

Академик Александр Возианов: «Онкоурологические риски и Чернобыль — вызов XXI века»

Недавно в престижном научном журнале *Carcinogenesis* (США) был опубликован обзор, подготовленный в Институте урологии АМН Украины. В этом обзоре отражены современные реалии и тенденции онкоурологических поражений среди населения Украины, развившихся в результате долговременного воздействия малых доз радиации на современную популяцию страны, — следствие, казалось бы, уже далекого взрыва на Чернобыльской АЭС.



В зеркале международного признания

Среди авторов научного ревью, подготовленного совместно с японскими учеными — молекулярными биологами и радиологами, — известный хирург и уролог, директор Института урологии, президент АМН Украины, академик НАН Украины Александр Возианов и руководитель лаборатории патоморфологии института академик АМН Украины Алина Романенко. Публикация в одном из наиболее авторитетных в мире изданий по теоретической онкологии — свидетельство высокой оценки научной работы, отличающейся абсолютной новизной, показатель международного рейтинга школы А.Ф. Возианова. В плане социальной значимости упомянутые наблюдения — это фактически онкологический знак тревоги в постчернобыльском поле актуальной медицинской дисциплины.

Признанием высочайшего научного уровня Александра Федоровича Возианова является тот факт, что он единственный из коллег-специалистов в СНГ избран членом президиума Европейской ассоциации урологов и членом правления Американской ассоциации урологов. Также академик Возианов является членом Международного общества детских урологов. На протяжении нескольких лет в Украине при его активном участии и содействии успешно проходит школа Европейской ассоциации урологов — важный профессиональный форум в данной области медицины.

Наряду с большой научной, педагогической и общественной деятельностью Герой Украины А.Ф. Возианов постоянно и много оперирует. В течение своего хирургического утра — пять дней в неделю, как правило, — хирург-виртуоз осуществляет четыре-пять сложных вмешательств. В целом на счету Возианова-хирурга более 45 тыс. произведенных операций! Это уникальный объем помощи. Александром Федоровичем предложены и внедрены инструменты и приспособления, в частности электроскальпель, с помощью которого появилась возможность новых модификаций одномоментной аденомэктомии (цикл этих работ отмечен Государственной премией Украины в области науки и техники). Талантливый ученый впервые разработал классификацию предопухолевых состояний и рака предстательной железы и мочевого пузыря; радикальная операция по методике А.Ф. Возианова при раке предстательной железы нашла широкое применение в клинической практике. Таков вкратце впечатляющий профессиональный портрет академика Возианова.

Как исследователь и врач новой формации, А.Ф. Возианов стремится сочетать

совершенствование хирургического искусства с использованием современных технологий. При руководимой им кафедре урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца он создал лаборатории радионуклидной и термодиагностики; в возглавляемом им институте внедрены эндоскопические методы диагностики и лечения урологических заболеваний, усовершенствованы способы экстракорпорального дробления почечных камней. По его инициативе в перечень лечебно-диагностических мероприятий по специальной программе включены компьютерная гаммасцинтиграфия, эмболизация почечной артерии и экономные резекции почки.

В ходе стажировки в урологической клинике Стэнфордского университета (США) Александр Возианов выполнил ряд показательных операций, и американские



специалисты по достоинству оценили его высокую хирургическую технику. В сущности, хирургический и научный путь А.Ф. Возианова, начиная с первых удачных самостоятельных урологических операций и манипуляций различного масштаба в условиях отдаленного госпиталя во время его военно-морской службы на Северном флоте, — многоплановая повесть. Особое место в его исканиях занимают различные пластические операции при врожденных урологических дефектах у детей. Показательно, что его первая печатная работа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей» (1969) была опубликована в журнале «Педиатрия, акушерство и гинекология», кандидатская диссертация (1970) была посвящена радиоизотопным методам диагностики при некоторых урологических заболеваниях у детей, а первая монография носила название «Основы детской урологии и нефрологии» (1973). В целом различные аспекты урологии освещены более чем в 700 научных работах и 40 монографиях А.Ф. Возианова.

