, будет ли лечить онкоуролог или химиотерапевт.

После доцетаксела

Рано или поздно РПЖ становится кастрационно-рефрактерным, к тому же все пациенты со временем перестают отвечать на ХТ. «Около 50 % вообще не отвечают на доцетаксел», – обратил внимание Карим Физази, представляя на ESMO-2014 мнение о роли таксанов.

С информацией о токсичности и ограниченных клинических преимуществах таким пациентам **могут быть** предложены кабазитаксел и митоксантрон соответственно, считают специалисты ASCO в Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Эксперты отмечают, что кабазитаксел может переноситься лучше, чем принято считать по данным TROPIC, однако оптимальное соотношение польза/токсичность демонстрируют гормональные препараты. «После терапии доцетакселом увеличение выживаемости, неясное влияние на качество жизни (QoL impact) и риски средней и высокой токсичности связаны с применением кабазитаксела, – пишут эксперты ASCO. – При дополнении к андроген-депривационной терапии (АДТ) увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни и благоприятное соотношение риск/польза наблюдаются при использовании абиратерона ацетата, энзалутамида и радия-223». Согласно ASCO, назначение абиратерона и энзалутамида **не только может, а должно быть** предложено.

При КРРПЖ продолжительность жизни выше, если пациент получает гормональную и/или цитостатическую терапию 2-й линии.

«Я считаю назначение абиратерона ацетата верным с клинической и экономической точки зрения. Смена механизма действия и возможность дать «химиотерапевтические каникулы» позволяют обеспечить возможность максимального применения препаратов, – рассказывает Чарлз Райан (Charles J. Ryan). – По нашим данным, использование абиратерона более экономически выгодно, так как не требуется госпитализация и сопроводительная терапия, отсутствуют затраты на инфузии и пребывание больного в стационаре. Поэтому мое типичное и стандартное решение после ХТ – это абиратерона ацетат и последующее применение кабазитаксела».

«Окончательные результаты COU-AA-302 важны для скептиков [...]. Многие [...] неохотно рассматривали применение абиратерона лишь из-за отсутствия магического значения статистической достоверности». Бертранд Томбаль

COU-AA-302 для скептиков

Впрочем, основная профессиональная дискуссия идет не о целесообразности применения гормональных препаратов вообще, а об их использовании до ХТ.

Само слово «химиотерапия» негативно, мужчины предпочитают не использовать его по отношению к себе. Такие данные социопсихологического исследования приводит Хизер Пейн (Heather Payne), консультант по клинической онкологии Больницы Университетского колледжа в Лондоне. Поэтому если есть возможность отсрочить ХТ, то мужчины предпочитают ею воспользоваться.

Поэтому интересны окончательные результаты COU-AA-302 – первого рандомизированного исследования у хемонаивных пациентов с мКРРПЖ. Абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном продемонстрировал статистически достоверное преимущество в увеличении общей выживаемости (ОВ) по сравнению с активной группой сравнения (плацебо плюс преднизон). По итогам четырехлетнего наблюдения отмечено снижение риска смерти на 19 %: медиана ОВ составила 34,7 против 30,3 мес. при применении абиратерона и плацебо соответственно, впервые в ходе COU-AA-302 продемонстрировано статистически достоверное улучшение ОВ.

«Общая выживаемость имеет особое значение для COU-AA-302, поскольку 67 % мужчин в группе, принимавшей абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном, и 80 % мужчин в контрольной группе получали последующую терапию. В это число входит 44 % мужчин в контрольной группе, которые впоследствии были переведены на терапию абиратероном в комбинации с преднизоном, – пояснил Чарлз Райан. – Последующая терапия не повлияла на статистическую достоверность в двух группах, что делает результаты еще более убедительными после учета поправки на эффект переключения, т. е. кросс-овер».

Что изменяется с появлением этих данных? «Окончательные результаты COU-AA-302 важны для скептиков... С момента публикации данных, более трех лет назад, имея возможность применять абиратерон в клинике, я достаточно часто назначал его до ХТ, – рассказывает УС профессор Бертрандт Томбаль. – Многие специалисты и представители регуляторных органов неохотно рассматривали абиратерон до ХТ лишь из-за отсутствия магического значения статистической достоверности... Надеюсь, теперь они достаточно убеждены, чтобы открыть дорогу препарату». Поэтому основные ожидаемые изменения – это увеличение доступности и включение абиратерона в программы государственного покрытия.

Важно и сохранение хорошего качества жизни – отсутствие необходимости находиться в стационаре и низкие риски нежелательных явлений. Поэтому значимо и то, что после двух дополнительных лет наблюдения характеристики безопасности остались неизменными. Дополнительно ученые подтвердили, что отдаляется необходимость применения наркотических анальгетиков: медиана составила 33,4 мес. против 23,4 мес. при применении абиратерона и плацебо соответственно. «COU-AA-302 говорит не об эффективности, которая была показана и ранее, а о новой философии, – говорит Бертранд Томбаль, отвечая на вопросы УС. – О необходимости раннего назначения гормональной терапии 2-й линии и преимуществах такой стратегии в сравнении с отсроченной попыткой дать пациенту все, что имеется. Так как есть и преимущества в отношении ОВ, то раннее применение абиратерона [...] – направление, в котором мы должны двигаться».

Стоит отметить, что по данным показаниям препарат зарегистрирован в России еще в 2013 г., и сейчас отмечается увеличение доверия к нему, что в основном связано с личным опытом специалистов. Уже в 2014 г. более 100 россиян применяли абиратерона ацетат вне клинических исследований; в отдельных регионах было закуплено 70–120 упаковок препарата, а Москве – 370 упаковок.

Опасения

Перекрестная резистентность между таксанами и абиратероном предсказана еще на этапе эксперимента и в какой-то момент отразилась на данных клинических исследований. «Назначая абиратерон до ХТ, мы снижаем эффективность доцетаксела и отбираем у пациента возможность эффективно продлить терапию», – прозвучало мнение на Школе химиотерапевтов, прошедшей в июне текущего года в Сочи. «Ранние опасения о перекрестной резистентности между таксанами и гормональными препаратами не влияют на клинический исход, поэтому лично у меня нет сомнений при назначении абиратерона», – говорит Чарлз Райан.

Эксперты также обращают внимание, что прямых исследований по резистентности нет, а истинно резистентные клоны РПЖ не отвечают ни на абиратерон, ни на доцетаксел вне зависимости от последовательности. «Сейчас мы работаем с пациентами, имевшими длительный ответ на гормональную терапию 2-й линии в PREVAIL и COU-AA-302, – дополняет Бертранд Томбаль. – Они сохраняют значимую чувствительность к манипуляциям на уровне андрогенного рецептора, думаю, это должно помочь клиницистам. Однако пациенты, быстро прогрессирующие на АДТ, не дают хорошего ответа на гормональную терапию 2-й линии и должны быть вскоре направлены на ХТ».

Доцетаксел: другие данные

Раннее начало ХТ может благоприятно сказаться на продолжительности жизни. Пожалуй, наиболее показательны результаты CHAARTED (Sweeney C. et al., ESMO-2014: Abstract 756O), вызвавшие едва ли не пересмотр рекомендаций. Действительно, к цифрам CHAARTED не приблизилось ни одно из исследований, показавших увеличение ОВ у пациентов с КРРПЖ.

Но как относиться к этим данным? Пока что CHAARTED нельзя огульно переносить в клинику, предостерегают эксперты. «Данные недостаточны, чтобы рекомендовать раннее начало ХТ пациентам с небольшим объемом метастатической опухоли; необходимо более точно выделять мужчин, которые смогут выиграть от раннего начала химиотерапии», – говорит Мишель Морис (Michael J. Morris) из Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Кроме того, в более раннем аналогичном исследовании GETUG-15 данные были абсолютно противоположными. «Доцетаксел не должен использоваться в качестве компонента 1-й линии терапии у пациентов с гормонально-чувствительным РПЖ», – заключили авторы работы всего год назад.

«В сравнении с GETUG-15 исследование CHAARTED ориентировано на пациентов с экстремально распространенным РПЖ, не получавших никакого лечения, – объясняет Бертранд Томбаль. – В CHAARTED включены пациенты с 4 или более метастатическими очагами в скелете или висцеральных органах, а андроген-депривационная терапия неэффективна у таких мужчин, что отметил еще Чарлз Хаггинс в Нобелевской лекции. Поэтому преимущества раннего начала ХТ справедливы только в отношении очень узкой группы пациентов». Чарлз Райан обращает внимание, что при гормонально-чувствительном РПЖ доцетаксел оправдан при лечении только что диагностированного метастатического (!) заболевания. «В такой ситуации эффективность доцетаксела даже выше, чем при стандартном использовании, – говорит Чарлз Райан. – При последовательном введении целесообразно действовать согласно рекомендациям».

Профессор Всеволод Борисович Матвеев считает, что требуется подтверждение результатов CHAARTED, прежде чем изменятся алгоритмы. «Исследования по неоадъювантной

терапии не всегда однозначны. Не все больные в контрольной группе CHAARTED при развитии кастрационной рефрактерности смогли получить доцетаксел. Кроме того, нет ясности, как влияет неоадъювантная терапия на дальнейшую терапию при развитии кастрационной рефрактерности», – говорит он.

Поэтому пересматривать место ХТ рано. «Место доцетаксела – либо до, либо после гормональной терапии 2-й линии, – говорит Чарлз Райан. – Но при КРРПЖ и в настоящее время наиболее оправдано после терапии абиратероном». Нельзя замалчивать и работы, согласно которым последовательность химиотерапия–гормональная терапия 2-й линии более выигрышна в отношении ОВ. Однако такие результаты получены в ретроспективных исследованиях и в большинстве случаев нет данных о нежелательных явлениях, необходимости принимать гранулоцитарный колониестимулирущий фактор (Г-КСФ). Более того, эксперты считают, что в группу ХТ изначально могли попадать пациенты с хорошим соматическим здоровьем – то есть способные перенести ХТ.

Взаимодействие специалистов

Кто лечит мужчин с РПЖ? «В абсолютном большинстве случаев онкологи, – рассказывает Чарлз Райан. – Имеются некоторые региональные особенности, но конкретно в нашей клинике урологи не занимаются пациентом после выполнения хирургического вмешательства, в других – они могут назначать, например, абиратерон».

В России ситуация несколько иная – химиотерапевты длительное время сталкивались с пациентами только при назначении доцетаксела, после которого следовала симптоматическая терапия. Теперь очевидна необходимость взаимодействия специалистов. «Все больные должны быть кандидатами и для одного, и для другого лечения, нельзя однозначно прогнозировать полное отсутствие ответа на лечение», – говорит Всеволод Борисович Матвеев.

Переход на следующую линию терапии с иным механизмом действия или, напротив, продолжение лечения по схожему принципу, комбинация препаратов или последовательное лечение, отсроченная или немедленная химиотерапия – вопросы, которые предстоит решать коллегиально и индивидуально в отношении каждого пациента. И так как продолжительность жизни выше, если пациент получает гормональную/цитостатическую терапию 2-й линии, то только гармоничное и взвешенное взаимодействие специалистов – основное условие успеха.

«Доцетаксел не должен использоваться в качестве компонента 1-й линии терапии у пациентов с гормонально-чувствительным РПЖ», – заключили исследователи за год до появления данных CHAARTED.

Рак простаты: пересмотр TROPIC

Чарлз Райан

Доктор медицины, проф. в области клинической медицины и урологии Университета Калифорнии, Сан-Франциско, и ведущий исследователь протокола COU-AA-302

Александр Константинович Носов

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

nakuro@yandex.ru

При развитии кастрационной резистентности терапия доцетакселом в 1-й линии – международный стандарт. Неоднозначны мнения экспертов о выборе 2-й линии, в основном из-за токсичности. По всей видимости, кабазитаксел имеет более благоприятный профиль переносимости, чем принято считать по данным TROPIC. Более того, есть данные о большей эффективности кабазитаксела, назначаемого до гормональной терапии 2-й линии.

Об интерпретации результатов и непростом сложении терапевтических эффектов, а также о применении доцетаксела при гормонально-чувствительном РПЖ газете рассказали отечественные и зарубежные эксперты.

«У нас есть поразительный клинический случай: пациент получил 57 циклов доцетаксела с хорошим эффектом, – рассказывает Александр Константинович Носов. – У мужчины сохранялась ремиссия при совершенно идеальной переносимости – токсичность I степени отмечалась только в начале лечения. Заболевание прогрессировало в течение 10 мес. после отмены доцетаксела, однако кабазитаксел оказался столь же эффективным и хорошо переносимым».

Обычно с применением кабазитаксела связано много сомнений и опасений, так как высок риск нежелательных явлений и требуется интенсивное сопровождение. «Препарат обладает довольно высокой токсичностью, но при правильном использовании существенно увеличивает продолжительность жизни», – отметил профессор Всеволод Борисович Матвеев во время школы химиотерапевтов, состоявшейся в текущем году в Сочи.

Однако опыт применения химиотерапии – проблемная тема многих стран. Неоднократно эксперты европейских конгрессов и школ отмечали недостаточный уровень знаний по ХТ в онкоурологии. Среди российских химиотерапевтов даже основной препарат терапии 1-й линии – доцетаксел – ассоциируется с молочной железой, а не простатой.

Об опытных руках

«Если пациент с обширным опухолевым поражением не получил таксаны, значит его плохо лечили – рано или поздно, но он должен перейти на ХТ. У больных с болями, обширным поражением доцетаксел – препарат выбора», – отметил профессор Всеволод Борисович Матвеев, отвечая ранее на вопросы УС.

Однако все пациенты со временем перестают отвечать на доцетаксел. Известные механизмы резистентности включают снижение аккумуляции препарата опухолевыми клетками за счет гиперэкспрессии P-гликопротеина (P-GP) – трансмембранного белка, транспортирующего цитостатики. Гиперэкспрессией P-GP объясняется как резистентность к таксанам, так и полирезистентность к противоопухолевым препаратам в целом. Определенную роль играют и некоторые генетические отклонения, и такие механизмы, как гиперэкспрессия изоформ тубулина (бета-III тубулина) и нарушения апоптоза. Однако единого пути выбора следующей терапевтической мишени на сегодня нет.

Кабазитаксел стал первым препаратом, обеспечившим увеличение общей выживаемости пациентов после терапии доцетакселом. Препарат продемонстрировал противоопухолевую активность как на линиях доцетаксел-чувствительных клеток, так при наличии приобретенной резистентности, связанной с гиперэкспрессией P-GP – основного драйвера резистентности, описанного выше. Из-за низкого сродства к этому протеину между кабазитакселом и другими таксанами отсутствует и перекрестная резистентность, объясняют исследователи.

Однако по результатам TROPIC ученые отметили не только выигрыш, но и увеличение серьезных нежелательных явлений: в начале исследования было зафиксировано 7 смертей в группе кабазитаксела, причиной стали нейтропения и ее осложнения. Впрочем, о случаях смерти от этого нежелательного явления больше не сообщалось после того, как Независимый комитет по мониторингу данных (IDMC) рекомендовал строго соблюдать указания ASCO по профилактике фебрильной нейтропении.

А в 2012 г. Аксель Хайденрайх (A. Heidenreich) и коллеги объявили о собственных результатах, превзошедших TROPIC. В программе раннего доступа (German compassionate use program; CUP) онкологи назначали ХТ и информировали врачей о проактивном устранении осложнений. В CUP Г-КСФ применялся профилактически у 137 пациентов (30,4 %) во время I цикла. Негативные явления III и IV степени тяжести проявились у 34 (30,6 %) и 18 (16,2 %) пациентов соответственно. Гастроэнтеральная токсичность 3–4 степени зарегистрирована у 4,5 %; кабазитаксел-ассоциированная токсичность стала причиной смерти 3 пациентов. Биохимический ответ (уменьшение уровня ПСА ≥ 50 %, сохранявшееся в течение ≥ 8 нед. после отмены ХТ) был достигнут у 35 из 93 пациентов (37,6 %), а средняя выживаемость без прогрессирования составила 3,78 мес. (0,7–31,47 мес.).

Важно отметить, что в опыте А. Хайденрайха все эпизоды летальности зарегистрированы после I цикла и у пациентов, не получавших Г-КСФ. В схожих программах, проведенных в 20 странах ЕС, Г-КСФ назначался пациентам с высоким риском осложнений: ученые отметили снижение частоты фебрильной нейтропении (5,4 %) и летальности (2,3 %) среди 746 пациентов регистра.

«Кабазитаксел имеет более благоприятный профиль переносимости, чем мы считаем по данным TROPIC, – говорит Чарлз Райан. – Думаю, что молодые и относительно здоровые пациенты, ранее не получавшие лучевую терапию, могут иметь преимущества без значительного снижения качества жизни».

Эксперты единогласны в том, что результаты программ раннего доступа превосходят TROPIC благодаря высокой квалификации врачей и поддерживающей и профилактической терапии: критерии включения пациентов везде были одинаковыми. Однако они обращают внимание, что умершие не испытывали значимую гематотоксичность во время предшествующей терапии доцетакселом, с чем связан вопрос о назначении Г-КСФ всем больным, получающим кабазитаксел.

«Прогрессируя на доцетакселе в течение трех циклов, пациенты прекрасно отвечают на терапию кабазитакселом, но не абиратероном. Нелогично, но это действительно так». Бертранд Томбаль

«Для назначения Г-КСФ есть конкретные показания, а также определенные стандарты ведения, – говорит Александр Константинович Носов. – Думаю, профилактическое назначение Г-КСФ может быть нецелесообразным, но при соответствующих показаниях (возраст > 65 лет, плохое общее состояние, предыдущие эпизоды фебрильной нейтропении, кахексия, у пациентов с низким резервом костного мозга, т. е. при облучении более 20 % костного мозга. – Прим. ред.) это необходимое мероприятие».

Обсуждая химиотерапию, эксперты обращают внимание на выбор пациента. В рамках ESMO-2014, Chi K. et al. представили доклад с новыми данными – дополнительным анализом TROPIC (Abstract 771P). Ученые обратили внимание на эффективность терапии кабазитакселом в зависимости

от восьми прогностических факторов, таких как боль, измеряемые висцеральные метастазы, статус состояния ECOG, время от окончания ХТ (≤ 6 или > 6 мес.), время от начала гормональной терапии (≤ 3,6 или > 3,6 лет), уровень гемоглобина (< 120 или ≥ 120 г/л), и уровень щелочной фосфатазы (> 133 или ≤ 133 Ед/л).

Эти данные были доступны для 3/4 пациентов, и оказалось, что вне зависимости от факторов негативного прогноза, применение кабазитаксела увеличивает продолжительность жизни по сравнению с митоксантроном. Однако сочетание нескольких факторов связано с меньшей ОВ. Так, при 0–3 факторах ОВ составила 28,5 и 23,7 мес. ($p = 0{,}0032$) в группах кабазитаксела и митоксантрона соответственно. А уже при 4 и более ОВ составила 12,1 и 9,7 мес. ($p = 0{,}0043$) соответственно, при 7 и более – 8,8 и 6,3 мес. ($p = 0{,}0033$).

Раннее назначение таксанов

Клиницисты пытаются формировать группы больных, которым показано продолжение гормональной терапии или необходимость перевода на ХТ. Скоро, надеются онкологи, появятся маркеры, позволяющие достоверно определять больных для того или иного лечения. «Пока основной метод лечения при КРРПЖ – это ХТ», – говорит Александр Константинович Носов.

«Гормональная терапия в принципе не увеличивает выживаемость, более того, есть достоверная информация о преимуществе раннего применения таксанов. У нас есть свой опыт проведения неоадъювантной терапии доцетакселом, – продолжает Александр Константинович Носов. – В это исследование включены пациенты с локализованным РПЖ и плохим прогнозом, и мы уже более 11 лет наблюдаем за ними. Мы получили бо́льшую медиану выживаемости и значительное расхождение кривых выживаемости в группах больных, получавших и не получавших доцетаксел до операции, а также достоверное различие в опухолевоспецифичной выживаемости».

Эксперты обращают внимание и на CHAARTED (Sweeney C. et al., ESMO-2014: Abstract 756O), на фоне которого все остальные данные блекнут. О пользе раннего применения таксанов и многие данные ретроспективных наблюдений о выживаемости больных, получающих различные последовательности препаратов после доцетаксела.

