© Костюк О.Г., Мохамад Ю.А. Хамшарі, Безкоровайний О.Е.

УДК: 616.62-006.6

Костюк О.Г., Мохамад Ю.А. Хамшарі, Безкоровайний О.Е.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. *У даній статті розглядаються основні способи лікування поверхневого раку сечового міхура та наслідки лікування. Найчастіше у лікуванні застосовується трансуретральна резекція сечового міхура з традиційним додатковим використанням хіміопрепаратів та імунотерапії. У зв'язку з частими та ранніми рецидивами після вище відміченого лікування постало питання необхідності пошуку нових шляхів та підходів до введення лікарських речовин при лікуванні поверхневого раку сечового міхура.*

Ключові слова: *поверхневий рак сечового міхура, лікування.*

До сьогоднішнього дня проблема поверхневого раку сечового міхура не перестає хвилювати вчених усього світу. Складність етіології та патогенезу, велика варіабельність клінічної картини, різноманітність форм, наявність важких ускладнень, які нерідко призводять до інвалідності, а часто й до летальних наслідків, дозволяють вважати цю проблему актуальною та до кінця не вирішеною в наш час [Серегин и др., 2004; Babjuk et al., 2011].

Вже друге століття при лікуванні даного захворювання проводять профілактику рецидивів внутрішньоміхуровими інстиляціями різних речовин, але результат на превеликий жаль невтішний [Каприн и др., 2006].

Більшість випадків раку сечового міхура виявляються як поверхневі форми, які у своєму рості обмежені слизовою СМ чи підслизовим шаром, без залучення м'язового шару. Поверхневі пухлини складаються з сосочкових (папілярних) пухлин, які обмежені слизовою (Ta), папілярних чи "сидячих" пухлин, що проникають у власну пластинку (Tl), а також карциноми in situ, яка виявляється як "плоска" дисплазія слизової, яка може бути вогнищевою, дифузною чи поєднаною з папілярною чи "сидячою" пухлиною. Більшість поверхневих пухлин (60-70%) мають схильність до рецедивування після ТУР [El Gehani et al., 2011].

На сьогоднішній день поверхневий рак сечового міхура (ПРСМ) прийнято розглядати як хворобу всієї слизової оболонки СМ, а не як локальне її пошкодження [Лопаткин и др., 2004].

Мета роботи - даний літературний огляд запропоновано з метою необхідності подальшого пошуку нових підходів та методів лікування ПРСМ.

Дуже рідко, як самостійний метод в лікуванні ПРСМ, застосовується лише одна консервативна терапія. Частіше її використовують у комбінації з 2-3-ма препаратами, а ще частіше застосовують консервативну терапію до або після хірургічного втручання, яким є трансуретральна резекція сечового міхура (ТУР СМ). Проте, [Hendrieksen et al., 2008] порівняв три схеми внутрішньоміхурового введення епірубіцина у пацієнтів з м'язово-неінвазивним РСМ. Перша група хворих отримувала чотири введення 50 мг епірубіцина на 50 мл фізрозчину протягом години щотижня 5 місяців підряд; друга група з додатковим введенням препарату через 48 годин після ТУР; третя група отримувала препарати за тією ж схемою, але з додатковим введенням о 9 та 12 годині ранку. Спостерігали 5 років, контролювали цистоскопією, цитологічними обстеженнями сечі. Побічні ефекти були мінімальні. Аналізу підлягав 731 пацієнт. Після п'яти років відповідно 44,4%, 42,7%, 45% пацієнтів у 1, 2, 3 групах не мали рецидивів і 90%, 87,7%, 88,2% пацієнта не мали прогресування. Автори дійшли до висновку, про те, що немає різниці між групами, крім першого введення до 48 годин після ТУР, або двох підтримуючих введень до одного року на додаток до стандартної схеми. В разі рецидиву швидко переходили до радикального хірургічного лікування.

При лікуванні ПРСМ онкоурологи переслідують три основні завдання: 1) максимально радикально видалити всі видимі поверхневі пухлини в межах здорових тканин до м'язового шару; 2) не допустити рецидиву захворювання або максимально збільшити безрецедивний період; 3) уникнути прогресування захворювання [Зимичев, 2010].

Наявність багатьох поглядів, підходів до лікування ПРСМ, протипухлинних речовин, трактування та застосування їх по-своєму створило велику кількість способів лікування, їх використання з різних позицій до розвитку ПРСМ [Sylvester, 2004]. Відсутність сконцентрованого зусилля на пошуках нових шляхів, введення ліків породило значну кількість, часом незрозумілих, а частіше не доведених до кінця досліджень, які, і на сьогоднішній день, не внесли хоча б часткової ясність в рішення даної проблеми [Malmstrom, 2011]. Більше 100 років тому було запропоноване внутрішньоміхурове введення ліків. Про пошуки нових препаратів, досконалих за дією, та менш токсичних, свідчить їх кількість. Існує більше 40 найменувань хіміопрепаратів, які вводили в порожнину сечового міхура, але, як експерементальні, так і клінічні дослідження не надають перевагу жодному із них [Думанський, 2010; Чехун, 2010].