Разумеется, радикальные операции в онкоурологии занимают заметное место в маршале хирурга, а в учебниках по урологии, изданных в последние годы (новый вариант такого руководства удостоен Государственной премии Украины), эти разделы написаны академиком Возиановым. Но беседа с академиком НАН Украины, президентом АМН Украины, директором Института урологии АМНУ, доктором медицинских наук, профессором Александром Федоровичем Возиановым мы начинаем с обозначенной в начале статьи чернобыльской темы.

Опережающая стратегия после радиационной аварии

— Случившееся на ЧАЭС я сразу же воспринял как весьма неблагоприятный онкоурологический сигнал, — говорит академик Возианов. — Как один из специалистов по радиационной диагностике в урологии, я знал, что 90% радионуклидов цезия выделяется мочевым трактом, и, следовательно, их содержание в моче резко увеличится в результате выбросов цезия-137 из кратера поврежденного реактора. У мужчин с той или иной степенью гипертрофии предстательной железы, приводящей к увеличению объема остаточной мочи в мочевом пузыре, в новой ситуации может отмечаться увеличение хронической экспозиции цезия в данном критическом полом органе. Естественно, в первую очередь меня интересовали донологические сдвиги в уротелии органа как возможные предвестники злокачественного перерождения. Поэтому биоптаты, пока при обычных исследованиях и операциях, из этой анатомической области я начал передавать для углубленного исследования ведущему патологу нашего института Алине Михайловне Романенко. Уместно тут отметить, что в развитии направления, о котором мы говорим, профессор А.М. Романенко уже в течение ряда лет принимает деятельное научное участие. Поэтому будет логично пригласить ее включиться в наш разговор с тем, чтобы она прокомментировала новые данные.

Я поднимаюсь на четвертый этаж лабораторного корпуса института, в лабораторию патогистологических исследований. Мы как бы погружаемся в интригующий поток совершенно новых сведений.

дальнейшего развития. Но по времени необходимость таких работ совпала с кризисом начала 1990-х годов, когда грянул финансовый дефицит, крайне трудно было получить современные реактивы и приборы. И тут вступила в действие международная научная солидарность, ведь наш институт к тому времени уже завоевал авторитет в мире. Поддержку в исследованиях одним из первых оказал профессор Кристер Буш из Уппсальского университета (Швеция). Применяя тонкие иммуногистохимические методики, впервые удалось обнаружить в исследуемых материалах один из маркеров онкологических изменений — мутированный ген p53. Активнейшим образом с нами сразу же стали сотрудничать и японские ученые, ибо чернобыльская катастрофа явилась для них как бы резонансом атомной трагедии в г. Хиросиме и Нагасаки. Меня пригласил профессор Шоджи Фукушима (медицинская школа государственного университета, г. Осака), с которым мы познакомились на конференции в г. Бостоне, для проведения в его лаборатории соответствующих исследований на молекулярно-генетическом уровне. К 2004 г. сложилось четкое представление об изменениях в уротелии при длительном радиационном контакте: интенсифицируется развитие тканевых структур, отвечающих за клеточный цикл, включая пролиферацию и апоптоз клеток, трансформацию ДНК, элементов межклеточных соединений и факторов роста, в сочетании с продуцированием онкомаркеров.

Затем в университете г. Осака произошла встреча с лауреатом Нобелевской премии Аароном Чихановером (Израиль), открывшим убиквитинзависимый клеточный



На фото слева направо: Алина Романенко, Александр Возианов, Аарон Чихановер, Андрей Бутенко

Член-корреспондент НАН Украины, академик АМН Украины, руководитель лаборатории патоморфологии Института урологии АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор А.М. Романенко рассказывает об исследованиях, проводимых в лаборатории, которую она возглавляет.