Так, в работе Oudard S. et al., (ESMO-2014: Abstract 789P) проанализированы данные по 246 пациентам, прогрессирующим после терапии доцетакселом. При начале 1-й линии ХТ после доцетаксела 86 % пациентов имели статус ECOG: 0–1,61 % отмечали болевой синдром, 63 % имели радиологическое прогрессирование заболевания, 47 % – клиническое прогрессирование, а 17 % – висцеральные метастазы. Все пациенты, включенные в исследование, получали кабазитаксел, но 25 % больных получали также абиратерон или энзалутамид до начала 2-й линии ХТ, а 18 % получали эти препараты после 2-й линии ХТ. Медиана ОВ составила 13,5 мес. среди пациентов, в схему лечения которых вошел только кабазитаксел, 28,9 мес. – у пациентов, получавших после кабазитаксела абиратерон или энзалутамид, и 22,4 мес., если гормональная терапия 2-й линии была назначена до кабазитаксела.

Клинический случай

*В 2004 г. **пациенту С.** установлен диагноз: аденокарцинома простаты cT3bN0M0. Больному проведена неоадъювантная гормональная терапия с последующей радикальной простатэктомией, а спустя полгода диагностирован биохимический рецидив.*

После гормональной терапии в различных вариациях в течение 4 лет установлена кастрационная резистентность. В августе 2009 г. начата химиотерапия доцетакселом: в общей сложности проведено 57 циклов, отмечено снижение уровня ПСА (надир – 0,6 нг/мл), до 2014 г. не отмечалось появления новых очагов по данным томографии и сцинтиграфии; осложнений выше I степени не отмечено.

В январе 2014 г. по росту ПСА и данным сканирования костей (выявлено 7 новых очагов) отмечено прогрессирование КРРПЖ. С 2014 г. пациент в рамках 2-й линии ХТ получил 10 циклов (кабазитаксел): стабилизация по ПСА в пределах 5–7 нг/мл, без симптоматической и радиологической прогрессии. В настоящее время пациент находится под наблюдением.

Абсолютно у всех пациентов с висцеральными метастазами или болевым синдромом ОВ оказалась ниже. Но в то же время ОВ была выше в случае, если после доцетаксела пациент получал 2 линии терапии, причем наилучший результат в случае, когда гормональная терапия следовала после ХТ 2-й линии. Так, Oudard S. и коллеги заключают, что наиболее выигрышный выбор для пациента после доцетаксела – это кабазитаксел, и только потом – абиратерон или энзалутамид.

Схожие выводы в текущем году сделали Caffo O. и коллеги, представив ретроспективный анализ по 254 пациентам, получавшим два или три из отмеченных препаратов после доцетаксела (Caffo O. et al., ESMO-2014: Abstract 790P). Костные, лимфатические и висцеральные метастазы были у 89 %, 56 % и 20 % соответственно. Оказалось, что лучшие показатели по биохимическому ответу (BRR) – снижение ПСА на ≥ 50 % и общему ответу (ORR) отмечены у пациентов, получавших энзалутамид или абиратерон после кабазитаксела.

Однако недостаток этих и других исследований со схожими выводами в том, что они ретроспективны. Исследователи не сообщают о нежелательных явлениях, необходимости поддерживающей терапии или Г-КСФ и переносимости цитостатиков без «химиотерапевтических каникул». Более того, не исключено, что худший исход позднего назначения гормональной терапии 2-й линии есть результат токсичности таксанов.

О случаях смерти от нейтропении и ее осложнений больше не сообщалось после того, как Независимый комитет по мониторингу данных (IDMC) рекомендовал строго соблюдать указания Американского общества клинических онкологов (ASCO) по профилактике фебрильной нейтропении.

Смена механизма действия и «химиотерапевтические каникулы» позволяют дать возможность максимального применения препаратов. «Но справедливо отметить, что, прогрессируя на доцетакселе в течение трех циклов, пациенты прекрасно отвечают на терапию кабазитакселом, но не абиратероном, – продолжает Бертранд Томбаль. – Нелогично, но это действительно так».

Что изучать?

«Если мужчина отвечает на терапию хорошо и переносит ее, то, наверное, это идеальный пациент для данного вида терапии. И, похоже, есть больные, для которых ХТ оптимальна. В таком случае смена механизма действия не совсем целесообразна, – считает Александр Константинович Носов. – Но мы не знаем, где это терапевтическое окно, поэтому, в общем-то, огульно назначаем то или иное лечение».

У врачей нет данных прямого сравнения препаратов. «Наверное, было бы здорово иметь их, но на этом не стоит зацикливаться, – считает Чарлз Райан. – Так как все препараты действительно эффективны, то необходимо сконцентрировать внимание на определении бо́льшей чувствительности и механизмах резистентности, что позволит лучше использовать все возможности».

Приятно наблюдать появление истинно революционных данных, хотя сбор доказательной базы очень часто тормозит прогресс и даже затягивает появление эффективных схем. «Мы видим, как противоречивы данные исследований. Мне кажется, что еще что-то появится, но точно не в ходе длительных сравнительных исследований или попыток перетянуть «одеяло на себя», – говорит Александр Константинович Носов, обращая внимание на бесполезность некоторых попыток «вытащить» один препарат вперед другого.

Не просто сложение

Три-четыре года назад не было вопросов: все было понятно и ясно – сначала доцетаксел, а затем симптоматическая терапия. С появлением кабазитаксела и гормональных препаратов 2-й линии пациенты получают выигрыш в выживаемости благодаря тому, что их лечение не ограничивается только доцетакселом. Однако выбор остается спорным.

Исследователи обращают внимание, что действие таксанов частично связано с влиянием на сигнальный путь андрогеновых рецепторов. Именно поэтому возможна и частичная перекрестная резистентность. Однако ранние опасения не подтверждаются и не влияют на клинический исход. «В механизмах действия есть общие звенья, – соглашается Александр Константинович Носов. – Но если и есть опасения по поводу резистентности, то не надо связывать это с взаимозаменяемостью препаратов. Смысл, наверное, в том, что каждый последующий препарат за счет некой общности мишеней и эволюции опухоли будет терять в своей эффективности. Потому и суммарное время применения тех или иных препаратов, это не просто соединение каких-то эффектов, а более сложный процесс со значительно меньшим суммарным результатом».

Учитывая противоречия и спорные данные, ключевым фактором успеха остается взаимодействие специалистов, способных подобрать оптимальное лечение и оказать адекватную помощь. УС

Подготовила **Алла Солодова**

Остеомиелит и остеит лонных костей: два заболевания под одной маской

Ренат Иватуллаевич Гуспанов

К.м.н.,
врач-уролог ГКБ
им. С.П. Боткина

doctorren@mail.ru

Остеомиелит лобковых костей после урологических операций возникает редко, и, как следствие, изучен мало. Но, тем не менее, большинство урологов хотя бы раз за свою карьеру сталкивались с такой проблемой, иногда даже не подозревая этого.

В литературе можно встретить два часто употребляемых термина: остеит и остеомиелит лобковых костей. Многие скажут, что это синонимы и окажутся неправы.

Остеит лонных костей – это неинфекционное воспаление симфиза без четкой этиологии. Остеомиелит лонных костей – инфекционное воспаление костной ткани. В литературных источниках болезнь может фигурировать под разными названиями: инфекционный остеит лонных костей, остеомиелит лонных костей, септический артрит лонного сочленения, что порой вносит путаницу.

По обобщенным данным, остеомиелит развивается в 0,3–3,5 % случаев (Millin, 1949, Stachler, 1959). Из-за редкой встречаемости данная проблема достаточно скромно освещена в российской и международной литературе. Малая осведомленность врачей затрудняет своевременную диагностику и правильное лечение пациентов с таким заболеванием. А отсутствие своевременного лечения может привести к костной деструкции с нестабильностью таза, что требует хирургического вмешательства, в некоторых случаях возникает сепсис.

Дифференциальный диагноз между остеитом и остеомиелитом может быть затруднителен. Самая распространенная жалоба в обоих случаях – боль при нагрузке в тазу различной локализации, иногда псевдорадикулярная.

Клиническая картина

Как правило, пациенты и с остеитом, и с остеомиелитом лонных костей жалуются на боль в надлобковой области, локальную или иррадиирующую в паховую область. Они наклоняются вперед при стоянии или при ходьбе, так как прямые либо приводящие мышцы живота спазмированы. В начале заболевания болевые ощущения усиливаются при нагрузке и уменьшаются в покое, но впоследствии болевой симптом носит перманентный характер. При остеите боль остается на низком уровне, но при остеомиелите постепенно возрастет. На ранних стадиях болевые ощущения одинаковые.

Этиология и патогенез

Этиология остеита лобковых костей достоверно неизвестна. Она часто бывает связана с чрезмерными нагрузками на опорно-двигательный аппарат, ревматоидным артритом, урологическими или гинекологическими манипуляциями, травмами, беременностью и родами. Систематические исследования редки, так как большинство публикаций носят обзорный характер, или сообщают о клиническом случае. Остеомиелит лонных костей, как правило, развивается после таких урологических операций, как простатэктомия, аденомэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы, после операций по устранению недержания мочи у женщин. Непредвиденные ситуации во время операции, к примеру, обширное кровотечение, мешающее приданию капсуле должной герметичности, увеличивают риск развития болезни. Однако в этой закономерности встречаются исключения. Combs в 1998 г. описал бактериальный остеомиелит лонных костей у штангиста без инвазивной травмы, хотя с большей долей вероятности у спортсмена можно было ожидать остеит лонных костей. Из этого примера видно, что анамнез заболевания не может автоматически ответить на вопрос о дифференциальном диагнозе.

По обобщенным данным, остеомиелит развивается в 0,3–3,5 % случаев (Millin 1949, Stachler 1959). Из-за редкой встречаемости данная проблема достаточно скромно освещена в российской и международной литературе.
Дифференциальный диагноз между остеитом и остеомиелитом может быть затруднителен. Самая распространенная жалоба в обоих случаях – боль при нагрузке любой локализации, иногда псевдорадикулярная.

Сравнение особенностей остеомиелита и остеита лобковых костей

Признак	Остеомиелит лонных костей	Остеит лонных костей
Основная особенность	Инфекционный	Воспалительный
Рост бактериальной флоры	Положительно	Отрицательно
Лечение	Антибиотики, НПВС, покой, оперативное лечение при осложнениях	Покой, НПВС, стероиды
Причины	Оперативные вмешательства на тазовых органах, роды, заболевания органов брюшной полости	Травма, оперативные вмешательства на тазовых органах, роды, перегрузки опорно-двигательного аппарата
Клинические проявления	«Утиная» походка, боль в надлобковой области, болезненное отведение бедра, лихорадка	«Утиная» походка, боль в надлобковой области, болезненное отведение бедра, лихорадка
Диагностика	Рентгенография, МРТ, КТ, остеосцинтиграфия	Рентгенография, МРТ, КТ, остеосцинтиграфия

Патогенез остеомиелита неизвестен. Многие авторы предполагают гематогенную диссеминацию после абдоминальных, урологических или гинекологических операций. Местное распространение инфекции также не исключается. Однако попытки воспроизвести остеомиелит на собаках путем введения бактериальной суспензии в лобковые кости оказались безуспешными. У диабетиков и пациентов с иммунодефицитом риск развития остеомиелита более высокий.

Диагностика

Правильная постановка диагноза зачастую затягивается. Коксартроз, остеохондроз, цистит, простатит, паховая грыжа, спазм приводящих мышц – это лишь часть заболеваний, которые перебирает уролог, перед тем как прийти к истине. Правильный алгоритм действия врача, к которому обратился пациент с характерными симптомами, заключается в направлении больного на УЗИ органов малого таза, а также на рентгенологическое исследование. На ранних стадиях остеита и остеомиелита рентгенография ничем не примечательна, но при продолжительном процессе появляются различия. При остеите отмечаются размытость контуров костей и очаги деминерализации, периостит. Остеомиелит возникает в одной из ветвей с последующим разрушением костной ткани.

Параллельно с этим проводится лабораторная диагностика. Некоторую информацию способен дать общий анализ крови. При остеите лобковых костей уровень С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов нормальные или незначительно повышены. При остеомиелите эти параметры, как правило, повышены. Также рекомендуется определять ревматоидный фактор и другие показатели воспаления. Биохимический анализ крови остается без изменений.

Остеосцинтиграфия и МРТ более чувствительны, чем обычная рентгенография, особенно если болезнь находится на ранней стадии. Трехфазное сканирование костей очень полезно в дифференциальной диагностике остеита и остеомиелита. Увеличение поглощения во всех трех фазах характерно для остеомиелита лонных костей, в то время как для остеита – только в первой и отсроченной фазе. В самых ранних стадиях остеомиелита процесс может затрагивать только одну сторону.

Порой бывают необходимы агрессивные диагностические исследования. Биопсия выполняется, если диагноз после неинвазивных диагностических процедур и лабораторной диагностики остается неясным. Биопсия под УЗИ-контролем симфизиального пространства и костной ткани является стандартной процедурой. Образцы ткани используют для культивирования даже на фоне антибактериальной терапии, а также для гистологического исследования. Наиболее частым возбудителем является *S. aureus*, реже встречаются *Pseudomonasa eruginosa, Escherichia coli*, анаэробная микрофлора, *Salmonella species*, *Streptococcus species* и *Brucellas pecies*.
В частности, в Москве распространенным возбудителем является синегнойная палочка. При остеите лонных костей по данным гистологического заключения отмечаются умеренные признаки воспаления (плазматические клетки и лимфоциты). В тяжелых случаях наличествуют полиморфноядерные лейкоциты. В острый период остеомиелита гистологические особенности включают: грануляционную ткань, области некрозов с образованием секвестров. При хроническом течении остеомиелита лонных костей отмечаются аналогичные изменения, однако также присутствует снижение васкуляризации и увеличение склеротических изменений.

Лечение

Лечение остеомиелита основано на внутривенном введении антибиотиков согласно микробному пейзажу, выявленному при посеве, и антибиотикограмме. Если, несмотря на специфическое лечение антибиотиками, отмечается прогрессирование заболевания – выполняют хирургическую обработку раны с удалением секвестров и имплантацией гранул с антибиотиками. После лечения назначаются контрольные визуализирующие исследования. УС

Остеомиелит лонных костей (а), очаг деструкции левой лобковой кости (б)

Возможности ингибиторов mTOR в терапии туберозного склероза с преимущественным поражением почек

Евгений Анатольевич Усынин

К.м.н., старший научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»

gusi70@list.ru

Людмила Викторовна Спирина

Д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»

Множественные туберы на лице, двустороннее поражение почек в молодом возрасте гигантской периваскулярной эпителиоидной опухолью (ПЭК), разновидностью ангиомиолипомы (АМЛ), – симптомы, предполагающие мультисистемный гамартоматоз (туберозный склероз – ТС) даже в отсутствие генетического анализа. Выраженный ответ на терапию эверолимусом позволил контролировать заболевание, уменьшить объем опухоли и создать предпосылки для хирургического лечения.

Развитие медицинских знаний на современном этапе помогает по-новому взглянуть на казалось бы ранее неизлечимые заболевания. Молекулярно-генетические исследования широко проводятся не только в странах Западной Европы и США, но и становятся доступными в условиях исследовательских учреждений России. Понимание фундаментальных механизмов развития различных патологических процессов открывает новые возможности в терапии многих заболеваний, особенно при лечении опухолевой патологии.

Одним из редких заболеваний, симптомами которого могут быть опухоли почки, является ТС с частотой встречаемости 1–9/100 000. Эта патология, как правило, манифестирует в раннем возрасте и проявляется эпилептическими приступами (инфантильными спазмами), вследствие чего развиваются аутизм и ограничение интеллектуальных возможностей. Заболевание описано в 1880 г. как болезнь Бурневилля и с позиций современной науки трактуется как мультисистемный гамартоматоз, передающийся аутосомно-доминантным путем со значительной вариабельностью экспрессии патологического гена и высокой, близкой к 100 % его пенетрантностью. Гены ТС (TSC1 и TSC2) являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Продуктами супрессии генов служат белки гамартин и туберин. Последние, взаимодействуя друг с другом, образуют цитозольный комплекс, функция которого неясна. В результате мутации генов происходит активация PI3K/Akt/mTOR сигнального пути с гиперпродукцией гамартина и туберина.

Классическая триада симптомов описана H. Vogt в 1908 г. К их числу относятся: ангиофибромы лица, умственная отсталость и судороги (эпилепсия). Однако при дальнейшем изучении симптомов данной болезни выяснилось, что возможно развитие рабдомиом сердца, диагностирующихся в младенчестве, в почках – доброкачественных ангиомиолипом и кист, в легких – лимфангиолейомиоматоза с развитием кист и микронодулярной легочной гиперплазии пневмоцитов II типа. Редко, но встречаются случаи малигнизации почечных ангиомиолипом с развитием клинической картины почечно-клеточного рака.

Нам представился интересный клинический случай наблюдения и лечения пациентки Е. (25 лет), обратившейся в клинику НИИ онкологии г. Томска в июне 2012 г. При знакомстве с пациенткой обращало на себя внимание наличие на лице множественных образований (туберов), имеющих размеры до 3–5 мм, с преимущественной локализацией в области щек, носогубного треугольника. Основным симптомом, беспокоившим пациентку, являлась макрогематурия, возникающая без всякой причины с интервалами 1 раз в 1–2 мес.

Проведено комплексное обследование, при котором было выявлено, что имеет место двустороннее опухолевое поражение почек (рис. 1) с наличием справа новообразования размерами 79 × 100 × 130 мм в поперечнике, занимающего верхнюю половину и верхнезадние отделы почки. Большой экстракапсулярный компонент с подозрением на инвазию в печень. Опухоль левой почки была представлена новообразованием размерами 66 × 77 × 100 мм в поперечнике, располагающимся в передне-медиальных отделах с большим экстракапсулярным компонентом, тесно прилежавшим к селезенке в области ее ворот (рис. 1).

Для определения гистологической формы опухоли и возможных молекулярных мишеней была выполнена пистолетная биопсия почки в количестве 6 фрагментов биопсийной системой Pro-mag. Неожиданным ответом стало отсутствие в биоптатах признаков злокачественности процесса. Светооптическая микроскопия была дополнена иммуногистохимическим исследованием, при котором заключение патолога выглядело следующим образом.

Классическая триада симптомов туберозного склероза описана H. Vogt в 1908 г. К их числу относятся: ангиофибромы лица, умственная отсталость и судороги (эпилепсия). Однако при дальнейшем изучении симптомов данной болезни выяснилось, что возможно развитие рабдомиом сердца, диагностирующихся в младенчестве, в почках – доброкачественных ангиомиолипом и кист, в легких – лимфангиолейомиоматоза с развитием кист и микронодулярной легочной гиперплазии пневмоцитов II типа. Редко, но встречаются случаи малигнизации почечных ангиомиолипом с развитием клинической картины почечно-клеточного рака.

Опухоль из разряда ПЭК – мезенхимальных опухолей, характеризующихся периваскулярной дифференцировкой эпителиоидных клеток, расположенных в массивном гиалинизированном матриксе. Опухоль активно экспрессирует меланоцитарный маркер MelanA и гладкомышечный актин (SMA) (рис. 2).

На полученном биопсийном материале была изучена экспрессия некоторых транскрипторных и ростовых факторов, таких как NFκB p50, NFκB p65, HIF-1α, VEGF, VEGFR2 и mTOR. Было отмечено, что уровень экспрессии *phospho-TOR* составил 14,2 пг/мг белка, что значительно выше среднего показателя *phospho-TOR* в тканях светло-клеточного рака почки, равного 7,56 пг/мг белка. Гиперэкспрессия была отмечена и при определении уровней NF-κB p65 – 33,7 УЕ/мг белка в лунке и NF-κB p50 – 40,1 УЕ/мг белка в лунке соответственно к средним показателям 23,8 и 25,7 УЕ/мг в тканях почечно-клеточного рака.

Таким образом, принимая во внимание данные клинических, инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов обследования, была начата терапия Афинитором в дозе 10 мг ежедневно в течение последующих 2 мес. Лечение переносилось удовлетворительно, без серьезных токсических эффектов. Контрольное обследование проведено через 2 мес. от начала терапии ингибиторами mTOR и включало в себя томографию почек с выполнением повторной биопсии опухоли.