Для максимально радикального видалення поверхневих пухлин СМ в межах здорових тканин, як "золотий стандарт" у всьому світі використовують трансуретральну резекцію сечового міхура (ТУР). Дане оперативне втручання виконується як з діагностичною метою, так і з

лікувальною. Причому після гістологічного дослідження встановлюється як ступінь, так і стадія пухлини, що дає змогу у подальшому обирати об'єм оперативного втручання [Oddens, 2004]. У літературних джерелах є праці, які по-різному трактують способи оперативного втручання та їх наслідки і недоліки. Тому необхідно дати оцінку основним працям, присвяченим даному питанню.

За даними Американської та Європейської урологічної асоціації ТУР є "золотим стандартом" ендоскопічного лікування поверхневих пухлин СМ, способом встановлення морфологічного діагнозу та стадіювання процесу, а також методом радикального лікування ПРСМ в комплексі з імуно-хіміотерапією при їх внутрішьоміхуровому введенні. Вони вважають, що запропонована у 1998 році біполярна ТУР має значні переваги перед монополярною, яка її скоро замінить.

Дещо інший підхід до даного методу пропонують [Herman et al., 2008]. Вони оцінили наслідки використання біполярної енергії для ТУР ПРСМ, як позитивні і в деякій мірі небезпечні у її лікуванні, провівши аналіз 121 хворого з перехідно-клітинною карциномою.

Результати ТУР у лікуванні ПРСМ дуже суперечливі. Частота рецидивів лише після ТУР, за даними різних авторів, становить від 50% до 80% [Zlotta, 2011]. Необхідно звернути увагу на те, що значний відсоток рецидивів (60-90%) ПРСМ виявляється вже у ранні терміни після ТУР СМ [Herr, 2005]. Наявність великої кількості рецидивів після проведення ТУР свідчить про її недосконалість. На причини виникнення ранніх рецидивів вказує [Мартов и соав., 2004]. Вони зводяться за його даними до наступного: залишкові пухлини після проведення ТУР СМ, які виникають внаслідок технічної недосконалості даного метода хірургічного лікування, тобто неможливості визначити пухлини поза зором оптики резектоскопа; імплантація клітин пухлини, пов'язаних з недостатньою дією хіміопрепарата, особливо коли вони знаходяться у складках слизової оболонки СМ; відсутність візуалізації пухлин звичайними способами, частіше, коли неможливо ідентифікувати пухлину in situ, яка майже нічим не відрізняється від клітин слизової оболонки; агресія пухлини, серед первинно виявлених хворих з ПРСМ у 6-20% виявляються новоутворення високого ступеня злоякісності, внутрішньоепітеліальний та низькодеференційований РСМ. Для них характерним є часте і раннє рецедивування після ТУР (43-80%), схильність до прогресування (24-56%).

Необхідно додати, що відтермінування виникнення рецидиву після ТУР або його недопущення є доцільним у пошуку нових способів лікування ПРСМ [Костюк, 2011]. Слід зазначити, що сьогодні застосування фотодинамічної терапії є сучасним і перспективним методом лікування ПРСМ.

Важливим, на думку C. L. Amling [2011] при встановленні діагнозу та лікуванні ПРСМ є ідентифікація тих пухлин, які мають високий ризик рецидивування чи прогресу з метою застосування допоміжних внутрішньоміхурових методів лікування. Багаторазове внутрішньоміхурове введення хіміотерапевтичних препаратів веде до зниження випадків рецидивів пухлин при їх поєднанні з ТУР. Однак жоден із хіміопрепаратів не довів свою корисність у запобіганні прогресування хвороби. Він підкреслює, що одноразове застосування хіміопрепарата після ТУР може мати ті ж наслідки, що й більш тривалий курс терапії. Проте таких порівняльних даних у періодичній літературі одиниці.

На ранній відсоток рецидивів пухлин після ТУР вказує переважна більшість як вітчизняних, так і зарубіжних періодичних видань. На думку С. А. Аль-Шукрі [2008] ТУР є радикальним втручанням у хворих з ПРСМ стадії Та, ТІ, проте він як й інші автори [Sylvester, 2004], вказує на рецидиви, які за його даними спостерігались у 60-80% хворих.

Лікування ПРСМ повинно бути органозберігаючим і направленим на радикальне видалення пухлини, профілактику рецидивів та прогресування захворювань [Onishi, 2011]. Ускладнення, які виникають після променевої терапії носять більш виражений і незворотній характер, ніж використання хіміотерапії. "Золотим стандартом" лікування ПРСМ є ТУР з швидким внутрішньоміхуровим введенням мітоміцину-С один раз у сім днів протягом восьми тижнів.

Пошук нових хіміопрепаратів і імуномодуляторів ведеться постійно у всьому світі. Встановлюються їх позитивні або негативні сторони щодо пухлини, стану СМ, всього організму. Причому, у всіх дослідженнях підкреслюється актуальність щодо вибору оптимальної тактики у лікуванні РСМ [Sylvester, 2004]. Особливу проблему представляє ПРСМ (Та,Т1,та Cr in situ), який спостерігається у 70-85% випадків [Серегин и др., 2004]. Основним методом лікування є ТУР. Наслідки після даної операції характеризуються частими рецидивами, (від 50 до 90%), причому, у 40-50% хворих рецидив розвивається протягом першого року після операції. Аналізу, який він проводить [Серегин и др., 2004] підлягали 30 хворих з ПРСМ. Критеріями включення хворих у дану групу було: гістологічне дослідження прехідно-клітинного РСМ, стадія захворювання Та G 2 - 3, Т1 G 1 - 3, N0 M0 для первинних хворих, а також множинні ураження СМ для хворих з рецидивами після ТУР, відсутність в анамнезі внутрішньоміхурової імуно- та хіміотерапії.