— При исследовании биоптатов из клиник я сразу же отметила, что в обстановке радиационного воздействия в уротелии резко усилились процессы пролиферации. Было ясно, что исследования в разрезе обнаружения других изменений такого рода в ходе возникшей радиационной атаки требуют

протеолиз, то есть новую биохимическую закономерность, характерную, в частности, для ранней малигнизации. И с этим видным ученым, особенно после посещения им нашего института, у нас также сложилось плодотворное научное взаимодействие. Нелишне заметить, что в 2009 г. профессор А. Чихановер был избран иностранным членом НАН Украины. Можно сказать, что на данном научном перекрестке возникло эффективное научное сотрудничество.

Возвращаюсь в кабинет директора института и прошу Александра Федоровича Возианова резюмировать сказанное.

— Интереснейшие в свете общей онкологии исследования — а они отражены в цикле наших публикаций в отечественной и зарубежной научной периодике — шли параллельно с актуальными клиническими шагами.



Интуиция и опыт подсказывали, что группу риска могут составить мужчины зрелого и пожилого возраста, которые живут в зоне радиационного загрязнения и могут подвергаться воздействию инкорпорированного цезия, выводящегося с мочой. По моей инициативе были предприняты скрининговые диспансерные исследования лиц из таких контингентов населения с использованием цистоскопии и фотодинамической диагностики. Таким образом, мы впервые начали выявлять практически нулевые стадии рака мочевого пузыря *in situ* при появлении единичных клеток малигнизации, что при раннем оперативном вмешательстве приводило к лучшим прогнозам. Вместе с тем в дальнейших постчернобыльских медицинских программах данное направление, с моей точки зрения, заслуживает целенаправленного развития с прицельным вниманием всей урологической службы Украины. Но это требует и ощутимого дополнительного финансирования.

Диагностический и клинический поиск

? **Ваша новая медико-социальная инициатива привлекла внимание научного мира. Так, на конгрессе Ассоциации урологов США (2005 г.) Вы, уважаемый Александр Федорович, и Алина Михайловна Романенко были награждены дипломом первой степени за открытие клеточных и молекулярно-генетических механизмов обнаруженного вида патологии. А до этого выступили в «Вирховском архиве» с описанием новой нозологической единицы в современной урологии — радиационной склеротической пролиферативной атипичной нефропатии (РСПАН), о чем получено авторское свидетельство. Но ведь при этом работа у операционного стола, включая и онкологические случаи, неустанно продолжается?**

— Любовь к хирургии — моя жизнь, и, наверное, поэтому не иссякают силы. Но знаете, не бывает двух одинаковых операций, и каждый раз я выбираю новый вариант. При удалении злокачественной опухоли предстательной железы предпочитаю ее радикальную трансуретральную резекцию по предложенной мною методике. Но, если возможно, использую и локальное высокотемпературное воздействие на такой очаг малигнизации — и также с должным эффектом. Если коснуться коротко реконструктивных операций при опухолях мочевого пузыря, множество раз приходилось формировать такую новую емкость из окружающих тканей кишечника. Это напряженнейшие многочасовые операции, но если можешь, то обязан помочь больному.

? **В диапазон ваших работ входят и операции по поводу опухолей почек. Каковы здесь перспективы?**

— С одной стороны, это совершенствование методик экономных резекций при таких опухолях, с максимальным сохранением здоровой ткани органа. Экспериментально в последний период я разрабатываю

способы по восстановлению кровоснабжения в зонах некроза в почках с помощью факторов роста сосудов, а также предпринял исследования по активации процессов апоптоза в экспериментальных опухолях у животных с их клинической интерпретацией.

? **В чернобыльской диспозиции здесь, очевидно, также имеются злободневные проблемы?**

— Безусловно, и об этом напоминает уже обрисованное выше патологическое состояние — РСПАН. Одна из научных линий состоит в использовании тестов на убиквитин-зависимость, в ее развитии деятельно участвуют японские ученые Ш. Фукушима и Ш. Ямамото, а также А. Чихановер, о сотрудничестве с которым рассказала ранее моя коллега. Весьма интересны в патогномонических и эпидемиологических оценках совместные исследования с иностранным членом АМН Украины, президентом Валенсийского института онкологии, профессором медицинского факультета Валенсийского университета Антонио Лломарт-Бошем (Испания). Изучаются характер и распространенность опухолей почек в зонах радиационного воздействия в Украине по сравнению с испанскими регионами, включая остров Майорку. Чернобыльский след здесь также несомненен.