Рис. 1. *Компьютерные томограммы почек пациентки Е. перед началом терапии ингибиторами mTOR*

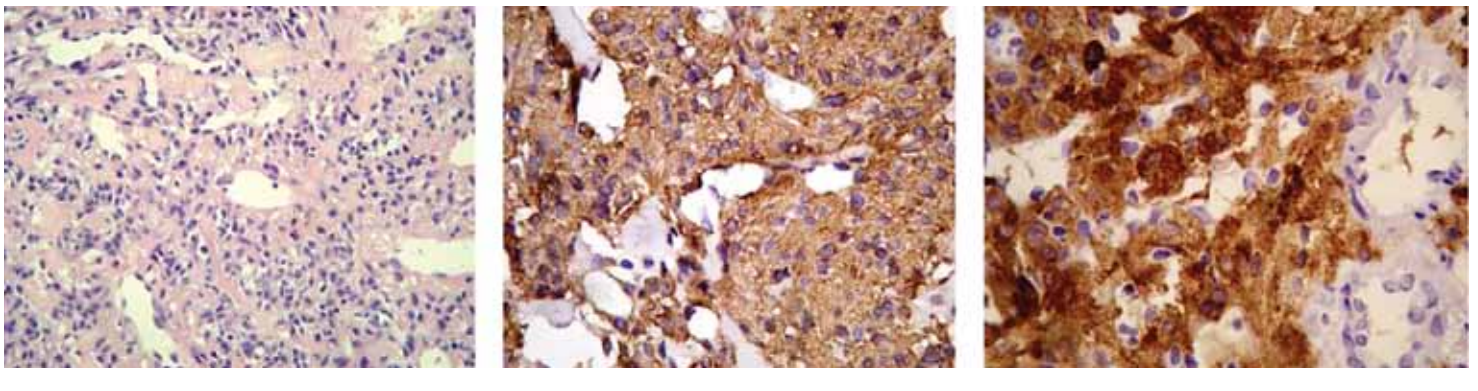


Рис. 2. *Светооптическая микроскопия, дополненная иммуногистохимическим исследованием с экспрессией меланоцитарного маркера MelanA и гладкомышечного актина (SMA)*

Через 2 мес. размеры опухолей значительно уменьшились и составили справа 84 × 68 × 102 мм (по предыдущим данным 79 × 100 × 130 мм). Расположение в верхне-дорзальных отделах с преимущественно экстраренальным распространением, без достоверных признаков прорастания в печень. Слева размеры новообразования 51 × 48 × 65 мм (по предыдущим данным 60 × 77 × 100 мм) с наличием в структуре обеих опухолей солидного компонента с жировыми включениями и наличием жидкостного компонента по контуру и в структуре образований от 4 до 8 мм (рис. 3).

Полученные данные свидетельствовали о выраженной регрессии опухолей, что послужило основанием для продолжения терапии. Лечение было продлено еще сроком до 2 мес., однако на очередное обследование пациентка не явилась по причине личного отказа от дальнейшего наблюдения в клинике.

После двухмесячной терапии была изучена экспрессия факторов транскрипции в опухоли – отмечено выраженное снижение активности *phospho-TOR*, NF-κB p65 и NF-κB p50. Так, показатель *phospho-TOR* составил 1,6 пг/мг, тогда как до лечения он был равен 14,2 пг/мг; а для факторов NF-κB p65 и NF-κB p50 – 3,8 и 4,31 УЕ/мг белка в лунке в сравнении с показателями 33,7 и 25,7 УЕ/мг белка в лунке до начала лечения.

Рис. 3. *Компьютерные томограммы почек пациентки Е. через 2 мес. от начала терапии ингибиторами mTOR*

В заключение хотелось бы отметить, что пациентка жива до осени 2014 г. Она находится в удовлетворительном состоянии и продолжает трудовую деятельность. По большей мере отказ от дальнейшего наблюдения и лечения в клинике связан с удаленностью ее от федерального центра (жительница другой области), сложностями в финансировании проезда и проживания, несмотря на полное обеспечение лекарственными препаратами. Предложенный для публикации клинический случай является ярким подтверждением эффективности новых терапевтических подходов в терапии солидных опухолей и подчеркивает необходимость более широкого использования таргетных агентов, позволяющих длительно контролировать течение основного процесса при удовлетворительном качестве жизни пациентов. УС

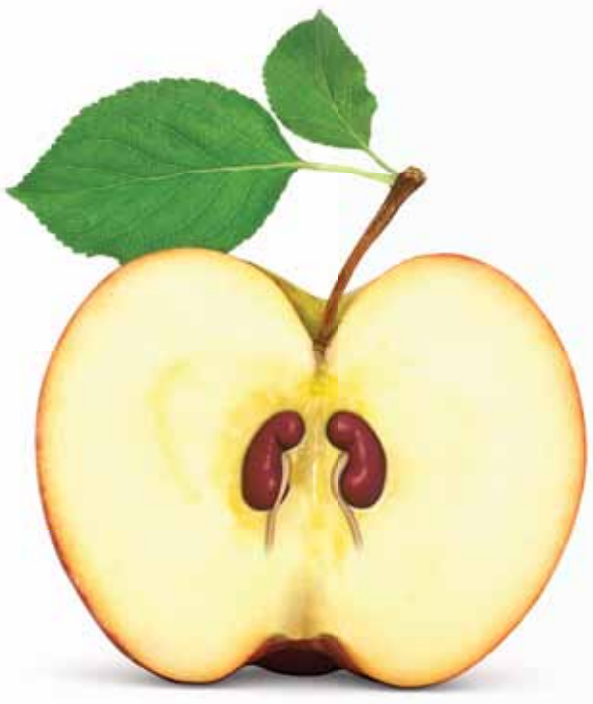
В большинстве случаев АМЛ почки встречается спорадически, а в сочетании с ТС – не более чем в 20 %. Наличие двух или более ангиомиолипом и двустороннее поражение почек характерны для ТС, однако при стандартном генетическом анализе у 10–25 % пациентов отсутствует мутация в TSC1 и TSC2. Окончательный диагноз ТС ставится при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев заболевания, предложенных в обновленных рекомендациях по диагностике, наблюдению и лечению пациентов с ТС [Northrup H. and Krueger D., Pediatr Neurol 2013; Krueger D.A. and Northrup H., Pediatr Neurol 2013].

Спорадические АМЛ более стабильны, могут не требовать вмешательства или даже интенсивного наблюдения; ТС-ассоциированные АМЛ связаны с высоким риском осложнений. Именно больным с ТС много вероятнее потребуется как хирургическое лечение, так и таргетная терапия, считают эксперты EAU.

Для ТС-ассоциированной АМЛ зарегистрирован эверолимус – ингибитор mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), продемонстрировавший эффективность в исследовании EXIST: более чем у 40 % больных в группе эверолимуса зарегистрировано уменьшение размеров опухоли, которое сохранялось как минимум 5 мес. после окончания лечения.

АФИНИТОР® – первый ингибитор mTOR* для применения у взрослых пациентов с ангиомиолипомой почки, ассоциированной с туберозным склерозом, не требующей немедленного хирургического вмешательства.

Влияйте на причину. Цельтесь в mTOR*



АФИНИТОР® – действенная альтернатива хирургическому лечению у пациентов с ангиомиолипомой почки, ассоциированной с туберозным склерозом.

* mTOR = mammalian target of rapamycin = Мишень рапамицина млекопитающих

287280/AFI (TSC-AML)/ ½ A3/09.2014/10000

NOVARTIS ONCOLOGY

125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корп. 3.
Тел.: (495) 967 12 70, www.novartis.ru

Краткое описание **АФИНИТОР®/AFINITOR®**

Регистрационные удостоверения: Афинитор 2,5 мг ЛП-001690 от 03.05.2012, Афинитор 5 мг, 10 мг ЛСР-002260/10 от 18.03.2010.

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. **Показания.** Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства. Способ применения и дозы. Препарат Афинитор® следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиомиолипома (АМЛ) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом (ТС). Препарат принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА), ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза зависит от площади поверхности тела пациента (ППТ). ППТ от 0,5 м^2 до 1,2 м^2 рекомендуемая доза – 2,5 мг, ППТ от 1,3 м^2 до 2,1 м^2 – 5 мг, ППТ ≥ 2,2 м^2 – 7,5 мг. Концентрацию эверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения или в случае совместного назначения с ингибиторами изофермента CYP3A4 и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), так же в случае изменений функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 3–15 нг/мл. Необходим перерыв в приеме препарата с/без коррекции дозы эверолимуса при одновременном приеме с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), а также мощными индукторами CYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (неинфекционного пневмонита, стоматита, негематологической токсичности). Печеночная недостаточность: При раке почки, НЭО, РМЖ, АМЛ почки, ассоциированной с ТС: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день у больных с нарушениями функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью; 2,5 мг в день – нарушение функции печени класса В по классификации Чайлд-Пью, прием не рекомендован у больных с нарушением функции печени класса С, в случаях когда возможная польза превышает риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. При СЭГА: пациенты в возрасте <18 лет: не рекомендовано, пациенты в возрасте ≥18 лет: нарушение функции печени класса А: рекомендуемая доза 75 % от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. При нарушении функции печени класса В: рекомендуемая доза 25 % от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. У больных с СЭГА с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Нарушение функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью у больных с СЭГА в возрасте от 3-х до 18 лет и класса С при той же патологии у пациентов старше 18 лет. Беременность и период кормления грудью. Возраст до 3-х лет (субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы) до 18 лет (по остальным показаниям). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса). Предосторожности. При применении препарата Афинитор® отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) иногда тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Неинфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключать пневмоцистную пневмонию. В зависимости от выраженности симптомов пневмонита может потребоваться временная приостановка или прекращение терапии препаратом Афинитор®. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50 % ниже исходной. Так как Афинитор® обладает иммуносупрессивной активностью на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В, пневмоцистной пневмонии) в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентам с инфекциями перед назначением препарата Афинитор® следует провести надлежащее лечение. Следует проявлять настороженность к возникновению симптомов инфекции на фоне приема препарата Афинитор®. При установлении диагноза глубокого микоза необходимо прервать лечение препаратом Афинитор® и назначить соответствующее лечение. При одновременном применении глюкокортикостероидных препаратов и других иммунодепрессантов следует рассматривать возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к эверолимусу. Ангионевротический отек: у пациентов, получающих одновременную терапию ингибиторами АПФ может возрастать риск развития ангионевротического отека (отека слизистой верхних дыхательных путей или языка с/без нарушения проводимости дыхательных путей). При появлении воспаления и изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости, стоматита рекомендуют местную терапию, однако следует избегать применения средств для полоскания полости рта, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные чабреца, также может потребоваться изменение дозы препарата Афинитор®, временная приостановка или прекращение терапии. Возобновление терапии препаратом Афинитор® возможно в прежней или сниженной дозе. Отмечались случаи развития почечной недостаточности (некоторые с фатальным исходом) на фоне лечения препаратом Афинитор®. До начала и в процессе терапии необходим периодический контроль показателей функции почек, концентрации глюкозы, концентрацию холестерина и триглицеридов, содержание форменных элементов крови. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами. Женщинам детородного возраста необходимо применять высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Афинитор® и как минимум в течение 2-х месяцев после завершения терапии. Мужчинам не следует прекращать попыток зачатия ребенка в связи с приемом препарата Афинитор®. Терапия препаратом Афинитор® может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин. У женщин на фоне применения препарата Афинитор® отмечались случаи нарушений менструального цикла, вторичной аменореи и дисбаланса лютеинизирующего гормона (ЛГ)/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови. **Взаимодействия.** Не применять с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами Р-ГП (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромицином). С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-ГП средней активности (в т.ч. эритромицином, верапамилом, дилтиаземом, флуконазолом, циклоспорином, ампренавиром, фосампреновиром, апрепитантом), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы препарата Афинитор®. Не назначать одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или Р-ГП (в т.ч. рифампицином, пифабутином); карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, эфавирензом, невирапином, дексаметазоном, преднизоном, преднизолоном, со зверобоем продырявленным. При необходимости применения препарата Афинитор® совместно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами Р-ГП дозу препарата следует увеличить. Следует избегать одновременного применения эверолимуса с грейпфрутом, грейпфрутовым соком, плодами карамболы (тропической звезды), горьким апельсином и другими продуктами, влияющими на активность цитохрома P450 и Р-ГП. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Афинитор® и субстратов CYP3A4 для перорального применения с узким терапевтическим индексом. Побочное действие. При раке почки, НЭО, РМЖ: Очень часто (≥10%): инфекции, анемия, снижение аппетита, повышение концентрации глюкозы, гиперхолестеринемия, изменение вкусовых ощущений, головная боль, пневмонит, носовые кровотечения, стоматит, диарея, тошнота, кожная сыпь, сухость кожи, зуд, повышенная утомляемость, периферические отеки, астения, снижение массы тела. Часто (≥1 до <10%): тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, сахарный диабет, гипокалиемия, дегидратация, бессонница, повышение АД, геморрагии, кашель, одышка, рвота, сухость во рту, боль в животе, боль во рту, диспепсия, дисфагия, сухость кожи, поражение ногтей, эритема, угревая сыпь, ладонно-подошвенный синдром, артралгия, почечная недостаточность, протеинурия, нерегулярный менструальный цикл, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина. Нечасто (<1%): панцитопения, реакции гиперчувствительности, утрата вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен, кровохарканье, легочная эмболия, учащенное мочеиспускание в дневное время суток, острая почечная недостаточность, аменорея, боль в груди. Редко: истинная эритроцитарная аплазия, острый респираторный дистресс-синдром, ангионевротический отек, медленное заживление ран. При СЭГА, АМЛ почки, ассоциированными с ТС: Очень часто (≥10%): инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, пневмония, гиперхолестеринемия, стоматит, акне, аменорея, нерегулярный менструальный цикл. Часто (≥1 до <10%): отит среднего уха, инфекции мочевыводящих путей, фарингит, воспаление подкожной клетчатки, вирусный гастроэнтерит, стрептококковый фарингит, гингивит, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, снижение аппетита, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, бессонница, головная боль, изменение восприятия вкуса, повышение АД, лимфедема, кашель, носовые кровотечения, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль в ротовой полости, метеоризм, запор, гастрит, кожная сыпь, акне-формный дерматит, сухость кожи, протеинурия, маточные кровотечения, влагалищные кровотечения, опсоменорея, киста яичника, утомляемость, повышение температуры тела, раздражительность, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации ЛГ в плазме крови. Нечасто (<1%): опоясывающий лишай, вирусный бронхит, реакции гиперчувствительности, агрессивность, пневмонит, ангионевротический отек, повышение концентрации ФСГ в плазме крови. Отмечались изменения гематологических показателей и показателей биохимического анализа крови. В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде при применении препарата отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекций является ожидаемым явлением в периоды иммунносупрессии. **Формы выпуска.** Таблетки по 2,5 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО "НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ" ШВЕЙЦАРИЯ

ЛИТЕРАТУРА:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Афинитор® ЛП – 001690 от 03-05-2012
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Афинитор® ЛСР 002260/10 от 13.06.12

Малоинвазивная мечта

Профессор Жак Мареско – мечтатель, но мечтатель целеустремленный. Как и у многих новаторов и первопроходцев, история успеха Ж. Мареско началась с убеждения в несовершенстве существующей системы. В его случае несовершенство системы – это качество последипломного образования хирургов и та роль, которую хирурги играют в развитии медицинской технологии.

Жак Мареско уверен, что хирурги должны стремиться – и иметь возможность – проводить высококачественные операции и по максимуму реализовывать свой профессиональный потенциал. Эта мечта, ранее казавшаяся утопической, во Франции становится нормой: инновационный подход Ж. Мареско к развитию хирургии как специальности на базе страсбургского института IRCAD теперь будет приоритетно реализовываться во всех крупных хирургических центрах страны.

Во время сентябрьского визита в РОНЦ им. Н.Н. Блохина проф. Ж. Мареско, основатель и президент институтов IRCAD (Institute for Research on Cancers of the Digestive Tract) и EITS (European Institute of Telesurgery) в Страсбурге, рассказал нам о своем подходе к развитию хирургии.

Жак Мареско

Проф., президент и основатель IRCAD и EITS

История создания IRCAD

– Идея создания института пришла мне в голову чуть более двадцати лет назад, когда я, будучи хирургом, принимал участие в различных научно-исследовательских проектах. В то время упор делался на фундаментальную науку, и мало кто в академических кругах придавал значение новым медицинским технологиям, которые уже активно развивались во всем мире. Было ощущение, что растущая быстрыми темпами индустрия, которая могла сыграть огромную роль в качественном улучшении хирургической практики, существовала отдельно и от самих хирургов, и от науки. Взаимной передачи ноу-хау, так называемого технологического трансфера, между этими группами не было. Только избранные специалисты имели возможность формировать и совершенствовать свои навыки в использовании новых медицинских технологий.

Еще более нелогичной мне казалась ситуация, когда коллективный опыт медицинских специалистов – также динамично развивающийся с каждым новым поколением хирургов – не в полной мере учитывался индустрией. Для этого просто не существовало системы. Кроме того, индивидуальные – порой гениальные – разработки или нереализованные идеи хирургов-новаторов также не находили технологической поддержки.

Все эти наблюдения подвигли меня на создание целевого некоммерческого фонда развития хирургии. Главной задачей стало создание системы, которая бы сделала возможной интеграцию научно-исследовательской деятельности с работой медико-технологических компаний. С самого начала мы решили, что важнейшим компонентом системы должен стать тренинг хирургов на базе специально созданного института (IRCAD). Этот ключевой этап привлекает новых специалистов в процесс технологического трансфера, расширяя его эффективность и значимость. Двадцать лет спустя мы с уверенностью можем говорить, что проект удался.

– Правительство Франции высоко оценило достижения Вашего института и проявило заинтересованность в том, чтобы внедрять Ваш подход в крупных медицинских учреждениях по всей стране. Откуда такой интерес?

– Работа нашего центра многосторонняя, хоть и направлена на одну общую цель – развитие хирургии как специальности. Деятельность центра напрямую связана с работой Университетской клинической больницы Страсбурга (CHU de Strasbourg) и очень актуальна для улучшения системы здравоохранения региона. Кроме того, мы на протяжении многих лет тесно сотрудничаем с такими крупными производителями, как Karl Storz и Covidien. Сегодня они проводят важнейшие научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы на базе нашего института.

У нас сложилась отличная международная команда экспертов, которая готовит и реализует программу тренингов по всем хирургическим специальностям для приезжающих со всего мира специалистов. Прозрачность работы, отсутствие технологических, организационных и политических преград к взаимодействию на всех уровнях создали мощный толчок к развитию экономики региона и росту его политического статуса. Наш опыт теперь пригодится в других регионах Франции, и мы надеемся, что его будут перенимать не только хирурги.

Тот факт, что образовательная работа находится в эпицентре бурной научно-исследовательской и опытно-конструкторской деятельности, гарантирует актуальность всех курсов. Большую роль в качестве тренингов играет база технического оснащения: не только инструментарий малоинвазивной хирургии и оснащение операционных, но и аудиовизуальное оборудование аудиторий.

– Для многих хирургов IRCAD – это прежде всего отличная возможность получить практические навыки в области малоинвазивной хирургии. Чем Ваш институт отличается от других тренинг-центров?

– У нас преподают более 500 экспертов со всего мира, имеющих не только академические заслуги, но и огромный педагогический опыт в области малоинвазивной хирургии. Это профессионалы высшего класса, которые разделяют наше убеждение в том, что все заинтересованные специалисты должны иметь возможность перенимать опыт экспертов.

Тот факт, что образовательная работа находится в эпицентре бурной научно-исследовательской и опытно-конструкторской деятельности, гарантирует актуальность всех курсов. Большую роль в качестве тренингов играет база технического оснащения: не только инструментарий малоинвазивной хирургии и оснащение операционных, но и аудиовизуальное оборудование аудиторий.

Жак Мареско (справа) ознакомился с достижениями специалистов РОНЦ

Успех всех наших проектов, в том числе и финансовый, позволил создать полностью бесплатный видеоресурс www.websurg.com, на котором мы еженедельно публикуем около 50 новых образовательных видео. На сайте уже опубликовано более 5000 видео. Этот формат позволяет нам расширить аудиторию и сделать доступ к экспертной базе знаний еще более свободным.

Сегодня у сайта более 250 тыс. подписчиков. С переводом этого ресурса на русский язык, который берет на себя российская организация по продвижению медицинского образования «Медицина Сегодня», мы сделаем еще один очень важный шаг к выполнению нашей миссии.

– В чем заключается секрет успеха этих начинаний?

– Несмотря на кажущуюся сложность всех наших проектов, мы стремимся к простоте решений и к прозрачности управления. Результаты нашей работы востребованы и применимы во всех странах мира, поскольку мы решаем универсальные задачи. Именно поэтому в 2008 и 2011 гг. в Бразилии и на Тайване открылись региональные филиалы института IRCAD. И мы убедились в том, что наша модель отлично работает в странах с совершенно разными культурами и экономико-политическим климатом.

– Чего можно ожидать от института IRCAD в будущем?