На наш погляд, автори [Костюк, 2011; Серегин и др., 2004] висловили цікаву думку про те, що без застосування спеціальних терапевтичних методик, які б діяли на всю слизову оболонку СМ та досягти покращення результатів лікування ПРСМ неможливо. Внутрішньоміхурове введення ронколейкіна в разовій дозі 1 млн МЕ після ТУР, за їх даними, характеризується повною відсутністю місцевих та системних побічних ефектів. Для покращення дії мітоміцину-С та його проникнення в слизову оболонку з метою внутрішньоміхурового лікування нем'язового перехідного раку СМ ряд дослідників рекомендують застосовувати опромінення СМ стимулю-

ючи дію на слизову оболонку [Kalsi, 2008].

На проведення ТУР при ПРСМ у більшості випадків, наполягає Pruthi [2008]. Для лікування ПРСМ та запобігання виникнення рецидивів дуже широко застосовується внутрішньоміхурова терапія [Au et al., 2001]. В теперішній час немає єдиної думки щодо конкретного показу до цієї терапії, не визначений оптимальний препарат, присутні протирічні погляди на необхідність підтримуючої терапії. Автори також підкреслюють, що незалежно від стадії захворювання, рецидив зустрічається у 70% випадків, і ризик виникнення рецидиву протягом 3-х років складає 45%. При пухлинах T1G3 частота прогресування досягає 52%, а середній час до прогресування - 12,7 місяців. Від раку помирає 25% хворих на протязі перших 5 років, ще 10% - на протязі 5 - 15 років [Haddad, 2008]. Такий несприятливий прогноз, на їхню думку, обґрунтовує необхідність проведення внутрішньоміхурової терапії у хворих з низькодиференційованим РСМ незалежно від стадії пухлини.

Дані автори наводять 4 причини, виникнення рецидиву поверхневого РСМ, які взаємно не виключають одна одну: імплантація (розсіювання) клітин пухлини в епітелій СМ під час ТУР; ріст супутніх мікроскопічних пухлин; нерадикальність ТУР; поява нових пухлин.

Вочевидь, дані причини обумовлюють велику кількість хіміотерапевтичних засобів у лікуванні ПРСМ, проте вони ще не у повній мірі можуть бути дієвими як засіб лікування, зважаючи на всі чотири причини.

Найбільш важливим моментом у лікуванні ПРСМ є запобігання м'язової інвазії [Старцев и др., 2006]. Деякі автори наполягають на проведенні більш агресивних методів терапії (рання цистектомія або курси променевої терапії) РСМ у пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву [Mariappan, 2005]. Інші вважають достатнім органозберігаюче лікування раку за допомогою ТУР та адювантної внутрішноміхурової терапії [Isbahn et al., 2008]. Вочевидь, питання збереження СМ має стати основним показником будь-якого лікування РСМ. Причому збереження функції СМ, а не повне його видалення повинно домінувати у всіх як експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [Plattner et al., 2008].

У травні 2008 р. була створена німецька асоціація дослідження РСМ з метою зосередження дослідницької діяльності на національному рівні, полегшення співробітництва серед наукових працівників та встановлення стандарту методологічної якості наукових результатів. Крім цього, з'явилась національна база даних РСМ. Безумовно, такий підхід дасть можливість більш раціонально підходити до встановлення форми РСМ, його ефективного лікування та запобігання рецидивів, ефективним також буде використання нових методів лікування та лікарських засобів [Retz et al., 2008].

У зв'язку з відсутністю достовірних даних у постановці ПРСМ, що не завжди дає можливість проводити адекватне лікуванням РСМ урологи, можуть відрізнятися у тактиці. Стає очевидним необхідність введення стандартизації діагностики неінвазивних стадій сечового міхура, який, за визначенням є розповсюдженою патологією, лікування якої потребує значних коштів. Крім того не існує загальноприйнятого рішення з вибору засобу і оптимальної тривалості терапії [Isbahn et al., 2008].

За даними Б.П. Матвєєва і співавт. [2001] при рецидивах ПРСМ після ТУР в якості монотерапії у 20% випадків діагностовано інвазивний ріст та збільшення ступеню злоякісності.

Таким чином, дані як закордонних, так і вітчизняних вчених щодо частоти рецидивуванням ПРСМ після ТУР не дуже втішні. Стоїть питання, яким чином поліпшити результати "золотого стандарту" у лікуванні ПРСМ. Крім того ріст захворюваності РСМ, кількість рецидивів після першого оперативного лікування диктує необхідність пошуку можливостей раннього виявлення рецидивів та встановлення істинної стадії захворювання для визначення адекватної тактики лікування [Мартов и др., 2044].

Окремим і дуже важливим питанням у лікуванні ПРСМ є проведення повторної ТУР. Так H.W.Herr [2007]. На прикладі обстеження 96-ти хворих з ПРСМ показав, що при повторній ТУР СМ лише у 24% хворих не було виявлено рецидива, в той же час у 28% пацієнтів діагностовано м'язову інвазію раку. Уже у 2005 році даний автор, спостерігаючи за незадовільними наслідками лікування ПРСМ лише за допомогою ТУР, пропонує дещо інші підходи до лікування даної хвороби. Він рекомендував застосовувати 6-ти тижневе внутрішньоміхурове лікування вакциною БЦЖ перед виконанням ТУР і отримав позитивні результати. За його даними 34% рецидивів спостерігали через 3 роки проти 57% рецидивів, де вакцину БЦЖ застосовували після ТУР.

