

УРОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ

Информативность диагностических тестов в скрининге мочеполового туберкулеза; антимикробная профилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии; влияние воспалительного процесса на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОУРОЛОГИИ

Внутриканевая лучевая терапия (брахитерапия) и хирургическое лечение рака предстательной железы; стратегия лечения местнораспространенного и локализованного рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования; морфологические результаты применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы



4 602009 279522



сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей
по заболеваниям органов мочеполовой системы
в разделе «Урология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

XII Всероссийская научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2018»

8–9 февраля 2018 г.

Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16

Основные научно-практические направления конференции

- Недавние достижения в проблеме урогенитальной инфекции
- Новые антибиотики в лечении инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов
- Антимикробное управление – от цистита до уросепсиса: какой наилучший путь борьбы с антимикробной резистентностью?
- Неантимикробное лечение и профилактика неосложненного цистита
- Как минимизировать коллатеральный эффект антибактериального лечения (C. difficile, мультирезистентные штаммы, БЛРС)
- Рецидивирующие инфекции мочевых путей: где очаги инфекции? Что важнее: вирулентность возбудителя или ответная реакция организма?
- Асимптоматическая бактериурия – лечить или не лечить?
- Новый взлет вакцинопрофилактики и бактериофаготерапии мочевой инфекции
- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2017 г.
- Пленарное заседание «Уросепсис»
 - ✓ Новые определения сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции в 2016 г.
 - ✓ Новые критерии диагностики уросепсиса
- ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Круглый стол «Роль ИППП для мочевой инфекции»
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Школа по клинической фармакологии для урологов
- Фитотерапия в урологии
- Метафилактика мочекаменной болезни
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний
- Влияние лекарственных препаратов на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

**Конференция будет аккредитована в системе непрерывного медицинского образования (НМО).
Каждый участник конференции получит сертификат и соответствующие баллы.**

В работе конференции примут участие члены правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации: **Florian Wagenlehner** (Германия), **Tommaso Cai** (Италия), **Fotios Dimitriadis** (Греция, Япония), **Перепанова Тамара Сергеевна** (Россия) и ведущие отечественные эксперты.

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
- Российское общество урологов
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Оргкомитет:

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51
Тел.: (499)164-77-35

Размещение тезисов. Прием тезисов и работ молодых ученых до 8 декабря 2017 г. по адресу: medforum2008@mail.ru.

Тезисы необходимо высылать вложенным файлом в формате MS Word с обязательным указанием адреса электронной почты автора.

Объем тезисов не более 3000 знаков (включая пробелы). В работе должны быть отражены актуальность темы, цель, задачи, материалы и методы исследования, результаты, выводы. Тезисы не должны содержать графиков и таблиц.

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru.

Окончание online-регистрации – 5 февраля 2018 г.

По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию АМИ «Медфорум».

Тел.: (495) 234-07-34, доб. 119, e-mail: n.naumova@medforum-agency.ru

Генеральный информационный спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор выставочной экспозиции:



teva

За дополнительной информацией о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054 Москва, ул. Валуевая, д. 35; тел.: +7 (495) 644 22 34 (35) DYNF-RU-0006Z-PHARM-00K.

СЕКС БЕЗ ВОДЫ

ПЛЁНКА

для лечения эректильной дисфункции.

Быстро растворяется на языке¹ и не требует запивания.²

Подробности на HAPPYEND.RU



ДИНАМИКО ФОРВАРД. Крайняя инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: ДИНАМИКО ФОРВАРД. МНН: силденафил. Лекарственная форма: пленки, диспергируемые в полости рта. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФД35-ингибитор. Показания и применение: Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью и/или достижением или сохранением эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; при постоянном или с перерывами применении донаторов оксида азота, органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность); перенесенные в течение последних шести месяцев нарушения мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; одновременный прием ритонавира; хроническая почечная недостаточность тяжелой степени; наследственные дегенеративные заболевания сетчатки; артериальная гипотензия; не рекомендуется применять одновременно с другими средствами для лечения нарушений эрекции; не предназначен для применения у женщин и детей до 18 лет. Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Внутрь, примерно за 1 час до планируемой 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. Побочные действия (Полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, головокружение, приливы, затуманенное зрение, нарушение зрения, цианозная заложенность носа, тошнота, диспепсия, боль в спине, бронхит; 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска: По рецепту. Регистрационный номер: ЛП-003518. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. 1. Пленка растворится на языке приблизительно в течение 60 секунд. Data on file («A Clinical study in healthy male volunteers to evaluate buccal absorption of Please Orally Soluble Film 50 mg (Sildenafil)». Protocol Number CTC-CDF-003 Ver.1.5). Имеется в виду исключительно процесс растворения пленки, помещенной на язык. 2. Инструкция по медицинскому применению ДИНАМИКО ФОРВАРД.

РМЖ

№ 27, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.А. Делендик

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 15000 экз. Заказ № 227431

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор 0,593

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

14.12.2017

Содержание:

УРОЛОГИЯ

Антимикробная профилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии
Т.С. Перепанова, У.А. Раджабов, С.А. Голованов,
Д.С. Меринов, Л.Д. Арустамов

1987

Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов
Е.И. Карпов

1992

Комплексная этиопатогенетическая терапия больных хроническим бактериальным простатитом
Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов

1997

Терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы в фокусе – воспаление (доклад профессора Грегори Роберта в рамках XVII конгресса Российского общества урологов)

2003

Информативность диагностических тестов в скрининге мочевого туберкулеза
С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня, Ж.А. Лаушкина

2007

ОНКОУРОЛОГИЯ

Внутриканальная лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Собственный опыт работы Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России
А.Д. Каприн, В.А. Бирюков, А.В. Черниченко,
А.В. Корякин, В.А. Поляков, О.Б. Карякин,
В.Н. Галкин, О.И. Аполихин, С.А. Иванов,
А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Б.Я. Алексеев,
А.А. Обухов, О.Г. Лепилина

2011

Местнораспространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований
В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов,
С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец,
А.К. Ивашин

2015

Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования
Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко, А.А. Крашенинников,
Н.В. Воробьев, Е.Ю. Сафронова, А.С. Калпинский,
С.А. Сергиенко, И.А. Тараки, М.З. Темиргереев,
А.Д. Каприн

2019

Морфологические результаты применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы
И.З. Вельшер, Д.Ю. Пушкарь, М.Л. Стаханов,
Ю.Ю. Горчак, Е.В. Аниканова, О.В. Андреева,
К.А. Фирсов, Г.Б. Ишевский

2026

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лешенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарствен-

ных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Антимикробная профилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии

Профессор Т.С. Перепанова, У.А. Раджабов, д.м.н. С.А. Голованов, к.м.н. Д.С. Меринов, к.м.н. Л.Д. Арустамов

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В зависимости от типа камня риск рецидива составляет 50–80%, при проведении послеоперационной профилактики этот риск снижается до 10–15%. (Christian F. et al., 2015). Частое развитие рецидивов инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), выявленное различие уропатогенов в моче и камнях почки требуют поиска новых режимов антимикробной профилактики рецидивов камней инфекционного генеза.

Цель исследования: уменьшить число рецидивов камней инфекционного генеза после ПНЛТ.

Материал и методы: в исследовании участвовали 190 пациентов с коралловидными камнями почек после ПНЛТ. Определяли влияние режимов послеоперационной антибактериальной профилактики, основанных на результатах бактериологического исследования камня (1-я группа пациентов) или мочи (2-я группа), взятых из лоханки при проведении ПНЛТ, на частоту рецидивов инфекционных камней почек после ПНЛТ.

Результаты: период наблюдения за пациентами после ПНЛТ составил 6–18 мес. после операции. При этом у 43 (22,6%) пациентов из 190 выявлены рецидивы камней. Наибольшая частота рецидивов отмечалась у 21 (36,2%) больного 1-й группы, у 10 (16,9%) – 2-й группы и у 12 (16,4%) пациентов 3-й группы (антимикробное лечение не проводили). Различия между 1-й и 2-й группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,032$), различия между 1-й и 3-й группами были статистически достоверны ($p=0,01$).

Заключение: выявлено преимущество режима послеоперационной антибактериальной профилактики рецидива камней инфекционного генеза, основанного на результатах бактериологического исследования мочи, взятой из лоханки при проведении ПНЛТ, по сравнению с антимикробным режимом, основанным на результатах бактериологического исследования камней, изъятых также во время ПНЛТ.

Ключевые слова: инфекционные камни, струвит, рецидив инфекционных камней, перкутанная нефролитотрипсия, антибактериальная профилактика инфекционных камней почек.

Для цитирования: Перепанова Т.С., Раджабов У.А., Голованов С.А. и др. Антимикробная профилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии // РМЖ. 2017. № 27. С. 1987–1991.

ABSTRACT

Antibacterial prophylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy

Perepanova T.S., Radzhabov U.A., Golovanov S.A., Merinov D.S., Arustamov L.D.

Institute of urology and interventional radiology named after N.A. Lopatkin, Moscow

Depending on the type of stone, the risk of recurrence is 50–80%, the postoperative prophylaxis reduces this risk to 10–15% (Christian F. et al. 2015). Frequent development of relapses of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy (PNLT), and the revealed difference in uropathogens in urine and kidney stones require the search for the new regimens of antimicrobial prophylaxis of relapses of infectious stones.

The aim of the study was to reduce the number of relapses of infectious stones after PNLТ.

Patients and Methods: 190 patients with coral kidney stones after PNLТ were included in the study. We determined the efficacy of postoperative antibacterial prophylaxis regimens of infectious kidney stones based on the results of bacteriological examination of the stone (group 1 of patients) or urine (group 2) taken from the pelvis in the course of PNLТ on the frequency of relapses of infectious kidney stones after PNLТ.

Results: The observation period for patients after PNLТ was 6–18 months after the operation. In 43 (22,6%) patients out of 190 there were relapsed stones. The highest frequency of recurrence was observed in 21 patients of the 1st group (36.2%), in the 2nd group in 10 patients (16.9%) and in the 3rd group (antimicrobial treatment was not performed) in 12 patients (16.4%). Differences between groups 1 and 2 were at the statistical trend level ($p = 0.032$), the differences between groups 1 and 3 were statistically reliable ($p = 0.01$).

The conclusion: It was revealed that the postoperative antibacterial prophylaxis regimens of infectious kidney stones, based on the results of bacteriological examination of the urine, taken from the pelvis in the course of PNLТ, has the advantages over the antimicrobial regime based on the results of bacteriological examination of stones removed during PNLТ.

Key words: infectious stones, struvite, relapse of infectious stones, percutaneous nephrolithotripsy, antibacterial prophylaxis of infectious kidney stones.

For citation: Perepanova T.S., Radzhabov U.A., Golovanov S.A. et al. Antibacterial prophylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy // RMJ. 2017. № 27. P. 1987–1991.

Введение

Несмотря на широкое внедрение высокоэффективных малоинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидивов камней почек на фоне бактериурии продолжает оставаться высокой [1].

В зависимости от типа камня риск рецидива составляет 50–80%, при проведении послеоперационной профилактики этот риск снижается до 10–15% [2].

Наши предшествующие исследования показали различие уропатогенов в моче и камнях почки при бактериологических исследованиях, а также наличие биопленок внутри камней, что свидетельствует об их инфекционном генезе [3].

Разрушение камней во время операции или литотрипсии может являться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий в сосудистое русло вызывать инфекционно-септические осложнения. Остатки биопленок и осколки камней после перкутанных и контактных вмешательств могут служить основой для быстрого развития рецидива камней в почках после дробления [4, 5].

Инфекционные камни составляют 15% всех мочевых камней, из них наиболее часто выявляются струвитные камни, которые состоят из магния аммония фосфата [6].

Инфекционные камни ассоциируются с уреазопродуцирующими бактериями, расщепляющими мочевины на аммиак и диоксид карбон, что ведет к повышению рН мочи >7,2 и оседанию струвита (магний-аммоний-фосфат $NH_4MgPO_4 \cdot 6H_2O$ и кальций карбонат апатита $(Ca_{10}[PO_4]_6CO_3)$, заключенных в экзополимерном матриксе – биофильме [7, 8].

Частое развитие рецидивов инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), выявленное различие уропатогенов в моче и камнях почки требуют поиска новых режимов антимикробной профилактики рецидивов камней инфекционного генеза.

Цель исследования: уменьшить число рецидивов камней инфекционного генеза после ПНЛТ.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 190 пациентов с коралловидными камнями почек после ПНЛТ, находившихся в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России с 2014 по 2016 г. Из них мужчин – 73 (38,4%) и женщин – 117 (61,5%). Возраст пациентов колебался от 18 до 78 лет, средний возраст составил 49,2 года. Следует отметить,

Таблица 1. Химический состав камней, извлеченных у больных в ходе ПНЛТ (n=190)

Состав камня	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=59)	3-я группа (n=73)	Всего (n=190)
Струвит 100%	9 (15,5%)	11 (18,6%)	3 (4,1%)	23 (12,1%)
Карбонатит 100%	10 (17,2%)	6 (10,1%)	8 (10,9%)	24 (12,6%)
Струвит/карбонатит	11 (18,9%)	18 (30,5%)	6 (8,2%)	35 (18,4%)
Вевелит/ведделлит	–	1 (1,6%)	6 (8,2%)	7 (3,6%)
Вевелит/карбонатит	1 (1,7%)	3 (5%)	6 (8,2%)	10 (5,2%)
Вевелит 100%	5 (8,6%)	4 (6,7%)	3 (4,1%)	12 (6,3%)
Вевелит/ведделлит/карбонатит	3 (5,1%)	1 (1,6%)	5 (6,8%)	9 (4,7%)
Мочевая кислота/урат аммония	1 (1,7%)	2 (3,3%)	3 (4,1%)	6 (3,1%)
Мочевая кислота/мочевая кислота дигидрат	3 (5,1%)	2 (3,3%)	8 (10,9%)	13 (6,8%)
Цистин 100%	2 (3,4%)	–	2 (2,7%)	4 (2,1%)
Мочевая кислота 100%	–	–	2 (2,7%)	2 (1%)
Смешанный состав камней	13 (22,4%)	11 (18,6%)	21 (28,7%)	45 (23,6%)
Всего	58 (100%)	59 (100%)	73 (100%)	190 (100%)

Таблица 2. Данные спектрального анализа рецидивных камней в послеоперационном периоде 6–18 мес. (n=43)

Состав камня	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=59)	3-я группа (n=73)	Всего с рецидивом (n=43)
Струвит 100%	7 (33,3%)	3 (30,0%)	2 (16,6%)	12 (27,9%)
Карбонатит 100%	3 (14,2%)	–	–	3 (6,9%)
Струвит/карбонатит	4 (19,0%)	4 (40,0%)	–	8 (18,6%)
Вевеллит/ведделлит	3 (14,2%)	–	1 (8,3%)	4 (9,3%)
Мочевая кислота/вевеллит	1 (4,7%)	–	–	1 (2,3%)
Мочевая кислота/карбонатит	1 (4,7%)	–	1 (8,3%)	2 (4,6%)
Вевеллит/карбонатит	–	1 (10,0%)	1 (8,3%)	2 (4,6%)
Брушит/вевеллит	–	–	1 (8,3%)	1 (2,3%)
Вевеллит 100%	–	–	1 (8,3%)	1 (2,3%)
Вевеллит/струвит	–	–	1 (8,3%)	1 (2,3%)
Смешанный состав камней	2 (9,5%)	2 (20,0%)	4 (33,3%)	8 (18,6%)
Всего	21 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	43 (100%)

что 130 (68,4%) исследуемых пациентов были в наиболее зрелом и социально активном возрасте от 30 до 59 лет. Определяли влияние режимов послеоперационной антибактериальной терапии и профилактики, основанных на результатах бактериологического исследования камня или мочи, взятых из лоханки при проведении ПНЛТ, на частоту рецидивов инфекционных камней почек после ПНЛТ.

Микробиологические исследования проведены в лаборатории Национального агентства по клинической фармакологии и фармации. Бактериологические анализы мочи проводили методом секторального посева на питательную среду (5% кровяной агар) с последующим определением степени бактериурии по количеству колоний. Для определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам применяли диско-диффузионные методы и брейк-пойнт на анализаторе Walk Away 40 Micro scan (США).

Фрагменты изъятых камней почек подвергались спектральному анализу для определения минерального состава камня. Анализ минерального состава мочевых камней проводили в лаборатории НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 Thermo Scientific (США). Идентификацию минерального состава проводили по эталонным спектрам химически чистых веществ – стандартов.

Пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам 1-й группы (n=58) профилактическую антимикробную терапию после выписки назначали на основании данных культурального анализа камня, изъятых во время операции, пациентам 2-й группы (n=59) – на основании данных культурального анализа мочи, взятой из лоханки во время операции, и пациентам 3-й группы (n=73) со стерильными камнями и мочой профилактическую антибактериальную терапию не назначали.

Антибактериальную терапию в послеоперационном периоде назначали в течение 6 мес., первые 3 мес. – исходя из данных бактериологического исследования камня или мочи из лоханки, а именно в течение первых 10 дней каждого месяца. Последующие 3 мес. терапию назначали, основываясь на посевах мочи. В основном пациенты принимали фосфомицина трометамол 5,631 г (эквивалент 3,0 г фосфомицина), к которому в большинстве случаев уропатогены были чувствительны. Помимо антимикробной терапии, всем пациентам назначалась терапия фитопрепаратами, препаратами подкисляющими мочу, тиазидами, витаминами и спазмолитиками.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (Stat Soft Inc). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы (Me) и квартиля (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

При исследовании химического состава камней, взятых у пациентов во время ПНЛТ (табл. 1), методом спектрального анализа наиболее часто выявлялись камни инфекционного генеза (струвит, карбонатит, струвит/карбонатит) во всех группах – всего у 82 (43,1%) исследуемых пациентов. Интерес представляют

Не держи камень в почках!

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**

ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА



БЛЕМАРЕН® применяется при камнях в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных*

* При содержании оксалатов менее 25%

** По данным компании INSIGHT Health за 2016 год

Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011.

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru

esparma®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

данные исследования камней почек, взятых во время операции ПНЛТ у пациентов, у которых наступил рецидив камней в послеоперационном периоде от 6 до 18 мес. наблюдения (табл. 2). Из общего числа пациен-

тов с рецидивами камней почек – 43 (100%) – у 23 (53,4%) наблюдались инфекционные камни. Это еще раз подтверждает высокую частоту рецидивов инфекционных камней почек в послеоперационном периоде.

При бактериологическом исследовании мочи из лоханки и камней почек, изъятых во время операции ПНЛТ, в основном были выявлены грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и *p.aeruginosa* (табл. 3). У 117 (61,5%) пациентов отмечен рост возбудителей в камне и в моче, взятой из лоханки во время операции, и у 73 (38,5%) пациентов роста уропатогенов ни в камне, ни в моче не выявлено. При анализе уропатогенов, выделенных из мочи и камня, отмечено несоответствие возбудителей как между группами, так и внутри одной группы. Так, например, в 1-й группе пациентов из камней чаще, чем из мочи, выделялись *E.coli* – 13,7% против 8,6% соответственно, *Proteus mirabilis* – 15,5% против 6,8%, *Enterobacter spp.* – 10,3% против 3,4%, *P.aeruginosa* – 13,7% против 10,3% и т. д. То же самое наблюдалось во 2-й группе пациентов: из камней чаще, чем из мочи, выделялись *Enterobacter spp.* – 17% против 12% соответственно, *Klebsiella spp.* – 8,4% против 6,7%, *Proteus mirabilis* – 8,4% против 10,1%, тогда как *E.coli* – 8,4% против 13,5% соответ-

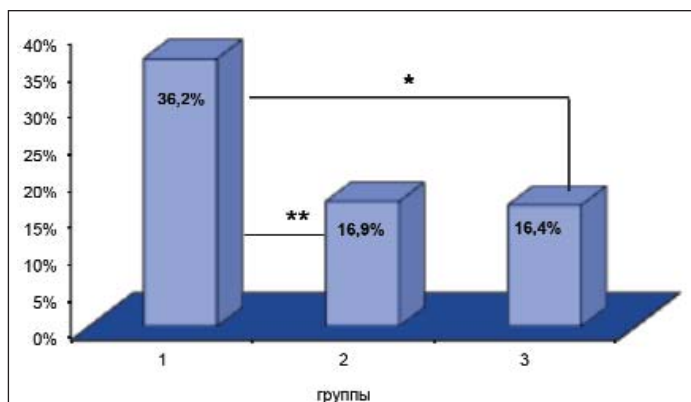


Рис. 1. Частота рецидивов в группах в период 6–18 мес. после ПНЛТ (n=190).

* Различия достигли статистической значимости (p<0,017);
** различия статистически достоверны без учета множественности сравнений, но не достигают достоверного уровня с учетом поправки Бонферрони (0,017<p<0,05)

Таблица 3. Данные бактериологического исследования камня и мочи из лоханки в ходе ПНЛТ (n=190)

Микроорганизмы	Камень			Моча из лоханки		
	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=59)	3-я группа (n=73)	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=59)	3-я группа (n=73)
Роста нет	–	15 (25,4%)	73 (100%)	29 (50%)	–	73 (100%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (13,7%)	5 (8,4%)	–	5 (8,6%)	8 (13,5%)	–
<i>Proteus spp.</i>	9 (15,5%)	5 (8,4%)	–	4 (6,8%)	6 (10,1%)	–
<i>Enterobacter spp.</i>	6 (10,3%)	10 (17%)	–	2 (3,4%)	17 (12%)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (13,7%)	3 (5%)	–	6 (10,3%)	3 (5%)	–
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (6,8%)	5 (8,4%)	–	2 (3,4%)	4 (6,7%)	–
<i>Streptococcus spp.</i>	4(6,8%)	–	–	1 (1,7%)	–	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	10 (17%)	3 (5%)	–	1 (1,7%)	6 (10,1%)	–
Другие микроорганизмы	5 (8,6%)	3 (5%)	–	3 (5,1%)	5 (8,4%)	–
Микробные ассоциации	4 (6,8%)	10 (17%)	–	5 (8,6%)	10 (17%)	–
Всего	58 (100%)	59 (100%)	73 (100%)	58 (100%)	59 (100%)	73 (100%)

Таблица 4. Микроорганизмы, выявленные при бактериологическом анализе мочи у исследуемых пациентов в период 6–18 мес. после ПНЛТ (n=190)

Выявленные микроорганизмы	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=59)	3-я группа (n=73)	Всего (n=190)
<i>Escherichia coli</i>	6(10,3%)	2(3,3%)	4(5,5%)	12(6,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6(10,3%)	3(5%)	–	9(4,7%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1(1,7%)	1(1,6%)	–	2(1,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(5,2%)	1(1,6%)	1(1,3%)	5(2,6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2(3,4%)	4(6,7%)	2(2,7%)	8(4,2%)
<i>St. aureus / Candida</i>	1(1,7%)	–	–	1(0,5%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2(3,4%)	2(3,3%)	–	4(2,1%)
<i>Enterococcus spp.</i>	1(1,7%)	–	–	1(0,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	1(1,6%)	1(1,3%)	2(1,0%)
Нет роста	36(62,0%)	45(76,2%)	65(89%)	146(76,8%)
Всего	58(100%)	59(100%)	73(100%)	190(100%)

ственно, *P. aeruginosa* – 5% против 5% и т. д. При сравнении этих данных с данными бактериологического исследования мочи после выписки из клиники (табл. 4) обращает на себя внимание, что частота бактериурии в 1-й группе пациентов выше, чем во 2-й и 3-й группах. Из выделенных микроорганизмов наиболее часто встречались *E. coli* – 10,3%, *P. aeruginosa* – 10,3%, *Klebsiella pneumonia* – 5,2%, *Enterococcus faecalis* – 1,7% и др.