– Одного точно – мы не перестаем развиваться и реализовывать новые подходы к развитию малоинвазивной хирургии. О ближайшем же будущем можно говорить более конкретно. В настоящий момент мы полным ходом развиваем несколько крупных проектов.

Совсем недавно, например, мы открыли центр Biocluster на территории института IRCAD. Основная задача – привлечение молодых амбициозных стартапов, которые независимо или в сотрудничестве с институтом будут разрабатывать новые инженерные решения для применения в хирургии. Сейчас все пока только на стадии организации, но мы уверены, что в будущем эта мобильная и креативная микроиндустрия позволит нам, хирургам, не просто участвовать в процессе технологического трансфера, но и проявлять стратегическую инициативу в разработке новых технологий. УС

Подготовила
Евгения Старкова

Михаил Иванович Давыдов и Жак Мареско обсудили возможности сотрудничества

SIU 2014: наука в практику

Сергей Александрович Рева

К.м.н., отделение онкоуологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Sgreva79@mail.ru

В октябре в Глазго (Великобритания) прошел 34-й Конгресс международной ассоциации урологов (SIU), подведший итог наиболее значимым урологическим мероприятиям EAU, AUA, ASCO и ESMO. Некоторые данные уже изменяют клиническую практику, другие – требуют большего внимания, несколько положений можно сразу взять на заметку.

Основная мотивация для врача в его стремлении воспринимать информацию – это возможность изменить повседневную практику. Что я изменю после посещения Конгресса? С ремаркой «как онкоуролог», хотелось бы представить в популярном формате десяток идей, достойных применения в клинической практике.

Химиотерапия

Необходимо более активно рассматривать возможность адьювантной химиотерапии (ХТ) пациентам, страдающим раком верхних мочевых путей высокого риска (T3–4, G3, больших размеров). Целесообразность такой рекомендации подтверждена специалистами из США, которые представили данные ретроспективного анализа, включившего более 400 (2003–2012 г.) пациентов из семи академических медицинских центров (ICUD International Consultation; Raman J.D. et al., Urol Oncol 2014). Ученые выяснили, что возраст, позитивный хирургический край и позитивные лимфатические узлы связаны с повышенным риском смерти от уротелиальной карциномы верхних мочевых путей, в то время как проведение адьювантной химиотерапии, напротив, со снижением данного риска. Полученные данные – не прямая рекомендация к действию, однако они подчеркивают необходимость как рассмотрения такой возможности, так и активной научной дискуссии по поводу проведения адьювантной ХТ в определенной группе пациентов.

При раке мочевого пузыря (РМП) высокого риска и непереносимости внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ пациенту можно предложить проведение хемогипертермии с внутрипузырным введением митомицина С. В текущем году Arends T.J. et al., представили 10-летний опыт применения комбинированной хемогипертермии у 160 пациентов с мышечно-неинвазивным РМП (Abstract 59117, MP-08.03). Одно- и двух- летняя выживаемость без прогрессирования составила 60 % и 47 % соответственно, мышечно-инвазиваная прогрессия была отмечена в 4 % случаев. Исследователи отметили увеличение выживаемости без прогрессирования при раннем начале хемогипертермии. Данное исследование интересно и в свете новых возможностей адьювантной химиотерапии среди пациентов с частыми рецидивами.

После радикального лечения рака верхних мочевых путей, при уверенности в восстановлении их целостности, целесообразно проводить внутрипузырную химиотерапию в виде однократной инстилляции. Это выводы двух проспективных исследований (phase II THPMG trial, 2013; Ploussard G. et al., 2014), показавших достоверное уменьшение частоты рецидивов уротелиального рака в мочевом пузыре после нефроуретерэктомии при проведении такого вида химиотерапии. (The Endourology Society Symposium, SYMP-4). В данных работах ученые еще раз обратили внимание на то, что одним из механизмов рецидива остается «рассевание» опухолевых клеток при нефроуректомии, а присутствие опухолевых клеток в моче достоверно связано с высоким риском рецидива.

Пациентам с несеминомной герминогенной опухолью I стадии при отсутствии факторов риска (IA) – лимфоваскулярной инвазии, инвазии в сеть яичка и большого объема эмбрионального рака – целесообразно активное наблюдение (по сравнению с проведеним химиотерапии) в связи с большой частотой избыточного лечения и хорошими результатами химиотерапии в случае развития рецидива (Sheinfeld J., Parallel Plenary 4).

Рак простаты

Перед вазэктомией здорового пациента необходимо информировать о несколько повышенном риске развития летальной формы рака простаты (РПЖ) в дальнейшем. Таковы данные анализа Health Professonals Follow-Up Study, представленные в текущем году Siddiqui M. (Jounal of clinical oncology, 2014). Из 49405 мужчин, наблюдаемых с 1986 по 2010 г., каждый четвертый прошел вазэктомию, а рак простаты был диагностирован более чему у 6000 пациентов, включая 811 летальных случаев. Проведение вазэктомии было связано не с увеличением общего риска РПЖ, а с повышение вероятности РПЖ высокого риска, а также риска метастазирования и смерти от РПЖ. Дальнейший субанализ не позволяет утверждать, что отмеченная тенденция обусловлена гормональными нарушениями, влияние инфекционных заболеваний или противоопухолевого лечения также вряд ли возможно. Тем не менее, ученые обращают внимание, что новые данные еще раз подтверждают гипотезу об увеличении риска летального РПЖ у мужчин, прошедших вазэктомию.

При выборе между непрерывной и интермиттирующей гормональной терапией больным с метастатическом РПЖ необходимо ориентироваться на объем метастатической нагрузки, применяя постоянный режим проведения лечения в случае олигометастатического поражения (Hussain M., 2013); исследования SWOG, NCIC, SEUG).

У больных с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после радикального лечения при минимальной метастатической нагрузке (преимущественно, с поражением лимфоузлов) возможно улучшение результатов лечения при проведении хирургического лечения. Многочисленные данные об очевидных (снижение андрогенной депривации у пациента) и спорных (улучшение выживаемости) преимуществах хирургического подхода привел проф. H. van Poppel. Это заставляет как минимум задуматься о возможности хирургического лечения пациентов с биохимическим рецидивом, в идеале – ПСА < 4 нг/мл, сумма Глисона < 8 и предположительно пораженные лимфоузлы (World Urological Oncology Federation Society Symposia; Peeters C., Ponette D., van Poppel H., Urol Int, 2014).

МРТ целесообразно выполнять большинству больных с подозрением на злокачественный процесс (Andriole G.L., 2014). МРТ существенно помогает при проведении биопсии (fusion, target biopsy и т. д.), выявлении опухолевого процесса и при дальнейшем принятии решения – оценке объема опухоли (селекция для активного наблюдения, фокального лечения), распространенности процесса (определение лечебной тактики) и оценке анатомии в целом (форма апекса, состояние сосудисто-нервных пучков).

В беседе с больным – обращаясь к результатам исследований последних двух лет (CaPSURE trial и PREFERE trial, а также Petrelli F. et al., 2014; Sooriakumaran P. et al., 2014; Lennernäs B. et al., 2014) и нескольких постерных докладов данной конференции – можно говорить о преимуществе хирургического лечения над лучевой терапией, особенно среди молодых пациентов с заболеванием высокого риска (Carroll P., Plenary Session).

При беседе с пациентом с повышенным уровнем ПСА необходимо говорить о риске выявления у него рака простаты в целом и агрессивного рака простаты в частности, основываясь на результатах их расчета с помощью общедоступных программ, например, калькулятора ERSPC. А в случае выявленного рака необходимо пользоваться различными программами – например, калькулятором риска активного наблюдения Sunnybrook, – помогающими выбрать верную тактику (Klotz L., Plenary Session).

Собственный опыт

Справедливо отметить, что у участников конгресса вызвали интерес оба доклада, представленные отделением онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) – о сравнении результатов выполнения лапароскопической и открытой цистэтомии при РМП и о долгосрочных результатах наблюдения за пациентами после неоадъювантной терапии рака предстательной железы с последующей радикальной простатэктомией (РПЭ).

По нашим данным, неоадьювантная химиотерапия доцетакселом с последующей РПЭ в сравнении с только хирургическим лечением связана с более длительной выживаемостью без биохимического прогрессирования (68,5 % против 37,7 %) и общей выживаемостью (75,5 % против 54,6 %).

Мы также показали, что лапароскопическая цистэктомия – это безопасный метод, связанный с меньшими кровопотерями и со сниженной частотой послеоперационных гастроэнтеральных осложнений.

Заключение

Современные IT-технологии позволяют специалисту активно участвовать в дискуссиях, находясь за тысячи километров. Однако непосредственное участие дает дополнительные возможности, как в рамках научной части мероприятия, так и за ее пределами – в неформальном общении и совместных проектах.

Как и весь выносимый врачами с подобных мероприятий багаж знаний, многие из вышеперечисленных положений нуждаются в подтверждении дополнительными исследованиями и могут рассчитывать на большее внимание специалистов. УС

Онкоурология: молодость – не недостаток

Виталий Александрович Черняев
К.м.н., научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, руководитель секции молодых онкоурологов РООУ
chercrc@gmail.com

Впервые в рамках конгресса РООУ проведена сессия молодых ученых – нестандартный для отечественных мероприятий формат. Молодые врачи и ученые обсудили новые лечебные подходы и диагностические приемы, и приглашают коллег к активному взаимодействию.

Двенадцать докладов об оригинальных исследованиях – неплохое начало для новой секции, призванной вовлечь в профессиональную дискуссию молодых амбициозных онкоурологов.

Так, настоящей «изюминкой» сессии стали видео-доклады Е.В. Шпотя «Лапароскопическая радикальная цистпростатэктомия с интракорпоральным формированием илеокондуита по Брикеру» (Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и Д.А. Рощина «Роль видеоэндоскопической лимфаденэктомии в лечении рака полового члена» (НИИ урологии МЗ РФ), в которых молодые хирурги поделились с коллегами новыми методиками.

От внутрипузырной химиотерапии до цистопластики

В первой части сессии молодые специалисты обсудили заболевания почки и мочевого пузыря, сравнив собственные и зарубежные данные.

Комбинация низкоинтенсивного лазерного излучения и внутрипузырной химиотерапии позволяет увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость. Таковы данные, представленные М.П. Головащенко (МНИОИ им. П.А. Герцена) в докладе по комбинированному адьювантному лечению больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИ РМП), основным методом лечения которого остается трансуретральная резекция (ТУР) с последующей внутрипузырной терапией.

Авторы предлагают комбинировать низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) и внутрипузырную химиотерапию (ВПХТ). Согласно результатам их работы, комбинация НИЛИ (плотность энергии 1,6 Дж/см^2, длина волны 630 Нм, мощность лазера 100 мВт, время воздействия 11 минут) и стандартной схемы ВПХТ позволяет увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость (БРВ). В группе ВПХТ этот показатель составил 39 ± 6,6 %, при НИЛИ+ВПХТ – 88 ± 6,4 % ($p < 0{,}0001$).

Интенсификация ВПХТ с использованием НИЛИ – перспективный, высокоэффективный и безопасный метод терапии больных НМИ РМП промежуточной группы риска, заключают авторы исследования. Комбинация ВПХТ с НИЛИ позволяет увеличить БРВ у больных НМИ РМП в группе промежуточного риска в 2 раза без увеличения риска осложнений.

На оценку функциональных результатов ортотопической цистопластики обратил внимание А.С. Попов (СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»). В большой группе пациентов (N=293) показано, что наиболее значимые изменения максимальной емкости неоцистиса, внутрипросветного давления и растяжимости стенки артифициального мочевого пузыря как у женщин, так и у мужчин отмечены в течение первого года после операции, что сопровождается улучшением показателей континенции и качества жизни. При этом емкость и комплаентность с течением времени увеличиваются, а внутрипросветное давление снижается. По мере растяжения неоцистиса отмечается постепенное снижение максимальной скорости мочеиспускания и увеличение количества остаточной мочи, аналогичное у мужчин и женщин. Докладчик отметил, что отдаленные результаты модифицированной гастроцистопластики (ГЦП) удовлетворительны и сопоставимы с результатами илеоцистопластики (ИЦП). К концу первого года после операции уродинамические характеристики артифициального мочевого пузыря из любого сегмента ЖКТ достигают наиболее физиологичных значений и остаются стабильными даже через 10 и более лет.

СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» – одна из первых клиник, в которой начато применение ГЦП. Этот метод деривации мочи представляется весьма перспективным, хотя более сложен и требует дальнейшего изучения. В настоящее время ГЦП следует рассматривать как резервный метод – при наличии хронической почечной недостаточности и противопоказаний для создания кишечного мочевого пузыря. Более широкое применение ограничено в связи со сложностью операции и большой распространенностью заболеваний желудка.

А.В. Климов (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) представил данные о необходимости паллиативной нефрэктомии в эру таргетной терапии. В исследовании автора (N = 79) циторедуктивная нефрэктомия у больных диссеминированным раком почки с последующим использованием таргетной терапии достоверно увеличивает медиану беспрогрессивной и общей выживаемости. Среди прооперированных пациентов медиана общей выживаемости составила 29 мес., среди получавших только таргетную терапию – 12,5 мес.

Комбинированное лечение наиболее подходит пациентам с хорошим соматическим статусом, не имеющим регионарных метастазов, метастатического поражения костей и нерегионарных лимфоузлов, обратил внимание докладчик.

Стоит отметить, что на ASCO 2014 были представлены результаты крупного (N=1658) ретроспективного анализа Heng Э et al., согласно данным которого выполнение циторедуктивной нефрэктомии достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком (20,6 мес. против 9,5 мес.).

Подводя итог, молодые онкоурологи согласились, что паллиативная нефрэктомия – по-прежнему стандарт лечения диссеминированного рака почки. При этом крайне необходимой остается адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения, что позволяет избежать ассоциированных рисков.

Простата

Во второй части заседания молодые онкоурологи обсудили проблемы, связанные с диагностикй и лечением рака предстательной железы. Так, Т.В. Шатылко (ассистент кафедры урологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского) с соавторами предложили оригинальное и современное решение, позволяющее повысить значимость диагностических манипуляций и отказаться от выполнения ненужных биопсий в «серой» зоне ПСА. Исследователи предлагают использовать искусственные нейронные сети для прогнозирования гистологических находок при трансректальной биопсии простаты. По их данным, возможно прогнозирование выявления рака с точностью 91,1 %. Кроме того выявлено, что высокая плотность ПСА (> 0,22) характерна для рака предстательной железы.

Значение третичного показателя Глисона и сверхмалых значений ПСА как факторов прогноза рецидива рака предстательной железы проанализировала И.Н. Огнерубова (Кафедра онкологии РМАПО МЗ РФ). Оказалось, что частота третичного показателя Глисона в образцах опухоли предстательной железы после радикальной простатэктомии составляет 32,1 %. По данным автора исследования, присутствие третичного показателя Глисона служит биологической характеристикой агрессивности опухоли: увеличивает риск экстрапростатического распространения, врастания опухоли в семенные пузырьки, метастатического поражения регионарных лимфатических зузлов.

Риск развития биохимического рецидива значительно увеличивается у пациентов с наличием третичного показателя Глисона по сравнению с пациентами, у которых третичный показатель Глисона отсутствует. При локализованном раке предстательной железы (pT2a-cN0M0) наличие третичной градации Глисона является статистически значимым фактором неблагоприятного прогноза – повышение риска развития биохимического рецидива при наличии третичного показателя Глисона составляет 100 % по сравнению с 17,5 % – для больных без третичного показателя в опухоли ($p < 0{,}001$).

Минимальный уровень ПСА > 0,02 нг/мл, определяемый у больных через 1–6 мес. после радикальной простатэктомии, статистически значимо взаимосвязан с неблагоприятными клинико-морфологическими факторами: предоперационным уровнем ПСА (медиана 16,65 нг/мл), степенью дифференцировки опухоли по данным гистологического исследования биопсийного (низкодифференцированная аденокарцинома в 48,5 % случаев) и операционного материала (низкодифференцированная аденокарцинома в 57,4 % случаев), врастанием опухоли

В докладе С.В. Котова «Лечение осложнений после радикальной простатэктомии» проанализированы возможные осложнения после выполнения радикальной простатэктомии, а также методы их коррекции. На собственном опыте выполнения 300 РПЭ докладчик подтвердил тезис о том, что современный молодой специалист должен обладать опытом как открытой хирургии, так и эндоскопических манипуляций. Для коррекции функциональных расстройств в онкоурологической практике необходимо овладеть специализированными манипуляциями, которые могут потребовать навыков пластического хирурга.

Рекомендации ASTRO/AUA по адъювантной и спасительной лучевой терапии (ЛТ) после РПЭ:

1. Перед РПЭ пациенты должны быть информированы о возможных патологических находках, которые предвещают более высокий риск рецидива заболевания, что может указывать на проведение дополнительной терапии после операции.

Пациенты должны быть информированы, что при патологических находках (инвазия семенных пузырьков, положительные хирургические края, экстрапростатическое распространение) адъювантная ЛТ уменьшает риск б/х рецидива, местного рецидива и клинического прогрессирования рака. Остается неясным влияние адъювантная ЛТ на последующее метастазирование и общую выживаемость.

2. Врачам следует предлагать адъювантная ЛТ пациентам с патологическими находками, так как это показало снижение частоты б/х, местных рецидивов и клинического прогрессирования.

Пациенты должны быть информированы – ПСА рецидив ассоциируется с развитием метастатического процесса и смерти от заболевания. Врачи должны регулярно контролировать ПСА после операции для возможности раннего назначения спасительная ЛТ, если возможно.

3. Биохимический рецидив – это повышение ПСА ≥ 0,2 нг/мл, подтвержденное дважды.
4. Может быть рассмотрена оценка о рестадировании процесса.
5. Врачам следует предлагать спасительная ЛТ, если не найдено отдаленных метастазов.
6. Пациенты должны быть информированы: эффективность лучевой терапии лучше при низких показателях ПСА.
7. Пациенты должны быть информированы не только о преимуществах ЛТ, но и о ранних и поздних лучевых реакциях.

в семенные пузырьки (в 64,8 % случаев), признаками периневральной (в 55,8 % случаях) и лимфоваскулярной инвазии (в 58,3 % случаев) ($p < 0,05$). Частота развития биохимического рецидива при минимальном послеоперационном уровне ПСА > 0,02 увеличивается более чем в 8 раз по сравнению с пациентами с минимальным послеоперационным уровнем ПСА ≤ 0,02 нг/мл ($p < 0,001$).

В работе исследователей из урологического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена «Клинические и патоморфологические факторы прогноза биохимического рецидива у больных РПЖ после РПЭ с тазовой лимфаденэктомией», результаты которой представлял А.А. Крашенинников, показано, что количество позитивных биоптатов, ПСА, группа риска РПЖ, морфологическая стадия, наличие положительного края резекции – значимые предикторы развития местного рецидива после РПЭ.

Количество позитивных биоптатов, ПСА, морфологическая стадия, наличие и количество метастазов в ЛУ, метастатическое поражение ≥ 2 анатомических зон, дифференцировка опухоли являются значимыми факторами развития биохимического рецидива и прогрессирования РПЖ. Выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии позволяет улучшить показатели выживаемости у больных РПЖ. У больных РПЖ с наличием метастазов в ЛУ после РПЭ гормональная терапия может быть отсрочена при количестве метастазов ≤ 2, плотности метастатического поражения < 15 %, отсутствии инвазии опухоли за пределы капсулы ЛУ и при наличии метастазов только в одной анатомической зоне.

Большой интерес аудитории вызвали доклады А.О. Карякина «Адъювантная и спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии». Автор представил в том числе и рекомендации ASTRO/AUA по адъювантной и спасительной лучевой терапии после РПЭ.

Сложное и интересное

Организаторы сессии рады, что новая инициатива нашла отклик среди коллег, и надеемся, что секция станет площадкой для более продуктивного общения молодых ученых друг с другом и со своими учителями. Полагаем, что новое секционное заседание, которое станет частью конгрессов РООУ, будет привлекать заинтересованных, амбициозных и увлеченных специалистов. Для замечаний, предложений и комментариев по подготовке следующей секции в 2015 г. уже работает почтовый ящик **young@roou.ru**. УС

Интерес к нейроурологии возрастает

Елена Ивановна Тур

Ассистент кафедры урологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

amadeymozart@yandex.ru

Живая дискуссия по нейроурологии, прошедшая в рамках XIV Ежегодного конгресса Российского общества урологов (РОУ), продлилась вдвое больше отведенного на нее времени. Причина не в плохом тайм-менеджменте, а в чрезвычайно интересных темах дискуссии. Выбор холинолитика при лечении детей, проведение профилактической антибактериальной терапии и целесообразность увеличения дозы ботулинического токсина – основные вопросы, которые обсуждали проф. Г.Г. Кривобородов, эксперты Л.Б. Меновщикова, Г.Р. Касян, Р.В. Салюков и гости Конгресса.