В останні роки проведення повторної ТУР СМ через 4-6 тижнів після першого втручання рекомендовано значною кількістю урологів. Виконання повторної ТУР СМ дозволяє в ранні терміни отримати інформацію не лише про якість першого втручання і наступної адекватної терапії, але й судити про ступінь злоякісності пухлини. У більш пізньому повідомленні [Schulze, 2007] автор на основі дослідження 472 пацієнтів з діагностованим Та, Т1 РСМ констатує, що локальне рецидивування спостерігалось у 164 (35%) пацієнтів, рецидивування у інші місця - у 117 (25%) пацієнтів, та не виявлено рецидиву у 191 (40%) пацієнта. Вони прийшли до висновку, що можна рекомендувати повторну резекцію протягом 6-8 тижнів пацієнтам з пухлинами більше 3-х сантиметрів, або з багаторазовими первинними пухлинами. Європейська асоціація урологів рекомендує і наполягає на тому, що першу цистоскопію після ТУР необхідно виконувати через три місяці всім хворим з пухлинами СМ Та, Т1 [Sylvester et al., 2005] результат якої є важливим прогностичним фактором розвитку рецидива.

Новим підходом до лікування ПРСМ в стадії Та, Т1 і карциноми in situ є рекомендації [Irani, 2008]. Він наполягає на проведенні безпосередньої післяопераційної

хіміотерапії, яка зменшує ризик повторення хвороби у пацієнтів з неінвазивним РСМ. На його думку, внутрішньоміхурове введення мітоміцину може бути призначене з метою підвищення ефективності лікування, а внутрішньоміхурове введення вакцини БЦЖ доцільне у лікуванні карцином in situ. Вакцина БЦЖ має переваги над мітоміцином-С у зменшенні повторного розвитку пухлини і переходу G2 в G3 [Sylvester, 2004]. Крім того, внутрішньоміхурове введення БЦЖ значно зменшує ризик прогресування пухлин після ТУР у пацієнтів з неінвазивним раком міхура, які отримують додаткове лікування [Bolenz et al., 2006].

Дані роботи заставляють поставити питання, чому, або з чим пов'язана малоефективна дія внутрішньоміхурового введення мітоміцину-С. Очевидним постає питання пошуку нових шляхів його введення .

За останні роки з'явились праці, які проводять порівняльну характеристику дії окремих протипухлинних препаратів між собою. Так [Isbahn et al., 2008] провели порівняння ефективності між тривалим введенням мітоміцину-С з короткостроковою профілактикою мітоміцином-С і вакциною БЦЖ у пацієнтів з ПРСМ. У підсумку вони прийшли до висновку що довгострокова профілактика рецидивів ПРСМ, інстиляціями мітоміцина-С після ТУР, сприяє через 3 роки значному зменшенню частоти рецидивів. При застосуванні мітоміцину-С короткостроковим курсом, через даний термін, процент безрецидивного періоду дорівнював 68,6%, а при застосуванні вакцини БЦЖ - 55,9-73,5%. Щоб передбачити рецидив хвороби у хворих на Та, Т1 перехідний рак СМ [Sung Joon Hong et al., 2008] на основі статистичних методів сконструювали нормограми. Дослідженню підлягали 1587 хворих з 38 учбових лікарень. Трилітні і п'ятилітні норми склали 64,3% і 55,3% відповідно. Багатовимірний аналіз виявив вік, ризик, розмір пухлини, складність, ступінь пухлини, рак in situ і застосування внутрішньоміхурової терапії.

Для профілактики рецидивів ПРСМ ряд авторів використовують внутрішньоміхурове введення хіміопрепаратів - адріоміцин (доксорубіцин) ТіоТЕФ, мітоміцин С, епірубіцин, а також імунопрепарати - інтерферони, інтерлейкіни, вакцину БЦЖ, aerococus visidans, або їх комбінації [Bolenz et al., 2006]. Проводячи порівняльну характеристику дії внутрішньоміхурового введення доксорубіцину і мітоміцину-С існує думка, що ефективним є використання мітоміцину-С [Серегин и др., 2008]. У подальшому у своїх дослідженням вони звернули увагу на позитивну дію вакцини БЦЖ, що дозволило зменшити число рецидивів та прогресію захворювання. Метою внутрішньоміхурової хіміотерапії є: запобігання рецидиву пухлини, знищення невидалених пухлинних клітин (особливо карциноми in situ), запобігання прогресуванню пухлини, що у майбутньому дасть можливість уникнути цистиектомії, що підвищить якість життя [Halling, 2008]. Окрім переваг внутрішньоміхурової хіміотерапії слід зауважити те, що у неї є і недоліки. По-перше - концентрація любого препарату, введеного у порожнину СМ не є сталою. На протязі однієї, або двох годин в порожнині СМ знаходиться хіміопрепарат. Фізіологічним є те, що за 1 хв. в порожнину СМ надходить 1 мл сечі, що з кожною хвилиною знижує концентрацію будь-якого хіміопрепарату і тим самим наслідки очікуваного лікування зводяться нанівець, що у підсумку проявляється збільшенням кількості рецидивів від ранніх до віддалених.