Период наблюдения за пациентами после ПНЛТ составил 6–18 мес. Учитывая, что пациенты в наш научно-исследовательский институт поступают из разных регионов страны, связь с пациентами осуществляли через письма по почте, по электронной почте и посредством телефонных переговоров. Частота рецидивов камней после ПНЛТ за этот период наблюдения отмечена у 43 (22,6%) из 190 пациентов. Наибольшая частота рецидивов отмечалась у 21 (36,2%) больного 1-й группы, у 10 (16,9%) – 2-й группы и у 12 (16,4%) пациентов 3-й группы. Различия между 1-й и 2-й группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,032$), различия между 1-й и 3-й группами были статистически достоверны ($p=0,01$) (рис. 1).

Анализируя рецидивы камней, мы делали различие между истинным рецидивом и «ложным» рецидивом. Под истинным рецидивом мы подразумевали рост новых камней в почке на месте полностью удаленных во время ПНЛТ, под «ложным» рецидивом – рост оставшихся осколков камней или рост новых камней на фоне оставшихся камней после ПНЛТ. Рост рецидивов как истинных, так и «ложных» оценивали по данным ультразвукового исследования почек. На рисунке 2 представлены данные роста «ложных» рецидивов, образовавшихся в период с 6 до 18 мес. наблюдения. «Ложные» рецидивы (рост оставшихся фрагментов после операции) в 1-й группе отмечены у 13 (22,4%) пациентов, во 2-й группе – у 6 (10,2%) и в 3-й группе – у 6 (8,2%) пациентов. Истинные рецидивы в 1-й группе возникли у 8 (13,8%) пациентов, во 2 группе – у 4-х (6,8%) и в 3-й группе – у 6 (8,2%) пациентов.

Наиболее выраженный рост «ложных» рецидивов камней почек наблюдали у 13 (22,4%) пациентов 1-й

группы – в среднем на 5,5 (5,1–6,3) мм, у 6 (10,2%) пациентов 2-й группы – в среднем на 2,9 (2,6–3,8) мм и у 6 (8,2%) пациентов 3-й группы – в среднем на 4,1 (3,0–4,6) мм. Различия между 1-й и 2-й группами по данному показателю достигли статистически значимого уровня ($p=0,007$), между 1-й и 3-й группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,041$).

Отсутствие роста микрофлоры после выписки (см. табл. 4) регистрировали в 1-й группе у 36 (62,0%) пациентов, во 2-й группе у 45 (76,2%) пациентов и в 3-й группе у 65 (89,0%) пациентов. Различия между 1-й и 2-й группами находились на уровне статистической тенденции ($p=0,007$), различия между 1-й и 3-й группами были статистически достоверны ($p=0,01$), значимых различий между 2-й и 3-й группами не отмечалось ($p=0,45$), ($p_{1a-2a}=0,007$, $p_{1a-3a}<0,001$, $p_{2a-3a}=0,458$).

Таким образом, выявлено преимущество режима послеоперационной антибактериальной терапии и профилактики рецидивов камней инфекционного генеза, основанного на результатах бактериологического исследования мочи, взятой из лоханки при проведении ПНЛТ, перед антимикробным режимом, основанным на результатах бактериологического исследования камней, изъятых при проведении ПНЛТ.

Выводы

При бактериологическом исследовании камня микроорганизмы выявлялись чаще, чем при исследовании мочи из лоханки: 102 (53,6%) против 88 (46,4%). Виды микроорганизмов в камне и моче из лоханки в основном не различались.

Бактериурия в послеоперационном периоде является фактором, способствующим развитию как истинных, так и «ложных» рецидивов конкрементов ($p<0,001$).

После ПНЛТ при стерильной моче у 83,8% пациентов рецидив отсутствовал, тогда как у 16,2% пациентов рецидив камней имел место. В то же время при наличии мочевого инфекции отсутствие и наличие рецидива отмечено у 54,8% и у 45,2% соответственно ($p<0,001$).

При проведении послеоперационной антибактериальной терапии следует ориентироваться на результаты бактериологического исследования мочи, взятой из лоханки во время операции.

Литература

1. Abdel Hafez M.F., Amend B., Bedke J. et al. Minimally renal stones invasive percutaneous nephrolithotomy: a comparative study of the management of small and large // *Urology*. 2013. Vol. 81 (2). P.241–245.
2. Fisang C., Anding R., Muller S.C. et al. Urolithiasis an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge // *Deutsches Arzteblatt International*. 2015. Vol. 112. P.83–91.
3. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. С.80–89 [Egamberdiev D.K. Role infectii mochevih putei v geneze kamnei pochek: dis. ... kand. med. nauk. M., 2013. С.80–89 (in Russian)].
4. Диденко Л.В., Перепанова Т.С., Толордава Э.Р. и др. К вопросу об инфекционном генезе камней почек (Электронно-микроскопическое исследование) // *Урология*. 2012. №3. С.4–7 [Didenko L.V., Perepanova T.S., Tolordava E.R. K voprosu ob infectionnom geneze kamney pochek. (Electronno-mikroskopicheskoe issledovanie // *Urologia*. 2012. №3. С.4–7 (in Russian)].
5. Peter T., Bela K., Karoly N. et al. Update on biofilm infections in the urinary tract // *World J Urol*. 2012. Vol. 30. P.51–57.
6. Preminger G.M., Assimos D.G., Lingeman J.E. et al. AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations // *J Urol*. 2005. Vol. 173. P.1991–2000.
7. Rodman J.S. Struvite stones // *Nephron*. 1999. Vol. 81 (Suppl. 1). P.50–59.
8. Bichler K.H., Eipper E., Naber K. et al. Urinary infection stones // *Int J Antimicrobial Agents*. 2002. Vol. 19. P.488–498.

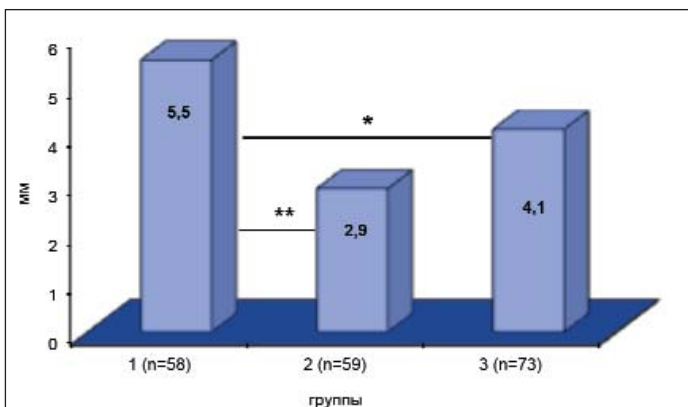


Рис. 2. Частота «ложных» рецидивов в группах в период 6–18 мес. после ПНЛТ (n=190).

* Различия достигли статистической значимости ($p<0,017$);
** различия статистически достоверны без учета множественности сравнений, но не достигают достоверного уровня с учетом поправки Бонферрони ($0,017<p<0,05$)

Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов

К.м.н. Е.И. Карпов

ГБУ РО «Городская поликлиника № 6», Рязань
Медицинский центр «Гармония», Рязань

РЕЗЮМЕ

Хронический простатит (ХП) – самая частая причина рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у мужчин. Основной причиной развития ХП является нарушение микроциркуляции в предстательной железе и дренирования ее ацинусов. Антибактериальная терапия, которая помогает во время лечения, не всегда сохраняет эффект в отдаленной перспективе, и в результате остается нерешенной проблема рецидива простатита. К методам лечения, которые приводят к улучшению кровообращения в предстательной железе, относят α-адреноблокаторы, массаж предстательной железы, физиотерапию, препараты тестостерона, цитомедины.

Цитомедины, относящиеся к пептидам, это уникальный класс лекарственных препаратов. Применение простатических цитомединов приводит к восстановлению гемодинамики предстательной железы, ликвидации отека и воспаления, уменьшению клинических проявлений простатита, улучшению качества эякулята. Они повышают тонус детрузора, регулируют детрузор путем влияния на ритм спонтанной сократительной активности. Простатические пептиды не обладают токсическим или мутагенным эффектами. Препарат простатических цитомединов Витапрост, представленный в различных лекарственных формах, нашел широкое применение при лечении ХП.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, СХТБ, цитомедины, Витапрост, α-адреноблокаторы, тестостерон, массаж простаты.

Для цитирования: Карпов Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов // РМЖ. 2017. № 27. С. 1992–1996.

ABSTRACT

Modern view on the treatment of the lower urinary tract syndrome: cytomedines as a class of drugs

Karpov E.I.

City Clinic No. 6, Ryazan

Medical Center «Harmony», Ryazan

Chronic prostatitis is the most common cause of recurrent urinary tract infections in men. The main cause of the development of chronic prostatitis is a violation of microcirculation in the prostate gland and drainage of its acini. Antibiotic therapy is effective during the treatment, but it is sometimes unreliable in the long term. As a result, the problem of recurrence of prostatitis remains unresolved. The methods of treatment that lead to the better blood circulation in the prostate include α-adrenoblockers, prostate massage, physiotherapy, testosterone preparations, cytomedines.

Cytomedines are peptides, a unique class of drugs. The use of prostatic cytomedines leads to the restoration of hemodynamics of the prostate gland, the elimination of edema and inflammation, decrease of the clinical manifestations of prostatitis, and improves the quality of the ejaculate. They increase detrusor tone, regulate detrusor by influencing the rhythm of spontaneous contractile activity. Prostatic peptides do not have toxic or mutagenic effects. The prostatic cytomedines preparation Vitaprost, presented in various dosage forms, is widely used in the treatment of chronic prostatitis.

Key words: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, CPPS, cytomedines, Vitaprost, α-adrenoblockers, testosterone, prostate massage.

For citation: Karpov E.I. Modern view on the treatment of the lower urinary tract syndrome: cytomedines as a class of drugs // RMJ. 2017. № 27. P. 1992–1996.

Актуальность

Хронический простатит (ХП) – наиболее частая причина рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у мужчин [1]. Несмотря на интенсивное развитие медицины и значительный клинический опыт в лечении урологических заболеваний, единого определения такого понятия, как ХП, не имеется. Если с инфекционным (бактериальным) простатитом ситуация более или менее определена, то абактериальный простатит до сих пор является серьезной урологической проблемой со многими невыясненными вопросами. Вероятно, под маской заболевания, называемого ХП, скрывается целый ряд заболеваний и патологических состояний, характеризующихся разнообраз-

ными органическими изменениями тканей и функциональными нарушениями деятельности не только простаты, органов мужской половой системы и нижних мочевыводящих путей, но и других органов и систем в целом. Отсутствие единого определения ХП отрицательно сказывается на эффективности диагностики и лечения этого заболевания [2].

Классификация

Единой классификации ХП не существует до сих пор. Наиболее удобной для использования считают классификацию простатита, предложенную в 1995 г. Национальным институтом здоровья США.

Классификация простатита и синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) по NIDDK/NIH [3–5].

Категория I. Острый бактериальный простатит.

Категория II. Хронический бактериальный простатит.

Категория III. Хронический абактериальный простатит – синдром хронической тазовой боли.

III А. Синдром воспалительной хронической тазовой боли (наличие лейкоцитов в эякуляте/секрете предстательной железы/3-й порции мочи).

III В. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли – простатодинии (отсутствие лейкоцитов в эякуляте/секрете предстательной железы/3-й порции мочи).

Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический простатит).

СХТБ – хроническая тазовая боль, при которой не доказано наличие инфекции или другой локальной патологии, которая могла бы обуславливать боль. СХТБ часто сопровождается негативными когнитивными поведенческими сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника. Причина заболевания многофакторная и в большинстве случаев неясная [6].

Лечение

Антибактериальная терапия является приоритетной в лечении ХП и СХТБ при доказанной инфекции (табл. 1) [7]. Эффективная во время лечения, она не всегда сохраняет эффект в отдаленной перспективе, и в результате остается нерешенной проблема рецидива простатита.

Развитие ХП обусловлено нарушением микроциркуляции в предстательной железе, одной из причин которой являются застойные явления в мочеполовом венозном сплетении [8, 9]. По мнению В.Н. Ткачука [10], все известные причины ХП могут быть приведены к одной основной –

нарушению гемодинамики предстательной железы и дренирования ее ацинусов.

Поэтому заслуживают внимания средства лечения, которые приводят к улучшению кровообращения в предстательной железе:

- α -адреноблокаторы,
- массаж предстательной железы,
- физиотерапия,
- препараты тестостерона,
- цитомедины.

Альфа-адреноблокаторы

В связи с тем что в патогенезе хронического абактериального простатита важную роль играет интрапростатический рефлюкс, а после отмены антибактериальной терапии сохраняются обструктивные и ирритативные симптомы, в схему лечения включаются α -адреноблокаторы. Применение их обусловлено тем, что до 50% внутриуретрального давления поддерживается за счет стимуляции α_1 -адренорецепторов. Сократительная функция простаты контролируется α_1 -адренорецепторами, которые находятся в строме предстательной железы. Альфа-адреноблокаторы снижают повышенное внутриуретральное давление и расслабляют шейку мочевого пузыря и гладкие мышцы простаты, уменьшают тонус детрузора, улучшают дренирование ацинусов [2].

Эти изменения появляются как результат нарушений функции симпатической нервной системы, которые первичны по отношению к мышечным факторам. Функциональная уретральная обструкция является первичным этиологическим фактором простатита, определяет частоту рецидивов заболевания и затрудняет санацию локальных очагов инфекции [11–13].

Усиление адренергической стимуляции предрасполагает к рефлюксу уретрального содержимого в простатические протоки периферической зоны простаты за счет повышения тонуса гладкой мускулатуры, приводящего к неполному раскрытию шейки и повышению тонуса наружного сфинктера мочевого пузыря. Нарушение мышечного тонуса приводит к изменению характеристик потока мочи с ламинарного на турбулентный, что предрасполагает к интрапростатическому рефлюксу, который является одним из основных механизмов развития простатита и имеет место в 70% изученных случаев [14].

Исследования по применению α -адреноблокаторов и антибиотиков у пациентов с хроническим бактериальным простатитом и СХТБ (воспалительным и невоспалительным) показали, что:

- частота рецидивов значительно снижается за счет применения α -адреноблокаторов, и облегчение симптомов сохраняется на многие месяцы;
- при СХТБ монотерапия α -адреноблокаторами более эффективна (снизилась частота болевого синдрома), чем сочетание α -адреноблокаторов и антибиотиков [15].

Если лечение α -адреноблокаторами происходит коротким курсом, то после их отмены симптомы заболевания рецидивируют. При длительном применении α -адреноблокаторов в исследовании их лечебный эффект сохранялся даже после отмены препарата. Рекомендации по длительности приема α -адреноблокаторов при ХП и СХТБ колеблются от 3–6 мес. [8] до 6–8 мес. [16].

Таким образом, наряду с улучшением уродинамики у больных с ХП и СХТБ прием α -адреноблокаторов приводит к улучшению дренирования предстательной железы,

Таблица 1. Приоритетность методов лечения хронического простатита согласно рекомендациям Национального института здоровья США

№ п/п	Метод лечения	Приоритет (от 0 до 5 баллов)
1	Антибактериальные препараты	4,4
2	Альфа-1-адреноблокаторы	4,4
3	Массаж простаты	4,4
4	Нестероидные противовоспалительные средства	4,4
5	Обезболивающая терапия	4,4
6	Лечение методом обратной биологической связи	4,4
7	Фитотерапия (<i>serenoa repens</i>)	4,4
8	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	4,4
9	Миорелаксанты	4,4
10	Термотерапия	4,4
11	Психотерапия	4,4
12	Иглокалывание	4,4
13	Антикоагулянты	4,4
14	Оперативное лечение (ТУР ПЖ)	4,4

восстановлению оттока секрета из протоков железы. У некоторых пациентов удается выявить возбудителя заболевания, до этого находившегося в плохо дренируемых отделах простаты [8]. Положительный эффект наступает в 48–80% случаев независимо от применения конкретного препарата из группы α -адреноблокаторов [2].

Массаж предстательной железы

Массаж простаты не потерял своего лечебного значения [2]. Массаж улучшает кровоснабжение и мышечный тонус предстательной железы, способствует устранению застоя секрета и улучшению дренирования ацинусов по их выводным протокам.

Противопоказания к массажу простаты: острый простатит, острый геморрой, проктит, парапроктит, туберкулез предстательной железы, рак предстательной железы, трещины заднего прохода, камни предстательной железы, истинные кисты предстательной железы, затрудненное мочеиспускание с наличием остаточной мочи [8, 14]. Критерием правильно выполненного массажа предстательной железы является отсутствие болевых ощущений [8].

Физиотерапия

В настоящее время большое значение придается местному применению физических методов, которые позволяют не превышать среднетерапевтических доз антибактериальных препаратов за счет улучшения микроциркуляции и, как следствие, повышения кумуляции препаратов в простате [2].

Для лечения ХП используются следующие физиотерапевтические методы: ультравысокочастотная терапия, ректальный электрофорез, локальная микроволновая гипертермия, лазеротерапия и др. [8].

Выбор физиотерапевтической процедуры зависит от фазы активности воспалительного процесса в предстательной железе, превалирования отдельных компонентов воспаления (альтерация, пролиферация, склероз), степени опорожнения простатических долек. Большинство физиотерапевтических процедур стимулируют микроциркуляцию в предстательной железе и кумулируют антибактериальные препараты в очаге воспаления [8].

Препараты тестостерона

В последнее время стали появляться работы, посвященные связи ХП с дефицитом тестостерона [17–19].

А.А. Черный (2016) в своем исследовании установил, что дефицит тестостерона выявляется более чем у половины больных хроническим бактериальным простатитом (58,9%). Дефицит общего тестостерона в сыворотке крови приводит к более тяжелому течению и рецидивированию хронического бактериального простатита. Получены данные, что чем ниже уровень тестостерона, тем более выражены симптомы нижних мочевых путей и сексуальная дисфункция, в т. ч. нарушения либидо, выше степень бактериальной обсемененности и количество лейкоцитов в секрете простаты, более выражены нарушения кровотока и нестойкость местного иммунитета в ткани простаты.

Пациенты с доказанным низким уровнем тестостерона получали трансдермальный гель тестостерона 50 мг 1 р./сут в течение 3-х месяцев. Через 12 мес. наблюдения у половины пациентов, получивших только стандартную терапию, развился рецидив. 72% пациентов, получивших стандартную терапию совместно с трансдермальным ге-

лем тестостерона, отметили выздоровление. Автором сделан вывод, что коррекция дефицита тестостерона повышает эффективность лечения хронического бактериального простатита и снижает риск рецидивов [20].

При назначении андрогенов существуют некоторые ограничения. Препараты тестостерона не следует назначать, когда:

- превышен нормальный уровень ПСА;
- рост уровня ПСА на фоне лечения больше, чем 1,4 нг/мл;
- гематокрит более 54%;
- не решены репродуктивные задачи.

Цитомедины

Цитомедины – это особая группа биологически активных веществ, вырабатываемая из тканей животных. Впервые они были получены в 1970-е гг. прошлого века советскими учеными В.Х. Хавинсоном и В.Г. Морозовым. Цитомедины являются пептидными биорегуляторами, способными влиять на основные физиологические процессы человеческого организма – дифференцировку и пролиферацию клеток, обмен и воспроизведение генетической информации. В настоящее время в клинической практике применяются пептидные препараты из вилочковой железы, коры головного мозга, предстательной железы крупного рогатого скота [21]. Простатические пептиды были впервые получены в середине 1980-х годов из предстательной железы быков и представляли собой комплекс пептидов с молекулярной массой около 10000 Да. В дальнейшем были выделены пептиды с молекулярной массой не более 5000 Да (Витапрост).

Лекарственные препараты на основе пептидных биорегуляторов из предстательной железы выпускаются для внутримышечных инъекций, в виде таблеток и ректальных суппозиторий. Наибольшую популярность получил препарат Витапрост, выпускаемый в форме свечей и таблеток.

Пептиды цитомедины являются уникальным классом лекарственных препаратов. Они тропны к ткани предстательной железы и оказывают много других биологических эффектов. Основные свойства простатических цитомединов: улучшение микроциркуляции, противовоспалительное и иммуностропное действие, восстановление тонуса гладкомышечных волокон. Простатические пептиды способны оказывать влияние на свертываемость крови и агрегацию тромбоцитов, повышать антиагрегационную активность сосудистой стенки, усиливать фибринолитическую активность крови [8].

Но у этих веществ отмечено и прямое противовоспалительное действие, которое, вероятно, связано с их способностью усиливать синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител. Важнейшим свойством простатических пептидов является их способность влиять на иммунную систему. Установлено, что простатические пептиды оказывают значимое иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие. Иммуностропное действие характерно не только для простатических пептидов, но и для пептидных регуляторов, выделенных из других органов и тканей.

Простатические пептиды обладают прямым миотропным действием, увеличивая сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря *in vivo* и *in vitro*. Они повышают тонус детрузора при внутримышечном и внутривезикулярном введении. Также простатические пептиды регулируют детрузор путем влияния на ритм спонтанной сократительной активности.

18
лет

Витапрост
ЭКСПЕРТ
в лечении простаты

STADA



**Универсальный¹
инструмент**
в лечении заболеваний
простаты

Витапрост[®]

простаты экстракт

Таблетки

Наиболее удобная для пациента лекарственная форма. Оптимальна на втором этапе терапии ХП и ДГПЖ, а также для ежегодных профилактических курсов.

РУ № 002487 от 18.05.2012

Суппозитории

Классическая форма – более 10 лет самый назначаемый урологами лекарственный препарат от хронического простатита²

РУ № Р N001136/01
от 10.05.2007

Плюс

Лекарственный препарат разработанный специально для лечения бактериального простатита. Содержит суточную дозировку антибиотика – фторхинолона ломефлоксацина гидрохлорида (400 мг)

РУ № ЛСР-002821/07
от 20.09.2007

Форте

Лекарственное средство с удвоенной дозировкой³ для лечения ДГПЖ, без отрицательного влияния на половую функцию. Оптимально для реабилитации пациентов после биопсий простаты.

РУ № ЛСР-002488/07
от 16.03.2012



АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс-459, ул. Салганская, д. 7. Дата выпуска рекламы: декабрь 2017
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Показания к применению линейки препаратов Витапрост составляют более 90% от всех заболеваний простаты - доля простатита и ДГПЖ по отношению ко всем заболеваниям простаты составляет до 95,74% [Аполихин О.И., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпунин И.В., Пучкин А.Б., Семёнычев Д.В., Кочкин А.Д. Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области / Экспериментальная и клиническая урология, Номер №3, 2013: <http://escuro.ru/node/2907>]

2. По данным PIndex Ipsos Comcon 2006–2016

3. Содержание простаты экстракта в препарате Витапрост суппозитории – 50 мг, в пересчете на водорастворимые пептиды – 10 мг. Содержание простаты экстракта в препарате Витапрост Форте – 100 мг, в пересчете на водорастворимые пептиды – 20 мг.