Вопрос о выборе холинолитика в детской практике остается дискуссионным. Оксибутинин – единственный М-холинолитик, разрешенный к применению в педиатрической практике – обладает выраженными побочными эффектами. Этот вопрос затронула проф. Л.Б. Меновщикова, представив доклад о лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности у детей с менингомиелоцеле.

Профессор подчеркнула, что это заболевание – одно из самых распространенных среди спинальных нарушений у детей, нередко требующее оперативного вмешательства, что зачастую не способствует восстановлению нормальной функции мочевого пузыря. Вот почему большинству детей с менингомиелоцеле требуется длительное и тщательное наблюдение у уролога.

Л.Б. Меновщикова рассказала о методах, используемых в клинике детской урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова для лечения таких больных. На первом этапе применяется физиотерапия, эффективная в лечении легких форм нарушения акта мочеиспускания. Для пациентов же с более выраженными формами нейрогенной детрузорной гиперактивности используется стандартная методика лечения – прием М-холиноблокаторов. Однако, обратила внимание профессор, остается дискуссионным вопрос о выборе холинолитика. Дело в том, что в настоящее время единственным М-холинолитиком, официально разрешенным к применению у детей, является оксибутинин. Этот препарат, безусловно, высокоэффективен. Но он не является селективным лекарственным средством в отношении холинорецепторов мочевого пузыря, с чем связаны выраженные побочные действия. Поэтому в настоящее время все чаще отдается предпочтение, пока в рамках клинических исследований, селективным М-холинолитикам, главным образом троспия хлориду. Данный препарат разработан специально для больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, и его важным преимуществом является удобство титрования дозы, что особенно актуально для детей, так как доза препарата рассчитывается исходя из массы тела.

В качестве следующего этапа лечения детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, также пока в рамках клинических исследований, предлагаются инъекции ботулинического токсина типа А в детрузор. Профессор представила данные клиники детской урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова об использовании 50–100 Ед препарата Lantox у детей с менингомиелоцеле. Четырехлетний опыт применения данной методики в клинике показал высокую эффективность в отношении ургентного и учащенного мочеиспускания, а также профилактики пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Л.Б. Меновщикова подчеркнула необходимость периодической самокатетеризации мочевого пузыря, особенно у пациентов с задержкой мочеиспускания на фоне лечения М-холиноблокаторами и ботулиническим токсином типа А.

Эксперты согласились, что комплексное уродинамическое исследование, безусловно, является стандартом в диагностике такой категории пациентов. Однако, если же пациенту проводится лечение ботулиническим токсином типа А, то в контрольном исследовании нет необходимости, и повторные инъекции препарата могут быть выполнены сразу при возвращении симптомов ургентного, учащенного мочеиспускания.

Профессор высказала предположение, что применение М-холиноблокаторов и ботулинического токсина типа А на ранних этапах лечения способно привести к восстановлению и нормализации накопительной функции мочевого пузыря в более позднем возрасте, т. е. в процессе созревания нервной системы.

Р.В. Салюков представил доклад о периодической катетеризации мочевого пузыря, истории возникновения данного метода лечения, видах катетеров и их применении. Докладчик обратил внимание на то, что пациентам, находящимся на периодической катетеризации, не требуется профилактическая антибиотикотерапия. Вероятность развития клинически значимой инфекции мочевыводящих путей мала, и наоборот, есть риск развития антибиотикорезистентности. Данный вопрос вызвал живую дискуссию, так как, согласно данным проводимого в США клинического исследования, длительное еженедельное применение антибактериальных препаратов (weekly oral cyclic antibiotic programme) значительно снижает риск клинически значимой инфекции мочевыводящих путей у ряда таких больных. Р.В. Салюков считает, что необходим дифференцированный индивидуальный подход, и в отдельных случаях возможно использование низких доз антибактериальных препаратов.

Следующим обсуждался вопрос о необходимости комплексного уродинамического исследования у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Эксперты и специалисты-урологи согласились, что комплексное уродинамическое исследование, безусловно, является стандартом в диагностике такой категории пациентов. Однако его стоит выполнять лишь на этапе обследования больного. Если же пациенту проводится лечение ботулиническим токсином типа А, то в контрольном исследовании нет необходимости, и повторные инъекции препарата могут быть выполнены сразу при возвращении симптомов ургентного, учащенного мочеиспускания.

Не остался без внимания и выбор оптимального метода лечения больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А справедливо признаны революционным методом, согласились участники обсуждения. Тем не менее М-холинолитики остаются стандартом в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем любой природы. Поэтому инъекции ботулинического токсина должны назначаться лишь пациентам с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, рефрактерной к применению антимускариновых лекарственных средств.

В продолжение беседы о М-холиноблокаторах председатель секции проф. Г.Г. Кривобородов рассказал о современных антимускариновых препаратах. Он отметил, что троспия хлорид – официально утвержденный препарат для лечения больных нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Препарат является четвертичным аммониевым основанием и гидрофильным соединением, поэтому он не проникает через гематоэнцефалический барьер, и побочные эффекты центрального генеза полностью отсутствуют. Это имеет важное значение для пациентов с неврологическими заболеваниями. Еще одно преимущество препарата – удобство титрования дозы, что позволяет варьировать ее в широких пределах. Согласно данным последних клинических исследований, даже высокие дозы троспия хлорида – 90 мг – нетоксичны и эффективны в отношении симптомов, связанных с наличием нейрогенной детрузорной гиперактивности. В своем докладе Г.Г. Кривобородов рассказал и о других препаратах. Так, профессор представил данные исследования Sonic, согласно которым прием солифенацина в дозировке 10 мг у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью вследствие рассеянного склероза приводит к статистически значимому улучшению симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания, а также увеличивает максимальную цистометрическую емкость и снижает детрузорное давление.

Обсуждая применение инъекций ботулинического токсина типа А в детрузор, эксперты обратили внимание на выбор дозы препарата для лечения больных нейрогенной детрузорной гиперактивностью. В настоящее время для такой категории больных 200 Ед – стандартная доза. Однако авторы и эксперты зачастую считают ее недостаточной для достижения максимального эффекта и склоняются к использованию дозы 300 Ед и более. В связи с этой проблемой Г.Р. Касян рассказал о данных исследования Dignity. Дизайн исследования предусматривал сравнение эффективности внутридетрузорного введения 200 и 300 Ед ботулинического токсина типа А. По окончании исследования существенных различий между двумя группами больных в отношении удержания мочи, качества жизни и улучшения уродинамических параметров обнаружено не было. Тем не менее у пациентов, получавших большую дозу препарата – 300 Ед, отмечалась значимая задержка мочеиспускания, а также увеличивалась частота развития инфекционных осложнений мочевыводящих путей.

Завершая сессию, профессор Г.Г. Кривобородов поблагодарил докладчиков и участников дискуссии. Профессор отметил, что вместо положенного часа сессия продолжалась два с половиной часа в формате интересной дискуссии, и это свидетельствует о возрастающем интересе к нейроурологии. Эта секция, согласились участники, наиболее точно отразила тематику Конгресса РОУ – интеграцию в урологию клинических, научных и технических дисциплин. УС

Вирусное инфицирование сперматозоидов и фертильность – взгляд биолога и врача

Елизавета Ефимовна Брагина

Д.б.н., старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ

bragor@mail.ru

Нормальная спермограмма не обязательно коррелирует с фертильностью мужчины, так как не позволяет оценить функциональное состояние сперматозоидов. Только дополнительные исследования способны выявить причину бесплодия, которой может оказаться вирусное инфицирование сперматозоидов. Об этом – интервью двух ведущих российских специалистов по проблеме фертильности.

– Елизавета Ефимовна, как давно существует проблема влияния вирусных заболеваний на фертильность мужчин, или, вернее, как давно детерминировано, что именно вирусные инфекции влияют на фертильность мужчин?

– Во-первых, это до сих пор еще не очень известно. Многие врачи с этой проблемой не считаются просто потому, что она не очень хорошо изучена. Работы по вирусному инфицированию гамет начались тогда, когда стали развиваться методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Именно в то время начали обращать внимание на вирусное инфицирование сперматозоидов.

Должна сказать, что в конце 80 – начале 90-х годов, когда я обнаружила вирусы в сперматозоиде, я сделала доклад об этом, но получила отзыв, что это несущественная проблема. Буквально через полгода я прочла доклад зарубежного андрологического симпозиума, в котором поднималась проблема вирусного инфицирования сперматозоида, то есть проблема, что называется, висела в воздухе. На самом деле она и сейчас весьма актуальна. Мы делаем электронную микроскопию сперматозоидов (ЭМИС) при нарушении фертильности мужчин, иногда общаемся с пациентами спустя какое-то время, и они признаются, что лечащий врач не всегда придает особенное значение анализу, показавшему наличие вируса простого герпеса (ВПГ) в ядре сперматозоида.

Проблема вирусного инфицирования сперматозоида двоякая – с одной стороны, фертильность мужчин зависит от состояния спермы, эякулята, который состоит из 2 частей – сперматозоидов и семенной жидкости. То, что вирусы могут находиться в семенной жидкости, признают все дерматовенерологи и все, кто занимается инфекциями, передаваемыми половым путем. Инфицирование семенной жидкости приводит к горизонтальному распространению инфекции (половой партнерше), и эта проблема широко освещается в медицинской литературе.

Вторая сторона проблемы менее известная – вирусы могут находиться непосредственно внутри сперматозоида. Интерес к этой проблеме возник тогда, когда стали разрабатываться методы ВРТ. Наличие вируса внутри сперматозоида является угрозой вертикальной передачи вирусной инфекции, т. е. инфицирования эмбриона через половые клетки. Отдельно стоит подчеркнуть, что фертильность сама по себе из-за вируса не нарушается, т. е. носитель вируса способен к зачатию, а вот на развитие эмбриона вирус может влиять очень даже значительно. Это показано как нашими работами, так и работами других российских и зарубежных авторов.

– Скажите, какие вирусы Вы исследовали? Смею предположить, что ВПГ в силу своей распространенности в популяции Земли исследован наиболее полно.

– Я занимаюсь электронной микроскопией, в том числе ЭМИС. При ультраструктурном исследовании сперматозоидов мы часто видим в сперматозоидах структуры вирусов группы герпеса. То, что это именно ВПГ, мы доказали с помощью иммуноцитохимических и молекулярно-биологических методов. К сожалению, морфологически мы можем видеть в сперматозоидах только вирусы герпеса. Однако есть работы, в которых методами молекулярной биологии продемонстрировано наличие в сперматозоидах и других вирусов – вируса гепатита В и С, вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Для некоторых вирусов показано, что они могут передаваться вертикальным путем – ВИЧ и гепатит В. С этической точки зрения запрещено ставить эксперименты на яйцеклетках человека, но есть работы с яйцеклетками золотистого хомячка, оплодотворенными сперматозоидами человека (так называемое гетерологическое оплодотворение).

Примерно у 40 % мужчин с проблемами фертильности в сперматозоидах выявляется ВПГ, причем в 20 % вирус обнаруживается в морфологически нормальных сперматозоидах.

Недавно опубликованы две работы китайских авторов по исследованию вируса гепатита В. Они обследовали 8 пар, в которых мужчина инфицирован, а женщина не инфицирована, и в анамнезе у которых спонтанные аборты. Из абортусов был выделен вирус гепатита В, и молекулярно-биологическими методами была доказана полная идентичность вируса, выделенного у отца, и вируса, выделенного у абортуса, то есть была доказана вертикальная передача вируса.

Есть более поздние работы: обследовали примерно 160 пар, в которых мужчина был инфицирован, а женщина не инфицирована, и у них родились дети, которые не несли вирус гепатита В. Это означает, что, если мужчина передает вирус, то беременность заканчивается абортом, эмбрион не развивается. Если же оплодотворение происходит сперматозоидом, не несущим вирус гепатита В, то эмбрион развивается.

– То есть Вы хотите сказать, что существует эволюционная защита от воспроизводства нездорового потомства?

– Да, существуют так называемые 3 уровня селекции – первый при мейозе, второй касается морфологии самого сперматозоида – он должен быть нормальным, подвижным для того, чтобы встретиться с яйцеклеткой, и третий уровень селекции – развитие эмбриона, то есть защита вида.

В моих работах с коллегами показано, что при отсутствии симптоматики генитального герпеса нет отличий спермограмм мужчин, инфицированных ВПГ, и неинфицированых. Существует гипотетическое объяснение этому явлению: геном сперматозоида инактивирован, так как ДНК сперматозоида сильно конденсирована и связана с особыми белками – протаминами. Так как ВПГ – это вирус ядерный, его размножение происходит в ядре сперматозоида. Вместе с конденсацией хроматина сперматозоида происходит конденсация ДНК вируса, т. е. ДНК вируса также неактивна в ядре сперматозоида, однако при попадании сперматозоида в яйцеклетку при активации ДНК сперматозоида активируется и ДНК вируса. Повторяю, это гипотеза, но на сегодняшний день она хорошо объясняет этот эффект.

Инфицированность сперматозоидов никак не проявляется клинически. В случае вируса гепатита В внутриклеточное инфицирование может никак не подтверждаться серологическими маркерами, то есть это по сути «скрытая бомба» – мужчина живет, никаких клинических проявлений нет, спермограмма нормальная, а у жены постоянные спонтанные аборты. Конечно, это не единственная причина, но вирусное инфицирование, наряду с генетическими факторами, одна из основных и самых распространенных причин.

Что касается вируса папилломы (ВП) – как известно, есть канцерогенные штаммы этого вируса. Возникла проблема сохранения фертильности у онкологических больных путем криогенизации спермы перед орхиэктомией. По сути, фертильность этого мужчины относительна – да, есть сперматозоиды, они подвижны и т. д., но у многих людей с тестикулярным раком ДНК ВП встроен в ДНК сперматозоида (показано методом гибридизации *in situ*) т. е. имеется опасность передачи ВП потомству при помощи ВРТ.

– Скажите, какие именно вирусы распространяются с зараженными сперматозоидами?

– ВПГ, ВИЧ, вирусы гепатита В и С, ВП. По цитомегаловирусу (ЦМВ) очень мало работ, но есть работы Института вирусологии, свидетельствующие о том, что инфицированность данным вирусом очень распространена.

В начале 2000-х годов попытки инфицировать сперматозоиды ВПГ *in vitro* не удавались – брали взвесь зрелых сперматозоидов, инкубировали с вирусом, вирусы адгезировались на поверхности сперматозоида, потом они отмывались, и во время ЭМ оказывалось, что сперматозоиды не инфицированы. Объяснение достаточно простое – у сперматозоида очень плотная головка, туда вообще сложно чему-либо попасть. Инфицирование происходит на уровне незрелых половых клеток. Как это происходит минуя гематотестикулярный барьер, остается вопросом. Мы изучали это на морских свинках, в Институте вирусологии на мышах, но дело в том, что сперматогенез у свинок и человека значительно различается, поэтому этот вопрос остается открытым.

– Скажите, есть ли корреляция между видом вируса и аберрациями генома?

– ВП встраивается в геном сперматозоида, но неизвестно, какие аберрации вызывает. ВПГ не встраивается, так как он не умеет этого делать. ВПГ существует в виде эписом, т. е. отдельно от ДНК хозяина. Вирус гепатита В может встраиваться, но встраивание неспецифическое – приводит к ломкости и адгезии хромосом. Провирус ВИЧ встраивается в геном сперматозоида, и это показано гибридизацией *in situ*. Про мутации ничего не известно.

– Какие генетические аберрации приводят к заболеваниям у новорожденных?

– Таких данных нет.

– Но есть же данные, что ВПГ приводит к астенозооспермии.

– В Институте вирусологии приводятся такие статистические данные по астенозооспермии, но мы таких данных не получили. Есть литературные данные, что при инфицировании ЦМВ подвижность сперматозоида даже увеличивается. Что касается развития инфицированного эмбриона, то как раз его инфицированность является методом отсева таких эмбрионов на ранних стадиях развития. Кстати, вирусное заболевание новорожденных может возникнуть при прохождении плода через половые пути матери при рождении, и гинекологи называют это вертикальной передачей инфекции, хотя по сути это передача инфекции не через половые клетки. Например, при активном генитальном герпесе матери рекомендуют кесарево сечение, дабы спасти новорожденного от инфицирования.

– Чтобы Вы посоветовали как ученый в качестве профилактики, выявления, лечения данных заболеваний? Какие процедуры можно рекомендовать пациентам?

– Для выявления вирусов есть метод ПЦР, но в случае со сперматозоидами ПЦР работает несколько иначе, чем с обычными клетками, потому что в сперматозоида очень плотный конденсированный хроматин. Обычный метод ПЦР не показывает ВПГ в сперматозоиде, но стоит видоизменить метод подготовки ДНК сперматозоида, и ВПГ легко определяется.

Что касается лечения ВПГ – заболевание поддается лечению, но так как инфицирование происходит на уровне незрелых сперматозоидов, то есть вероятность, что до конца от вируса

не избавиться. Но на время, достаточное для зачатия, его можно элиминировать. В герпетическом центре хорошо лечат пациентов с ВПГ валтрексом по схеме супрессивной терапии в течение 3 месяцев, чтобы все незрелые половые клетки, которые формируются в течение этого срока, «съели» свой валтрекс. У нас есть совместная работа с кафедрой клинической андрологии РУДН, результаты которой опубликованы в журнале «Андрология и генитальная хирургия», показывающая соотношение случаев наступления беременностей и родов при помощи ВРТ: после лечения наступление родов возросло в 5 раз по сравнению с группой мужчин, которые отказались от лечения ВПГ.

– Существует мнение, что ВПГ влияет на рождение детей с сахарным диабетом.
– Не могу этого утверждать. Но то, что ВПГ обостряет течение СПИДа, это точная информация – у ВПГ есть механизмы активации, которые «хорошо» влияют на развитие ВИЧ.

– Каковы, на Ваш взгляд, перспективы развития данного направления – выявление вирусных инфекций, влияние вирусных инфекций на эмбрионы и т. д.
– Прежде всего, просветительская деятельность. Затем развитие диагностики – создание новых методов, модификация уже существующих методов (особенности выделения ДНК сперматозоида для метода ПЦР). Например, в приказе Минздрава по проведению ВРТ написана рекомендация обследовать на наличие антител к ВПГ методом ПЦР, и то только у женщин. Но это вообще бессмысленная вещь! Наличие антител к ВПГ неинформативно, так как они есть у 95 % населения. Метод ЭМИС тоже используется в диагностике, но так как он достаточно дорогой, трудоемкий, то он делается в редких случаях.

– Хотите ли Вы сказать, что надобность в диагностике возникает тогда, когда врачи сталкиваются со спонтанными абортами и начинают искать причину? Стоит ли в центрах планирования семьи, допустим, ввести обязательное диагностирование на ВПГ всех, кто хочет иметь детей и у кого не наступила беременность в течение первого года брака?
– Вы знаете, есть еще такой интересный и тонкий момент – мы стали спрашивать пациентов в парах, бывают ли у них задержки наступления менструаций в несколько дней и как часто они бывают. Почти все отвечают утвердительно. Это так называемая биохимическая беременность, то есть происходит оплодотворение, беременность наступает, но развития эмбриона не происходит. Это называется первичное бесплодие. Поэтому во всех случаях так называемого идиопатического бесплодия, при всех неудачах ВРТ, абортах на ранних сроках нужно искать вирусы. Были работы в 70-х годах прошлого века, в которых приводилась статистика, что только 1/3 оплодотворений заканчивается родами. В основном это связывают с генетическими проблемами, но никто не исследовал роль вирусов в этом явлении.

Реваз Ревазович Харчилава
К.м.н., зав. отделом репродуктивного здоровья НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
dr.revaz@gmail.com

Дополнения к спермограмме

О взгляде врача-практика на влияние вирусных заболеваний на фертильность мужчин рассказывает Харчилава Реваз Ревазович, зам. директора Учебного центра врачебной практики «PRAXI MEDICA».