Необхідно звернути увагу ще на одну особливість. Значна кількість дослідників [Костюк, 2011] звертає увагу на значне зменшення, або відсутність всмоктування препарату при його внутрішньоміхуровому введенні, тобто ефективна дія препарату не відбувається. Три ряди клітин уроепітелію, які складають слизову оболонку, за своєю фізіологічною природою взагалі не дають можливості проникати лікарському засобу у глибокі шари СМ (підслизову, м'язову оболонки). Суперечливим залишається питання проведення хіміотерапії у пацієнтів, у яких видалена пухлина мала ступінь атипії G1 і багато авторів взагалі не рекомендують при даній формі застосовувати хіміотерапію, а лише ТУР. На комбіноване лікування ПРСМ зі стадіями Та, Т1і зі ступенем атипії- G2, G3 наполягають всі без винятку вчені та дослідники всього світу, але неврахування вище зазначених фізіологічних особливостей веде до того, що жодний із вищевказаних препаратів, як і застосування нових не мають значної переваги один над другим. Не має переконливих доказів ефективності проведення підтримуючої внутрішньоміхурової хіміотерапії тривалістю більш як 6 місяців і повторних курсів інстиляції хіміопрепаратів [Addeo et al., 2010].

Не встановлені також підходи до вибору хіміопрепарату та режиму внутрішньоміхурової хіміотерапії [Agarwal et al., 2010]. Так И.В. Серегин [2008] і Європейська урологічна асоціація рекомендують одноразову інстиляцію хіміопрепарату всім хворим ПРСМ після ТУР. Базуються їх твердження [Серегин и др., 2008] на проведених дослідженнях 113 хворих на ПРСМ. Вони встановили, що одноразове введення доксорубіцину після ТУР дозволило зменшити частоту рецидивів у пацієнтів з первинними пухлинами і не вплинуло на частоту рецидивів у пацієнтів з рецидивними пухлинами. Аналогічні дані при застосуванні епірубіцину отримав [Berrum et al., 2008].

За даними I. Berrum et al. [2008]. було проаналізовано 404 пацієнта з 13-ти лікарень, які були рандомізовані до першого введення епірубіцину або плацебо протягом шести годин після ТУР. Із 155 хворих, де застосовували епірубіцин 79 (51%) мали рецидив у порівнянні з 95 із 152 (62,5%) в групі плацебо. Вони доводять, що всі пацієнти повинні лікуватись одноразовим внутрішньоміхуровим введенням протипухлинних препаратів, щоб попередити появу рецидиву. Автори вважають, що дослідження у цьому напрямку необхідно продовжувати і пояснюють це тим, що є багато недосконалого та

невідомого в цій проблемі. Безумовно це так, але у зв'язку з великою часткою помилок, під час виконання ТУР, виникає необхідність повторної ТУР через 1-8 тижнів [Addeo et al., 2010]. Після трансуретральної резекції пухлин при стадії Та, Т1 у 33 - 35% хворих відмічаються залишки невидалених пухлин [Babjuk et al., 2011].

Обнадійливі результати були досягнуті при використанні вакцини БЦЖ при лікуванні раку in situ [Dalbagni, 2002]. Дослідник вказує, що БЦЖ-терапія дозволяє уникнути необхідність видалення СМ у 75% хворих на рак in situ. Стандартної дози, як і загальноприйнятої схеми внутрішньоміхурового введення вакцини немає. Доза вакцини БЦЖ для одноразової інстиляції коливається від 10 до 150 мг. Режими її введення також різні. Існує й інша думка. Незважаючи на ефективність сучасної БЦЖ-терапії у 30 - 50% пацієнтів відразу виявляється нечутливість до такого лікування. На протязі п'яти років у них розвивається рецидив пухлини. Крім того не враховуються можливі протипокази та побічні дії під час лікування БЦЖ-вакциною, яка супроводжується каскадом імунологічних реакцій, які в кінцевому підсумку призводять до виділення інтерферонів та інтерлейкінів і завдяки яким досягається протипухлинна дія вакцини.

Останнім часом увагу дослідників привертають методи імунотерапії ПРСМ за допомогою інтерлейкінів, інтерферонів та інших імуномодуляторів а також апробовуються нові протипухлинні засоби. Значна кількість досліджень направлена на пошук індивідуального підходу до терапії РСМ [Bassi et al., 2009].

У проведених рандомізованих дослідженнях БЦЖ-вакцина по ефективності порівнювалась з тіофосфамідом, доксорубіцином та мітоміцином-С [Sylvester, 2004]. Перевага БЦЖ перед першими двома препаратами не викликає сумнівів. Проведені сім порівняльних досліджень показали, що БЦЖ і мітоміцин можуть застосовуватися внутрішньоміхурово при пухлинах низького та середнього ступеня злоякісності, але при T1G3 або при Cr in situ перевагу слід віддати вакцині БЦЖ. Хоча на сьогоднішній день тактика лікування вакциною БЦЖ хворих з ПРСМ дещо змінилась [Taceda et al., 2009].