Необходимо также отметить, что, несмотря на высокую биологическую активность, простатические пептиды не обладают токсическим или мутагенным эффектами [21]. Множество клинических исследований выявили большой диапазон биологической активности простатических цитомединов, подтвердили их хорошую переносимость и возможность применения в клинической практике.

Препарат простатических цитомединов Витапрост нашел широкое применение при лечении ХП. В.Н. Ткачук (2006) изучил изменения кровообращения в предстательной железе у пациентов, страдающих хроническим абактериальным простатитом, на фоне лечения Витапростом на основании данных трансректального ультразвукового исследования этого органа с цветным доплеровским картированием до лечения и через 2–2,5 мес. после лечения. Изучались следующие показатели гемодинамики в предстательной железе у больных хроническим абактериальным простатитом:

- пиковая систолическая скорость кровотока;
- диастолическая скорость кровотока;
- средняя линейная скорость кровотока;
- пульсационный индекс;
- объемный кровоток;
- линейная скорость кровотока в венах.

Определяли и плотность сосудистого сплетения.

До лечения у больных было выявлено обеднение сосудистого рисунка и снижение скорости кровотока в артериях и венах предстательной железы. После лечения Витапростом отмечалось существенное улучшение показателей гемодинамики. Так, плотность сосудистого рисунка возросла в 2,2 раза, пиковая систолическая скорость кровотока в артериях увеличилась в 1,6 раза, диастолическая скорость кровотока в артериях возросла в 1,5 раза, увеличился объемный кровоток и в 1,5 раза возросла линейная скорость кровотока в венах. Повышение скорости кровотока в артериях и венах предстательной железы после лечения Витапростом подтверждает улучшение кровоснабжения этого органа. Улучшение микроциркуляции снижает отек предстательной железы, уменьшает болевой синдром и выраженность нарушений мочеиспускания [8].

А.А. Камалов и соавт. (2001) провели открытое несравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности Витапроста при ХП в форме суппозитория. В результате исследования была отмечена тенденция уменьшения объема предстательной железы, повышение подвижности сперматозоидов на фоне приема препарата. После приема препарата группа пациентов, у которых количество лейкоцитов в секрете простаты было клинически незначимо (менее 10 в поле зрения), составило 83,7%. У 45 пациентов суммарный показатель анкеты симптомов ХП NIH-CPS уменьшился в среднем на 4,74 балла (19,2–14,46), что свидетельствует об эффективности препарата в уменьшении симптоматики ХП и, в первую очередь, болевого синдрома [22].

Мартов А.Г. и соавт. (2015) провели проспективное исследование по сравнению эффективности комбинированного применения ректальных суппозитория Витапрост форте и таблеток Витапрост в реабилитации пациентов, перенесших инвазивные урологические процедуры. С января по июль 2015 г. под наблюдением находились 90 пациентов, которым была проведена биопсия простаты (63 человека) и уретроцистоскопия с биопсией мочевого пузыря (27 человек). Была отмечена хорошая переноси-

мость обеих лекарственных форм Витапроста. Использование препарата Витапрост позволило снизить риск развития острой задержки мочеиспускания и частоты гемоспермии. Комбинированное использование препаратов Витапрост форте и Витапрост в реабилитации пациентов после инвазивных урологических вмешательств оправданно с позиции улучшения субъективных и объективных показателей у пациентов [23].

Таким образом, применение простатических цитомединов приводит к восстановлению гемодинамики предстательной железы, ликвидации отека и воспаления. Надо отметить, что на фоне применения простатических пептидов уменьшаются клинические проявления простатита и происходит улучшение качества эякулята [8, 21].

Выводы

Основной причиной развития хронического простатита является нарушение микроциркуляции в предстательной железе и дренирования ее ацинусов. Антибактериальная терапия эффективна во время лечения, но не всегда сохраняет свое действие в отдаленной перспективе. В результате остается нерешенной проблема рецидива простатита. К средствам лечения, которые приводят к улучшению кровообращения в предстательной железе, относят α-адреноблокаторы, массаж предстательной железы, физиотерапию, препараты тестостерона, цитомедины.

Цитомедины являются уникальным классом лекарственных препаратов. Применение простатических цитомединов приводит к восстановлению гемодинамики предстательной железы, ликвидации отека и воспаления, уменьшению клинических проявлений простатита, улучшению качества эякулята. Цитомедины повышают тонус детрузора, регулируют детрузор, влияя на ритм спонтанной сократительной активности. Простатические пептиды не обладают токсическим или мутагенным эффектами. Препарат простатических цитомединов Витапрост, представленный в различных лекарственных формах, нашел широкое применение при лечении хронического простатита.

Литература

1. Krieger J.N. Recurrent lower urinary tract infections in men // J. New Rem. Clin. 1998. Vol. 47. P. 568–574.
2. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1024 с. [Lopatkin N.A. Urologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media. 2009. 1024 s. (in Russian)].
3. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. Bethesda. Maryland. 1995.
4. Krieger J.N., Nyberg L. Jr, Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis // JAMA. 1999. Vol. 282(3). P. 236–237.
5. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Т. 1. М.: 2014. 968 с. [Klinicheskie rekomendacii Evropejskoj associacii urologov. T. 1. M., 2014. 968 s. (in Russian)].
6. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Т.2. М., 2016. 468 с. [Klinicheskie rekomendacii Evropejskoj associacii urologov. T.2. M., 2016. 468 s. (in Russian)].
7. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Терапия хронического абактериального простатита // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004. С.216–230 [Sivkov A.V., Oshhepkov V.N., Egorov A.A. Terapija hronicheskogo abakterial'nogo prostatita // Plenum pravlenija Rossijskogo obshhestva urologov: Materialy. M., 2004. S.216–230 (in Russian)].
8. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех. 2006. 112 с. [Tkachuk V.N. Hronicheskij prostatit. M.: Medicina dlja vseh. 2006. 112 s. (in Russian)].
9. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина. 1989. 205 с. [Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Aguljanskij L.I. Hronicheskij prostatit. L.: Medicina. 1989. 205 s. (in Russian)].
10. Ткачук В.Н. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний предстательной железы // Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы. Пермь. 1994. С.4–9 [Tkachuk V.N. Diagnostik i lechenie vospalitel'nyh zaboolevanij predstatel'noj zhelezy // Plenum Vserossijskogo obshhestva urologov: Tezisy. Perm'. 1994. S.4–9 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Комплексная этиопатогенетическая терапия больных хроническим бактериальным простатитом

Профессор Е.В. Кульчавеня^{1,2}, к.м.н. А.А. Бреусов³

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³МЦ «БИОВЭР», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Результаты лечения больных хроническим простатитом (ХП) остаются неудовлетворительными, заболевание имеет тенденцию к непрерывно рецидивирующему течению, что обуславливает актуальность поиска новых подходов к терапии.

Цель исследования: определить эффективность и безопасность комплексного применения Афалазы и левофлоксацина у больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Дизайн исследования: простое открытое сравнительное нерандомизированное двунаправленное.

Материал и методы: в исследование включены 62 больных ХБП. Совокупность симптомов оценивали по балльной шкале. Все пациенты получали левофлоксацин, токоферол и Простанорм. Лечение 24 пациентов группы сравнения (ГС) ограничилось этими препаратами, а 38 больных основной группы (ОГ) дополнительно получали сублингвально Афалазу в течение 4-х месяцев. Больные обеих групп были обследованы через 1 мес. лечения, после завершения антибактериальной терапии, и через 4 мес. – после окончания приема Афалазы пациентами ОГ (пациенты ГС в этот период не получали никакого дополнительного лечения).

Результаты: у каждого второго больного ХБП выявлена сексуальная дисфункция. Курс терапии левофлоксацином позволил добиться достоверной эрадикации возбудителя и нормализации секрета простаты у 94,7% пациентов, однако сексуальная дисфункция у больных ГС сохранилась. Прием Афалазы в течение 4-х месяцев достоверно улучшил показатели сексуальной функции и конечный результат терапии. На фоне приема Афалазы отмечено восстановление либидо, улучшение эректильной функции по совокупной оценке ответов на II–IV вопросы шкалы мужской копулятивной функции. Ни в одном случае не отмечено сколько-нибудь значимых побочных реакций на изучаемые препараты или осложнений проводимой терапии.

Заключение: левофлоксацин высокоэффективен у больных ХБП. В комплекс лечения больных ХБП целесообразно включать Афалазу.

Ключевые слова: простатит, туберкулез предстательной железы, сексуальная дисфункция, Афалаза, релиз-активные антитела, эректильная дисфункция, левофлоксацин.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Комплексная этиопатогенетическая терапия больных хроническим бактериальным простатитом // РМЖ. 2017. № 27. С. 1997–2002.

ABSTRACT

Complex etiopathogenetic therapy of patients with chronic bacterial prostatitis

Kulchavena E.V.^{1,2}, Breusov A.A.³

¹Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis

²Novosibirsk State Medical University

³«BIOVER» Medical Center, Novosibirsk

The results of treatment of patients with chronic prostatitis (CP) remain unsatisfactory, the disease tends to a continuously recurrent course, which determines the urgency of finding new approaches to therapy.

Aim: to determine the efficacy and safety of the combined use of Ashalaza and levofloxacin in patients with chronic bacterial prostatitis (CBP).

Study design: simple open comparative non-randomized bidirectional study.

Patients and Methods: The study included 62 patients with CBP. The symptomatology was assessed according to a point scale. All patients received levofloxacin. 24 patients (comparison group - CG) did not receive additional treatment, and 38 patients of the main group (MG) additionally received Ashalaza sublingually for 4 months. Patients of both groups were examined after 1 month of the treatment, after completion of antibacterial therapy, and 4 months after receiving Ashalaza in the MG and without receiving any additional treatment – in the CG.

Results: Every second patient with CBP had sexual dysfunction. Levofloxacin therapy made it possible to achieve reliable eradication of the pathogen and normalization of the prostate secretion in 94.7% of patients, but sexual dysfunction in patients of comparison group remained. The use of Ashalaza for 4 months significantly improved the performance of sexual function and the end result of therapy. Against the background of Ashalaza administration, restoration of libido was noted, as well as the improvement of erectile function according to the cumulative assessment of the answers to the II, III and IV questions of the male copulatory function scale. There were no significant adverse reactions to the treatment or complications of the therapy.

The conclusion: Levofloxacin is highly effective in patients with chronic bacterial prostatitis. It is advisable to include Ashalaza in the complex treatment of patients with chronic bacterial prostatitis.

Key words: prostatitis, prostatic tuberculosis, sexual dysfunction, Ashalaza, release-active antibodies, erectile dysfunction, levofloxacin.

For citation: Kulchavena E.V., Breusov A.A. Complex etiopathogenetic therapy of patients with chronic bacterial prostatitis // RMJ. 2017. № 27. P. 1997–2002.

Введение

В последнее время традиционная точка зрения на хронический простатит (ХП) подверглась существенному пересмотру. Так называемый «абактериальный» простатит категории III-а по классификации National Institutes of Health (NIH), или синдром хронической тазовой боли, уже не рассматривают как инфекционно-воспалительное заболевание предстательной железы (ПЖ) [1]. Современные руководства отошли от рекомендации назначения антибактериальной терапии на 6–8 нед. больным «абактериальным» ХП. Мы сознательно берем в кавычки термин «абактериальный», поскольку последние исследования показали обширный спектр микрофлоры в дериватах половых желез как у здоровых мужчин, так и у больных ХП [2–4]. Формально «абактериальный» ХП может маскировать туберкулез [5–10] (в Российской Федерации до сих пор остается напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу) [11–14]. Следует отметить, что появились сообщения о злокачественном течении ХП, с развитием абсцессов и генерализацией инфекции [15–16]. Подчеркивается, что в ведении больных ХП нельзя ограничиться наблюдением, т. к. без лечения заболевание будет прогрессировать [17–19].

В лечении ХП с учетом роста резистентности патогенной микрофлоры на ведущие позиции сегодня выходят фитотерапия [20–22], попытки регуляции фагоцитоза [23–24], нормализация микроциркуляции [2, 25]. Уже не вызывает сомнений факт негативного влияния инфекционно-воспалительного заболевания ПЖ на сексуальную функцию [2, 26], что также требует соответствующей коррекции.

ХП, как любое хроническое воспаление, сопровождается нарушением микроциркуляции [2]. Несостоятельность эндотелия усугубляет этот процесс. Ранее была показана эффективность афалы у больных ХП различной этиологии [27–28]. Афала – релиз-активные антитела к простатоспецифическому антигену (ПСА), который является гликопротеином, вырабатываемым секреторным эпителием простаты и обеспечивающим разжижение эякулята. ПСА относится к классу протеаз с химотрипсиноподобной энзиматической активностью. В норме большая часть ПСА поступает в эякулят, разжижая его, однако 0,1% абсорбируется через базальную мембрану и поступает в кровь. Причинами повышения уровня ПСА в крови, помимо рака простаты, могут быть также острый или хронический простатит, доброкачественная гиперплазия ПЖ, ишемия или инфаркт ПЖ и эякуляция накануне исследования. Повышение ПСА при простатите наступает вследствие нарушения барьерной функции простатических эпителиальных клеток, их базальной мембраны, базальной мембраны и эндотелия кровеносных сосудов [29]. Таким образом формируется порочный круг – активное воспаление нарушает целостность и проницаемость простатического эпителия, способствует выходу ПСА, являющегося высокоактивным протеолитическим ферментом, в окружающие ткани, что еще больше усиливает воспаление. Афала оказывает нормализующее действие на эпителий простаты, что, разрывая порочный круг, позволяет быстро снять боль и купировать воспаление ПЖ [27–28]. Импаза – релиз-активная форма антител к человеческой NO-синтазе, регулирует синтез NO в пещеристых телах, усиливает расслабляющее действие NO на их гладкую мускулатуру и увеличивает кровоток в половом члене при сексуальной стимуляции [30]. Показано благотворное действие импазы на функцию эндотелия, что делает ее препаратом выбора у кардиологических боль-

ных, страдающих также эректильной дисфункцией [31]. Соответственно можно предположить, что сочетанное воздействие импазы и афалы (препарат Афалаза) у больных ХП, даже не предъявляющих жалоб на сексуальные нарушения, повысит эффективность лечения за счет сосудистого компонента и противовоспалительного действия.

Цель исследования: определить эффективность и безопасность комплексного применения Афалазы и левофлоксацина у больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Дизайн исследования: простое открытое сравнительное нерандомизированное двунаправленное.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 62 больных ХБП (категория II по классификации NIH) в возрасте от 25 до 54 лет, в среднем $36,4 \pm 6,9$ года.

В комплекс обследования входили общий и биохимический анализы крови, определение уровня ПСА, общий анализ мочи – трехстаканная проба, пальцевое ректальное исследование, микроскопия нативного мазка секрета, исследование секрета простаты на инфекции, передаваемые половым путем (ЗППП), и *M. tuberculosis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), спермограмма, урофлоуметрия, заполнение специальных опросников.

Для оценки мужской копулятивной функции была использована шкала количественной оценки мужской копулятивной функции (шкала МКФ). Анализ анкеты, заполненной пациентом, начинался с общей суммы баллов (максимум – $12 \times 5 = 60$ баллов). Анкета отражала общее состояние копулятивной функции на данный период времени, XIII показатель анализировали отдельно, т. к. он отражал субъективное мнение испытуемого о его сексуальной потенции в целом. Затем выполняли структурный анализ (выявляли нарушения отдельных составляющих копулятивного цикла). Сумму баллов, набранную опрошенным по каждому блоку из 3-х показателей (I–III – нейрогуморальная составляющая; II–VI – эрекционная составляющая; VII–IX – эякуляторная составляющая; X–XII – функционирование копулятивной системы в целом), сопоставляли с суммой баллов, соответствующей среднестатистической норме для данного возраста пациентов. Аналогичным образом оценивали психическую составляющую, которую отражал блок из двух компонентов – IV и V (максимальный балл – 10).

Совокупность симптомов оценивали по балльной шкале. Для унификации оценки состояния пациентов и лабораторных параметров была разработана специальная балльная таблица. Признаки, не имеющие цифрового выражения, оценивали в градации: 0 – нет признака, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен. Количество лейкоцитов и эритроцитов в моче и секрете простаты учитывали следующим образом: 0 – 0–5 клеток в поле зрения, 1 – 6–15, 2 – 16–50, 3 – подсчету не поддаются. Бактериурию и микрофлору в секрете простаты расценивали по принципу: 0 – бактерии отсутствуют; 1 – определяются скопически, но роста нет; 2 – рост ниже титра 104 КОЕ/мл; 3 – рост 104 КОЕ/мл и более. Качество жизни определялось пациентом самостоятельно в градации от 5 – невыносимо до 0 – превосходно. Таким образом, абсолютно здоровый и полностью довольный жизнью человек имеет максимум 6 баллов – число мочеиспусканий в дневное время.

Все пациенты получали базовую терапию в течение месяца: левофлоксацин 500–750 мг (в зависимости от массы тела) 1 р./день, токоферол по 200 мг и Простанорм по 20 капель 3 р./день в течение месяца. Лечение 24 пациентов группы сравнения (ГС) ограничилось этими препаратами, а 38 больных основной группы (ОГ) дополнительно получали сублингвально Афалазу по 2 таблетки 2 р./день в течение 4-х месяцев.

Больные обеих групп были обследованы через 1 мес. лечения, после завершения антибактериальной терапии, и через 4 мес. – после окончания приема Афалазы пациентами ОГ (пациенты ГС в этот период не получали дополнительного лечения). Никакой другой простатотропной терапии, равно как и массажа, инстилляций, физиолечения, больные в период исследования не получали.

Эффективность лечения считали отличной при снижении общего балла до нормы – 6 баллов; хорошей – при достижении 7–14 баллов, удовлетворительной – при достижении 15–20 баллов, расценивали как неэффективную при 20 баллах и более.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 8.0. Для сравнения долей больных с тем или иным признаком применен критерий χ^2 , $p < 0,05$.

Результаты исследования

Давность основного заболевания составляла от 3-х до 12 лет, в среднем $5,3 \pm 3,5$ года. Рецидивы отмечались с периодичностью от одного в 2–3 года до 2–3-х раз в год; в течение последнего года перед включением в исследование у всех было не менее одного рецидива.

Более половины мужчин (47 пациентов) имели в анамнезе те или иные ЗППП, но на момент включения в исследование половые инфекции были излечены. У всех в секрете простаты и/или эякуляте был обнаружен рост микрофлоры: стафилококк – у 27 больных (43,5%), протей – у 12 (19,3%), кишечная палочка – у 24 (38,7%), энтерококк – у 16 (25,8%), стрептококк – у 7 (11,3%), клебсиелла – у 8 (12,7%). У каждого второго пациента выявляли ассоциацию микроорганизмов. Таким образом, у всех больных был диагностирован ХБП категории II по классификации NIH.

При поступлении на лечение наиболее частой жалобой была боль: у 59 (95,2%) пациентов – в промежности, у 26 (41,9%) – в промежности и яичках. Безболевого формы ХБП не было ни в одном случае.

Уровень ПСА колебался от 0,12 до 3,8 нг/мл, в среднем составив $1,8 \pm 0,7$ нг/мл; в течение четырехмесячного периода наблюдения достоверных изменений этого показателя не произошло.

У 35 (56,5%) пациентов было отмечено снижение полового влечения, эректильная дисфункция диагностирована у 23 (37,1%), причем двое пациентов отмечали, что в начале полового акта эрекция была достаточна, однако вследствие интенсивной боли прекращалась после нескольких фрикций. На болезненную эякуляцию жаловались 8 (12,9%) пациентов. У 19 больных (30,6%) отмечалась преждевременная эякуляция; у 6 (9,7%), напротив, затрудненная.

Месячный курс комплексной терапии левофлоксацин + Афалаза оказался достаточным для эрадикации уропатогенов: у 36 (94,7%) больных из 38 прекратился рост микрофлоры или отмечено существенное снижение ее титра до диагностически незначимого уровня. Купирование признаков воспаления в секрете ПЖ через месяц комбинированной терапии достигнуто у 31 (81,6%) больного, значи-

тельное уменьшение числа лейкоцитов – у остальных 7 (18,4%). Динамика состояния пациентов представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы, через месяц лечения результаты комплексной терапии левофлоксацином в сочетании с Афалазой несущественно отличались от таковых в ГС в отношении нормализации числа лейкоцитов в секрете простаты, однако микробная обсемененность в ГС была выше. Разумеется, Афалаза не обладает собственным бактерицидным эффектом, но за счет улучшения микроциркуляции обеспечивает более высокую концентрацию антибиотика в ПЖ. По интенсивности боли также различие между группами достоверно. Суммарно через месяц лечения в ОГ сумма баллов уменьшилась в 2 раза, а в ГС – только в 1,5.

При финальном обследовании через 4 мес., по завершении поддерживающей терапии Афалазой, по-прежнему сохранялась достоверная разница в сумме баллов, а также выявлены существенные отличия по показателям «боль», «резь при мочеиспускании», «качество жизни».

Таким образом, включение в комплекс лечения, наряду с левофлоксацином, Афалазы позволило существенно улучшить результаты терапии.

При анализе самостоятельно заполненных опросников по оценке мужской копулятивной функции (шкала МКФ) у всех пациентов установлено в той или иной степени нарушение всех составляющих копулятивного акта и индекса качества жизни; изменения касались как нейрогуморальной, психической и эректильной функций, так и эякуляторной составляющей, что характерно для больных ХБП.

На момент включения в исследование 16 (25,8%) больных ХБП были полностью удовлетворены своей сексуальной жизнью; 28 (45,2%) считали ее недостаточно хорошей, 12 (19,3%) – считали плохой; еще четверо исключали по разным причинам половые контакты вообще. Ежесуточное и почти ежесуточное желание иметь половое сношение отмечали 6 (9,7%) пациентов, 2–3 раза в неделю считали достаточным 32 (51,6%) пациента, у остальных пациентов стремление к половой активности было ниже.

На фоне приема Афалазы отмечено восстановление либидо, улучшение эректильной функции по совокупной оценке ответов на II–IV вопросы шкалы МКФ (рис. 1).

Таблица 1. Оценка состояния пациентов основной группы и группы сравнения исходно и на фоне лечения (n=62)

Признак	Баллов исходно	Через 1 мес.		Через 4 мес.	
		ОГ, n=38	ГС, n=24	ОГ, n=38	ГС, n=24
Лейкоциты в секрете	2,9±0,1	0,7±0,3*	1,2±0,3*	0,2±0,1*	0,4±0,3*
Микробная флора в секрете	1,9±0,1	0,2±0,1*	0,5±0,1!*	0,1±0,1*	0,6±0,2!*
Боль в промежности	2,7±0,3	0,6±0,3!*	2,1±0,5	0,6±0,2*	1,9±0,2!*
Резь при мочеиспускании	1,8±0,6	0!*	0,7±0,3*	0*	0,7!*
Число мочеиспусканий днем	11,8±2,7	9,2±0,3!*	9,3±0,4*	7,4±0,4*	8,1±0,5*
Число мочеиспусканий ночью	2,1±0,3	0,8±0,1*	1,2±0,3*	0,4±0,1*	0,4±0,2*
Качество жизни	4,2±1,0	2,6±0,7*	3,0±0,5*	0,6±0,2*	2,8±0,1!*
Сумма баллов	27,4	14,1!*	18,0*	9,3!*	14,9*

*Различия достоверны по сравнению с исходным показателем; ! – различия достоверны по сравнению с ГС

К окончанию четырехмесячного приема Афалазы у всех больных наблюдалась положительная динамика со стороны половой функции, количество желающих иметь ежесуточный или почти ежесуточный секс увеличилось до 31,5% (12 пациентов). В то же время в ГС этот показатель, увеличившись к окончанию стандартной терапии до 16,7% (4 пациента), через 4 мес. продемонстрировал тенденцию к ухудшению. На фоне Афалазы достоверно увеличилась частота спонтанных эрекций (34,2%; в ГС – 20,8%). Эректильная функция у больных ХБП, получавших комплексную терапию, практически восстановилась: 94,7% мужчин не нуждались в дополнительной стимуляции, и лишь двое (5,3%) пациентов эрекции не достигли ни разу.