? **Александр Федорович, в этом диалоге мы затронули лишь некоторые сферы Вашей многогранной научной и клинической работы. Ваш труд был благословлен понтификом Иоанном Павлом II, а патриарх православной церкви Греции наградил Вас орденом, который для врача имеет особое значение, ибо в него помещен лист с дерева, под которым, по преданию, творил Гиппократ. Все это, включая избрание Почетным гражданином г. Киева, Почетным командором ордена «За заслуги» Итальянской Республики, присуждением премий имени В.И. Вернадского и имени А.А. Богомольца НАН Украины, — признание Ваших заслуг перед мировой и отечественной наукой. А какой эпизод из Вашей незаурядной научной судьбы Вы бы хотели привести в заключение нашей беседы?**



— Наверное, стоит вспомнить такой случай. В самом начале карьеры, через два или три дня после моего прибытия к месту назначения, у адмирала, командующего флотом, возник приступ почечной колики. С помощью катетера мне удалось извлечь из мочеточника камень, и больному сразу стало легче. Это произвело на высокопоставленного пациента такое впечатление, что он сразу же распорядился: «Моему доктору оказывать всяческое содействие в работе». И я в г. Северодвинске начал оперировать — много, самозабвенно и весьма удачно. До сих пор помню всех исцеленных тогда больных. Я понял: в выборе специальности не ошибся. И с этого, очевидно, все и началось, а нелегкая работа, ежедневная борьба с неизведанностью, длится уже более четырех десятилетий.

Подготовил **Юрий Виленский**



ОНКОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Достижения клинической онкологии-2009: ASCO представила ежегодный перечень наиболее значимых открытий в терапии, профилактике и скрининге онкологических заболеваний

По сравнению с 1990 г. уровень смертности от раковых заболеваний снизился на 15%. Сегодня около 2/3 пациентов с установленным диагнозом рака проживают как минимум 5 лет, тогда как 40 лет назад 5-летняя выживаемость наблюдалась менее чем у половины таких больных. Улучшилось и качество жизни онкологических больных. В значительной степени положительные сдвиги в оказании помощи пациентам с онкопатологией происходят благодаря достижениям и открытиям, сделанным в ходе многочисленных клинических исследований.

Ежегодно Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) представляет список клинических исследований, которые в наибольшей мере повлияли на качество оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. В этом году ASCO выделила 51 клиническое исследование, в том числе 15 наиболее значимых для человечества.

К числу наиболее важных открытий в области таргетной терапии онкозаболеваний отнесли лечение рака желудка с использованием трастузумаба (Герцептина), ранее применявшегося для лечения HER2-положительного рака молочной железы. Кроме того, в список достижений в данной области онкологии вошли первая эффективная иммунотерапия нейробластомы, применение цетуксимаба (Эрбитукса) в терапии распространенного рака головы и шеи, gefitinib (Иресса) — в лечении рака легких, применение бевацизумаба (Авастина) для терапии рака почек и глиобластомы и др.

Среди достижений в области профилактики и скрининга рака отметили 2 исследования, результаты которых показали, что тестирование пациентов на уровень простатического специфического антигена имеет не столь большое значение, как считали ранее. В ходе исследований выяснили, что использование ПСА-скрининга, внедренного 20 лет назад, в целом не приводит к снижению смертности от рака предстательной железы.

Большой интерес представляет исследование, показавшее, что применение вакцины Гардасил (Gardasil) против вируса папилломы человека эффективно у женщин 25–45 лет, тогда как раньше вакцинация Гардасилом рекомендовали проводить только в возрасте от 9 до 26 лет.