Таке розмаїття підходів до лікування ПРСМ говорить лише про те, що ні один із них не є обнадійливим, бо в кінцевому підсумку веде до видалення СМ, що є негативним показником будь-якої протипухлинної терапії. Думка багатьох вчених світу зводиться також і до того, що перед впровадженням нового способу лікування ПРСМ у клінічну практику необхідно проводити додаткові дослідження, особливої уваги у цьому напрямку заслуговують експериментальні дослідження.

Висновки і перспективи подальших розробок

1. Стандартом у лікуванні ПРСМ є ТУР, яка витіснила інші хірургічні методи лікування.

2. Відкрита резекція СМ показана при пухлинах великих розмірів з екзофітним ростом, мультифокусному ураженні слизової оболонки, особливо при раку низького ступеню атипії.

3. У 31-64% випадків після ТУР залишаються невидалені пухлини, що значно погіршує перебіг захворювання. Використання фотодинамічної діагностики під час операції дозволяє значно знизити відсоток рецидивування пухлин після ТУР.

4. Застосування внутрішньоміхурового введення хіміопрепаратів і імуномодуляторів значно збільшує безрецидивний період у хворих з ПРСМ у порівняні лише з однією ТУР.

5. Внутрішньо-міхурове введення вакцини БЦЖ є більш ефективним методом профілактики рецидивів при порівняні з хіміотерапією.

Отже, до сьогоднішнього дня залишаються дискусійними питання про дози, режими введення, час продовження підтримуючої терапії, застосування різних комбінацій препаратів.

Розробка оптимальних комбінацій лікарських речовин, застосування нових способів лікування ПСМ, нових шляхів для підведення лікарських речовин до пухлини є актуальним питанням даної проблеми.

Список літератури

Аль-Шукри С.Х. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения /С.Х.Аль-Шукри, И.А.Корнеев, А.С.-Шукри //Практ. онкоурология: избр. Лекции; под. ред. А.В.Воробьева, С.А.-Тюляндина, В.М.Моисеенко. - СПб.: Центр ТОММ, 2008. - С. 115-132.

Диагностика и лечение рака мочевого пузыря /Н.А.Лопаткин, С.П.Даренков, И.В.Чернышев [и др.] //Урология. - 2004. - № 1. - С. 12-16.

Думанський Ю.В. Новий підхід до лікування поверхневого раку сечового міхура /Ю.В.Думанський, О.Г.Костюк, Г.Я.Костюк //Проблеми, досягнення и перспективы развития медико-биологич. наук и практ. здравоохранения: сб. статей. - 2010. - Т.146, ч.2. - С. 59-61.

Зимичев А.А. Комплексный подход к прогнозированию отдаленных результатов лечения рака мочевого пузыря /А.А.Зимичев, М.Б.Пряничникова, В.Н.Маклаков //Урология. - 2010. - №3. - С. 47-49.

Костюк О.Г. Способи покращення фармакокінетики протипухлинних хіміопрепаратів у лікуванні поверхневого раку сечового міхура /О.Г.Матвеев Б.П.Рак мочевого пузыря /Б.П.Матвеев, К.М.Фигурин, О.Б.Карякин. - М.: Вердана, 2001. - 243 с.

Особенности хирургического этапа лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря с синдромами нижних мочевых путей /А.Д.-Каприн, А.А.Костин, П.В.Нестеров [и др.] //Онкоурология: материалы I конгр. Рос. общества онкоурологов, (Москва, 4-5 окт. 2006 г.). - М., 2006. - С. 86-87.

Ранняя повторная цистоскопия и биопсия в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря /А.Г.Мартов, Б.А.Гущин, А.П.Г-натюк [и др.] //Урология. - 2004. - №3. - С. 54-58.

Результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии доксорубицином и митомицином при поверхностном раке мочевого пузыря / И.В.Серегин, В.Б.Матвеев, К.М.Фигурин, В.М.Самойленко //Онкоурология : материалы III конгр. Рос.