Значительно возросла самооценка половой функции в целом. После курса комплексной терапии, включающей Афалазу, на «отлично» ее оценивали 84,2% пациентов (в ГС – 54,2%), сочли свою половую функцию «хорошей» 7,9% мужчин в ОГ и каждый четвертый – в ГС. Сравнительные результаты представлены в таблице 2.

Ни в одном случае не отмечено сколько-нибудь значимых побочных реакций на изучаемые препараты или осложнений проводимой терапии.

Обсуждение

Многие авторы полагают, что при ХП инфекционный агент может быть определен не более чем в 10% случаев. Однако при этом не учитывают возбудителей ЗППП, которые не могут быть обнаружены рутинными методами диагностики. Целенаправленное обследование 254 больных «абактериальным простатитом» позволило у каждого десятого обнаружить инфекцию микоплазменной группы [32].

Последние работы подчеркивают, что *Chlamydia trachomatis* вышла в лидеры среди ЗППП [33–34]. Экспериментально показана безусловная роль хламидии в развитии ХП, отличающегося при этом торпидным течением [35].

110 больных ХП, у которых в секрете ПЖ была обнаружена *Ch. trachomatis*, лечили левофлоксацином по 500 мг ежедневно в течение 2-х недель с двухнедельным перерывом в течение 3-х месяцев. У 78 пациентов наступила эрадикация возбудителя, а у 32-х сохранялась персистенция *Ch. trachomatis*. Авторы подчеркивают, что у пациентов с хорошим результатом лечения отмечено также улучшение фертильности эякулята, а у не ответивших на монотерапию левофлоксацином наблюдалась обратная картина [36]. Другие авторы подчеркивают, что, помимо фертильной, хламидийная инфекция нарушает и копулятивную функцию больных ХП [34, 37]. ХП, ассоциированный с *Ch. trachomatis*, чаще способствовал развитию преждевременной эякуляции, чем ХП, вызванный банальными бактериальными

микроорганизмами [38]. При сочетании хламидийной инфекции с *Human papillomavirus* наблюдалось более выраженное угнетение сперматогенеза [39].

Скрининга на инфицирование бактериальной инфекцией не существует [34]. Провели полное обследование ПЖ 765 корейским мужчинам в возрасте от 18 до 55 лет. У 196 из них ХП был исключен, а у 410 диагностирован ХП без признаков воспаления (синдром хронической тазовой боли), и у 159 – обнаружен ХП с признаками воспаления. Бактериологическое обследование ограничило поиском *Ch. trachomatis*. Обнаружили, что у инфицированных *Ch. trachomatis* мужчин была большая интенсивность боли, ниже качество жизни, и более высокая сумма баллов по шкале National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Урогенитальный хламидиоз сопровождался также более выраженным лейкоцитозом секрета ПЖ [40].

Ежегодно в мире регистрируют до 100 млн новых случаев заражения хламидиями. У каждого второго мужчины заболевание протекает бессимптомно, что не делает его менее эпидемически опасным. *Ch. trachomatis* может поражать все отделы полового тракта мужчины, вызывая соответственно уретрит, эпидидимит, орхоэпидидимит, простатит и деферентит [41–43].

Важна роль локального иммунного ответа в развитии инфекции. При недостаточном иммунитете инфекция не искореняется, а переходит в хроническую форму, что, учитывая склонность возбудителя к внутриклеточной персистенции, приводит к развитию гиперпластических процессов и может спровоцировать малигнизацию [41]. При хламидиозе наблюдается экспрессия Toll-like-рецепторов в уретре, придатках, яичках, семявыносящих протоках и ПЖ, которые при встрече с антигеном продуцируют цитокины и хемокины, вызывающие хроническое воспаление и аутоиммунные процессы [33]. Вместе с тем существует врожденная устойчивость к *Ch. trachomatis*, и при хорошем иммунитете заболевание может быть спонтанно излечено [44]. В присутствии хламидий усиливаются процессы аутофагирования эпителиальных клеток [45].

При обследовании 298 больных «абактериальным» ХП различная микробная флора была высеяна у 59,3% пациентов. Методом ПЦП *Ch. trachomatis* найдена у 49%, *Ureaplasma urealyticum* – у 24%, *Mycoplasma genitalia* – у 16% и *Mycoplasma hominis* – у 13% [46].

Бактериологическое исследование секрета ПЖ 2306 больных ХП выявило следующий спектр патогенов: *Staphylococcus haemolyticus* (30%), *Staphylococcus epidermidis* (12%), *Enterococcus faecalis* (9%), *Escherichia coli* (6%),

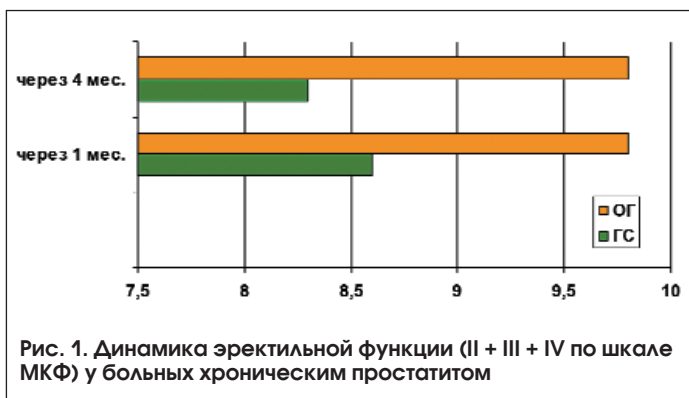


Рис. 1. Динамика эректильной функции (II + III + IV по шкале МКФ) у больных хроническим простатитом

Таблица 2. Сравнение самооценки половой функции пациентами основной группы и группы сравнения через 4 мес. наблюдения/лечения (n=62)

Оценка	Основная группа, n=38		Группа сравнения, n=24	
	Абс.	%	Абс.	%
Отлично	32	84,2!	13	54,2
Хорошо	3	7,9!	6	25,0
Удовлетворительно	2	5,3	3	12,5
Неудовлетворительно	1	2,6!	2	8,3

! – Различия достоверны по сравнению с ГС

Staphylococcus warneri и *Staphylococcus aureus* (3%), *Mycoplasma urealyticum* (8%), *Ch. trachomatis* (5%) и *Neisseria gonorrhoeae* (6%) [47]. Пренебрежение хламидийной инфекцией как этиологическим фактором может обусловить неудачи в лечении больных ХП, который особенно трудно поддается терапии при коинфекции (бактериальная флора и *Ch. trachomatis*). В таком случае требуется комбинированное мультимодальное лечение [48]. Описан сложный случай дифференциальной диагностики, когда по онкомаркерам подозревали рак ПЖ, но в действительности имел место выраженный воспалительный процесс в слизистой уретры и паренхиме ПЖ, спровоцированный *Ch. trachomatis* [49].

В секрете ПЖ здоровых мужчин и больных ХП методом ПЦР искали ДНК *N. gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Ch. trachomatis*, *Human papillomavirus*, *Herpes simplex virus*, используя универсальный праймер тест-системы (13). Количество лейкоцитов и снижение лецитиновых зерен высоко коррелировало с наличием хламидийной инфекции [50].

Паренхима ПЖ труднодостижима для многих антибиотиков, достаточную концентрацию в ней могут создать только фторхинолоны [48], макролиды, тетрациклин и триметоприм. Проведен систематический обзор данных Cochrane Central Register of Controlled Trials, ряда национальных статистических отчетов и публикаций, цитируемых в MEDLINE (PubMed), EMBASE. Доказана высокая эффективность и приемлемая переносимость левофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина и прулифлоксацина в лечении больных ХП. В отношении хламидийной инфекции азитромицин был равен кларитромицину и превосходил ципрофлоксацин [51].

Фторхинолоны считаются препаратом выбора из-за благоприятных фармакокинетических свойств, хорошего профиля безопасности и антибактериальной активности в отношении грамотрицательных возбудителей, включая *P. aeruginosa*. Кроме того, левофлоксацин активен в отношении грамположительных и атипичных патогенов, удобен в применении ввиду высокой биодоступности и комплаентности [52].

Заключение

Применение в лечении больных ХБП комплекса левофлоксацин + Афалаза позволяет достичь эрадикации возбудителя и санации секрета простаты у 94,7% больных, способствует восстановлению сексуальной функции у 84,2% пациентов.

Литература

1. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E., et al. Urological infections // EAU Guidelines. 2015.
2. Holt J.D., Garrett W.A., McCurry T.K., Teichman J.M. Common questions about chronic prostatitis // Am Fam Physician. 2016. Suppl. 15. Vol. 93(4). P.290–296.
3. Arora H.C., Eng C., Shoskes D.A. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Ann Transl Med. 2017. Vol. 5(2). P.30. doi:10.21037/atm.2016.12.32
4. Mándar R., Punab M., Korrovits P. et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis // Int J Urol. 2017. Vol. 24(3). P.211–216. doi:10.1111/iju.13286.
5. Shukla P., Gulwani H.V., Kaur S. Granulomatous prostatitis: clinical and histomorphologic survey of the disease in a tertiary care hospital // Prostate Int. 2017. Vol. 5(1). P.29–34. doi:10.1016/j.pnrl.2017.01.003. Epub 2017 Jan 12.
6. Chen C.H., Lin J., Lin J.S., Chen Y.M. Mycobacterium abscessus complex bacteremia due to prostatitis after prostate biopsy // Indian J Tuberc. 2016. Vol. 63(4). P.273–275. doi:10.1016/j.ijt.2015.07.014
7. Kulchavenya E., Khomyakov V. Male Genital Tuberculosis in Siberians // World Journal of Urology. 2006. Vol. 24(1). P.74–78.
8. Priyadarshi V., Sehgal N. A completely calcified prostate // Urol Ann. 2016. Vol. 8(4). P.468–470. doi:10.4103/0974-7796.192103

АФАЛАЗА



Лечение начальных проявлений аденомы простаты

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

За полной информацией обратитесь к инструкции по применению



129272, Москва, ул. Трифоновская, д.47, стр. 1.
Тел./факс: +7495 276 1571

9. Białek W., Rudzki S., Iberszer P., Wronecki L. Granulomatous prostatitis after intravesical immunotherapy mimicking prostate cancer // *J Ultrason*. 2016. Vol. 16(67). P.404–410. doi:10.15557/JoU.2016.0040
10. Aziz E.M., Abdelhak K., Hassan F.M. Tuberculous prostatitis: mimicking a cancer // *Pan Afr Med J*. 2016. Vol. 25. P.130. doi:10.11604/pamj.2016.25.130.7577. eCollection 2016.
11. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А. и др. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. №2. С.46–48 [Osadchij A.V., Kul'chavenja E.V., Rejhrud T.A. i dr. Social'no-demograficheskaja harakteristika bol'nyh tuberkulezom legkih i vnelegochnyh lokalizacij // *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015. №2. S.46–48 (in Russian)].
12. Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2008. №9. С.16–19 [Kul'chavenja E.V. Kontrol' vnelegochnogo tuberkuleza v Sibiri i na Dal'nem Vostoke // *Probl. tub. i boleznej legkih*. 2008. №9. S.16–19 (in Russian)].
13. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. №1. С.41–45 [Kul'chavenja E.V., Koveshnikova E.Ju., Zhukova I.I. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti sovremennogo tuberkuleznogo spondilita // *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih*. 2013. №1. S.41–45 (in Russian)].
14. Kulchavenya E. Extrapulmonary Tuberculosis: are statistical reports accurate? // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2014. Vol. 2(2). P.61–70. doi:10.1177/2049936114528173
15. Liu J.W., Lin T.C., Chang Y.T. et al. Prostatic abscess of Klebsiella pneumonia complicating septic pulmonary emboli and meningitis: A case report and brief review // *Asian Pac J Trop Med*. 2017. Vol. 10(1). P.102–105. doi:10.1016/j.apjtm.2016.11.014
16. Naouar S., Ati N., Braiek S., Kamel R.E. Spontaneous rupture into the peritoneal cavity: Unusual presentation of prostatic abscess // *Int J Surg Case Rep*. 2017. Vol. 32. P.73–75. doi:10.1016/j.ijscr.2017.02.006
17. Magri V., Wagenlehner F.M., Marras E. et al. Influence of infection on the distribution patterns of NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index scores in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) // *Exp Ther Med*. 2013. Vol. 6(2). P.503–508.
18. Sanchez L.R., Bresler M.L., Godoy G.J. et al. Chronic Infection of the Prostate by Chlamydia muridarum Is Accompanied by Local Inflammation and Pelvic Pain Development // *Prostate*. 2017. Vol. 77(5). P.517–529. doi:10.1002/pros.23291
19. Nickel J.C., reedland S.J., Castro-Santamaria R., Moreira D.M. Chronic Prostate Inflammation Predicts Symptom Progression in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain (CP/CPPS) Patients // *J Urol*. 2017. Vol. 198(1). P.122–128. pii: S0022-5347(17)30061-7. doi:10.1016/j.juro.2017.01.035.
20. Zhang K., Zeng X., Chen Y., et al. Therapeutic effects of Qian-Yu decoction and its three extracts on carrageenan-induced chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in rats // *BMC Complement Altern Med*. 2017. Vol. 17(1). P.75. doi:10.1186/s12906-016-1553-7.
21. Park J.W., Jeong H.C., Moon H.W. et al. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Effects of a Novel Herbal Formulation (WSY-1075) in a Chronic Bacterial Prostatitis Rat Model // *World J Mens Health*. 2016. Vol. 34(3). P.179–185. Doi:10.5534/wjmh.2016.34.3.179
22. Konkol Y., Heikki V., Johanna T. et al. Galactoglucomannan-rich hemicellulose extract from Norway spruce (*Picea abies*) exerts beneficial effects on chronic prostatic inflammation and lower urinary tract symptoms in vivo // *Int J Biol Macromol*. 2017. Vol. 101. P. 222–229. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.03.079
23. Коган М.И., Кульчавеня Е.В., Каприн А.Д. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности терапии мужчин с хроническим простатитом категорий II и IIIА левлофлоксацином и тамсулозином в комбинации с препаратом Индигал Плюс // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016. №3. С.72–78 [Kogan M.I., Kul'chavenja E.V., Kaprin A.D., i dr. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie jeffektivnosti terapii mozhchin s hronicheskim prostatitom kategorij II i IIIA levofloksacinom i tamsulozinom v kombinacii s preparatom Indigal Plus // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2016. №3. S.72–78 (in Russian)].
24. De Nunzio C., Giglio S., Stoppacciaro A. et al. Autophagy deactivation is associated with severe prostatic inflammation in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. doi:10.18632/oncotarget.15144
25. Hajjghorbani M., Ahmadi-Hamedani M., Shahab E. et al. Evaluation of the protective effect of pentoxifylline on carrageenan-induced chronic non-bacterial prostatitis in rats // *Inflammopharmacology*. 2017. doi:10.1007/s10787-017-0335-2
26. Zhang Y., Zheng T., Tu X. et al. Erectile Dysfunction in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Outcomes from a Multi-Center Study and Risk Factor Analysis in a Single Center // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(4). e0153054. doi:10.1371/journal.pone.0153054. eCollection 2016.
27. Щербань М.Н., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. №10. С.31–36 [M. N. Shherban', E. V. Kul'chavenja, E. V. Brizhatjuk. Diagnostika, preduprezhdenie i lechenie narushenij reproduktivnoj funkcii u muzhchin, bol'nyh tuberkuljozom ljogkih // *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih*. 2010. №10. S.31–36 (in Russian)].
28. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А., Брижатюк Е.В., Холтобин Д.П. Пути повышения эффективности лечения больных хроническим простатитом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями // *Урология*. 2010. №6. С.55–58 [Kul'chavenja E.V., Breusov A.A., Brizhatjuk E.V., Holtobin D.P. Puti povyshenija jeffektivnosti lechenija bol'nyh hronicheskim prostatitom, assotsirovannym s vnutrikletochnymi infekcijami // *Urologija*. 2010. №6. S.55–58 (in Russian)].
29. Weitzig L., Schroeder A. S., Augustin C. et al. Diagnostic Value of PSA and AP Tests for the Detection of Spermatozoa in Postmortem Swabs from the Genital and Anal Region in Males // *J. Forensic. Sci*. 2014. Vol. 12. P.41–44.
30. Chu X., Zhavbert E.S., Dugina J.L. et al. Effects of chronic treatment with the eNOS stimulator Impaza on penis length and sexual behaviors in rats with a high baseline of sexual activity // *Int. J. Impot. Res*. 2014. Vol. 2(1). P. 35–40.
31. Помешкин Е.В., Неймарк А.И., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Возможности коррекции эндотелиальной и эректильной дисфункции у больных после коронарного шунтирования // *Урология*. 2013. №5. С.43–46 [Pomeshkin E.V., Neimark A.I., Pomeshkina S.A., Barbarash O.L. Vozmozhnosti korrekcii jendotelial'noj i jerektil'noj disfunkcii u bol'nyh posle koronarnogo shuntirovanija // *Urologija*. 2013. №5. S.43–46 (in Russian)].
32. Pape D., Pasini M., Jeron I. A. et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study // *Int J STD AIDS*. 2017. 956462417691440. doi:10.1177/0956462417691440
33. Mackern-Oberti J.P., Motrich R.D., Bresler M.L. et al. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: an update // *J Reprod Immunol*. 2013. Vol. 100(1). P.37–53. doi:10.1016/j.jri.2013.05.002
34. Taylor B.D., Haggerty C.L. Management of Chlamydia trachomatis genital tract infection: screening and treatment challenges // *Infect Drug Resist*. 2011. Vol. 4. P.19–29. doi:10.2147/IDR.S12715
35. Sanchez L.R., Bresler M.L., Godoy G.J. et al. Chronic Infection of the Prostate by Chlamydia muridarum Is Accompanied by Local Inflammation and Pelvic Pain Development // *Prostate*. 2017. Vol. 77(5). P.517–529. doi:10.1002/pros.23291
36. Vicari L.O., Castiglione R., Salemi M. et al. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients // *Andrologia*. 2016. Vol. 48(4). P.380–388. doi:10.1111/and.12456
37. Cai T., Bartoletti R. et al. The Presence of Chlamydia Is Associated With Increased Leukocyte Counts and Pain Severity in Men With Chronic Pelvic Pain Syndrome // *Urology*. 2015. Vol. 85(6). P.1522–1523. doi:10.1016/j.urology.2015.03.023.
38. Cai T., Pisano F., Magri V. et al. Chlamydia trachomatis infection is related to premature ejaculation in chronic prostatitis patients: results from a cross-sectional study // *J Sex Med*. 2014. Vol. 11(12). P.3085–3092. doi:10.1111/jsm.12699.
39. Cai T., Wagenlehner F.M., Mondaini N. et al. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms // *BJU Int*. 2014. Vol. 113(2). P.281–287. doi:10.1111/bju.12244
40. Park H., Sim S.M., Lee G. The presence of Chlamydia is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome // *Urology*. 2015. Vol. 85(3). P.574–579. doi:10.1016/j.urology.2014.11.008
41. Redgrove K.A., McLaughlin E.A. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword // *Front Immunol*. 2014. Vol. 5. P.534. doi:10.3389/fimmu.2014.00534. eCollection 2014.
42. Pasini M., Kotarski V., kerk V. et al. The significance of Chlamydia trachomatis in prostatitis syndrome // *J Chemother*. 2014. Vol. 26(6). P.382–384. doi:10.1179/1973947814Y.0000000165
43. Lee Y.S., Lee K.S. Chlamydia and male lower urinary tract diseases // *Korean J Urol*. 2013. Vol. 54(2). P.73–77. doi:10.4111/kju.2013.54.2.73
44. Mackern-Oberti J.P., Maccioni M., Bresler M.L. et al. Innate immunity in the male genital tract: Chlamydia trachomatis induces keratinocyte-derived chemokine production in prostate, seminal vesicle and epididymis/vas deferens primary cultures // *J Med Microbiol*. 2011. Vol. 60(3). P.307–316. doi:10.1099/jmm.0.024877-0
45. Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Abdullaev N.A. et al. Role of sexually-transmitted infections in the structural and functional reorganization of the prostate // *Bull Exp Biol Med*. 2012. Vol. 153(2). P.283–288.
46. Choi Y.S., Kim K.S., Choi S.W. et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea // *Prostate Int*. 2013. Vol. 1(3). P.133–138. doi:10.12954/PI.13023
47. Wan C.D., Zhou J.B., Song Y.P. et al. Pathogens of prostatitis and their drug resistance: an epidemiological survey // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2013. Vol. 19(10). P. 12–17.
48. Vahlensieck W., Ludwig M., Wagenlehner F.M. et al. Prostatitis – diagnostics and therapy // *Aktuelle Urol*. 2013. Vol. 44(2). P.117–123. doi:10.1055/s-0033-1337934
49. Smelov V., Novikov A., Brown L.J. et al. False-positive prostate cancer markers in a man with symptomatic urethral Chlamydia trachomatis infection // *Int J STD AIDS*. 2013. Vol. 24(6). P.501–502. doi:10.1177/0956462412472805
50. Xiao J., Ren L., Lv H. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study // *Urol Int*. 2013. Vol. 91(4). P.410–416. doi:10.1159/000350934
51. Perletti G., Marras E., Wagenlehner F.M., Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 8. CD009071. doi:10.1002/14651858.CD009071.pub2.
52. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения // *Урология*. 2016. №3 (приложение). С.78–90 [Bozhedomov V.A. Hronicheskij prostatit: novaja paradigma lechenija // *Urologija*. 2016. №3 (prilozhenie). S.78–90 (in Russian)].

Терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: фокус на воспаление



8–10 ноября 2017 г. в Москве прошел XVII конгресс Российского общества урологов с международным участием. Мероприятие было посвящено заболеваниям мочеполовой системы, новым направлениям в их терапии и профилактике. В рамках мероприятия выступил с докладом профессор Грегори Роберт – уролог отделения урологии и трансплантации почек Университетской больницы г. Бордо, Франция.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее распространенное урологическое заболевание, предикторами которого являются возраст, уровень простатического специфического антигена (ПСА), максимальная скорость потока мочи (Qmax), объем простаты. Однако данных показателей недостаточно для точного прогнозирования риска развития заболевания.

Патогенез ДГПЖ включает несколько механизмов: андроген/эстрогенный сигнальный путь, гипоксию, стромально-эпителиальные взаимодействия, хроническое воспаление. При хроническом воспалении создается порочный круг (рис. 1): воспалительные клетки стимулируют рост собственных клеток простаты посредством секреции цитокинов; простатические клетки также секретируют цитокины, а значит, и рост простатических клеток, что приводит в конечном итоге к увеличению объема органа.