– Как давно Вы начали заниматься проблемой вирусных инфекций сперматозоида, и что стало отправной точкой?
– Проблемой инфицирования вирусами мужских половых клеток я заинтересовался около 12 лет назад, когда впервые стал обращать внимание на бесплодие у пар с отсутствием патологических изменений при рутинных методах обследования. Примерно в это же время я познакомился с работами Елизаветы Ефимовны Брагиной, которая совместно с сотрудниками НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского обнаружила вирусные капсиды, морфологически идентичные капсидам ВПГ, в ядре и в цитоплазматической капле сперматозоидов, применив трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ). Я стал интересоваться работами, посвященными ЭМИС, где были представлены возможности данного метода в изучении гамет на уровне внутриклеточных структур. Это и стало отправной точкой для начала совместных клинических исследований, направленных на изучение влияния инфицирования ВПГ сперматозоидов на фертильность.

В случае вируса гепатита В внутриклеточное инфицирование может никак не подтверждаться серологическими маркерами, т. е. это по сути «скрытая бомба» – мужчина живет, никаких клинических проявлений нет, спермограмма нормальная, а у жены постоянные спонтанные аборты.
Инфицирование гепатитом С происходит на уровне незрелых половых клеток. Как это происходит минуя гемато-тестикулярный барьер, остается вопросом.

– Есть ли у Вас данные, какой процент бесплодных пар или бесплодных мужчин приходит к Вам на прием? Кто их направляет к Вам? Какие проявления болезни позволяют направить больных именно к Вам?
– В ходе изучения данной проблемы стало известно, что примерно у 40 % мужчин с проблемами фертильности в сперматозоиде выявляется ВПГ, причем в 20 % вирус обнаруживается в морфологически нормальных сперматозоидах. Также было обращено внимание и на то, что инфицирование сперматозоида вирусом чаще встречалось у пациентов, в анамнезе которых были спонтанные аборты.

Дело в том, что невынашивание беременности является одной из главных проблем акушерства. Несмотря на значительные успехи, достигнутые наукой в последнее время, частота самопроизвольного прерывания беременности составляет15–25 %, не имеет тенденции к снижению и мало зависит от фармакотерапии, а обследование мужчин при нарушении фертильности производится в тех случаях, когда не наступает зачатие. Причем основным методом обследования мужчин при бесплодии является изучение основных показателей спермы: концентрация и количество, подвижность и морфология сперматозоида, тогда как только дополнительные тесты позволяют исследовать функции компонентов сперматозоида, как ответственных за собственно оплодотворение, так и принимающих участие в эпигенетической регуляции раннего эмбриогенеза. И одним из таких методов является ЭМИС.

Таких пациентов ко мне направляют врачи-репродуктологи, гинекологи-эндокринологи и другие специалисты, у которых те или иные ВРТ не привели к положительным результатам при отсутствии видимых причин для «неудач». Клинические проявления инфицирования сперматозоидов ВПГ могут вовсе отсутствовать, однако, наличие герпетических высыпаний в анамнезе заставляет с большей уверенностью подозревать наличие вируса в эякуляте.

– Какие вирусные заболевания чаще встречаются и как они влияют на фертильность мужчин?
– В настоящее время еще продолжается научно-исследовательская работа, целью которой является показать роль герпетического инфицирования сперматозоида как в развитии осложнений беременности (спонтанный аборт, замершая беременность), так и в неудачах применения методов ВРТ (инсеминация, ЭКО/ИКСИ и т. д.).

– Какие методы лечения существуют?
– Учитывая чрезвычайно высокую инфицированность населения Земли вирусами (в том числе ВПГ), меры профилактики в настоящее время малоэффективны. Однако, если речь идет о лечебных мероприятиях, направленных на улучшение фертильности при выявлении ВПГ в сперме, то мы придерживаемся исключительно стандартов лечения герпетической инфекции, опираясь на принципы доказательной медицины. Подход к лечению данных пациентов должен быть индивидуальным, и схемы лечения подбираются в зависимости от результатов обследования.

– Ваш прогноз в лечении данных заболеваний?
– В настоящее время еще рано прогнозировать прорыв в улучшении фертильности у пациентов с вирусным инфицированием сперматозоида, так как мы только в начале пути, а в медицине, как Вы знаете, не бывает легких и быстрых побед. В настоящее время примерно у 30–40 % пролеченных пар наступила беременность.

– И последнее – каковы перспективы и пожелания Вашим коллегам?
– Коллегам, занимающимся проблемами бесплодия, хочу еще раз сказать, что нормальная спермограмма не обязательно коррелирует с фертильностью, так как она не позволяет оценить функциональное состояние сперматозоидов. Только дополнительные методы исследования могут помочь выявить причину бесплодия. Кроме того, бесплодие – это мультидисциплинарная проблема, которую нужно решать совместно с врачами смежных специальностей, биологами, фармакологами и др. И только совместными усилиями мы сможем выявить причины и определить верную тактику в диагностике и лечении данного заболевания. УС

Подготовила **Ольга Симановская**

НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ и другие расстройства мочеиспускания (Результаты EPIC исследования в России)

Исследование организовано при поддержке компании Pfizer Inc, при участии ООО «Пфайзер» в России

Повышение качества жизни, рост интереса к этому вопросу ставят в центр внимания и его медицинские аспекты. В частности, это касается недержания мочи и других расстройств мочеиспускания. Недавно завершенное крупное международное эпидемиологическое исследование показало, что ситуация в России имеет свои особенности.

Излишне говорить, что недержание мочи – проблема социально значимая и интимная, о которой не всегда говорят не только пациенты, но и врачи... конечно, по разным причинам. Международное общество по удержанию мочи (International Continence Society; ICS) определяет недержание мочи как «бесконтрольное выделение мочи, которое становится социальной или гигиенической проблемой и может быть объективно определено». Степень выраженности недержания мочи напрямую влияет на качество жизни. Так, стрессовое недержание мочи широко распространено среди женщин в постменопаузе, но, как правило, не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность. Ургетное недержание мочи, напротив, встречается реже, но причиняет крайне выраженные неудобства в жизни. Понятие о гиперактивном мочевом пузыре (ГМП) включает в себя симптомокомплекс, сопровождающийся ургентностью, с недержанием мочи или без такового, ноктурией и учащенным мочеиспусканием. В настоящее время среди симптомов нарушения мочеиспускания выделяют три группы: 1) симптомы наполнения; 2) симптомы опорожнения; 3) постмиктурические симптомы.

Популяционные исследования показывают высокую распространенность различных видов недержания мочи и других расстройств мочеиспускания. За последние 7 лет в рамках известной исследовательской программы EPIC была произведена оценка распространенности и влияния на качество жизни недержания мочи, ГМП и других симптомов нижних мочевых путей среди населения более десятка стран. Недавно исследование EPIC было завершено еще в трех странах – в России, Турции и Чехии*. Для России это первое исследование по эпидемиологии нарушений мочеиспускания. Во всех EPIC-исследованиях использовалась стандартизированная система опроса населения по критериям ICS. Всего в российско-чешско-турецком протоколе приняли участие 3130 человек. 65 % опрошенных были моложе 50 лет и состояли в браке. Число мужчин и женщин было сопоставимым. Длительность анамнеза мочевых симптомов варьировалась от < 6 мес. (16 %), 6–12 мес. (15 %), 1–3 года (28 %), 4–10 лет (20 %), до > 10 лет (10 %). Участники исследования в большинстве своем не имели выраженной сопутствующей патологии: 44 % опрошенных сообщали об отсутствии текущих проблем со здоровьем, 26 % – о наличии артериальной гипертензии, 19 % – об анамнезе депрессии, 17 % – об анамнезе заболеваний мочевой системы.

По результатам этого крупного эпидемиологического исследования была выявлена достаточно высокая распространенность симптомов нижних мочевых путей и ГМП в России, Турции и Чехии по сравнению с результатами EPIC-исследований в других странах. Из опрошенных 82 % испытывали какие-либо симптомы нижних мочевых путей, 71 % сообщали о проблемах при наполнении мочевого пузыря, 38 % – о проблемах при мочеиспускании, 25 % – после мочеиспускания, а 24 % – о ГМП. Наибольшая распространенность симптомов ГМП среди трех стран была зафиксирована в России.

За последние 7 лет в рамках известной исследовательской программы EPIC была произведена оценка влияния различных расстройств мочеиспускания на качество жизни населения разных стран. Из опрошенных в России пациентов 82 % испытывали какие-либо симптомы нижних мочевых путей, 71 % сообщали о проблемах при наполнении мочевого пузыря, 38 % – о проблемах при мочеиспускании, 25 % – после мочеиспускания, а 24 % – о гиперактивном мочевом пузыре.

Как и ожидалось, анализ полученных данных показал прямую зависимость распространенности всех видов расстройств мочеиспускания от возраста – как у мужчин, так и у женщин.

При исследовании гендерных различий было показано, что у женщин частота недержания мочи достоверно выше, чем у мужчин (20 % против 7 %). При оценке индивидуальных симптомов в целом симптомы наполнения были более характерны для женщин, в то время как симптомы во время микции и после встречаются чаще среди мужчин.

В России и Турции пациенты примерно в 2 раза реже обращались за медицинской помощью по сравнению с Чехией (31 % и 27 %, соответственно, против 63 %). Самые распространенные причины отказа от обращения в медицинские учреждения: симптомы были недостаточно сильными (34 %) или рассматривались как нормальная часть процесса старения (24 %). Самолечение заключалось в использовании впитывающих гигиенических изделий, приеме непрописанных лекарственных средств и фитотерапии. Прописанные лекарства использовали только 12 % респондентов. Однако, использование назначенной врачом лекарственной терапии было ассоциировано с очень высоким уровнем улучшения по критериям самооценки (96 %).

В России и Турции пациенты примерно в 2 раза реже обращались за медицинской помощью по сравнению с Чехией (31 % и 27 %, соответственно, против 63 %). Самые распространенные причины отказа от обращения в медицинские учреждения: симптомы были недостаточно сильными (34 %) или рассматривались как нормальная часть процесса старения (24 %). Прописанные лекарства использовали только 12 % респондентов. Однако, использование назначенной врачом лекарственной терапии было ассоциировано с очень высоким уровнем улучшения по критериям самооценки (96 %).

Замечено сравнительно небольшое влияние симптомов нарушенного мочеиспускания на качество жизни и производительность труда по сравнению с ранее опубликованными результатами исследования EPIC в других странах, что, возможно, объясняет низкую обращаемость за медицинской помощью. Из респондентов 78 % заявили, что имеющиеся у них симптомы оказывают отрицательное влияние на качество жизни. Наибольшее беспокойство пациентов было связано с увеличением дневной частоты мочеиспусканий (58 %) и необходимостью пробуждения от сна для мочеиспускания (54 %). Было показано относительное небольшое влияние симптомов ГМП на работу и повседневную деятельность и качество жизни, что также не соответствует результатам предыдущих работ программы EPIC.

Полученные данные исследований доказывают высокую распространенность различных видов недержания мочи среди населения нашей страны и социальную значимость проблемы, но требуют и дальнейшего анализа демографических и клинических факторов риска.

Михаил Иосифович Коган

Д.м.н., проф., заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «РостГМУ

dept_kogan@mail.ru

Поговорим на тему недержания мочи и других расстройств мочеиспускания с профессором Коганом М.И., который был куратором российской части протокола EPIC:

– Что послужило предпосылкой для инициации исследования EPIC в России, Чехии, Турции, и как Вы можете прокомментировать его результаты?

– В рамках программы EPIC исследования по эпидемиологии различных видов нарушения мочеиспускания проводились в США, странах Европы, Китае и ряде других стран. Наконец, дело дошло и до России. Интерес к данной проблеме не случаен, так как эти разделы урологии являются относительно новыми в научном смысле. В 1980–90 гг. в связи с социальными и культурными преобразованиями изменилось само отношение к проблеме недержания мочи и других расстройств мочеиспускания. Об этом стали говорить, были преодолены существовавшие табу. В 1997 г. впервые было сформулировано понятие ГМП. Ранее были лишь представления о нейрогенных расстройствах мочеиспускания, причины которых трактовались очень по-разному. В 1990-е годы прошли первые международные консультации по вопросам недержания мочи под эгидой Всемирной организации здравоохранения. Появились несколько групп лекарственных препаратов, способные регулировать мочеиспускание, среди которых альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, средства для лечения ГМП и другие. Стало ясно, что с различными симптомами нижних мочевых путей можно бороться, а чтобы бороться, надо понимать масштабы этой проблемы. Тем более представляют интерес популяционные различия среди людей разных культур, религий и разного отношения к труду.

Несмотря на единую методологию исследования, полученные результаты различаются во всех странах. Результаты российской части протокола поражают! Только задумайтесь, 4 из 5 человек имеют проблемы с мочеиспусканием: 80 % мужчин и 84 % женщин. Таким образом, обнаруженное свойственно большей части населения нашей страны. Почти 30 % (!) больных страдают от ГМП. Выявлен целый ряд факторов риска, которые достоверно влияют на вероятность развития нарушений мочеиспускания, такие как возраст, привычки, повышенный индекс массы тела, материнство, различные сопутствующие заболевания (эндокринные, неврологические и др.). Как видно из выявленных факторов риска, эта проблема не всегда урологическая, а зачастую социальная, психологическая и т. п.

– Чем отличаются результаты, полученные в России от других стран? На Ваш взгляд, с чем это связано?

– В России частота расстройств мочеиспускания выше, чем во всех других странах, в которых ранее проводилось исследование. Русские люди живут хуже,

чем европейцы в отношении нарушения мочеиспускания, недержания мочи, ГМП, плохо ходят к врачам. Хотя больше половины опрошенных имеют относительно короткий анамнез симптомов – около 60 % болеют менее 3-х лет. Как уже говорили, здесь имеет значение комплекс факторов. Из особенностей нашей страны, следует отметить климато-географическое положение. Мы живем в условиях холодного климата, и это не может не сказываться на характере мочеиспускания. Можно наблюдать различия даже в масштабах страны, сравнивая, например, Краснодарский и Красноярский края.

– Какие есть различия по полу и возрасту? Кто лучше поддается лечению – мужчины или женщины?
– С возрастом частота симптомов нижних мочевых путей повышается и у мужчин, и у женщин. Но у мужчин сложнее дифференциальная диагностика нарушенного мочеиспускания из-за более сложной анатомии и физиологии, поэтому труднее подобрать терапию.

– Какие основные проблемы в выявлении таких пациентов и их лечении Вы считаете наиболее значимыми?
– Полагаю, врачам нужно осознать значимость и распространенность проблем с мочеиспусканием среди населения и начать более активно работать в этом направлении. Нередко пациент, страдающий от нарушения мочеиспускания, нуждается в комплексном подходе, что требует участия врачей разных специальностей. Активному выявлению таких пациентов могли бы способствовать врачи-терапевты, контактирующие с большей частью населения по сравнению с узкими специалистами. Одним словом, только работа с населением может повысить обращаемость пациентов за медицинской помощью. По данным проведенного исследования, в России около 30 % пациентов, имеющих проблемы с мочеиспусканием, обращаются за медицинской помощью. Причем 96 % опрошенных заявляют об эффективности назначенных им лекарственных препаратов по шкале самооценки, в то время как реальная эффективность лекарств 40–45 %, что говорит о положительном настрое российских пациентов на лечение. В своей практике я вижу много пациентов, не получавших должного лечения или просто не удовлетворенных эффектом последнего. Арсенал лекарственных средств, направленных на коррекцию различных видов нарушения мочеиспускания, все-таки ограничен. Некоторые виды нарушения мочеиспускания, например, стрессовое недержание мочи, не поддаются лекарственному лечению. Хирургические методы лечения только начинают получать распространение. Пока только в некоторых клиниках отдельные специалисты владеют этими хирургическими техниками в совершенстве.

– Можно ли сказать, что недержание мочи – это «непопулярный» диагноз?
– Конечно. Проблема недержания мочи и других расстройств мочеиспускания находится на этапе активного научного развития, а все новое небыстро приходит в практическое здравоохранение. Также данный вопрос тесно связан с качеством жизни, поэтому его решение в сильной степени зависит от уровня жизни в стране в целом. Многое зависит и от инициативы врача. Врачи должны более активно выявлять расстройства мочеиспускания и предлагать пациенту пути решения его проблемы.

– По Вашему мнению, достаточен ли уровень компетентности специалистов (врачей, медсестер) в области недержания мочи и тяжелых расстройств мочеиспускания?
– В настоящее время немногие урологи стремятся получить новейшие знания в этой области, так как не стремятся заниматься этой категорией больных, в частности, из-за нередко присущих пациентам психологических проблем. Надо признать, что это особый контингент больных, зачастую нуждающихся в психологической коррекции. Пациенты могут остаться недовольными результатами лечения, даже если оно проведено правильно. Таким образом, эта проблема и соматическая и психологическая, новая, динамически развивающаяся и требующая повышения уровня знаний медицинских работников.

Нередко наблюдается связь между приемом алкоголя, в частности шампанского, регулярным употреблением газированных напитков, чая с ароматическими добавками, кофе, мясных продуктов и расстройствами мочеиспускания.

– Сейчас лечением женщин с проблемами недержания мочи активно занимаются гинекологи. Как Вы к этому относитесь?
– Недержание мочи, как и другие виды нарушения мочеиспускания, являются урологическими проблемами и этим должен заниматься прежде всего уролог. Другой вопрос в том, что всегда лучше тот врач, который действительно разбирается в проблеме, хотелось бы, чтобы таких было больше.

– Одним из вариантов хирургической коррекции недержания мочи являются слинговые операции. Каковы отдаленные результаты слинговых операций?
– Отдаленные результаты уже есть, мы достигаем изначально эффективности в 85–90 % случаев. Со временем по мере старения человека и, соответственно, старения тканей эффективность слинговых операций снижается (в течение 5 лет до 65–75 %), что требует порой выполнения повторных операций.

– В определенном проценте случаев после хирургических вмешательств на предстательной железе возникают проблемы с недержанием мочи той или иной степени выраженности. Как можно помочь таким пациентам?
– Да, бывают случаи ятрогенного недержания мочи, когда скорректировать эти нарушения мочеиспускания можно при помощи хирургии (мужские слинги, искусственные сфинктеры). Но, на мой взгляд, многие проблемы, возникающие после операции, связаны с тем, что недостаточно серьезное внимание уделяется симптомам нарушенного мочеиспускания, которые имеются у больного до операции, или не находится объяснение этим симптомам. После операции появляются не новые симптомы, а сохраняются или усиливаются уже существующие. Если пациенту показана операция по поводу гиперплазии простаты, ему необходимо объяснить, что одни симптомы пройдут, а другие симптомы останутся. В частности, в случае локализованного рака предстательной железы никто (ни врач, ни сам пациент) не обращает внимания на симптомы нарушенного мочеиспускания, так как на первом месте стоит скорейшее избавление от злокачественной опухоли. Поэтому одной из причин послеоперационных симптомов нарушенного мочеиспускания является недооценка поражения нижних мочевых путей до операции. Второй причиной возникновения симптомов нижних мочевых путей после операции может быть изменение физиологии мочевых путей в связи с хирургическим вмешательством, даже если оно качественно выполнено. Имеется в виду изменение кровоснабжения, иннервации, развитие воспаления тканей в ответ на травматическое воздействие. Поэтому качественная оценка дооперационных симптомов нарушенного мочеиспускания и понимание причин появления симптомов после операции может позволить предвидеть их развитие.

– Из Вашего опыта, как влияет образ жизни пациента на его мочеиспускание? На что следует обращать внимание?
– Качество мочеиспускания, несомненно, зависит от образа жизни человека. Условия жизни, характер и режим приема жидкости и пищи могут быть причиной нарушений мочеиспускания. Обязательно надо говорить с пациентом, спрашивать об особенностях его образа жизни, в частности, перед назначением фармакотерапии, так как в противном случае не приходится рассчитывать на ее эффективность. Например, нередко наблюдается связь между приемом алкоголя, в частности шампанского, регулярным употреблением газированных напитков, чая с ароматическими добавками, кофе, мясных продуктов и расстройствами мочеиспускания. Продукты питания могут становиться причиной возникновения эпизодов нарушения мочеиспускания за счет изменения pH мочи. И тогда достаточно устранить неблагоприятный фактор и можно рассчитывать на улучшение. Нельзя забывать уточнять у пациента об изменениях в его сексуальной жизни, так как, хорошо известно, что эти две функции тесно ассоциированы.

– Являются ли широко представленными и доступными специальные товары (гигиенические материалы) для этой категории пациентов?
– Рынок подобных средств достаточно широк. Но чтобы этот рынок адекватно работал, у врача должна быть вся информация о том, какие гигиенические средства необходимо применять при тех или иных расстройствах мочеиспускания у мужчин, у женщин и детей. Обширная масса врачей не владеет такой информацией. Это, с одной стороны, связано с тем, что торговые компании недостаточно активны. С другой стороны, университетское образование не освещает эти, казалось бы, такие простые вещи. Аптечные работники не всегда хорошо понимают различия в тех или иных средствах. Наверное, врачам не надо стесняться признаться в том, что следует повысить свои знания в этой области.