общества онкоурологов, (Москва, 2-3 окт. 2008 г.). - М., 2008. - С. 116.
Результаты лечения поверхностного рака мочевого пузыря у больных из различных групп риска /В.Ю.Старцев, С.И.Горелов, И.Л.Пулин [и др.] //Вопросы онкологии. - 2006. - Т.52, № 2. - С. 187-191.
Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря /И.В.Серегин, К.М.Фигурин, В.М.Самойленко [и др.] //Клинич. медицина. - 2004. - №3. - С. 50-54.
Чехун В.Ф. Сучасний стан та перспективи фундаментальних досліджень в експериментальній та клінічній онкології /В.Ф.Чехун //Онкология. - 2010. - Т.12, №3. - С. 219-223.
A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences / I.Berrum, T.Granfors, S.Johnson [et al.] //Journ. Urol. - 2008. - Vol.179, №1. - P. 101-105.
Amling C.L. Diagnosis and management of superficial bladder cancer / C.L.Amling //Curr. Probl. Cancer. - 2001. - Vol.25, №4. - P. 219-278.
Angiogenesis in urinary bladder carcinoma as defined by microvessel density (MVD) after immunohistochemical staining for Factor VIII and CD31 /K. El Gehani, L. Al-Kikhia, N. Mansuri [et al.] //Libyan Journ. Med. - 2011. - № 6. - C. 276.
Comparison of the effectiveness between long-term instillation of mitomycin C and short-term prophylaxis with MMC or bacille Calmette-Guerin. Study of patients with non-muscle-invasive urothelial cancer of the urinary bladder /H.Isbahn, L.Budaus, U.Pichlmeier [et al.] //Urologe A. - 2008. - Vol.47, №5. - P. 608-615.
Comparison of three schedules of intravesical epirubicin sn patients with non-muscle-invasive bladder cancer / K.Hendrieksen, W.P.Witjes, I.G.Idema [et al.] //Eur. Urol. - 2008. - Vol.53, №5. - P. 984-991.
Conservative management of low risk superficial bladder tumors /R.S.Pruthi, N.Baldwin, V.Bhalani [et al.] //Journ. Urol. - 2008. - Vol.179, №1. - P. 87-90.
Continuous Saline Bladder Irrigation after Transurethral Resection Is a Prophylactic Treatment Choice for Non-muscle Invasive Bladder Tumor / T.Onishi, T.Sasaki, A.Hoshina [et al.] / /Anticancer Res. - 2011. - Vol.31, №4. - P. 1471-1474.
Dalbagni Y. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer /Y.Dalbagni, H.W.Herr, V.E.Reutc //Urology. - 2002. - Vol.60. - P. 822-824.
Discontinuance of Bacille Calmette-Guerin Instillation Therapy for Non muscle-Invasive Bladder Cancer has Negative Effect on Tumor Recurrence /T.Taceda, E.Kikuchi, K.Vude [et al.] //Urology. - 2009. - 19 Feb. - Epub ahead of print.
EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update /M.Babjuk, W.Oosterlinck, R.Sylvester [et al.] //Eur. Urol. - 2011. - Vol.59, №6. - P. 997-1008.
Haddad F.S. The FISH test for the diagnosis surveillance and prognosis of transitional cell carcinoma of the bladder /F.S.Haddad //Journ. Med. Liban. - 2008. - Vol.56, №4. - P. 230-232.
Herr H.W. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin therapy /H.W.Herr // Urology. - 2007. - Vol.70, №1. - P. 65-68.
High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder / R.J.Sylvester, A.P. van der Meijden, J.A.Witjes [et al.] //Urology. - 2005. - Vol.66, №6, suppl 1. - P. 90-107.
International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial /J.L.Au, R.A.Baladament, M.G.Wientjes [et al.] //Journ. Natl. Cancer Inst. - 2001. - Vol.93, №8. - P. 597-604.
Intravesical mitomycin C for superficial transitional cell carcinoma /C.Bolenz, O.V.Ca, M.F.Arancibia [et al.] //Expert Rev. Anticancer Ther. - 2006. - Vol.6, №8. - P. 1273-1282.
Irani I. Management of Ta, T1 and in situ bladder carcinoma: what is new /I.Irani //Prog. Urol. - 2008. - Vol.18, №4. - P. 594-598.
Jerman Association for Bladder Cancer Research /M.Retz, A.Hazmann, A.Merseburder [et al.] //Urologe A. - 2008. - Vol.47, №9. - P. 1141-1144.
Kalsi J. Electromotive drug administration with mitomycin C for intravesical treatment of non-muscle invasive transitional cell carcinoma /J.Kalsi, S.I.Harland, M.R.Feneley //Expert Opin Drug Deliv. - 2008. - Vol.5, №1. - P. 137-145.
Malmstrom P.U. Bladder Tumours: time for a paradigm shift? /P.U.Malmstr?m // Brit. Journ. Urol. Int. - 2011. - Vol.107, №10. - P. 1543-1545.
Mariappan P. A surveillance schedule for GITa bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database / P.Mariappan, G.Smith //Journ. Urol. - 2005. - Vol.173, №4. - P. 1108-1111.
Methodology of superficial bladder cancer trials: objective evaluation of treatment - the need for standardization /P.F.Bassi, A.Volpe, M.D.Racioppi [et al.] //Urol. Int. - 2009. - Vol.83, №3. - P. 258-263.
Nomograms for Prediction of Disease Recurrence in patients with Primary Ta, T1 Transitional cell Carcinoma of the Bladder /Sung Joon Hong, Kang Su Cho, Mooyoung Han [et al.] //Korean Med. Ski. - 2008. - Vol.23 - P. 428-433.
Oddens J.R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, TI bladder cancer patients. Is it always safe? /J.R.Oddens, A.P. van der Meijden, R.Sylvester //Eur. Urol. - 2004. - Vol.46, №3. - P. 336-338.
Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance /R.Addeo, M.Caraglia, S.Bellini [et al.] //Journ. Clin. Oncol. - 2010. - Vol.28, №4. - P. 543.
Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance /R.Addeo, M.Caraglia, S.Bellini [et al.] //Journ. Clin. Oncol. - 2010. - Vol.28, №4. - P. 543.
Schulze M. Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term Chemo-metaphylaxis for superficial bladder cancer: Indications and efficacy of a differentiated approach /M.Schulze, N.Stotz, J.Rassweiler //Journ. Endourol. - 2007. - Vol.21, №12. - P. 1533-1541.
Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer / A.R.Zlotta, T.Roumeguere, C.Kuk [et al.] //Eur. Urol. - 2011. - Vol.59, №6. - P. 1026-1031.
Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunothe-rapy / A.Agarwal, U.Agrawal, S.Verma [et al.] / /Immunopharmacol. Immuno-toxicol. - 2010. - Vol.32, №2. - P. 348-356.
Sylvester R.J. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta TI bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials /R.J.Sylvester, W.Oosterlinck, A.P. van der Meijden // Journ. Urol. - 2004. - Vol.171, №6, pt I. - P. 2186-2190.
Targeted drug delivery: binding up take of plant lectins using human 5637 bladder cancer cells /V.E.Plattner, M.Wagner, G.Ratzinger [et al.] //Eur. Journ. Pharm. Biopharm. - 2008. - Vol.70, №2. - P. 572-576.
Urine-based biomarkers for the early detection and surveillance of non-muscle invasive bladder cancer /M.P.Herman, R.S.Svatek, V.Lotan [et al.] //Minerva Urol. Nefrol.- 2008.- Vol.60, №4. - P. 217-235.