Влиянию воспалительного процесса на развитие ДГПЖ посвящен ряд современных исследований. Приведем результаты наиболее интересных из них.

Fujikawa et al. (2005) [1] провели исследование 962 кадаверных простат. Было выявлено, что лимфоциты впервые появляются в структуре предстательной железы уже в раннем возрасте (в 10 лет). А к 40 годам формируются гистологические изменения, характерные для ДГПЖ (рис. 2).

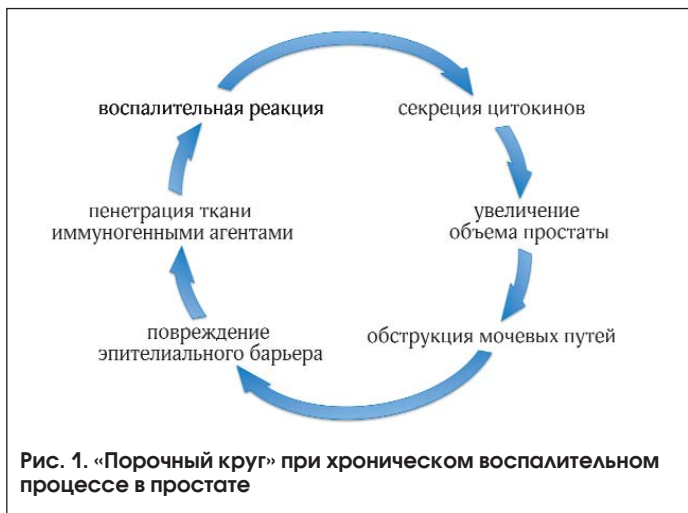
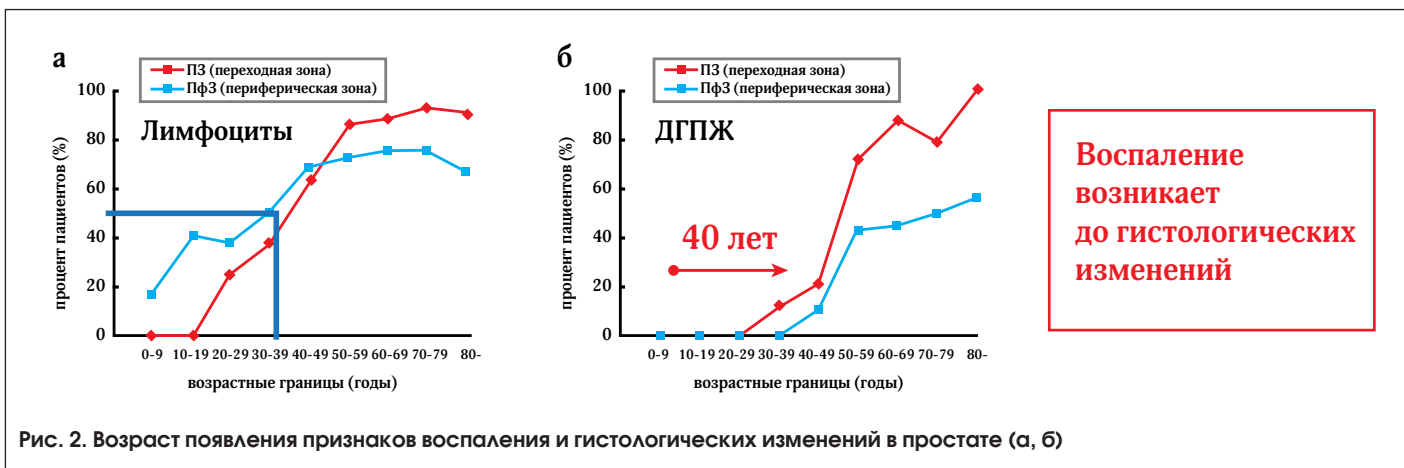
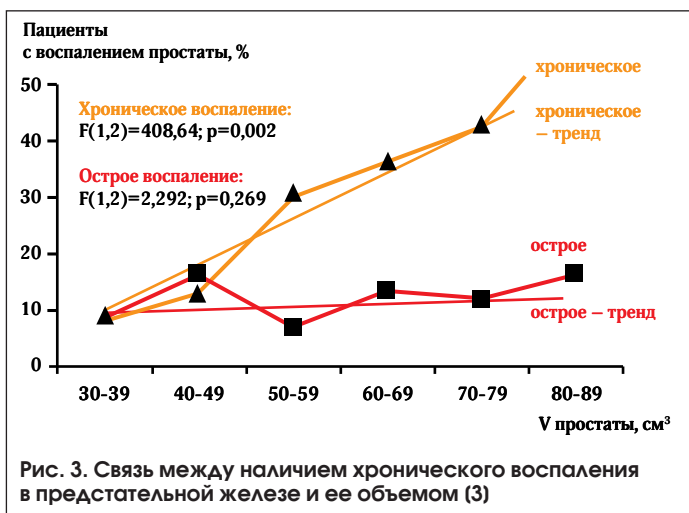


Рис. 1. «Порочный круг» при хроническом воспалительном процессе в простате

Zlotta et al. (2014) [2] изучали распространенность воспалительных и гиперпластических изменений в простатах европеоидов и монголоидов в возрасте 22–98 лет, полученных при аутопсии в России (n=220, европеоиды) и Японии (n=100, монголоиды). Размеры предстательной железы составляли от 10 до 150 см³. Была выявлена положительная корреляционная связь между наличием и степенью выраженности острого или хронического воспаления

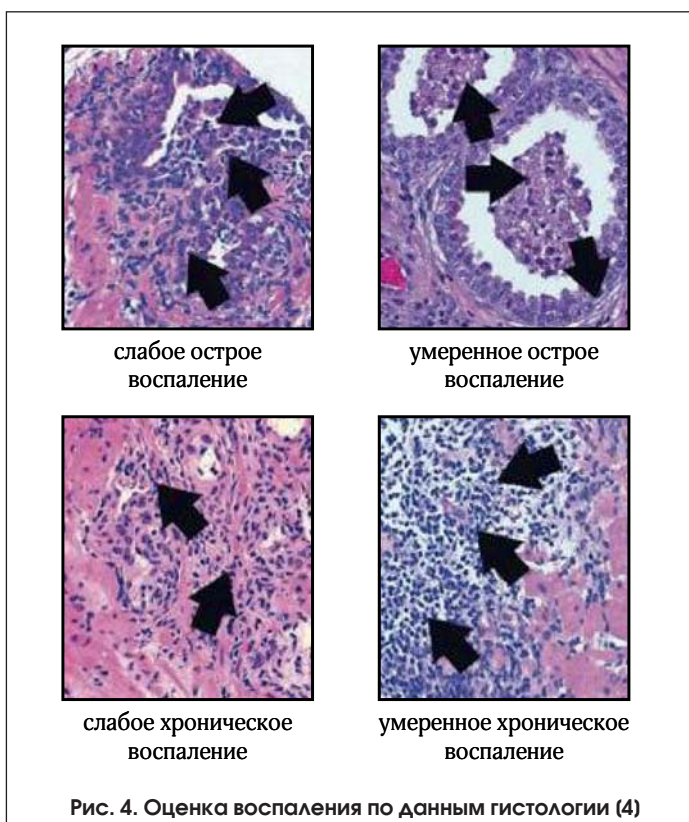




и формированием ДГПЖ. Так, хроническое воспаление было выявлено более чем у 70% мужчин обеих групп ($p > 0,05$), 40% мужчин имели высокую степень выраженности воспаления, что было ассоциировано с более частым развитием ДГПЖ ($p < 0,001$).

Di Silverio et al. (2003) [3] было проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 3942 пациента, прооперированных по поводу синдрома нижних мочевыводящих путей (СНМП)/ДГПЖ за 20-летний период. Отмечена связь между наличием хронического воспаления в предстательной железе и ее объемом (рис. 3). Причем признаки хронического воспаления были выявлены у 43% мужчин данной выборки.

Интерес представляют результаты биопсии предстательной железы, взятой у пациентов, принимавших антиандрогенные препараты. Так, в исследовании Reduce биопсия простаты была выполнена 8224 мужчинам с СНМП, найденные гистологические изменения классифицировали в зависимо-



сти от типа воспаления и степени его выраженности на 4 вида (рис. 4) [4]. Результаты показали, что хроническое воспаление простаты встречалось в 77,6% случаев, причем отмечена слабая, но статистически значимая связь между интенсивностью воспаления и тяжестью по Международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS).

Исследование MTOPS [5], основанное на биопсийном материале 1197 пациентов, показало наличие хронического воспаления в 45% случаев, которое было ассоциировано с увеличением объема простаты (41 против 36 см³), более высоким значением ПСА (3,3 против 2,5 нг/мл), прогрессированием клинической симптоматики (21 против 13%; $p = 0,083$), риском острой задержки мочи (5,6 против 0%; $p = 0,003$) и хирургическим вмешательством (7,3 против 3,9%; $p = ns$).

Материалы биопсии 273 пациентов (Robert et al., 2009) [6] оценивались гистологически с помощью методов окраски гематоксилин-эозином и иммуногистохимии (с применением CD3, CD4, CD8, CD20 и CD163-антител). Значительное воспаление предстательной железы отмечено в 73% случаев у пациентов, прооперированных по поводу ДГПЖ, и в 20% случаев – в контрольной группе. В результате исследования отмечена взаимосвязь между высокой степенью воспаления и объемом простаты (104 против 90 г; $p = 0,01$) и высокими показателями по шкале IPSS (21,2 против 12,8; $p = 0,016$).

Медикаментозное лечение ДГПЖ

Основой лечения ДГПЖ должен быть индивидуальный подход к каждому пациенту. Задачей врача является не только выяснение подробного анамнеза и назначение терапии, но и разъяснение пациенту важных аспектов его заболевания, возможных последствий невыполнения рекомендаций. На основании анамнеза и данных обследования формируется индивидуальная схема лечения (моно- или комбинированная). Целью медикаментозной терапии является улучшение качества жизни пациентов, которого можно достичь, остановив прогрессирование заболевания, воздействуя на хронический воспалительный процесс в простате. В арсенале врача имеются различные группы лекарственных средств (альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы и пр.), которые по-разному влияют на СНМП. Учитывая большой вклад воспаления в развитие ДГПЖ, рассмотрим, какие же из существующих препаратов воздействуют на данный процесс.

Особой группой препаратов, воздействующих на воспаление, являются ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Исследование Di Silverio et al. (2005) [7] включало 46 пациентов, которые были рандомизированы на две группы. Первая группа получала финастерид, вторая – финастерид+ингибиторы ЦОГ-2. Через 12 нед. была выявлена статистически значимая разница между группами по степени улучшения СНМП и Qmax, однако через 24 нед. терапии различие перестало быть статистически значимым.

Falaharkar et al. (2008) [8] провели исследование по оценке влияния целекоксиба (100 мг) на никтурию в сравнении с плацебо, в результате отмечена статистически значимая разница между группами на фоне 1-го месяца терапии.

В метаанализе [9], включившем данные трех рандомизированных контролируемых исследований (23–40 пациентов в каждой группе), сравнивалось действие ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) и других НПВС (тенноксикам). Терапия противовоспалительными препаратами

ми показала хорошие результаты по шкале IPSS и по Qmax, однако при длительном применении с высокой частотой развивались неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (желудочное кровотечение), что не позволяет назначать данные препараты для длительного лечения ДГПЖ.

Альтернативой являются лекарственные средства, получаемые из растительного сырья. Один из представителей этой группы – препарат Пермиксон («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), содержащий гексановый экстракт *Serenoa repens*.

Пермиксон обладает комплексным действием, оказывая антиандрогенный, противовоспалительный, противоотечный и антипролиферативный эффекты, избирательно проявляющиеся на уровне предстательной железы. При этом препарат не оказывает влияния на уровень половых гормонов и ПСА в крови, не вызывает ухудшения половых функций, либидо, потенции в отличие от других групп препаратов, после применения которых высок риск возникновения ретроградной эякуляции и расстройства половой функции. Местное противовоспалительное действие обусловлено влиянием липидостеролового экстракта *Serenoa repens* на основные медиаторы воспаления – он подавляет активность фосфолипазы А2, ЦОГ и липооксигеназы.

Противовоспалительный эффект Пермиксона изучается долгое время. Friedlander (2015) и Vela Navarrete (2003) показали, что при применении Пермиксона снижается число воспалительных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) в простате [10]. Рандомизированные исследования: Ragab (1987) и Pauber-Braquet (1997) выявили, что применение препарата снижает продукцию медиаторов воспаления, в частности продуктов каскада реакций арахидоновой кислоты, а также цитокинов (Sirab (2011); Latil (2009, 2010); Latil (2012); Bernichtein (2015)), привлекающих воспалительные клетки и вызывающих мультипликацию клеток простаты [11–12].

Было проведено международное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование PERMIN [13] в параллельных группах с участием 4-х стран (Франция, Италия, Испания, Португалия) и 42 клинических центров. 206 мужчин с СНМП, связанными с ДГПЖ, ежедневно получали Пермиксон 320 мг перорально или тамсулозин 0,4 мг в течение 3-х месяцев. В данном исследовании проводилось количественное определение мРНК для 29 наиболее значимых маркеров воспаления при ДГПЖ и измерение содержания белка в моче. мРНК выделялась из эпителиальных клеток предстательной железы, десквамированных в просвет желез и в семенную жидкость после пальцевого ректального исследования, в первой порции мочи в день 1-й и день 90-й.

На 90-й день было отмечено снижение средней экспрессии генов для 65,4% маркеров воспаления в группе Пермиксона по сравнению с 46,2% в группе тамсулозина. Для 15 наиболее часто экспрессируемых генов эта разница была больше (80 против 33% соответственно).

В целом благоприятный эффект при лечении Пермиксоном выявлен в отношении 73% генов против 27% в группе тамсулозина (рис. 5). По шкале IPSS статистически значимой разницы между группами не отмечено. Эти результаты впервые показали противовоспалительные свойства Пермиксона в клинической практике у пациентов с ДГПЖ и СНМП.

Важно отметить, что за 30 лет применения препарата Пермиксон во Франции не было зарегистрировано серьез-

ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

Пермиксон

Липидостероловый экстракт плодов пальмы ползучей

ОТЛИЧАЕТСЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
БЕЗОПАСНОСТЬЮ И СОСТАВОМ

1 капсула
2 раза в день
не менее
3 месяцев



Действует
при хроническом воспалении
предстательной железы



Реклама



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»; 119435, Москва, Саввинская наб., 15;
Тел. +7 495 789 9533 www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com
Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

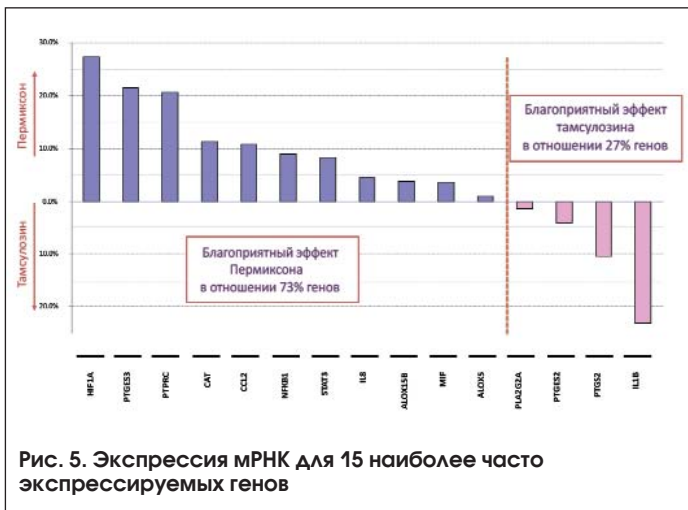


Рис. 5. Экспрессия мРНК для 15 наиболее часто экспрессируемых генов

ных побочных эффектов, требующих отмены препарата. Препарат хорошо переносится пациентами.

Таким образом, хроническое воспаление предстательной железы является ключевым компонентом патогенеза, симптомов и прогрессирования ДГПЖ. Стратегия лечения должна основываться на индивидуальном подходе. Для пациентов с наличием или риском развития воспаления необходим подбор безопасных противовоспалительных препаратов. Пермиксон – единственный препарат для СНМП/ДГПЖ, который показал значительную противовоспалительную активность (*in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях) и может назначаться в качестве первой линии терапии данной нозологии.

Литература

1. Fujikawa S. et al. Natural history of human prostate gland: Morphometric and histopathological analysis of Japanese men // Prostate. 2005. Suppl. 1. Vol. 65(4). P. 355–364.
2. Zlotta A.R. et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men // Eur Urol. 2014. Vol. 66. P. 619–622.
3. Di Silverio F. et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis // Eur Urol. 2003. Vol. 43(2). P. 164–175.
4. Nickel J.C. et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial // Eur Urol. 2008. Vol. 54(6). P. 1379–1384.
5. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Noble W.D. CPI and progression risk. MTOPS study // J Urol. 2005. AUA Abstract.
6. Robert G., Descazeaud A., Nicolaiew N. et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: A 282 patients' immunohistochemical analysis // The Prostate. 2009. Vol. 69. P. 1774–1780.
7. Di Silverio. et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // Eur Urol. 2005. Vol. 47(1). P. 72–79.
8. Falahkhar S. et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Urol. 2008. Vol. 72(4). P. 813–816. doi: 10.1016/j.urol.2008.04.069. Epub 2008 Aug 9.
9. Kahokehr S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // BJU. 2013. Vol. 111(2). P. 304–311. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
10. Vela Navarrete. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay // Eur Urol. 2003. Vol. 44(5). P. 549–555.
11. Latil A. et al. Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro // BJU Int. 2012. Vol. 110(6). P. 301–307. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11144.x. Epub 2012 Apr 23
12. Pauber-Braquet M. et al. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1997. Vol. 57(3). P. 299–304.
13. Latil A., Petrisans M.-T., Rouquet J. et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia // The Prostate. 2015. Vol. 75. P. 1857–1867.

Межрегиональная общественная организация «Мужское и репродуктивное здоровье»

ПРОВОДИТ

XIV конгресс «Мужское здоровье»

при поддержке:

Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Медицинского научно-образовательного центра МГУ

Российского общества урологов

27-29 апреля
2018 года
СОЧИ



Программа Конгресса будет построена по междисциплинарному принципу с участием урологов, гинекологов, врачей общей практики, онкологов, эндокринологов, кардиологов и других специалистов.

Срок подачи тезисов: до 1 марта 2018 г. по e-mail: mzsoschi2018@gmail.com

Координаты оргкомитета: Фролова Мария Валерьевна Тел: +7 (925) 941 09 65

Информативность диагностических тестов в скрининге мочевого туберкулеза

С.Ю. Шевченко^{1,2}, профессор Е.В. Кульчавеня^{1,2}, к.м.н. Ж.А. Лаушкина¹

¹ ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Несмотря на некоторое снижение доли мочевого туберкулеза (МПТ) в структуре заболеваемости внелегочными формами, его медицинское, эпидемическое и социальное значение велико. МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, что существенно затрудняет его распознавание.

Цель исследования: определить информативность аллелгена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (АТР) как скринингового метода в дифференциальной диагностике МПТ.

Материал и методы: проведено простое открытое когортное исследование с участием 126 пациентов, находившихся в отделении внелегочных форм туберкулеза Новосибирского НИИ туберкулеза в 2014–2015 гг., которые были распределены в 3 группы: 1-я группа – больные активным МПТ (n=31; 24,6%); 2-я группа – больные неактивным МПТ (n=16; 12,7%); 3-я группа – больные хроническими инфекциями урогенитального тракта, у которых МПТ был исключен (n=79; 62,7%). В группу сравнения включили 105 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет, госпитализированных с подозрением на туберкулез органов дыхания (ТОД). Помимо стандартного клинико-лабораторного, рентгенологического и бактериологического обследования всем пациентам была проведена кожная проба с АТР.

Результаты: чувствительность АТР у взрослых больных туберкулезом легких составила 74,5%, специфичность АТР при ТОД – 86%; чувствительность АТР у больных активным МПТ – 78,6%, чувствительность подкожной провокационной туберкулиновой пробы – 82,8%. Таким образом, ложноположительный результат АТР у больных без туберкулеза составил 76,9% и ни в одном случае не было ложноположительного результата пробы Коха, что свидетельствует о крайне низкой специфичности АТР (23,1%) в отношении мочевого туберкулеза у взрослых.

Выводы: аллелген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении может быть использован в скрининге МПТ, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, аллелген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, проба Коха, мочевого туберкулеза.

Для цитирования: Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В., Лаушкина Ж.А. Информативность диагностических тестов в скрининге мочевого туберкулеза // РМЖ. 2017. № 27. С. 2007–2010.

ABSTRACT

The informative value of diagnostic tests in urogenital tuberculosis screening

Shevchenko S.Yu.^{1,2}, Kulchavenya E.V.^{1,2}, Laushkina Zh.A.¹

¹ Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

² Novosibirsk State Medical University

Despite a slight decrease in the share of urinogenital tuberculosis (UT) in the structure of the incidence rate of extrapulmonary forms of tuberculosis, its medical, epidemic and social significance is great. Urinogenital tuberculosis (UT) is characterized by polymorphism of clinical manifestations and the absence of pathognomonic symptoms, which significantly complicates its recognition.

The aim of the study was to determine the informative value of the recombinant tuberculosis antigen in standart dilution (RTA) as a screening method in the differential diagnosis of UT.

Patients and methods. A simple open cohort study was conducted. It included 126 patients who received treatment the extrapulmonary tuberculosis department of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis in 2014–2015. Patients were divided into three groups: group 1 – patients with active UT, n = 31 (24.6%); group 2 – patients with inactive UT, n = 16 (12.7%); group 3 – patients with chronic infections of the urogenital tract with excluded UT, n = 79 (62.7%). The comparison group included 105 patients aged from 18 to 78 years hospitalized with suspected respiratory tuberculosis (RT). In addition to the standard clinical-laboratory, X-ray and bacteriological examination, they all had a skin test with RTA.

Results. The RTA sensitivity in adult patients with pulmonary tuberculosis was 74.5%, the RTA specificity in RT was 86%. RTA sensitivity in patients with active UT was 78.6%, and sensitivity of subcutaneous challenge tuberculin test was 82.8%. Thus, the false positive result of RTA in patients without tuberculosis was 76.9%, and there were no any false positive results of Koch's test, which indicates an extremely low specificity of RTA (23.1%) for urogenital tuberculosis in adults.

Conclusions. RTA can be used in UT screening, though its positive result cannot be used as a basis for establishing a diagnosis, but only as a reason for an additional phthiourological examination.

Key words: tuberculosis, diagnostics, recombinant tuberculosis antigen in standart dilution, Koch's test, urinogenital tuberculosis.

For citation: Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Laushkina Zh.A. The informative value of diagnostic tests in urogenital tuberculosis screening // RMJ. 2017. № 27. P. 2007–2010.

Введение

Несмотря на некоторое снижение доли мочевого туберкулеза (МПТ) в структуре заболеваемости внелегочными формами, его медицинское, эпидемическое и социальное значение велико [1–5]. МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, что существенно затрудняет его распознавание [1, 6–7]. Неоптимальная терапия урогенитальных инфекций, под маской которых нередко протекает МПТ, препятствует бактериологической и патоморфологической верификации туберкулеза мочеполовой системы [6–10]. Надежного скринингового метода для больных МПТ, как и любой другой формой внелегочного туберкулеза, сегодня не существует.