Подробнее о достижениях клинической онкологии этого года сообщалось 9 ноября в *Journal of Clinical Oncology*: www.jco.org. Детальную информацию можно получить на официальном сайте ASCO: www.asco.org.

FDA одобрило препарат для лечения редкой формы рака

9 ноября Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило инъекционный препарат Истодакс (Istodax, ромидеписин) для лечения пациентов с достаточно редкой формой рака — Т-клеточной лимфомой кожи (ТКЛК).

ТКЛК — медленно прогрессирующая опухоль, один из типов неходжкинских лимфом, вызванный мутацией Т-клеток. Клинические проявления ТКЛК начинаются с сухости и зуда кожи, а также появления сыпи. В некоторых случаях ТКЛК метастазирует в лимфатические узлы или внутренние органы. В США ежегодно регистрируется около 1500 тыс. новых случаев ТКЛК. Пациентам с локализованной формой ТКЛК проводят курсы

топической терапии или фототерапию; химиотерапия используется при распространенной форме рака.

Истодакс влияет на процессы клеточной репликации. Препарат будет применяться у пациентов с ТКЛК, у которых стандартная системная терапия не оказала должного результата. Эффективность и безопасность препарата оценивалась в двух клинических исследованиях, в которых приняло участие 167 пациентов. У 35% пациентов, принимавших Истодакс, было отмечено уменьшение размеров опухоли. Медиана продолжительности ответа в одном исследовании составила 15 мес, в другом — 11 мес. У 6% пациентов отмечался полный терапевтический ответ, который подтверждался отсутствием опухолевого процесса с помощью физических методов, лабораторных и рентгеновских исследований.

Прием Истодакса может приводить к появлению нарушений ритма сердца, поэтому необходимо периодически проводить мониторинг ЭКГ. Кроме того, Истодакс имеет тератогенный эффект. Препарат производит компания Gloucester Pharmaceuticals Inc. (США).

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Стало возможным введение цитостатиков непосредственно в опухоль головного мозга

Нейрохирургам из госпиталя г. Нью-Йорка (США) удалось провести первую в мире процедуру введения Авастина (бевацизумаба) в церебральную артерию, питающую злокачественную опухоль головного мозга. С помощью данной инновационной технологии станет возможным лечение подобного рода заболеваний высокими дозами препарата, избегая при этом побочных эффектов, которые развиваются при внутривенном введении.

Процедуру, названную суперселективной внутриартериальной инфузией Авастина, провели 5 пациентам, которых включили в I фазу исследования безопасности и переносимости нового метода доставки препаратов. Подробная информация будет опубликована в следующем выпуске *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*.

www.sciencedaily.com

Прием витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может повышать риск развития рака легких

Дополнительный анализ данных двух клинических исследований, проведенных в Норвегии, показал, что прием высоких доз витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может повышать риск возникновения рака легких.

Среди участников исследования, которые получали фолиевую кислоту и витамин В₁₂ в высоких дозах, у 341 (10%) развился рак легких, тогда как у пациентов, не принимавших эти препараты, данное заболевание выявили у 288 (8,4%) человек (ОР 1,21; 95% ДИ 1,03–1,41). В группе терапии исключительно фолиевой кислотой было зарегистрировано 56 случаев рака легких по сравнению с 36 случаями у пациентов, которые не получали препарат (ОР 1,59; 99% ДИ 0,92–2,75). Результаты исследования были опубликованы 18 ноября в *Journal of the American Medical Association*.

Вместе с тем данные этих исследований не отрицают необходимости приема фолиевой кислоты в умеренных дозах беременными с целью предотвращения врожденных аномалий развития у плода. Известно, что в США и многих других странах (за исключением Норвегии) начиная с 1998 г. рекомендуют беременным принимать фолиевую кислоту для профилактики врожденных дефектов нервной системы у плода.

jama.ama-assn.org

Подготовила **Ольга Татаренко**