Костюк А.Г., Мохамад Ю.А. Хамшари, Безкоровайний О.Э.
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
Резюме. *В данной статье рассматриваются основные способы лечения поверхностного рака мочевого пузыря и последствия лечения. Чаще всего в лечении применяется трансуретральная резекция мочевого пузыря с традиционным дополнительным применением химиопрепаратов и иммунотерапии. В связи с частыми и ранними рецидивами после вышеупомянутого лечения, встаёт вопрос о необходимости поиска новых путей и подходов к введению лекарственных веществ при лечении поверхностного рака мочевого пузыря.*
Ключевые слова: *поверхностный рак мочевого пузыря, лечение.*

Kostuk O.G., Mokhamad Y.A. Khamshari, Bezkorovayniy O.E.
MODERN TENDENCIES IN TREATMENT OF SUPERFICIAL CANCER OF URINARY BLADDER
Summary. *The basic methods of treatment of superficial cancer of urinary bladder and consequence of treatment are examined in this article. More frequent than all in treatment the transurethral resection of urinary bladder is used with traditional additional application of chemotherapy and immunotherapy. In connection with frequent and early relapses after afore-mentioned treatment, the question arises about the necessity of search of new ways and approaches to the introduction of medicinal matters at the treatment of superficial cancer of urinary bladder.*
Key words: *superficial cancer of urinary bladder, treatment.*

Стаття надійшла до редакції 05.11. 2012 р.

© Наліжитий А.А., Бондар С.А.
УДК: 616.5:546.17
Наліжитий А.А., Бондар С.А.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОГЛЯД НАПРЯМКІВ ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКІРИ

Резюме. *В оглядовій статті представлені дані про обмін оксиду азоту в організмі людини, його значення в фізіологічних умовах та при патології. Розглянута проблема ендотеліальної дисфункції як універсального патогенетичного механізму розвитку мікроциркуляторних порушень. Метою огляду літератури є вивчення існуючих методів впливу на шляхи синтезу та обміну NO і його метаболітів та розробка нового способу корекції порушень цих процесів при захворюваннях шкіри.*
Ключові слова: *оксид азоту, синтаза оксиду азоту, ендотеліальна дисфункція, АДМА, СДМА, L-аргінін, оксидантний стрес, гомоцистеїн, діабет, глаукома, атеросклероз, ХОЗЛ, захворювання нирок, злоякісні новоутворення, системна склеродермія, пухирчатка, нейродерміт.*

Оксид азоту, володіючи властивостями потужного ендогенного вазодилятатора, приймає участь в підтриманні судинного гомеостазу, регуляції мікроциркуляції та коагуляції, системного та легеневого судинного опору, пригнічує проліферацію гладком'язевих клітин судинної стінки. Перші дослідження біологічної ролі NO були проведені у 1980 році Furchgott та Zavadski, які виявили здатність ендотеліоцитів виділяти гуморальний фактор, що приводив до розслаблення гладенької мускулатури судинної стінки. Він був названий ендотеліальним фактором розслаблення (ЕФР). Згодом S. Moncada et al. [2001] у 1987 році з'ясував, що цей фактор містить оксид азоту, який і відповідає за вазодилятаційну активність. У 1998 році Louis J.Ignarro, Ferid Murad та Robert F.Furchgott були нагороджені Нобелівською премією з фізіології та медицини за з'ясування функціональної ролі NO в роботі серцево-судинної системи.

NO функціонує в центральній та вегетативній нервових системах, де виявлено нітрергічні синапси, контролює нейрональні функції (передача сигналу в неадренергічних нехолінергічних нейронах, синаптична пластичність центральної нервової системи, осциляторна активність нейрональної сітки, нейропротекція) та приймає участь у потенціонуванні довготривалої пам'яті нейронів [Степанов и др., 2004; Bellefontaine et al., 2011]. Встановлено що NO здійснює пригнічуючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, зменшуючи її функціональну активність, таким чином справляючи стрес-лімітуючий вплив при багатьох патологічних станах, що наштовхнуло деяких авторів виділити окрему "стрес-лімітуючу NO-систему". NO здійснює стимулюючий вплив на ферменти макрофагів та забезпечує цитотоксичну дію по відношенню до чужорідних мікроорганізмів, посилює процеси апоптозу. Протизапальні ефекти NO полягають у інгібуванні експресії молекул адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1-го типу) та VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу), тканинного фактору, хемокінів MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний фактор-1), регуляції оксидантних процесів [Степанов и др., 2004].

Синтез оксиду азоту відбувається з гуанідинового атому азоту L-аргініну синтазою оксиду азоту (NOS) шля-