Недавно вошли в практику одобренные Всемирной организацией здравоохранения IGRA-тесты (QuantiFERON-TBGold, TB.SPOT.test) – современные методы выявления латентной туберкулезной инфекции *in vitro*, положительные результаты которых ассоциированы с процессом активного размножения *M. tuberculosis* [11–16]. Однако дороговизна этих методик и инвазивность не позволяют рассматривать их как скрининг.

В России был разработан аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (АТР, препарат Диаскинтест), предназначенный для внутрикожного введения. Преимуществом этого метода диагностики является то, что тесты *in vitro* определяют образование интерферона (ИНФ)- γ только циркулирующими Т-лимфоцитами, а в кожных реакциях участвуют также CD4 и CD8 лимфоциты наряду с цитокинами ИНФ- γ , фактор некроза опухоли альфа и др. [17–21]. Хотя, по данным Н.Н. Моисеевой [19], применение АТР повысило эффективность диагностики по сравнению с пробой Манту всего на 0,12%.

Пробу с АТР следует считать одним из дополнительных критериев активности туберкулезного процесса и отбора больных ВИЧ-инфекцией в категорию высокого риска развития туберкулеза [22]. АТР был положителен у 64% больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Анергия (отрицательные результаты и низкая чувствительность) обнаружена у пациентов со значительным иммунодефицитом (CD4<350 кл/мкл) [23]. АТР показал большую чувствительность по сравнению с туберкулином при плановом обследовании на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией: положительная и гиперергическая реакции регистрировались в 4,8 раза чаще, чем аналогичные реакции на туберкулин [24].

Пациенты в возрасте 0–17 лет с активными формами туберкулеза имели положительные реакции на АТР в 95,3% (дети) и 96,3% (подростки) случаев. Гиперергические реакции зарегистрированы у 62,7% детей и 50% подростков [25]. При туберкулезном экссудативном плеврите чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 79,3%, с АТР – 60,3%. При нетуберкулезных заболеваниях плевры специфичность пробы Манту составила 49,7%, пробы с АТР – 78,4%. У здоровых лиц специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л была 14,3%, а АТР – 80,9% [26].

Существует большое количество научных публикаций, подтверждающих высокую чувствительность АТР у детей больных туберкулезом органов дыхания (ТОД): от 90,5% до 96,7% [27–29]. Чувствительность метода у взрослых больных туберкулезом органов дыхания несколько ниже (78,4–81,5%) [21, 30–31], но тоже достаточно высока.

Таблица 1. Структурная характеристика больных активным МПТ в 1-й исследуемой группе

N=72	n	%
Распределение по полу		
• Женщины	33	45,8
• Мужчины	39	54,2
Верификация диагноза		
• По совокупности данных	48	66,7
• Бактериологически	20	27,8
• Патоморфологически	4	5,5
Активный МПТ		
• Впервые выявленный	59	81,9
• Обострение	9	12,5
• Рецидив	4	5,6
Формы МПТ		
• Туберкулез мочевой системы	35	48,6
• Туберкулез половых органов (суммарно)	21	29,2
• Генерализованный МПТ	16	22,2

По применению АТР у больных внелегочным туберкулезом имеются лишь единичные работы. Запрос в PubMed, e.library по ключевым словам «диаскинтест», «урогенитальный/мочеполовой туберкулез» не выдал ни одного результата. Нам удалось только найти в статье Н.М. Корецкой [18] ссылку на тезисы по оценке диагностической значимости АТР во фтизиатрии, где упоминались больные внелегочным туберкулезом. Вместе с тем фтизиоурология нуждается в недорогом и эффективном скрининговом методе.

Важным методом в диагностике МПТ является провокационная проба Коха с подкожным введением 20, 50, 100 туберкулезных единиц (ТЕ). В течение 48 часов после введения туберкулина осуществляют термометрию через каждые 2 часа, дважды повторяют общий анализ крови и пробу по Нечипоренко, выполняют бактериологическое исследование. Результат оценивают по общей, уколочной и очаговой реакциям. Эта проба входит в стандартный алгоритм обследования больных с подозрением на МПТ, а также нуждающихся в определении степени его активности для перевода в другую группу диспансерного учета, или для снятия с учета, но проба Коха выполняется стационарно и не предназначена для скрининга [6, 8].

Цель исследования: определить информативность АТР как скринингового метода в дифференциальной диагностике МПТ.

Материал и методы

Проведено простое открытое когортное исследование с участием 197 пациентов, находившихся в отделении внелегочных форм туберкулеза Новосибирского НИИ туберкулеза в 2014–2016 гг. Распределение по полу: 51,8% (n=102) женщин, 48,2% (n=95) мужчин. Средний возраст пациентов составил 46,7±1,26 года.

Больные были госпитализированы по направлению противотуберкулезных диспансеров; АТР проводили на догоспитальном этапе. В отделении пациентам выполняли комплексное фтизиоурологическое обследование, включавшее общеклинические тесты: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование мочи (общий анализ, ис-



следование по Нечипоренко, 3-стаканная проба), посевы на неспецифическую флору мочи и дериватов половых желез с определением чувствительности выявленных возбудителей к антимикробным препаратам, исследование на *M. tuberculosis* (люминесцентная микроскопия, посевы на плотные питательные среды, бактериологические исследования с применением автоматизированных систем Bactec и GeneXpert). Мужчинам дополнительно выполняли исследование секрета предстательной железы, эякулята, женщинам – исследование мазков из цервикального канала, посев менструальной крови. Лучевые методы диагностики включали ультразвуковое исследование, рентгенологические методы (уретрография, микционная цистография, экскреторная урография и/или мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием). По показаниям выполняли биопсию мочевого пузыря, предстательной железы с патоморфологическим и бактериологическим исследованием биоптатов.

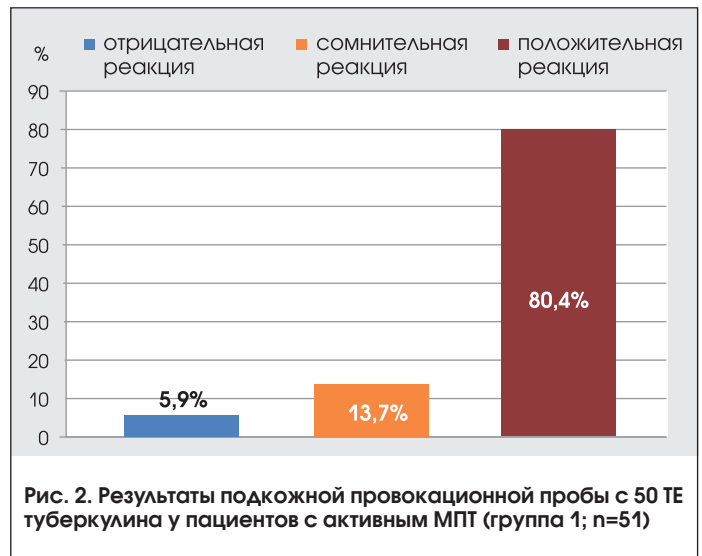
По результатам проведенного обследования больные были распределены в 2 группы: 1-я группа – 72 (36,6%) пациента с активным МПТ; 2-я группа – 125 (63,4%) пациента с хроническими заболеваниями мочеполовой системы, которые были госпитализированы в отделение с подозрением на МПТ, но после комплексного фтизиоурологического обследования диагноз был исключен.

В группу сравнения включили 105 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет, госпитализированных в Новосибирский НИИ туберкулеза с подозрением на туберкулез органов дыхания (ТОД). Помимо стандартного клиничко-лабораторного, рентгенологического и бактериологического обследования им всем была выполнена кожная проба с АТР.

Результаты исследования

У больных ТОД тест с АТР был положителен в 48 (45,7%) случаях, отрицателен в 50 (47,6%) и сомнителен в 7 (6,7%) случаях. Среди пациентов с установленным диагнозом «туберкулез легких» (41 человек) АТР был положителен в подавляющем большинстве случаев – в 74,5%.

Отрицательный результат зафиксирован у 8 (14,5%) больных ТОД, и сомнительный – у 6 (10,9%). Ограниченный туберкулезный процесс без бактериовыделения зафиксирован в 7 (87,5%) из 8 случаев отрицательного результата АТР. Таким образом, чувствительность метода у взрослых больных ТОД составила 74,5%, специфичность – 86%.



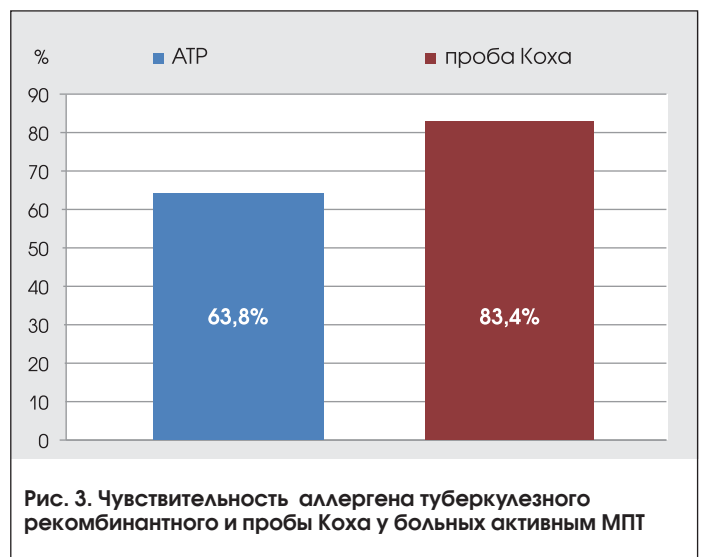
Диагноз «активный МПТ» верифицирован бактериологически у 20 больных (27,8%); на основании данных патоморфологической картины – у 4-х (5,5%); по совокупности данных анамнеза, клиничко-рентгенологических и лабораторных исследований – у 48 (66,7%). Как и в общей когорте, распределение по полу в 1-й группе было с некоторым преобладанием женщин – 54,2% и 45,8% соответственно.

Из 72 больных активным МПТ у 59 (81,9%) заболевание впервые выявлено, у 9 (12,5%) – диагностировано обострение, у 4-х (5,6%) – рецидив МПТ.

Согласно классификации МПТ у 35 (48,6%) больных 1-й группы выявлен туберкулез мочевой системы, у 21 (29,2%) – туберкулез половых органов. При этом генитальный туберкулез у мужчин регистрировался чаще – в 61,9% случаев, у женщин – в 38,1%. Генерализованный МПТ установлен у 16 (22,2%) больных (табл. 1).

Тест с АТР в первой группе был выполнен 58 (80,5%) пациентам, у 37 (63,8%) результат был положительный, у 21 (36,2%) – отрицательный (рис. 1).

Подкожная провокационная проба Коха была проведена 51 (70,8%) пациенту с активным МПТ. Положительная реакция на подкожное введение 50 ТЕ туберкулина зарегистрирована у 41 (80,4%) пациента, сомнительный результат отмечен у 7 (13,7%) больных. Только



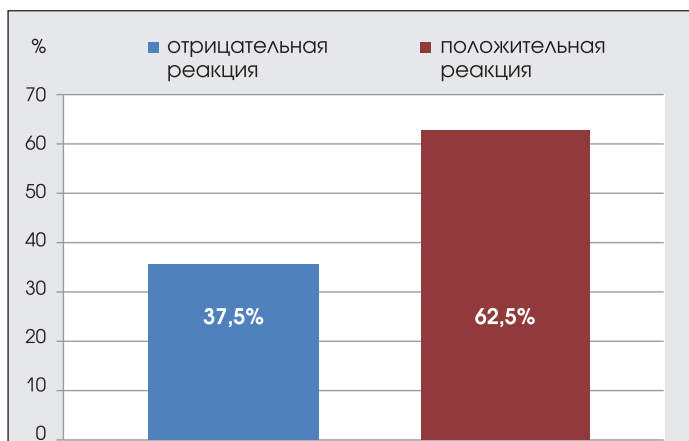


Рис. 4. Результат внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы (группа 2; n=72)

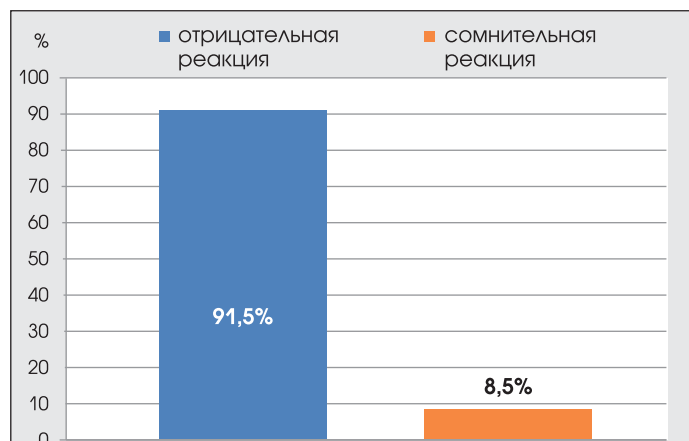


Рис. 5. Результаты подкожной провокационной пробы с 50 ТЕ туберкулина у пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы (группа 2; n=106)

у 3-х пациентов с активным МПТ проба Коха была отрицательная (5,9%). Графически результаты представлены на рисунке 2.

Таким образом, чувствительность АТР у больных активным МПТ составила 63,8%. Результат чувствительности подкожной провокационной туберкулиновой пробы оказался выше – 80,4% (рис. 3).

По техническим причинам не удалось всем больным активным МПТ выполнить одновременно АТР и пробу Коха; такое совокупное обследование проведено 38 пациентам. Положительный результат АТР зарегистрирован у 25 человек, проба Коха – у 31. Таким образом, чувствительность провокационных тестов коррелировала с результатами группы активного МПТ в целом и составила 65,8% у АТР и 81,6% у пробы Коха.

Во 2-ю группу (больные хроническими заболеваниями мочеполовой системы, у которых диагноз туберкулеза не подтвердился) вошли 125 (63,4%) пациентов: 69 (55,2%) женщин и 56 (44,8%) мужчин.

Неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы диагностированы у 105 (84%) пациентов, из которых каждому третьему был установлен диагноз «пиелонефрит» (n=38; 36,2%).

Из 125 пациентов с исключенным МПТ АТР был выполнен 72 (57,%). Из них у 45 (62,5%) человек результат оказался ложноположительным, что свидетельствует о недопустимо низкой специфичности АТР в отношении мочеполового туберкулеза у взрослых (рис. 4).

Подкожная провокационная туберкулиновая проба проведена у 106 человек 2-й группы. У 97 (91,5%) пациентов результат расценен как отрицательный, у 9 (8,5%) – сомнительный (рис. 5). Соответственно специфичность пробы Коха составила 91,5%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности данного метода.

Так же как и в 1-й группе, дополнительно проанализированы результаты провокационных тестов у пациентов, которым одновременно выполняли обе пробы (Диаскинтест (АТР) в условиях противотуберкулезного диспансера, проба Коха – при госпитализации в НИИ туберкулеза). Совокупное обследование проведено 63 больным, у 24 из них результат АТР был отрицательный, у 39 – ложноположительный.

Проба Коха вновь продемонстрировала большую чувствительность: отрицательный результат был зарегистри-

рован у 58 больных и лишь у 5 – ложноположительный. Соответственно специфичность внутрикожной пробы АТР составила 38,1%; специфичность пробы Коха оказалась в 2,5 раза выше – 92,1 %.

Заключение

Чувствительность АТР у взрослых больных туберкулезом легких составила 74,5%, что коррелирует с литературными данными и говорит об эффективности метода. Высока и специфичность АТР при ТОД – 86%.

Сопоставление чувствительности АТР и подкожной провокационной туберкулиновой пробы Коха у взрослых больных активным мочеполовым туберкулезом показало большую информативность традиционного метода диагностики: чувствительность пробы Коха составила 80,4%, АТР – 63,8%.

Специфичность пробы Коха достигала 91,5%, что позволяет по-прежнему считать подкожную провокационную туберкулиновую пробу важной в дифференциальной диагностике мочеполового туберкулеза и неспецифических урогенитальных инфекций.

Высокий процент ложноположительных результатов АТР у больных хроническими заболеваниями мочеполовой системы обусловил низкую специфичность теста – 37,5%. Достоверных отличий в информативности диагностических тестов при одновременном их выполнении у одного пациента или в целом в когорте не выявлено.

Выводы

АТР может быть использован в скрининге МПТ, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности проведения пробы Коха, которая показала высокую диагностическую эффективность. Причины низкой специфичности АТР при МПТ требуют дополнительного изучения.

Литература

- Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Мордык А.В. Альманах внелегочного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт. 2015. 247 с. [Kul'chavenja E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. Al'manah vnelegochnogo tuberkuleza. Novosibirsk: Sibprint. 2015. 247 s. (in Russian)].
- Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири // Туберкулез и болезни легких. 2003. Т. 80. №4. С.13–15 [Kul'chavenja E.V., Homjakov V.T. Tuberkulez vnelegochnoj lokalizacii v Zapadnoj Sibiri // Tuberkulez i bolezni legkih. 2003. T. 80. №4. S.13–15 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Внутриканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Собственный опыт работы Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России

Академик РАН А.Д. Каприн¹, к.м.н. В.А. Бирюков², профессор А.В. Черниченко³, к.м.н. А.В. Корякин⁴, к.м.н. В.А. Поляков³, профессор О.Б. Карякин², профессор В.Н. Галкин², профессор О.И. Аполихин⁴, д.м.н. С.А. Иванов², к.м.н. А.В. Сивков⁴, к.м.н. В.Н. Ощепков⁵, профессор Б.Я. Алексеев¹, к.м.н. А.А. Обухов², О.Г. Лепилина²

¹ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, г. Обнинск

³МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России

⁴НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва

⁵ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», Тюмень

РЕЗЮМЕ

В настоящее время основными методами лечения локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) являются хирургический и лучевой. Брахитерапия представляет собой внутриканевую лучевую терапию, позволяющую при помощи малоинвазивного вмешательства подводить к пораженному органу высокоэффективную дозу облучения. При этом в зависимости от используемого источника различают низко- и высоко-мощностную брахитерапию. В данной статье отражены основные этапы исторического развития и становления брахитерапии РПЖ как за рубежом, так и в нашей стране. Приводится описание основных методик брахитерапии, применяемых в современной медицинской практике. Даны ссылки на методические рекомендации ведущих мировых сообществ по проведению контактной лучевой терапии при помощи источников излучения низкой мощности дозы. Описываются основные показания и противопоказания к брахитерапии при РПЖ. Представлены сводные данные по эффективности методики в зависимости от различных групп прогноза течения РПЖ. Впервые опубликованы объединенные результаты низко-мощностной брахитерапии филиалов ФГБУ НМИРЦ Минздрава России. Приведены данные клинических испытаний российских источников I-125 иницированных ФГБУ НМИРЦ в рамках программы импортозамещения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, внутриканевая лучевая терапия, брахитерапия, показания, противопоказания, группы прогноза, объединенные результаты, российские микроисточники I-125.

Для цитирования: Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В. и др. Внутриканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Собственный опыт работы Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России // РМЖ. 2017. № 27. С. 2011–2014.

ABSTRACT

Interstitial radiotherapy therapy (brachytherapy) of prostate cancer. Own experience of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia

A.D. Kaprin¹, V.A. Biryukov², A.V. Chernichenko³, A.V. Koryakin⁴, V.A. Polyakov³, O.B. Karyakin², V.N. Galkin², O.I. Apolikhin⁴, S.A. Ivanov², A.V. Sivkov⁴, V.N. Oschepkov⁵, B.Ya. Alekseev¹, A.A. Obukhov², O.G. Lepilina²

¹ National Medical Research Radiological Center, Moscow

² Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb, branch of National Medical Research Radiological Center, Obninsk

³ Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen, branch of National Medical Research Radiological Center

⁴ Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow

⁵ Multifield Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen

Currently, the main methods of treatment of localized prostate cancer (PC) are surgery and radiation therapy. Brachytherapy is an interstitial radiation therapy, which allows to bring a highly effective dose of radiation to the affected organ using a minimally invasive intervention. There are low and high dose rate brachytherapy, depending on the source of radiation. This article reflects the main stages of the historical development of PC brachytherapy both abroad and in our country. The description of the main methods of brachytherapy used in modern medical practice is given. Reference is made to the methodological recommendations of the world's leading communities on the contact radiation therapy with the use of low dose rate radiation sources. The main indications and contraindications to PC brachytherapy are described. Summary data on the effectiveness of the method are presented depending on different groups of the PC course prognosis. For the first time, the combined results of low dose rate brachytherapy received from the branches of the National Medical Research Radiological Center were published. The article provides the data of clinical trials of Russian I-125 sources initiated by National Medical Research Radiological Center within the program of import substitution.

Key words: prostate cancer, interstitial radiation therapy, brachytherapy, indications, contraindications, prognosis groups, combined results, Russian microsources I-125.

For citation: Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V. et al. Interstitial radiotherapy therapy (brachytherapy) of prostate cancer. Own experience of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia // RMJ. 2017. № 27. P. 2011–2014.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) сохраняет лидирующие позиции среди онкологических заболеваний мужского населения как в России, так и в мире. Согласно данным Национального Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии НИИРЦ Минздрава России РПЖ занимает 2-е место после рака трахеи, бронхов и легкого в мужской популяции. Следует отметить, что удельный вес больных с I-II стадией РПЖ, т. е. локализованными формами рака, составляет 52,5% [1].

На сегодняшний день в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов основными методами лечения при локализованном РПЖ являются: хирургия (радикальная простатэктомия) и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия и брахитерапия). Брахитерапия (контактная или внутритканевая лучевая терапия) представляет собой разновидность лучевой терапии, при которой радиоактивный источник излучения имплантируется и оказывает воздействие непосредственно внутри пораженного органа.

Брахитерапия в своем развитии прошла сложный путь взлетов и забвения, насчитывающий более 100 лет. В 1901 г. французский врач дерматолог Danlos воплотил в жизнь предложение известного физика Пьера Кюри, проведя лечение злокачественных новообразований кожи при непосредственном контакте с ними радиоактивным радием. В последующем в 1914 г. Pasteau и Degrais использовали иглы с радием для лечения РПЖ через открытый промежностный доступ. Barringer в 1917 г. выполнил брахитерапию путем широко распространенного в наши дни черескожного трансперинеального доступа.

В 2000 г. впервые в России в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина была проведена низкоэнергетическая брахитерапия РПЖ. Позднее, в 2004 г., в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба впервые в России проведена брахитерапия с использованием стереотаксической 3D-проставки под контролем компьютерного томографа [2]. В настоящее время внутритканевая лучевая терапия при РПЖ активно применяется и развивается во всех филиалах НИИРЦ Минздрава России. В 2016 г. на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба создан Центр брахитерапии, представляющий собой объединение лечебных, научно-методических и образовательных возможностей МРНЦ им. А.Ф. Цыба, использующее диагностические, лечебные и амбулаторно-поликлинические мощности центра, оказывающее высокотехнологичную медицинскую помощь в виде проведения контактной лучевой терапии (брахитерапии) опухолей различных локализаций.

Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы

Основными видами брахитерапии при РПЖ являются: низкоэнергетическая (выполняется имплантация микроисточников низкой мощности дозы, содержащих изотопы I-125, Pd-103, Cs-131, на постоянной основе) и высокоэнергетическая (облучение опухоли происходит за счет временного контакта с тканью предстательной железы источников высокой мощности дозы, содержащих изотопы Ir-192, Co-60, Cs-137).