*Kogan M.I., Zachoval R., Ozyurt C., Schäfer T., Christensen N. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and otherlower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. Current Medical Research & Opinion. УС

Подготовила **Анна Маркова**.

Эректильная функция после радикальной простатэктомии

Евгений Александрович Ефремов

Д.м.н., заведующий отделом андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ Урологии» Минздрава России

konfandrology@rambler.ru

Радикальная простатэктомия (РПЭ), будь то открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная операция – самый распространенный радикальный метод лечения пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Наиболее частое позднее осложнение РПЭ – эректильная дисфункция (ЭД). Согласно разным источникам, ЭД после РПЭ встречается в 25–100 %.

Новый вопрос

«В связи с улучшением диагностики и эффективности лечения начальных и местно-инвазивных стадий, с увеличением продолжительности жизни значительное внимание стало уделяться качеству жизни больного, важнейшей составляющей которой является сексуальная функция». National Comprehensive Cancer Network, 2000.

Впервые интерес к этой теме возник в 2000 г. Тогда в США диагноз РПЖ подтвердился более чем у полумиллиона мужчин. Были все основания полагать, что к 2015 г. РПЖ будет наиболее часто диагностируемой солидной опухолью у мужчин, опередив колоректальный рак и рак легкого. Уже тогда 5-летняя выживаемость при РПЖ составляла 74–84 %, а 10-летняя – 50–56 % (Holmberg L. et al., 2002; Carrol P., 2005). Все это заставило специалистов Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (NCCN, США) по-новому взглянуть на РПЖ, точнее, на качество жизни после операции.

Парадокс для нашей страны заключается в том, что мы оперируем данными зарубежных исследователей, в то время как наши российские мужчины гораздо меньше заинтересованы в сохранении эректильной функции (ЭФ), чем, допустим, европейцы. На мой взгляд, ЭФ ничем не отличается от любой другой, и ее нельзя недооценивать. Но, несомненно, интерес к этой теме будет только развиваться и расти.

Правильный первый шаг

«Изменения в сексуальной функции наступают сразу после начала обследования по поводу РПЖ. Процесс обследования всегда вызывает стресс и обеспокоенность по поводу результатов биопсии и дальнейших перспектив после лечения, что оказывает существенное влияние на либидо и качество жизни». Visser, 2006.

В течение последних 20 лет сексуальная функция – один из ведущих показателей качества жизни у больных РПЖ, равно как и удержание мочи. Залог того, что с ней будет все в порядке после лечения РПЖ – это отсутствие ЭД до постановки диагноза. Однако обследование пациента по поводу ЭД нужно начинать до того, как ему сообщили о подозрении на РПЖ. Беспокойство и ухудшение сексуальной функции появляются уже при обнаружении ненормальных значений ПСА, еще до биопсии.

В 2011 г. Л.Г. Раднаев и Д.Ю. Пушкарь провели свое исследование и сделали вывод, что информация о подозрении на РПЖ и соответствующее обследование, включая биопсию простаты, вызывает ухудшение сексуальной функции различной степени у 80 % пациентов. Таким образом, определение исходного уровня сексуальной функции по данным, полученным в период подготовки к оперативному лечению, в большинстве случаев неверно. Такой способ дает заниженные по отношению к истинному уровню показатели.

Здоровье мужчины

ЭД – часто встречаемое осложнение, возникающее в послеоперационном периоде при использовании любого метода лечения РПЖ. По данным различных исследований, в зависимости от метода лечения частота эректильных расстройств располагается в диапазоне от 14 до 96 %, достигая максимума именно при РПЭ. В 2001 г. Robinson J.W. et al., подвели итоги трехлетнего исследования. В течение этого времени они оценили состояние ЭФ после лечения РПЖ более чем у тысячи мужчин ($n = 1051$). В результате сохранность сексуальной функции после дистанционной лучевой терапии составила 78 %, после брахитерапии – 75 %, андрогенной депривации – 50 %, РПЭ – 30 %, криоаблации – 29 %. Впрочем, делать какие-либо однозначные выводы нельзя, поскольку оперативный метод единственный считается радикальным. Стоит отметить, что и другие осложнения, такие как императивные позывы, диарея, недержание мочи, формирование свищей могут повлиять на возникновение ЭД.

Что влечет операция

«Несмотря на то, что качество жизни пациентов в послеоперационном периоде относительно удовлетворительное, у 60 % из них послеоперационная ЭД является причиной эмоциональных нарушений и конфликтов с половыми партнерами». Shrader-Bogen C.L., 1997; Cooperberg M.R., 2003; Meyer, J.P, 2003.

По данным зарубежных исследователей, частота встречаемости ЭД после РПЭ в зависимости от методики выполнения варьирует от 50 до 95 %. Российские исследования говорят о том, что ЭД встречается от 86 % до 100 % случаев (Велиев Е.И., Пушкарь Д.Ю., Алексеев Б.Я., 2003). При этом Алексеев Б.Я. отметил, что проблемы с эрекцией возникают только примерно у половины пациентов при унилатеральном нервосбережении, и у каждого пятого – при билатеральном ($n = 102$). У других авторов эти цифры настолько близки друг к другу, что говорить о том, что нервосберегающая РПЭ оказывает меньшее влияние на сексуальную функцию, сегодня не приходится.

С чем связано ухудшение эрекции в раннем послеоперационном периоде после нервосберегающей РПЭ? Это объясняют развитием нейропраксии, возникающей вследствие неизбежного повреждения кавернозных нервов отеком, окружающими тканями в состоянии отека, послеоперационной гематомой, любым внешним давлением на сосудисто-нервный пучок (Briganti A. et al., 2006; Велиев Е.И., 2008). Получается такая временная частичная денервация.

Djavan B. et al., (2006) установили, что после билатеральной нервосберегающей РПЭ сохранность ЭФ без лечения в течение первых 3 мес. после операции составляет 9–16 %, к 6 мес. – 21–29 %, а к году процесс восстановления практически завершается (56–86 %). Наши собственные наблюдения (ФГБУ «НИИ Урологии») это подтверждают. Если до операции средние баллы по международному индексу эректильной функции составляли примерно 24,3 ($n = 21$), то через 3 мес. этот показатель равен в среднем 4,2, через полгода – 6,3, а к 12 мес. – 14,5. Иными словами, понятно, что в ближайшем послеоперационном периоде ситуация хуже, чем через год. Можно наблюдать пациента в течение года, и даже если не производить никаких мероприятий, все равно будет некое восстановление.

Сразу после простатэктомии

Лечить расстройства сексуальной функции нужно сразу после выполнения РПЭ. Нужно обеспечить максимально стойкий приток крови к органам малого таза, в этих условиях быстрее формируется коллатеральный кровоток. В связи с этим на первое место выходят ингибиторы ФДЭ-5. В зависимости от методики оперативного лечения эффективность применения ингибиторов ФДЭ-5 располагается в диапазоне от 0 до 80 %.

Продолжительное использование ингибиторов ФДЭ-5, начатое в ранние сроки и на регулярной основе в качестве эффективного перорального препарата значительно повышает параметры, определяющие ЭФ и удовлетворение сексуальной жизнью пациентов при длительном наблюдении. Сексуальная реабилитация пациентов может продолжаться долгое время (до 18–24 мес.), а может быть, им придется принимать эти препараты пожизненно. Но даже если потом пациенту будут делать эндофаллопротезирование, это облегчит в какой-то мере выполнение операции, потому что выраженность кавернозного фиброза будет меньше.

Сергей Владиславович Котов

К.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова

urokotov@mail.ru

Если пациенту не выполнено нервосбережение, то в большинстве случаев назначение ингибиторов ФДЭ-5 изначально бесперспективно. При нервосбережении оценить реальную помощь со стороны ингибиторов ФДЭ-5 невозможно, так как мужчины и так имеют высокие шансы на самостоятельное восстановление ЭФ. О возможностях и целесообразности программ пенильной реабилитации, хирургическом мастерстве и «мелочах» клинической практики УС рассказал С.В. Котов, заведующий урологическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

РПЭ: эректильная функция в руках хирурга

«Несмотря на то, что Патрик Волш (P. Walsh) придумал и описал нервосберегающую технику, а сама операция РПЭ была досконально изучена, отработана и модифицирована, сохранность ЭФ после РПЭ до сих пор остается большой трудностью». The Journal of Urology, 2012.

Применение нервосберегающей техники – это залог восстановления половой функции после РПЭ. Ни один современный препарат не сможет восстановить травмированные или пересеченные кавернозные нервы; лекарственная профилактика не будет эффективной и в случае, если пациент страдал ЭД до хирургического вмешательства. Поэтому факторами благоприятного прогноза восстановления ЭФ после РПЭ также считается сохранность ЭФ до операции и возраст пациента меньше 65–68 лет. Также имеются отдельные данные и о том, что при робот-ассистированной РПЭ удается сохранить больше нервных волокон, и это приводит к лучшим результатам по сохранению и восстановлению ЭФ. Хотя это положение пока является спорным.

Проблемным остается вопрос стандартизации критерия «удачности» нервосберегающей операции. Одни авторы относят к ним восстановление спонтанных эрекций, другие – возникновение эрекции, в том числе при применении ингибиторов ФДЭ-5; кто-то ориентируется на сумму баллов 17–22 опросника международного индекса эректильной функции (IIEF).

Процесс восстановления ЭФ может продолжаться до полутора лет. И если в первый месяц частота половых проблем может доходить до 90–95 %, то по истечении полугода ЭД страдают только 20–40 % пациентов, далее эти цифры снижаются еще больше.

Сберегать до операции

«Наилучшая стратегия для профилактики ЭД после РПЭ – это надлежащим образом выполненная операция с сохранением сосудисто-нервных пучков, равно как и учет физического здоровья пациента до операции». European Urology, 2014.

Считается, что методика интрафасциальной нервосберегающей РПЭ имеет преимущества над интерфасциальной техникой. Желательно выполнять высокое вскрытие внутритазовой фасции, т. е. максимальное сохранение простатической и леваторной фасций. Это позволяет сохранить наибольшее количество волокон сосудисто-нервного пучка. Уже давно доказано, что гемостаз при помощи клипс имеет преимущества над коагуляцией.

Очень важен период между биопсией и нервосберегающей РПЭ. Я, например, не беру пациентов на операцию до тех пор, пока не пройдет не менее 4 нед. после биопсии. Данные меры предосторожности позволяют снизить воспаление, а потому процесс отделения простатической и леваторной фасций от капсулы предстательной железы во время операции значительно упрощается. Также при выполнении открытой РПЭ мы используем увеличительные лупы. Если пренебрегать этими мелочами, не нужно надеяться, что впоследствии все можно исправить препаратами.

Мы активно выполняем нервосберегающую РПЭ, но только у пациентов, у которых ЭФ сохранена. К сожалению, в нашей клинике около половины пациентов входят в группу высокого и очень высокого риска по РПЖ, и применение нервосберегающей РПЭ у них противопоказано из-за высокого риска «позитивного» хирургического края и последующего местного рецидива.

Интересно отметить, что встречаются казуистические случаи сохранения половой

функции после стандартной нервонесберегающей РПЭ.

Некоторые пациенты после удачной нервосберегающей операции рассказывают, что у них есть эрекция уже на уретральном катетере.

Однако чаще ЭД появляется даже при сохранении сосудисто-нервных пучков. Это можно объяснить тем, что во время операции происходит непроизвольная частичная травма сосудисто-нервных пучков вследствие тракций или излишнего контакта с инструментами, что приводит к нейропраксии. Кавернозные нервы сохранны, но они не функционируют. В связи с этим частота спонтанных эрекций резко снижается, это приводит к гипоксии кавернозной ткани, что, в свою очередь, запускает процесс кавернозного фиброза. Уменьшается количество эластических волокон, коллагена, увеличивается количество фибробластов – кавернозная ткань становится более жесткой. Это же служит теоретическим объяснением тому, что у ряда пациентов после операции отмечается укорочение полового члена.

Вследствие всего этого существует послеоперационная программа профилактики ЭД после РПЭ. Она в целом принята большинством урологов и оперирующих онкоурологов, но по-прежнему остается очень спорной в своей целесообразности и эффективности.

Пенильная реабилитация

«Повышенное внимание к качеству жизни пациентов, перенесших РПЭ, заставляет разрабатывать все новые способы лечения, которые могут предотвратить негативные последствия операции». European Urology, 2013.

Пенильная реабилитация – это комплекс мероприятий, направленный на более быстрое восстановление спонтанных эрекций путем улучшение кровоснабжения кавернозной ткани, ее оксигенации, что приводит к профилактике кавернозного фиброза и ЭД. Дебаты о целесообразности пенильной реабилитации ведутся до сих пор.

На настоящий момент препаратами первой линии являются ингибиторы ФДЭ-5. Наиболее изучены три – силденафил, варденафил и тадалафил.

Есть ряд работ, которые поддерживают теорию о целесообразности применения данной группы препаратов для пенильной реабилитации. Например, есть данные о меньшей выраженности морфологических изменений кавернозной ткани у пациентов, принимавших после РПЭ силденафил (Iacono F., 2008). Аналогичные результаты получены в экспериментальных работах с животными, на которых был продемонстрирован значимый антифибротический эффект данных препаратов, что и послужило толчком для активного их применения. Однако почти все подобные исследования имеют низкий уровень доказательности (малое количество наблюдений, короткий период), поэтому сделать однозначные заключения сложно. И говорить о том, что если эти препараты работают у животных, значит, они эффективны и у человека, увы, некорректно.

Каковы же результаты клинических исследований? В последних крупных работах силденафил и варданафил не продемонстрировали преимущества при их постоянном (хроническом) приеме над применением по требованию (Pavlovich C.P., 2013; Montorsi F., 2008). Среди тех пациентов, которые принимали препараты каждый раз на ночь, и тех, которые принимали непосредственно перед половым актом, восстановление ЭФ за период 9–12 мес. было статистически одинаковым. Одно из возможных объяснений – короткий период полувыведения препаратов силденафил и варденафил, в связи с чем постоянный прием приравнивается к частому приему по необходимости. Постоянная концентрация этих препаратов в организме не поддерживается, и теоретически в этой ситуации мог иметь преимущество тадалафил, период полувыведения которого значимо выше. Последняя работа по применению тадалафила у пациентов после РПЭ (Montorsi F., 2014) действительно продемонстрировала преимущества применения тадалафила 5 мг на ночь над применением 20 мг тадалафила по необходимости или над группой плацебо. Но статистическая разница была минимальной – 1–1,5 %. Исследований, прямо сравнивающих между собой действие всех трех препаратов, увы, пока нет.

Castinglione F. с соавторами (2014) дают возможное объяснение тому, почему по результатам клинических испытаний препараты не показывают впечатляющих результатов. Дело в том, что в такие работы включаются, как правило, мужчины, достаточно здоровые по половому профилю: они моложе 65–68 лет, не страдали ЭД до операции, а нервосберегающая операция прошла успешно. У таких пациентов оценить реальную помощь со стороны ингибиторов ФДЭ-5 невозможно, они и так имеют высокие шансы на самостоятельное восстановление ЭФ. Возможно, программа пенильной реабилитации более актуальна для мужчин с компрометированной ЭФ до РПЭ, или для группы старше 70 лет, которые имеют сопутствующие атеросклероз или, допустим, сахарный диабет.

Другой важный момент – это недостаточная приверженность пациента лечению. Так как все эти препараты довольно дорогие, многие пациенты бросают лечение, не дождавшись восстановления ЭФ. Таких пациентов мы стараемся максимально быстро перевести на применение вазоактивных препаратов. Психологически легче и проще – они видят результат применения препарата сразу. К сожалению, доказательная база здесь еще меньше: самой известной по-прежнему остается вышеупомянутая работа Montorsi F. (1997).

Наш опыт

В нашей клинике мы используем комплекс пенильной реабилитации, начиная с беседы. Пациенту необходимо объяснить, что препараты придется принимать долгое время, период восстановления ЭФ довольно длительный. Мы рекомендуем ему постоянно принимать ингибиторы ФДЭ-5 уже с момента удаления уретрального катетера, либо через месяц после операции. Если функция удержания мочи восстановилась (как правило, первые 3 мес.), а ЭД сохраняется, то к ингибиторам ФДЭ-5 мы добавляем интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов. Это позволяет пациенту жить половой жизнью, адаптирует его психологически, он с большими силами ожидает, когда его собственная ЭФ восстановится. В случае если пациент отмечает появление более-менее значимых спонтанных эрекций, мы рекомендуем ему принимать максимальные дозы ингибиторов ФДЭ-5 непосредственно перед половым актом. Если ЭФ не восстанавливается в течение года, или пациент не желает продолжать применение интракавернозных инъекций вследствие отсутствия спонтанности в сексе, мы предлагаем протезирование полового члена, что по-прежнему является самым эффективным методом лечения ЭД.

Если мы говорим о пациентах, которым не выполняли нервосбережение, то в большинстве случаев назначение ингибиторов ФДЭ-5 изначально бесперспективно. Однако если мужчина сам отмечает слабые спонтанные эрекции, можно провести пробу с данными препаратами. Мы рекомендуем сначала 4 приема максимальных дозировок одного препарата, если не помогает, то 4 приема другого. Но в большинстве случаев первой линией терапии у таких пациентов являются интракавернозные инъекции, и впоследствии эндофаллопротезирование. УС

ТАБЛЕТКА СИЛДЕНАФИЛА с модифицированным* составом:

- Дает качественную эрекцию[1]
- Обеспечивает минимум побочных эффектов[2]
- Не вызывает привыкания[3]

FIRE-DYN-ADV-270814-xEL-599-260815

Силденафил
ДИНАМИКО

УДОВОЛЬСТВИЕ ДЛЯ МУЖЧИНЫ
И СЧАСТЬЕ ДЛЯ ЖЕНЩИНЫ. БЕЗ ПРИВЫКАНИЯ

*По сравнению с таблеткой оригинального силденафила. Более подробная информация содержится в медицинской инструкции препарата.

Наименование активного вещества: силденафила цитрат (в пересчете на силденафил – 25 мг, или 50 мг, или 100 мг в таблетке). Показание к применению: лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Способ применения и дозы: внутрь, примерно за 1 час до сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Сведения о показаниях к применению препарата, способах его применения, режиме дозирования, противопоказаниях, мерах предосторожности и возможных побочных действиях содержатся в инструкции по медицинскому применению.

1. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико; 2. В целом сопоставимо с другими препаратами из группы ингибиторов ФДЭ-5; 3. Отсутствуют данные, подтверждающие возникновение привыкания к препарату.

Информация предназначена для медицинских работников.
ООО «Тева»: Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35; www.teva.ru

TEVA

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Цитомедины в лечении заболеваний предстательной железы

Витапрост®форте включен в клинические рекомендации РОУ по лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Информацией о специфике действия препарата, о его эффективности и профиле безопасности поделились эксперты из клиники урологии им. Р.М. Фронштейна первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ – д.м.н. Владимир Степанович Саенко, д.м.н., профессор Дмитрий Георгиевич Цариченко и Станислав Вадимович Песегов.

По данным аналитического мониторинга GFK, самые распространенные причины обращения к урологу –ДГПЖ и хронический простатит (ХП). Сочетание ХП и ДГПЖ по данным разных авторов достигает 67–97 %.

Один из компонентов комплексного лечения ДГПЖ и ХП – применение цитомединов, т. е. низкомолекулярных пептидов пара- и аутокринной природы, выполняющих функции внутри- и межклеточных мессенджеров. Они переносят информацию, закодированную в аминокислотной последовательности, их действие направлено на сохранение высокой степени стабильности генома, управление гомеостазом и защитными функциями организма.

Пептиды тканеспецифично стимулируют синтез белка в клетках тех органов, из которых были выделены; причем эффект выявлен у молодых и старых животных. Цитомедины контролируют экспрессию генов и синтез белка, препятствуют накоплению количественных структурных и функциональных изменений, определяющих переход биологической системы от нормального состояния к патологическому. Нарушение цитомединовой регуляции снижает резистентность к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды.

Пример из широкой группы цитомединов – препарат Витапрост®форте. Это комплекс биологически активных пептидов, выделенных из простаты молодых половозрелых бычков. Активное вещество препарата (субстанция Сампрост, простаты экстракт) обладает органотропным действием и за счет стимуляции метаболизма, антиагрегантного и антикоагуляционного действия улучшает кровообращение; обладает противовоспалительным и иммуностимулирующим эффектом, снижает синтез антигистаминных и антисеротониновых антител; уменьшает отек, лейкоцитарную инфильтрацию и болевой синдром – т.е. уменьшаются застойные явления в простате. А стимуляция мышечного тонуса мочевого пузыря приводит к снижению обструктивной и ирритативной симптоматики.