Современная низкоэнергетическая брахитерапия при РПЖ с первого применения в 1980-х годах претерпела ряд серьезных изменений в плане улучшения визуализации органа-мишени, развития компьютерных систем планирования и постимплантационного контроля. Все это существенно улучшило качество выполнения и отдаленные результаты брахитерапии.

При сопоставимых результатах лечения, по сравнению с оперативным вмешательством и дистанционной лучевой терапией, низкоэнергетическая внутритканевая контактная лучевая терапия имеет свои преимущества: значительное сокращение пребывания пациента в стационаре, снижение числа осложнений со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта – и соответственно обеспечивает более высокий уровень качества жизни данной категории больных.

Методика лечения

С 1983 г. основным способом проведения низкодозной брахитерапии в мире является череспромежностная имплантация радиоактивных источников под контролем ультразвука. В России официально зарегистрированы и применяются две методики брахитерапии: под контролем ультразвука и контролем компьютерной томографии [3, 4].

Показания к применению

При локализованном РПЖ выделяют три прогностические группы, с учетом их характеристик проводится отбор пациентов для различных методов лечения, в т. ч. брахитерапии. Существуют ведущие мировые рекомендации по критериям включения/исключения больных на основании совокупности факторов риска. Основные из них: уровень ПСА, индекс Глисона, стадия Т (местная распространенность процесса). Европейская ассоциация урологов (EAU) считает возможным выполнение брахитерапии у пациентов с благоприятным прогнозом: клиническая стадия T1–T2aN0M0, общее значение баллов по шкале Глисона ≤ 6 (3+3) либо 7 (3+4) менее 33% биоптатов, ПСА ≤ 10 нг/мл [5]. В рекомендациях Американской ассоциации брахитерапии (ABS) показания для проведения интерстициальной лучевой терапии значительно расширены и позволяют включать пациентов с T2c, T3 стадией, суммой баллов по шкале Глисона до 10 и уров-

Таблица 1. Рекомендуемые критерии отбора больных для различных методов лечения

Рекомендации Европейской ассоциации урологов и радионкологов (ESTRO/EAU/EORTC)	Рекомендации Американской ассоциации брахитерапевтов (ABS)
• ПСА ≤ 10 нг/мл	• ПСА ≤ 50 нг/мл
• Сумма баллов по Глисона 6 (3+3) либо 7 (3+4) менее 33% биоптатов	• Сумма баллов по Глисона ≤ 10
• Клинически T1c–T2aN0M0	• Клинически T1–T2c, выборочно T3N0M0
• Объем предстательной железы ≤ 50 см ³	• Объем предстательной железы < 60 см ³
• $\leq 50\%$ положительных биоптатов	• При промежуточном и неблагоприятном прогнозе применяется комбинированное лечение брахитерапия + ДЛТ/гормонотерапия
• IPSS ≤ 12	

Таблица 2. Данные пациентов, прошедших брахитерапию в филиалах НМИРЦ

Количество пациентов	1187
Возраст (средний)	60,5 года
ПСА (средний)	8,3 нг/мл
Индекс Глисона	6, 7, 8
Объем предстательной железы (средний)	35,8 см ³
Урофлоуметрия (средний Q max)	17,8 мл/с

нем ПСА до 50 нг/мл [6]. Следует сразу оговориться, что для больных с неблагоприятным и промежуточным прогнозом ABS рекомендует проведение комбинированных методов лечения – сочетание брахитерапии с дистанционной лучевой терапией или гормонотерапией либо мультимодальное лечение, включающее все эти три метода (табл. 1).

Основными противопоказаниями к проведению имплантации микроисточников являются: наличие метастазов, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, относительными противопоказаниями – наличие простатита, большой размер предстательной железы, заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т. д.), пожилой возраст пациента, выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале IPSS, наличие остаточной мочи).

При использовании различных современных методик имплантации трансуретральная резекция в анамнезе и объем предстательной железы не являются ограничением в проведении брахитерапии [7, 8]. Hughes S. et al. [9] в своем исследовании показали, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения имплантации, в то же время работа Grann et al. [10] не выявила увеличения гастроинтестинальной токсичности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Возраст пациента также не является лимитирующим фактором при проведении брахитерапии, т. к. переносимость процедуры практически сравнима для разных возрастных групп, в то время как хорошие результаты безрецидивной выживаемости среди более молодых пациентов расширяют возможности применения методики [11].

Брахитерапия рака предстательной железы в группе благоприятного прогноза

В соответствии с рекомендациями ведущих мировых организаций (ESTRO/EAU/EORTC, ABS) применение брахитерапии в монорежиме показано больным РПЖ с благоприятным прогнозом: ПСА <10 нг/мл; индекс Глисона 6 либо 7(3+4) менее 33% биоптатов, стадия T1c–T2a. Стандартным изотопом при выборе источника излучения у этой группы пациентов является ¹²⁵I. Преимущества применения микроисточников ¹⁰³Pd документально не подтверждены. Минимально допустимая терапевтическая доза на предстательную железу составляет 145 Гр.

При анализе данных зарубежных специалистов, проводивших брахитерапию в монорежиме в группе пациентов с низкой степенью риска, 10-летняя выживаемость без роста уровня ПСА составила 87–98% [12–15].

Брахитерапия РПЖ в группе промежуточного прогноза

В группе пациентов с промежуточным риском (ПСА >10 нг/мл, или индекс Глисона >7, или T2b), используя низкоэнергетическую брахитерапию в монорежиме, Blasko et al. отметили 9-летнюю среднюю безрецидивную выживаемость 82% [16]. При этом добавление дистанционной

лучевой терапии (ДЛТ) не повысило показателя выживаемости (84% против 85% соответственно) [17]. В работе Potters et al. 12-летняя беспрогрессирующая выживаемость составила 80% как в группе с монотерапией, так и в группе комбинированного лечения [13]. Stone et al. также показали эффективность брахитерапии в монорежиме: 12-летнюю безрецидивную выживаемость 79,2% [14]. В итоге, сопоставив эти работы, можно сделать вывод об отсутствии явных преимуществ комбинации брахитерапии с ДЛТ перед брахитерапией в монорежиме у пациентов с промежуточным прогнозом.

Собственный опыт применения низкоэнергетической брахитерапии

С 2000 по 2016 г. силами трех филиалов НМИРЦ было выполнено 1187 имплантаций микроисточниками I-125 как под ультразвуковым контролем так и под контролем спиральной компьютерной томографии.

Возраст пациентов, которым была проведена брахитерапия, составил от 47 до 77 лет, в среднем – 60,5 года. Сумма баллов по Глисона варьировала от 6 до 8. Среднее значение уровня простатспецифического антигена (ПСА) до лечения составило 8,3 нг/мл. Объем предстательной железы перед имплантацией зарегистрирован в пределах 13,0–91,4 см³, в среднем – 35,8 см³. Максимальная скорость потока мочи (Q max) в среднем отмечена в пределах 17,8 мл/с. Данные представлены в таблице 2.

Пациенты с благоприятным прогнозом по D'Amico составили 67,9% (806 больных). Пациенты промежуточной группы риска составили 23,2% (275 больных). Доля больных с неблагоприятным прогнозом заболевания составила 8,9% (106 больных). При проведении брахитерапии использовались микроисточники I-125 производства Amersham и Vebig с активностями от 0,2 мКи до 0,65 мКи. Применяемое для имплантации программное обеспечение – VarySeed 7.1, 8,1 и PSID.

Безрецидивная выживаемость, определяемая по данным ПСА, при сроке наблюдения 60 мес. составила 96%.

Из осложнений следует отметить острую задержку мочеиспускания у 13 (1,1%) больных. Эпистомия в постимплантационном периоде проведена в 0,4% случаев (5 пациентов). Постлучевой уретрит III степени (RTOG) зарегистрирован у 4-х (0,34%) пациентов. У 3-х (0,25%) больных выявлена стриктура уретры. Явления лучевого ректита II степени (RTOG) отмечены в 0,1% случаев (1 пациент), III степени также в 0,1% случаев (1 пациент).

Таким образом, собственный опыт работы филиалов НМИРЦ показал результаты лечения, сравнимые с данными зарубежных авторов. Число и характер осложнений контактной лучевой терапии оказались ожидаемыми и не достигшими критических значений.

Следует отметить, что основным фактором, ограничивающим широкое применение брахитерапии в России, является высокая цена на микроисточники, производимые иностранными фирмами. В октябре 2015 г. в Национальном медицинском исследовательском радиологическом центре Минздрава России при участии Физико-энергетического института им. А.И. Лейпунского (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» – Госкорпорация Росатом впервые в нашей стране проведено клиническое испытание микроисточников I-125 отечественного производства.

На сегодняшний день 36 больным РПЖ выполнена низкоэнергетическая брахитерапия отечественными микро-

источниками I-125 при стадиях T1 T2. Из 36 пациентов было 30 (83,3%) больных низкого онкологического риска по классификации D'Amico и 6 (16,7%) больных с промежуточным онкологическим риском. Возраст пациентов варьировал от 54 до 79 лет, в среднем составил 64,6 года. Уровень ПСА составил от 2,3 нг/мл до 18 нг/мл, в среднем – 8 нг/мл (стандартное отклонение среднего 3,44). Объем предстательной железы до брахитерапии колебался от 15 см³ до 60 см³, в среднем составил 35 см³ (стандартное отклонение среднего 9,44). Максимальная скорость потока мочи, определяемая при урофлоуметрии до начала исследования, составила от 10 мл/с до 31 мл/с, средняя – 15,8 мл/с.

Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие. Больные были подробно проинформированы относительно методики проведения брахитерапии, возможных побочных реакций и мер по их предупреждению, а также прогноза заболевания.

Пациентам с низким онкологическим риском (30 больных) выполняли низкоэнергетическую брахитерапию отечественными микроисточниками I-125 в монорежиме, при этом суммарная доза облучения составила 145–160 Гр. При выполнении низкоэнергетической брахитерапии нами использовались отечественные источники I-125 двух активностей – 0,55 мКи и 0,35 мКи. Во время процедуры брахитерапии пациентам имплантировали от 40 до 80 микроисточников, в зависимости от объема предстательной железы, среднее количество источников составило 57. Среднее время имплантации составило 85 мин. Длительность пребывания в условиях стационара не превышала 2-х суток, на следующий день после брахитерапии все пациенты выписывались домой.

Пациентам с промежуточным прогнозом (6 больных) проводилась низкоэнергетическая брахитерапия отечественными микроисточниками I-125 в комбинации с лапароскопической тазовой лимфаденэктомией. Хирургическое вмешательство выполнялось за 4–5 нед. до брахитерапии.

Проведена оценка лечения 36 пациентов, включенных в исследование. Все пациенты находились под наблюдением в филиалах НМИРЦ, где было выполнено лечение. На следующий день после низкоэнергетической брахитерапии пациентам выполнялась постимплантационная компьютерная томография с целью оценки качества и правильности установки отечественных микроисточников I-125. В дальнейшем повторная контрольная компьютерная томография осуществлялась через 5 нед. после брахитерапии. Было отмечено отсутствие дефектов имплантации микроисточников у наблюдаемых больных. Параллельно, с помощью разработанных в Центре уникальных технологий дозиметрии, проводился контроль безопасности отечественных микроисточников I-125, по данным которого они были признаны безопасными для медперсонала, выполнявшего брахитерапию [18].

Пациентам, включенным в исследование, регулярно проводился контроль ПСА. Зарегистрировано снижение уровня ПСА через 3, 6 и 12 мес. после имплантации у всех пациентов в среднем на 87% от исходного.

Отмеченные в ходе исследования побочные реакции были ожидаемыми. Наблюдалась дизурия I степени по классификации RTOG/EORTC. Только у одного (2,7%) из 36 пациентов через месяц после брахитерапии возникла острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря. В последующем у больного консерва-

тивными методами удалось полностью восстановить акт мочеиспускания. Проявлений гастроинтестинальной токсичности среди пролеченных пациентов не зарегистрировано.

В настоящее время продолжено наблюдение за пациентами с целью получения отдаленных результатов лечения с помощью низкоэнергетической брахитерапии отечественными микроисточниками I-125. Необходимо отметить, что полученные в ходе испытаний результаты показывают клиническую эффективность, безопасность и соответствие отечественных микроисточников I-125 международным стандартам низкоэнергетической брахитерапии.

Таким образом, в заключение хотелось бы отметить, что методика брахитерапии благодаря профессионализму врачей-клиницистов, физиков и ученых-атомщиков продолжает играть значимую роль в лечении такого грозного заболевания, как РПЖ. Созданный на базе НМИРЦ Центр брахитерапии планирует расширить применение внутритканевой лучевой терапии в различных областях онкологии, продолжить традиционные направления научной деятельности Центра с целью улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Москва 2015 [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshi naseleniyu Rossii v 2014 godu. Moskva 2015 (in Russian)].
- Koutrouvelis P.A. Breakthrough in Prostate Cancer Treatment. 2006. 114 p.
- Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Альбицкий И. А. Миленин К.Н. и др. Новая медицинская технология: Брахитерапия (локализованного) рака предстательной железы. Разрешение ФЦ № 2009/218 от 27.07.2009 [Kaprin A.D., Pan'shin G.A., Al'bitskiy I.A., Milenink N. i dr. Novaya medicynskaya tehnologiya: Brachyterapiya (lokalisovannogo) raka predstatel'noy gelezy. Rasresheniye FЦ№ 2009/218 27.07.2009 (in Russian)].
- Цыб А.Ф., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Неледов Д.В. и др. Новая медицинская технология: Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Разрешение ФЦ № 2010/180 от 17.05.2010 [Tsyb A.F., Karyakin O.B., Biryukov V.A., Neledov D.V. i dr. Novaya medicynskaya tehnologiya: Vnutritkanevaya lucheovaya terapiya (brachyterapiya) raka predstatel'noy gelezy. Rasresheniye FЦ № 2010/180 17.05.2010 (in Russian)].
- Guidelines on Prostate Cancer – European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- American Brachytherapy Society (ABS): Brachytherapy Guidelines <https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/>
- Merrick G., Butler W., Lief J., Dorsey A. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000. 47. P.121-128.
- Wallner K., Lee H., Wasserman S., Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997. Vol. 37(3). P.565-569.
- Hughes S., Wallner K., Merrick G. et al. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity // Int J Cancer. 2001. Vol. 96 Suppl. P.79-82.
- Grann A., Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998. Vol. 40(1). P.135-138.
- Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer // Urology. 2004. Vol. 64(4). P.754-759.
- Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. Vol. 51(1). P.31-40.
- Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer // J Urol. 2005. Vol. 173(5). P.1562-1566.
- Stone N.N., Stone M.M., Rosenstein B.S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy // J Urol. 2011. Vol. 185(2). P.495-500.
- Vargas C., Swartz D., Vashi A. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy // Brachytherapy. 2013. Vol. 12. P.120-125.
- Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma // Radiother Oncol. 2000. Vol. 57(3). P.273-278.
- Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. Vol. 51(1). P.31-40.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Местнораспространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований

Академик РАН В.А. Солодкий, профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. С.В. Гармаш, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец, А.К. Ивашин

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

За последние несколько лет рекомендации по лечению пациентов с высоким риском прогрессирования неметастатического рака предстательной железы существенно изменились. В данной публикации рассматриваются клинические и патологические критерии оптимального лечения данной группы больных. Для определения оптимального метода лечения необходимо обследование с целью исключения метастатического поражения. Рекомендуемые методы обследования – магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Определяющим фактором в выборе лечения является продолжительность жизни, а также сопутствующие заболевания. Высокие дозы лучевой терапии имеют значение для достижения лечебного эффекта, при этом добавление андрогендепривационной терапии (АДТ) статистически значимо повышает общую и канцероспецифическую выживаемость. Долгосрочное (2–3 года) назначение нео/адъювантной АДТ значительно повышает выживаемость по сравнению с краткосрочной АДТ (4–6 мес.). Радикальная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией считается допустимым методом лечения, а АДТ в монорежиме – неподходящим методом лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, группы высокого риска прогрессирования, андрогендепривационная терапия, гормональная терапия, дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Местнораспространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований // РМЖ. 2017. № 27. С. 2015–2018.

ABSTRACT

Regional and localized prostate cancer in the high-risk group: treatment strategy, review of clinical trials

Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V., Ivashin A.K.

Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

Over the past few years, recommendations for treating patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer have changed significantly. This publication reviews the clinical and pathological criteria needed to determine the optimal treatment for this group of patients. To determine the optimal method of treatment, mandatory examination is necessary in order to exclude the metastatic lesions. Magnetic resonance imaging (MRI) and osteoscintigraphy are among the recommended methods of examination. The determining factor in the choice of treatment is life expectancy, and concomitant diseases. High radiation doses are essential to achieve the therapeutic effect, while the addition of androgen deprivation therapy (ADT) statistically significantly improves the overall and cancer-specific survival. The long-term appointment of neo / adjuvant ADT (2-3 years) significantly improves survival compared with short-term ADT (4-6 months). Radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection is considered an acceptable method of treatment, and ADT alone is an inappropriate treatment option for treating this group of patients.

Key words: prostate cancer, high-risk cancer groups, androgen deprivation therapy, hormonal therapy, remote radiation therapy, radical prostatectomy.

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Regional and localized prostate cancer in the high-risk group: treatment strategy, review of clinical trials // RMJ. 2017. № 27. P. 2015–2018.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым заболеванием и занимает второе место по смертности среди мужчин пожилого возраста [1]. Смертность в большинстве случаев связана с местнораспространенным или метастатическим РПЖ [2]. На данный момент точное определение местнораспространенного неметастатического РПЖ не выработано. Так, например, в рекомендациях Национальной сети онкологических центров (NCCN) к высокому риску относится клиническая стадия Т3, в то время как в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) и Европейской ассоциации ме-

дицинских онкологов (ESMO) – клиническая стадия Т2с [3–6].

К высокому риску неметастатического РПЖ относятся все случаи с начальным уровнем простатспецифического антигена (ПСА) более 20 нг/мл, или суммой индекса Глисона более 7, или стадией Т3 [5]. В эпоху ПСА-диагностики на долю местнораспространенного РПЖ приходится около 10–20% вновь диагностированных случаев РПЖ [7], тогда как около 20% случаев локализованного РПЖ имеет высокий риск прогрессирования [8]. Выжидательная тактика, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), радикальная простатэктомия (РПЭ) с лимфаденэктомией, андрогенде-

привационной терапией или без таковых, а также любое их сочетание применяются для лечения нематастатического РПЖ высокого риска прогрессирования.

Цель нашей работы: обобщить доступную информацию относительно выбора метода лечения пациентов данной группы.

Для определения оптимального метода лечения необходимо обследование с целью исключения метастатического поражения [3, 5, 9–10]. Для этого рекомендуются магнитно-резонансная томография (МРТ) и остеосцинтиграфия. Новые технологические достижения в области метаболической визуализации и нано-МРТ позволяют выявить распространение РПЖ на ранних стадиях [11–13]. Определяющим фактором в выборе лечения является продолжительность жизни, а также сопутствующие заболевания [14]. К неблагоприятным прогностическим факторам нематастатического РПЖ высокого риска прогрессирования, которые диктуют выбор метода лечения, относятся высокий индекс Глисона, высокий уровень инициального ПСА, экстракапсулярное распространение и/или положительный хирургический край, инвазия в семенные пузырьки и пораженные лимфоузлы [15].

АДТ в сочетании с ДЛТ или РПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией являются методами выбора в лечении нематастатического РПЖ высокого риска прогрессирования у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет [5]. Хотя стоит отметить, что вопрос влияния продолжительности ожидаемой жизни на выбор метода лечения на данный момент остается дискуссионным [16–18].

Дистанционная лучевая терапия и нео/адъювантная андрогендепривационная терапия

Доказательство о предпочтении лучевой терапии с АДТ основано на нескольких рандомизированных клинических исследованиях (табл. 1). Сочетание ДЛТ с АДТ по сравне-

нию с ДЛТ без АДТ статистически значимо снижает риск биохимического рецидива, клинического прогрессирования, местного рецидива и отдаленных метастазов на 24%, 19%, 36% и 28% соответственно, без увеличения общих нежелательных явлений (относительный риск (ОР) 0,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–1,11), гениоуринарной токсичности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36–1,22), желудочно-кишечной токсичности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,03) и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (0,87 ОРА; 95% ДИ 0,70–1,09) [23]. В целом комбинация АДТ со стандартными дозами ДЛТ улучшают показатели общей и канцероспецифической выживаемости без существенного увеличения токсичности [24–27]. Следует отметить, что все эти исследования были проведены в эпоху субоптимальных доз ДЛТ, с самой высокой суммарной дозой 66 Гр, в то время как в современных условиях рекомендуемая суммарная доза составляет 76–78 Гр [4, 21]. В настоящее время нет никаких доказательств того, чтобы не использовать АДТ в сочетании с ДЛТ при лечении больных нематастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования [28]. У пациентов с нематастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования сочетание долгосрочной адъювантной АДТ и лучевой терапии показало статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с краткосрочной АДТ [28–29]. При этом стоит отметить, что применение краткосрочной АДТ в сочетании с ДЛТ не показало никакой эффективности у пациентов с низким риском прогрессирования, при этом отмечалось увеличение канцероспецифической и общей выживаемости у пациентов группы промежуточного риска прогрессирования. Что касается пациентов с высоким риском, сочетание долгосрочной АДТ и ДЛТ относится к стандартам лечения [21, 30].

Радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией

Доказательства в пользу хирургического метода лече-

Таблица 1. Преимущества добавления нео/адъювантной АДТ к лучевой терапии

Исследование	Продолжительность нео/адъювантной АДТ	Количество пациентов	Классификация РПЖ	Доза лучевой терапии	Медиана наблюдения	10-летняя общая выживаемость
RTOG 8531 [18]	До прогрессирования	977	cT1–2N1M0 или cT3–4 N0–1 M0 или pT3 после РПЭ	44–46 Гр + 21–24 Гр на ложе ПЖ	7,6 года	49%
EORTC 22863 [19]	Гозерелин 3 года Ципротерон 1 мес.	415	T1–2 степень 3 M0 или T3–4 N0–1 M0	50 Гр + 20 Гр на ПЖ и СП	9,1 года	58%
EPSCP [20]	Нет данных	1370	T1–4 Nx-1 M0	64 Гр	7,2 года	Нет данных
TROG 9601 [21]	3–6 месяца	818	T2b–4 N0 M0	66 Гр на ПЖ и СП	5,9 года	Нет данных
RTOG 8610 [22]	2 месяца	456	T2–4 N0-X M0	44–46 Гр на малый таз + 21–24 Гр на ПЖ	12,6 года	43%
D'Amico et al. [23]	6 месяцев	206	T1b–2b N0 M0	Нет данных	7,6 года	~40%

ПЖ – предстательная железа. СП – семенные пузырьки

ния получены в нескольких крупных ретроспективных многоцентровых исследованиях. Потенциальное преимущество операции в качестве монотерапии или в качестве первого шага при мультимодальном подходе заключается в том, чтобы точно стадировать онкологический процесс, а также определить необходимость назначения адъювантной терапии. Расширенная тазовая лимфодиссекция, удаление семенных пузырьков, апикальная диссекция, удаление сосудисто-нервного пучка на участке, примыкающем непосредственно к опухоли, а также резекция шейки мочевого пузыря, когда опухоль находится у основания, являются обязательными мерами для достижения адекватного локального контроля [31].