Эффективность препарата Витапрост®форте изучена в наблюдениях, проведенных группами исследователей: Камалов А.А. с соавт., 2006; Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., 2008; Миллер А.М. с соавт., 2008; Гомберг В.Г., Надь Ю.Т., 2010; Камалов А.А. с соавт., 2005; Неймарк А.И. с соавт., 2012 и многими другими. Во всех работах возраст пациентов составил 53,8–63,5 года, критерии включения и исключения – стандартные для проведения консервативной терапии ДГПЖ и ХП. Период наблюдения составлял от 60 до 120 суток.

Методы обследования: анкетирование по шкалам IPSS и QoL, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы, трансректальное УЗИ, урофлоуметрия с определением остаточной мочи, анализ крови и мочи, определение общего уровня простатспецифического антигена. За период наблюдения нежелательные и побочные явления отмечены всего в 3 % случаев, все легкой степени и купированы консервативно.

Среднее значение суммарного показателя по шкале IPSS в основной группе снизилось с 15,6 до 12,4 балла, достигнутый результат сохранялся в отдаленном периоде и составлял 11 баллов. У пациентов основной группы также выявлено достоверное снижение среднего значения оценки качества жизни от визита 1 к визитам 2 и 4 с 4,06 до 3,2 и 2,4 балла соответственно. Таким образом, Витапрост®форте достоверно демонстрирует снижение выраженности обструктивной, ирритативной симптоматики и улучшение качества жизни (по шкалам IPSS и QoL).

Для оценки терапевтического эффекта применены показатели урофлоуметрии, характеризующие степень изменения мочеиспускания. В основной группе (Витапрост®форте) достигнуто увеличение среднего значения максимальной объемной скорости мочеиспускания с 9,94 мл/с на визите 0 до 12,81 мл/с к визиту 2 и 13,09 мл/с на визите 4. Эти изменения были статистически достоверны. На фоне приема препарата было достигнуто незначительное, но статистически достоверное снижение среднего значения объема предстательной железы с 51,5 до 48,9 см^3, а также уменьшение количества остаточной мочи с 27 до 10,5 мл.

Витапрост® форте достоверно демонстрирует увеличение средней линейной скорости кровотока в сосудах простаты на 40 %, приводит к увеличению плотности сосудистого рисунка и объемного кровотока в простате в 3 раза. Препарат также достоверно улучшает суммарный показатель оценки симптомов ХП с 19,1 до 12,5 балла и показатель боли с 9,0 до 4,3 балла соответственно.

Оценивая эффективность, только 6,6 % пациентов отметили результат как неудовлетворительный; удовлетворительный, хороший и выраженный – 33,3; 53,3 и 6,6 % соответственно.

Применение Витапроста® Форте у больных с ДГПЖ и абактериальным ХП достоверно улучшает кровоток в простате, увеличивает линейную скорость кровотока в сосудах простаты, плотность сосудистого рисунка и объемный кровоток, повышает максимальную скорость потока мочи за счет выраженного противоотечного действия и уменьшения объема простаты, улучшает функциональную активность простаты, эффективно и быстро устраняет симптоматику ХП и симптомов нижних мочевых путей. Препарат безопасен, практически не вызывает побочных эффектов, а включение Витапроста® форте в комплексное лечение позволяет достигать длительной ремиссии у 86 % пациентов. В настоящее время терапия ДГПЖ и ХП цитомединами возможна в таблетированной форме и в форме ректальных суппозиториев. УС

Стрессовое недержание мочи у женщины со снижением сократительной активности детрузора

Григорий Георгиевич Кривобородов

Д.м.н., проф. кафедры урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Dr.krivoborodov@hotbox.ru

Николай Сергеевич Ефремов

К.м.н., врач-уролог, старший научный сотрудник кафедры урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

nefr@ya.ru

Сейчас уродинамическое обследование не считается стандартным исследованием для пациенток со стрессовым недержанием мочи. Однако в данном случае эта процедура позволила провести дифференциальную диагностику и установить нетипичные причины заболевания.

Клинический случай

***Пациентка Ц.**, 60 лет. Поступила в Клинику урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова с жалобами на недержание мочи. Считает себя больной в течение последних 4 лет, использует урологические прокладки. В анамнезе одна беременность, одни роды через естественные родовые пути. Менопауза с 46 лет. Оперативные вмешательства отрицает. Сахарного диабета нет. Ранее с этой проблемой к врачам не обращалась и не обследовалась.*

***Данные лабораторных методов исследования:** клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы.*

***Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря:** топография почек не изменена, размеры в пределах возрастной нормы. Контуры ровные, четкие. Паренхима гомогенная. Дилатации чашечно-лоханочной системы и признаков патологических включений в проекции органов и паранеральных пространствах нет. Стенка мочевого пузыря не утолщена. Остаточной мочи нет.*

***Исследование per vaginum:** слизистая влагалища бледно-розовая. При натуживании определяется патологическая подвижность уретры. При натуживании и кашле (при объеме наполнения мочевого пузыря 150 мл) отмечается выделение мочи из наружного отверстия уретры.*

***Дневник мочеиспускания в течение 72 ч.:** мочеиспускание менее 8 раз в день, ноктурии нет, ургентных позывов нет. Неоднократные утечки мочи при физической нагрузке.*

***Тест с прокладкой:** положительный. Объем утерянной мочи более 50 мл.*

***Предварительный диагноз:** стрессовое недержание мочи тяжелой степени.*

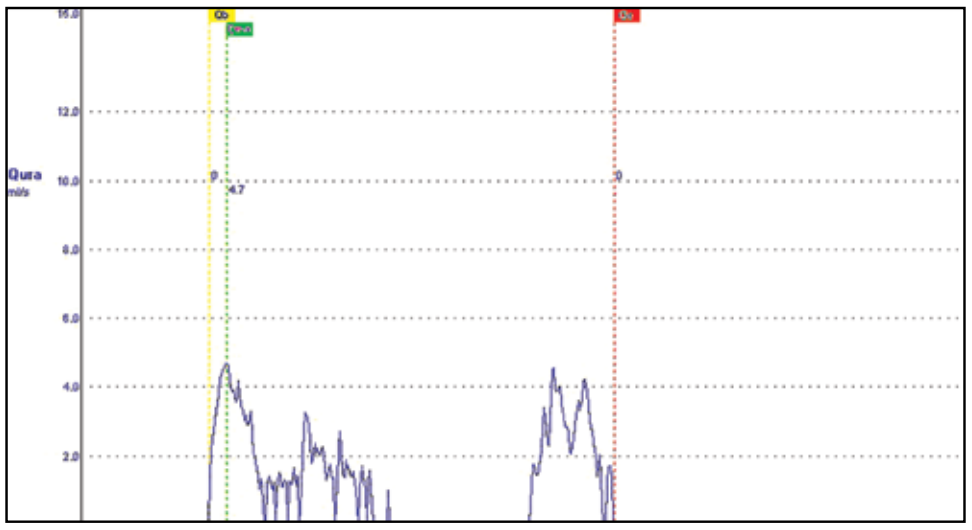


Рис. 1. *Урофлоуметрическая кривая больной имеет прерывистый характер*

Для определения показателей потока мочи пациентке была назначена урофлоуметрия.

***Урофлоуметрия:** объем выделенной мочи составил 152 мл. Максимальная скорость потока мочи – 4,3 мл/с. Прерывистый тип урофлоуметрической кривой. Создается впечатление, что мочеиспускание происходит за счет абдоминального давления (рис. 1).*

При более детальном опросе пациентка подтвердила, что помимо недержания мочи имеет место затрудненное мочеиспускание тонкой, вялой струей. Учитывая характер мочеиспускания, решено было выполнить комплексное уродинамическое исследование.

***Цистометрия наполнения:** при введении в мочевой пузырь 400 мл жидкости не отмечено позыва на акт мочеиспускания. Данных, свидетельствующих о гиперактивности детрузора, не получено.*

***Цистометрия опорожнения:** определяется прерывистое мочеиспускание за счет повышения абдоминального давления. Максимальная скорость потока мочи не более 10 мл/с (рис. 2).*

***Профиль уретрального давления:** максимальное внутриуретральное давление – 24 см вод. ст.*

***Стресс-профиль:** подтверждена утечка мочи при повышении абдоминального давления. Определяется отрицательное давление закрытия (рис. 3).*

***Цистоскопия:** патологических образований в уретре и шейке мочевого пузыря не выявлено.*

По данным проведенного обследования поставлен диагноз: «Нарушение сократительной активности детрузора. Стрессовое недержание мочи тяжелой степени (уретральный и анатомический тип)». В целях установления возможной причины нарушения сократительной активности детрузора больная была осмотрена неврологом, который выявил снижение чувствительности перианальной зоны и рекомендовал магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга. По результатам последней выявлено округлое, с ровными контурами образование в области конского хвоста размером 3 × 2 см, которое, по всей видимости, и является причиной снижения сократительной активности детрузора, а также, возможно, уретрального типа стрессового недержания мочи.

Больная была консультирована нейрохирургом. Учитывая отсутствие данных за злокачественный характер образования и принимая во внимание сохранность двигательных функций пациентки, рекомендовано воздержаться от оперативного вмешательства и проводить динамическое наблюдение.

С пациенткой была проведена беседа, разъяснены возможные причины стрессового недержания мочи, а также затрудненного и прерывистого мочеиспускания. Также были предложены различные варианты лечения. Пациентку предупредили, что в результате оперативного лечения стрессового недержания мочи возможно развитие нарушения функции опорожнения мочевого пузыря вплоть до острой задержки мочи. Это, в свою очередь, потребует периодической самокатетеризации мочевого пузыря.

Больная настояла на проведении оперативного вмешательства для избавления от стрессового недержания мочи. Было принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме установки субуретрального проленового регулируемого слинга. Данный слинг имеет специальные нити, которые позволяют изменять положение проленовой ленты в раннем послеоперационном периоде (первые 5 сут). При этом возможно перемещение ленты как в сторону уретры при сохраняющемся после операции стрессовом недержании мочи, так и от уретры в случае нарушения функции опорожнения мочевого пузыря.

Перед оперативным лечением больная обучена методике самокатетеризации мочевого пузыря.

Проведено оперативное вмешательство в объеме установки субуретрального трансобтураторного регулируемого проленового слинга. Операция длилась 25 мин. и прошла без осложнений.

Уретральный катетер удален на первые сутки после операции. Пациентка опорожняла мочевой пузырь при помощи внутрибрюшного давления с объемом остаточной мочи от 70 до 180 мл. Однако сохранялось умеренное стрессовое недержание мочи при физической нагрузке, что потребовало коррекции положения проленовой ленты для полного устранения утечки мочи. Проленовая лента была установлена в положении минимальной «компрессии» средней трети уретры при отсутствии утечки мочи во время повышения абдоминального давления.

После ликвидации стрессового недержания мочи пациентка не смогла самостоятельно полностью опорожнять мочевой пузырь. Это потребовало выполнения периодической самокатетеризации мочевого пузыря 4–6 раз в сут. Послеоперационный период прошел без осложнений, пациентка выписана под амбулаторное наблюдение.

Обсуждение

В последние годы существует точка зрения, что выполнение уродинамического исследования не является обязательным перед оперативным вмешательством у женщин со стрессовым недержанием мочи. Ряд исследований показывают отсутствие значимых отличий в отношении результатов лечения в группах больных, которым проводили и не проводили уродинамичекое исследование перед оперативным вмешательством. Однако необходимо помнить, что у ряда женщин, например, с сахарным диабетом и неврологическими заболеваниями, может иметь место сочетание стрессового недержания мочи с нарушением сократительной активности детрузора или его гиперактивностью. Данный клинический

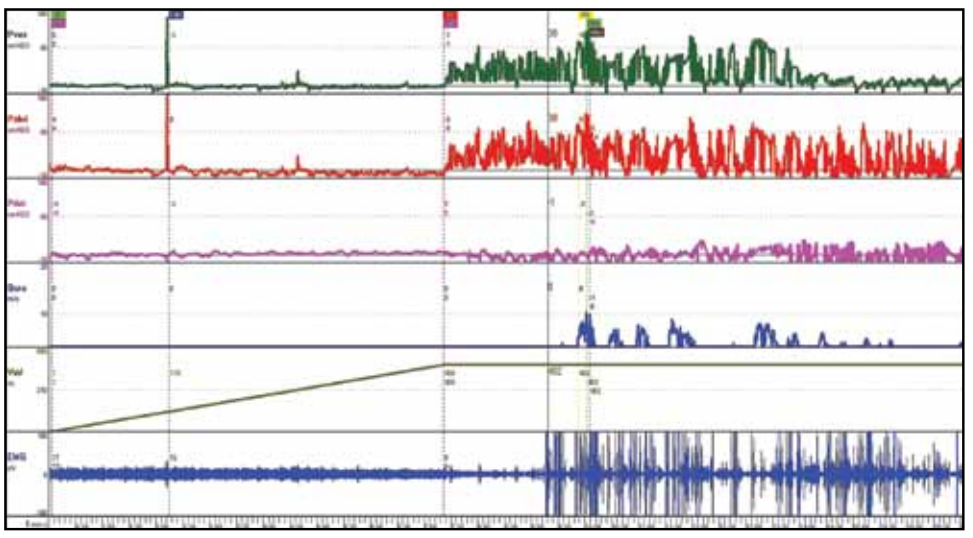


Рис. 2. *Исследование давление/поток*

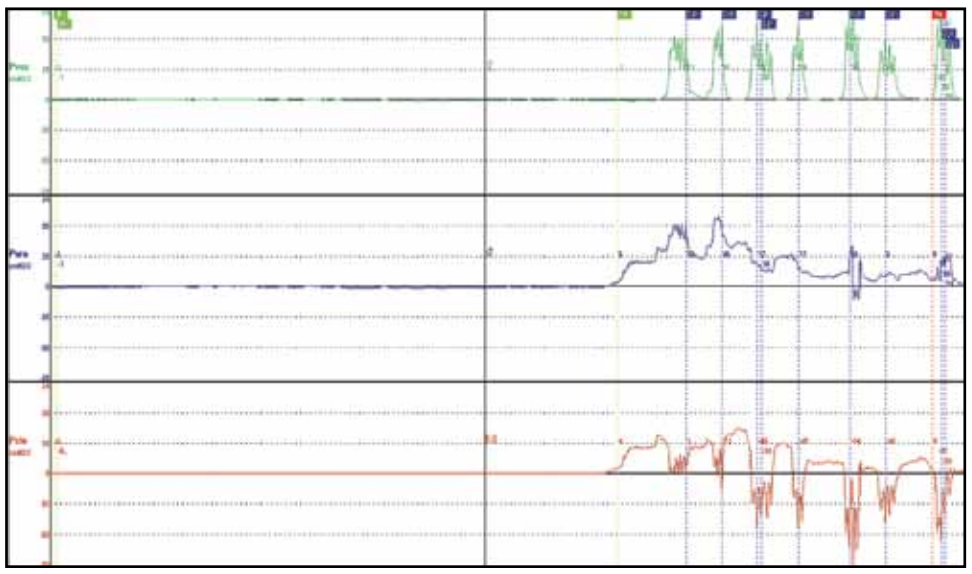


Рис. 3. *Стресс-профиль: подтверждена утечка мочи при повышении абдоминального давления*

пример показывает необходимость оценки функции опорожнения мочевого пузыря у такой категории женщин. Урофлоуметрия помогла выявить прерывистое мочеиспускание, характерное для снижения сократительной активности детрузора, и показала необходимость проведения детального уродинамического и неврологического обследования. По его результатам были выявлены опухоль в области конского хвоста и снижение сократительной активности детрузора. Несмотря на то, что это достаточно редкое наблюдение, тем не менее оно указывает на важность и необходимость выполнения такого простого и дешевого исследования, а именно урофлоуметрии, у всех женщин перед оперативным лечением стрессового недержания мочи. Этот метод помогает выявить нарушение функции опорожнения мочевого пузыря и определить показания к дальнейшему обследованию.

Изменение положения субуретральной проленовой ленты в раннем послеоперационном периоде позволило устранить стрессовое недержание мочи с минимальным давлением на стенки уретры.

На данный момент прошло 14 мес. после оперативного вмешательства. Пациентка не предъявляет жалоб на недержание мочи и продолжает опорожнять мочевой пузырь при помощи катетеризации. В случае если будет предпринято оперативное лечение опухоли конского хвоста и это приведет к восстановлению сократительной активности детрузора, можно надеяться, что минимальная «компрессия» уретры позволит больной самостоятельно опорожнять мочевой пузырь без остаточной мочи. УС

Подготовила
София Хакимова

Новые методы лечения осваивают в Сибири

31 октября в Красноярске состоялась конференция Российского общества онкоурологов (РООУ) в Сибирском федеральном округе. Главной темой стало внедрение новых методов лечения с использованием современного оборудования в недавно открытом онкологическом диспансере.

В мероприятии приняли участие более 120 специалистов со всей страны: от Москвы до Владивостока, среди которых были ведущие российские эксперты в области онкоурологии.

Главный врач Красноярского краевого клинического онкологического диспансера Андрей Арсеньевич Модестов отметил, что столь широкомасштабная встреча профессионалов, объединившая ведущих онкоурологов, урологов, химиотерапевтов и радиологов, впервые проводится за 22 года существования онкоурологической службы в регионе.

Приглашенные на конференцию студенты и молодые врачи смогли задать интересующие их вопросы авторам монографий и учебников. Для более опытных красноярских специалистов, в прошлом году прошедших обучение малоинвазивной хирургии, самыми ценными стали мастер-классы по лапароскопии.

Открывая конференцию, президент РООУ профессор Всеволод Борисович Матвеев отметил не только новое великолепное здание диспансера, но и прекрасную оснащенность операционных и лабораторий самым современным оборудованием. По используемым технологиям Красноярский онкодиспансер не уступает не только многим российским, но и европейским клиникам. По словам профессора Матвеева это стало возможным благодаря вниманию руководства Красноярского края, которое активно участвует в развитии онкологической службы в регионе.

В своем докладе профессор Матвеев подробно остановился на мультидисциплинарном подходе к лечению метастатического рака почки. Особенно специалистов из регионов интересовала техника тромбэктомии. Сейчас в Красноярске выполняют эту операцию, если

Б.Я. Алексеев рассказал о применении новых таргетных препаратов

тромб распространяется не дальше воротной вены. Однако уже в скором времени там намерены расширить объемы вмешательства и удалять распространенные до предсердия тромбы. Главными трудностями в расширении показаний, по признанию самих красноярских хирургов, служит как освоение самой хирургической техники, так и правильная работа анестезиологической службы, и уход за больным в послеоперационный период.

Химиотерапевтов из регионов больше всего интересовал опыт применения таргетных препаратов, последние результаты клинических испытаний, озвученные на ESMO и ASCO. Этим темам были посвящены выступления профессоров Игоря Георгиевича Русакова и Бориса Яковлевича Алексеева.

Завершилась конференция продуктивной дискуссией о степени радикализма операций при лечении рака мочевого пузыря – вопросами выбора подходов к органосохраняющему и радикальному лечению.

По словам заведующей отделением онкоурологической хирургии Красноярского краевого клинического онкологического диспансера, руководителя регионального филиала РООУ Ольги Геннадьевны Тоначёвой, рост заболеваемости и совершенствование методов лечения требуют от ее российских коллег постоянного обмена опытом. УС

А.А. Модестов подчеркнул значимость конференции

Ф.П. Капсаргин и О.Г. Тоначёва обсудили междисциплинарное взаимодействие

Урология сегодня | № 5 (33) 2014

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Руководитель проекта: Митрофанова Елена
mitrofanova@abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Камолов Баходур
Шеф-редактор: Кривобородов Григорий
Руководитель контент-группы: Шевченко Сергей
Ответственный секретарь: Сухачева Елена

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Гончарук Ольга

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

ПЕЧАТЬ
ООО «Тверская городская типография»
Заказ № 2656
Тираж 9 500 экз.

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

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

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

В электронном виде газету получают подписчики сайтов

www.netoncology.ru (8300 адресов),
www.uroweb.ru (9850 адресов),
www.urotoday.ru (4000 адресов).

По вопросам подписки обращайтесь к Шургаевой Ирине по тел.: +7 (499) 929-96-19 или по электронной почте: baza@abvpress.ru.