Ретроспективные данные показывают хорошие онкологические результаты, при этом 10-летняя канцероспецифическая выживаемость у мужчин с высоким риском нематастатического РПЖ колеблется от 60% до 92% [21, 31–33]. В этих исследованиях была показана закономерность между канцероспецифической выживаемостью и количеством первоначальных неблагоприятных факторов (ПСА выше 20 нг/мл, индекс Глисона выше 8, клиническая стадия Т3 и выше, инвазия в семенные пузырьки).

Отдаленные результаты рандомизированного исследования EORTC 229111 по изучению послеоперационной лучевой терапии после РПЭ продемонстрировали увеличение биохимической безрецидивной выживаемости в группе больных моложе 70 лет с положительным хирургическим краем. При этом у пациентов старше 70 лет послеоперационная адъювантная ДЛТ вызвала увеличение частоты генитоуринарных осложнений [34].

Улучшение биохимической безрецидивной выживаемости также было продемонстрировано в исследовании ARO 96-02, где оценивалась ранняя ДЛТ после РПЭ при стадии рТ3 и с положительным хирургическим краем, по сравнению с наблюдением (56% против 35%; $p < 0,001$) [35, 36]. Обновленные данные исследования SWOG 8794 также показали увеличение общей выживаемости (медиана 15,2 года по сравнению с 13,5 года; $p = 0,031$), что указывает на однозначную пользу адъювантной лучевой терапии по сравнению с наблюдением [37]. Систематический обзор и метаанализ этих трех рандомизированных клинических исследований продемонстрировал увеличение выживаемости без прогрессирования при адъювантной лучевой терапии по сравнению с наблюдением (ОР 0,48; 95% ДИ 0,42–0,55) [38]. Тем не менее на практике изо дня в день врачи часто предпочитают спасительную лучевую терапию для пациентов с биохимическим рецидивом, нежели проведение ранней адъювантной лучевой терапии. Последние ретроспективные данные продемонстрировали, что 5-летние показатели выживаемости без метастазов достигают 94% среди пациентов, получавших спасительную лучевую терапию [39]. Перспективными и интересными будут результаты III фазы исследования, сравнивающей раннюю спасительную лучевую терапию после РПЭ и классическую адъювантную лучевую терапию (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT00860652). Тем не менее при отсутствии на данный момент результатов рандомизированных проспективных клинических исследований, сравнивающих адъювантную и спасительную лучевую терапию, необходимо серьезно рассматривать преимущества и недостатки каждого подхода и моделировать решение, принимая во внимание основные характеристики онкологического заболевания и сопут-

ствующую патологию.

Недавно были опубликованы данные исследования RTOG 9601, которые показали, что добавление в течение 24 мес. бикалутамида 150 мг к спасительной лучевой терапии после РПЭ для пациентов с рТ2N0 и рТ3N0 снижает риск смерти на 23% по сравнению с монотерапией, не вызывая при этом чрезмерную токсичность, за исключением гинекомастии [20, 40].

Системная терапия для пациентов с нематастатическим раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования

АДТ в монорежиме является неподходящим вариантом лечения при высоком риске прогрессирования нематастатического РПЖ. В настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что АДТ непосредственно увеличивает общую выживаемость по сравнению с динамическим наблюдением [20, 41].

Скандинавское многоцентровое рандомизированное исследование (SPCG-7/SFUO-3) показало пользу добавления нео/адъювантной трехмерной конформной лучевой терапии к АДТ у больных РПЖ стадии Т3N0M0. Авторы показали улучшение общей и канцероспецифической выживаемости, при этом было отмечено увеличение частоты генитоуринарных нежелательных реакций [42]. В многоцентровом рандомизированном исследовании (PR/PR07) получены данные об увеличении частоты поздних токсических осложнений со стороны ЖКТ при добавлении лучевой терапии (65–69 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки с добавлением 45 Гр на тазовые лимфатические узлы или без такового) по сравнению с АДТ. При этом общая и канцероспецифическая выживаемость были значительно выше в группе с лучевой терапией и АДТ нежели в группе с АДТ в монорежиме [43]. Систематический обзор 10 рандомизированных исследований, сравнивающих нео/адъювантную АДТ до РПЭ, с одной стороны, и РПЭ в качестве монотерапии – с другой, продемонстрировал аналогичные общую и канцероспецифическую выживаемость, но было отмечено, что АДТ значительно снижала риск положительного хирургического края (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,56; $p < 0,00001$) и поражения лимфатических узлов (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,56; $p < 0,02$) [25].

В соответствии с рекомендациями EAU адъювантная АДТ является стандартом лечения у пациентов с поражением лимфатических узлов, и не существует никаких данных о преимуществах добавления АДТ к РПЭ у пациентов с инвазией в семенные пузырьки [4]. В ретроспективном исследовании пациентов с рТ2-4pN1, перенесших РПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией, назначение адъювантной АДТ с лучевой терапией показало лучшие результаты по сравнению с АДТ в монорежиме. Для подтверждения этих данных необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований [44].

У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет ни РПЭ, ни АДТ не применяются. Сочетание ДЛТ и АДТ рекомендуется для лечения пациентов с индексом Глисона 8 или выше в сочетании с клинической стадией Т3 и уровнем ПСА выше 20 нг/мл. Если по той или иной причине у таких пациентов ДЛТ невозможна, то АДТ в монорежиме может быть предложена как альтернатива [5].

Несколько исследований III фазы изучают влияние химиотерапии в неоадъювантном и адъювантном режиме при РПЖ в комбинации с гормональной терапией или без

нее. Потребуется длительное время, чтобы оценить результаты лечения таких больных, хотя известно, что лишь немногие из этих исследований завершили плановыми наборами. Использование неoadъювантной химиотерапии было оценено при РПЖ высокого риска. Сочетание гормональной терапии и химиотерапии доцетакселом, по-видимому, приводит к уменьшению распространенности опухолевого процесса при удовлетворительных показателях общей токсичности. Было проведено несколько исследований III фазы, оценивающих преимущество химиотерапии перед операцией на фоне АДТ, но в настоящее время результаты этих испытаний еще не опубликованы [45].

В настоящее время проводится III фаза рандомизированного исследования (CALGB 90203), которая оценивает неoadъювантную химиотерапию и АДТ перед РПЭ по сравнению с непосредственной РПЭ у пациентов с высоким риском локализованного и местнораспространенного РПЖ (стадия T1-3aN0M0). Всего в исследовании проведено лечение 750 пациентов, в основной группе больным проводилось мультимодальное лечение, которое включало 6 циклов неoadъювантной химиотерапии таксанами на фоне АДТ с последующей радикальной простатэктомией, в контрольной группе выполнялась только РПЭ. Первичной конечной точкой исследования будет оцениваться выживаемость без прогрессирования в течение 5 лет [46].

GETUG 12 – это французское рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали четыре цикла неoadъювантной терапии доцетакселом и эстрамустином до местной терапии, плюс АДТ в течение 3-х лет против местной терапии в комбинации с 3-летней АДТ. В этот протокол было рандомизировано 413 пациентов с местнораспространенным или локализованным РПЖ высокого риска, большинству из которых (87%) была проведена дистанционная лучевая терапия. Данные этого исследования достоверно продемонстрировали значимое улучшение выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии по сравнению с группой только АДТ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,55–1,01; $p=0,06$). Также было показано преимущество ПСА-ответа, который был значимо выше у пациентов, получавших химиотерапию, чем у пациентов, получавших только АДТ. Анализ нежелательных явлений показал, что сочетание доцетаксела с эстрамустином имеет приемлемый профиль токсичности [47].

Исследование III фазы RTOG 0521 было разработано для оценки эффективности адъювантной химиотерапии доцетакселом в сочетании с АДТ и дистанционной лучевой терапией. Это исследование включило больных РПЖ высокого риска, получающих АДТ в течение 2-х лет в комбинации с лучевой терапией с адъювантной химиотерапией доцетакселом или без таковой в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой определена общая выживаемость. На ASCO 2015 были представлены данные исследования RTOG 0521. Так, 5-летняя выживаемость без прогрессии составила 66% для АДТ+ДЛТ и 73% для АДТ+ДЛТ+химиотерапия ($p=0,05$; ОР 0,76; 95% ДИ: 0,57–1,00), 4-летняя общая выживаемость в группе химиотерапии составила 93% против 89% соответственно. Токсичность была приемлемой [48].

Исследование III фазы TAX 3501 оценивало адъювантную терапию в сравнении с активным наблюдением при регистрации биохимического прогрессирования. Пациенты высокого риска были рандомизированы на 2 группы, первой группе проводилась АДТ аналогами ЛГРГ в течение 18 мес., во второй группе пациенты получали аналоги ЛГРГ

в сочетании с химиотерапией таксанами в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой была определена выживаемость без прогрессирования. Это исследование было преждевременно закрыто из-за трудностей набора пациентов, а полученные результаты были недостаточны для определения значимых различий в выживаемости без прогрессирования заболевания [49]. Кроме того, не показала эффективности адъювантная химиотерапия после РПЭ. В III фазе исследования SPCG12 сравнивали действие адъювантной химиотерапии доцетакселом и динамическое наблюдение пациентов, перенесших РПЭ по поводу высокого риска прогрессирования РПЖ. При многофакторном анализе группа лечения не показала лучших результатов. При этом частота летальных исходов была больше в группе адъювантной химиотерапии по сравнению с таковой в группе наблюдения [50].

Выводы

Варианты лечения пациентов с высоким риском неметастатического РПЖ всегда должны обсуждаться в многопрофильной команде врачей. Беседа с пациентом, выявление клинических и патологических признаков болезни играют важнейшую роль в выборе стратегии лечения. Клиницисты должны помнить, что АДТ в монорежиме является неподходящим вариантом лечения пациентов с высоким риском неметастатического РПЖ. При этом необходимо тщательное обследование пациентов в целях исключения отдаленных метастазов и адекватной оценки соматического статуса пациента.

Литература

- Humphrey P.A. Cancers of the male reproductive organs. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP, editors. (eds). Lyon: World Health Organization. 2014.
- Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M. et al., editors. (eds). SEER cancer statistics review, 1975–2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (2007, accessed 16 October 2009).
- Horwich A., Parker C., de Reijke T. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24(Suppl. 6). P.vi106–vi114.
- Aus G., Abbot C.C., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer // *Eur Urol.* 2005. Vol. 48. P.546–551.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (accessed 01 April 2014).
- D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *JAMA.* 1998. Vol. 280. P.969–974.
- Edge S.B. et al. American Joint. Committee on Cancer. Prostate. AJCC cancer staging manual. New York: Springer. 2010. P.457.
- Sundi D., Ross A.E., Humphreys E.B. et al. African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? // *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. P.2991–2997.
- Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. Диагностика рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 1999. Т.45. №1. С.20–25 [Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. Диагностика рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 1999. Т.45. №1. С.20–25 (in Russian)].
- Каприн А.Д., Фарзат М.Ф., Гафанов Р.А., Костин А.А. Диагностика и лечение ранних форм рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2009. Т.55. №3. С.382–385 [Каприн А.Д., Фарзат М.Ф., Гафанов Р.А., Костин А.А. Диагностика и лечение ранних форм рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2009. Т.55. №3. С.382–385 (in Russian)].
- Publico-Lansigan M.H., Hickling W.J., Japp E.A. et al. Magnetic nanobeads as potential contrast agents for magnetic resonance imaging // *ACS Nano.* 2013. Vol. 7. P.9040–9048.
- Schreiter V., Reimann C., Geisel D. et al. Nuclear medicine imaging of prostate cancer // *Rofo.* 2016. Vol. 188. P.1037–1044.
- Pyka T., Okamoto S., Dahlbender M. et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016. Vol. 43. P.2114–2121.
- Wahlgren T., Levitt S., Kowalski J. et al. Use of the Charlson combined comorbidity index to predict postradiotherapy quality of life for prostate cancer patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. Vol. 81. P.997–1004.
- Buhmeida A., Pyrhnen S., Laato M. et al. Prognostic factors in prostate cancer // *Diagn Pathol.* 2006. Vol. 1. P.4.

Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования

Профессор Б.Я. Алексеев, к.м.н. К.М. Ньюшко, А.А. Крашенинников, к.м.н. Н.В. Воробьев, Е.Ю. Сафронова, к.м.н. А.С. Калпинский, С.А. Сергиенко, И.А. Тараки, М.З. Темиргереев, академик РАН А.Д. Каприн

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность: в настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является крайне актуальной онкологической проблемой по причине неуклонного роста заболеваемости и смертности мужчин в России от данной патологии. Внедрение новых методов лабораторной и лучевой диагностики позволяет не только диагностировать РПЖ, но и более точно оценить клиническую стадию заболевания. Мультидисциплинарный индивидуальный подход к каждому пациенту позволяет предложить один или несколько вариантов лечения, разрабатывается и изучается множество новых методик лечения РПЖ. Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия) в настоящее время являются «золотым стандартом» радикального лечения больных РПЖ, тем не менее хирургическое лечение остается основным методом терапии больных локализованным и местнораспространенным РПЖ, демонстрирующим удовлетворительные онкологические и функциональные результаты.

Цель работы: оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных РПЖ.

Материал и методы: в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведен ретроспективный анализ базы данных 1846 больных РПЖ, которым выполнена РПЭ с 1998 по 2016 г. Подробно проанализированы предоперационные характеристики пациентов, данные патоморфологического исследования, интра- и послеоперационные осложнения, а также отдаленные функциональные и онкологические результаты хирургического лечения. Выявлена тенденция увеличения числа больных РПЖ с высоким риском прогрессирования заболевания и наличием неблагоприятных факторов прогноза, когда необходимо хирургическое лечение.

Заключение: накопление хирургического опыта позволяет существенно оптимизировать результаты лечения больных РПЖ, снизить частоту осложнений. Преимуществами хирургического лечения является возможность точного стадирования и выявления неблагоприятных патоморфологических факторов, что позволяет выработать рациональную тактику лечения. У больных с неблагоприятными послеоперационными факторами прогноза (лимфогенные метастазы, в т. ч. с экстракапсулярной инвазией) рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении адъювантной терапии с целью улучшения показателей выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия.

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. и др. Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования // РМЖ. 2017. № 27. С. 2019–2025.

ABSTRACT

Surgical treatment of patients with localized and locally advanced prostate cancer: the results of a single center study

B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, A.A. Krasheninnikov, N.V. Vorobiev, E.Yu. Safronova, A.S. Kalpinskiy, S.A. Sergienko, I.A. Taraki, M.Z. Temirgerееv, A.D. Kaprin

National Medical Research Radiological Center, Moscow

At present prostate cancer (PC) is an extremely urgent oncological problem in Russia because of a steady increase in the incidence and mortality of men due to this pathology. The introduction of new methods of laboratory and radiation diagnostics allows not only to diagnose PC, but also to more accurately assess the clinical stage of the disease. A multidisciplinary individual approach to each patient provides more treatment opportunities. Many new methods of PC treatment are being developed and studied. Radical prostatectomy (RPE) and radiotherapy (remote radiation therapy, brachytherapy) are currently the "gold standard" for radical treatment of patients with PC, nevertheless surgical treatment remains the main method of therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer, demonstrating satisfactory oncological and functional results.

Aim: to evaluate immediate and long-term results of surgical treatment of patients with PC.

Patients and methods: professionals of the oncology department of the Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen made a retrospective analysis of 1 846 patients with prostate cancer who underwent RPE from 1998 to 2016. A detailed analysis of preoperative characteristics of patients, data of pathomorphological study, intra- and postoperative complications, as well as distant functional and oncological results of surgical treatment is given. It has been revealed, that there is a tendency to an increase in the number of PC patients with a high risk of disease progression and the presence of unfavorable prognosis factors, requiring surgical treatment.

Conclusion: the accumulation of surgical experience allows to significantly optimize the results of treating the patients with PC, and to reduce the frequency of complications. The advantage of surgical treatment is the possibility of precise staging and detection of unfavorable pathomorphological factors, which allows to develop rational treatment tactics. In patients with adverse postoperative prognostic factors (lymphogenic metastases, including extracapsular invasion), an adjuvant therapy is recommended to improve survival rates.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, remote radiation therapy, brachytherapy.

For citation: Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Krasheninnikov A.A. et al. Surgical treatment of patients with localized and locally advanced prostate cancer: the results of a single center study // RMJ. 2017. № 27. P. 2019–2025.

Эпидемиология, факторы риска

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. В 2012 г. в мире зарегистрировано 1 млн 100 тыс. новых случаев РПЖ и 307 тыс. летальных исходов. РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин в России после злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов. В 2015 г. в РФ зарегистрировано 38 812 новых случаев РПЖ. Средний возраст больных с впервые выявленным РПЖ в 2015 г. в России снизился по сравнению с 2005 г.: 69,6 и 70,6 года соответственно. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает 1-е место среди других онкологических заболеваний у мужчин, что соответствует 7,76%. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет (2005–2015 гг.) составил 135,5% [1]. В настоящее время наблюдается увеличение общей 5-летней выживаемости. Так, для больных РПЖ в 1999–2001 гг. она составила 73,4%, а в 2005–2007 гг. 83,4% [2]. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник обязательного определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин пожилого возраста, частота выявления запущенных форм РПЖ в Российской Федерации остается высокой, хотя и наблюдается тенденция к увеличению диагностики локализованных форм РПЖ. Так, по данным 2015 г., локализованный РПЖ выявлен у 55,1% больных, местнораспространенный РПЖ у 27,4% пациентов. Отдаленные метастазы и метастазы в лимфатических узлах выявлены в 15,9% случаев [1].

Тактика лечения

Наиболее важными факторами при выборе метода лечения являются: распространенность опухолевого процесса (TNM), морфологическая структура (дифференцировка по шкале Глисона, ISUP грейд), уровень ПСА, возможные осложнения при каждом методе лечения, общее состояние больного, сопутствующая патология, ожидаемая продолжительность жизни больного, качество жизни и индивидуальное желание пациента.

На сегодняшний день химиотерапия и гормональная терапия (ГТ) не могут считаться радикальными методами лечения, т. к. при применении данных методов не достигается элиминация всех опухолевых клеток из организма даже в случае локализованного процесса.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия - ДЛТ, брахитерапия) в настоящее время являются «золотым стандартом» радикального лечения больных РПЖ. В то же время пациентам низкой группы риска РПЖ может быть рекомендовано активное наблюдение (ежегодный контроль ПСА, повторные биопсии) с целью отсрочить проведение радикального лечения, а также различные варианты фокальной терапии [3].

Хирургическое лечение

РПЭ является одним из основных методов лечения РПЖ в течение последних 150 лет [4]. Основными преимуществами РПЭ является полное удаление предстательной железы в сочетании с минимальным риском развития осложнений при ее правильном техническом выполнении. Рандомизированные многоцентровые клинические исследова-

ния подтверждают, что РПЭ ассоциирована с увеличением показателей общей выживаемости (для промежуточной и высокой групп риска) и увеличивает время до развития отдаленных осложнений по сравнению с наблюдением, а у ряда больных позволяет достигнуть полного излечения. Проведено множество работ, сравнивающих онкологические и функциональные результаты хирургического лечения больных РПЖ в зависимости от доступа (промежностный, позадилонный, лапароскопический или робот-ассистированный) [5-18]. Сравнение функциональных и онкологических результатов операций в зависимости от вида доступа зачастую затруднено из-за разнородной выборки пациентов, ретроспективного характера исследований с разными критериями включения, различным объемом сопутствующей патологии. В ряде исследований получены противоречивые результаты, однако авторы сходятся во мнении, что качество и эффективность хирургического лечения в первую очередь зависят не от типа операции или доступа, а от опыта хирурга, выполняющего оперативное вмешательство. Доказано, что снижение интра- и послеоперационных осложнений напрямую коррелирует с опытом хирурга [17-20]. Пациенту следует рекомендовать выбирать не из различных техник выполнения РПЭ, а выбрать эксперта, обладающего наибольшим опытом выполнения операций.

Лечение РПЖ высокого риска прогрессирования

Исторически стандартным подходом к лечению больных РПЖ группы высокого риска, особенно при выявлении местнораспространенных опухолей, являлось гормонотерапия. Хирургическое лечение данной категории пациентов до недавнего времени применялось редко, и сейчас оно остается спорным методом лечения больных РПЖ группы очень высокого риска прогрессирования.

Meng et al. в 2005 г. на основе данных регистра CaPSURE подтвердили, что пациенты группы высокого риска значительно реже подвергались хирургическому лечению, чем ДЛТ или ГТ [21]. Исследование Cooperberg и Carroll показало изменение подходов к лечению у больных РПЖ высокого риска [22]. За последние 5–8 лет количество РПЭ значительно выросло, тогда как от ГТ в монорежиме отказываются все больше специалистов, снизилась также частота применения ДЛТ. Тенденции лечения больных РПЖ высокого риска в последние годы меняются. Эти изменения вызваны большим числом исследований роли РПЭ и расширенной ТЛАЭ у больных РПЖ с высоким риском прогрессирования [23].

Akre et al. в 2011 г. опубликовали результаты когортного исследования, проведенного в Швеции. В анализ включено 12 184 больных местнораспространенным РПЖ (клиническая стадия T3–T4) или локализованным РПЖ cT2 с уровнем ПСА в 50–99 нг/мл, без данных за наличие отдаленных метастазов. Всем больным проводилась либо ГТ в различных вариантах, либо динамическое наблюдение и симптоматическая терапия. Опухолеспецифическая смертность к 8 годам наблюдения составила: 28% при наличии высокодифференцированного РПЖ (2–6 баллов по Глисона), 52% при дифференцировке опухоли 8 баллов по Глисона и 64% при дифференцировке 9–10 баллов. При анализе причин смерти у пожилых больных РПЖ установлено, что даже у мужчин старше 85 лет с наличием низкодифференцированного РПЖ (индекс Глисона 8–10) последний являлся причиной смерти в 42% случаев. Учитыва-

вая уровень заболеваемости и летальности при РПЖ высокого риска, возраст не должен рассматриваться как абсолютное противопоказание для радикального лечения [24].

Согласно данным, полученным Ward в 2005 г. [25], у 842 пациентов с клинической стадией сТ3 (медиана времени наблюдения 10,3 мес.) опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) после РПЭ составила 90% и 79% при 10 и 15 годах наблюдения соответственно. Более 78% пациентов получали адъювантную ГТ или сальважную лучевую терапию. В 27% случаев выявлено гиперстадирование: при патоморфологическом исследовании диагностирован локализованный РПЖ (pT2NoMo). Показатели смертности при местнораспространенном и локализованном РПЖ сопоставимы, что подтверждает целесообразность хирургического лечения данной группы больных.

В 2008 г. Yossepowitch et al. опубликовали данные клиники Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), которые продемонстрировали удовлетворительные результаты ОСВ больных РПЖ высокого риска [26].

В 2009 г. Stephenson опубликовал данные по хирургическому лечению более 12 000 тыс. мужчин в 4-х академических центрах (Baylor, ClevelandClinic, MSKCC, U. Of Michigan) за 1987–2005 г. Более 1900 больных РПЖ относились к группе высокого риска. Опухолеспецифическая смертность составила 8% (95% ДИ 7–10) и 19% (95% ДИ 14–24) для 10 и 15 лет наблюдения соответственно [27].

Mitchell et al. в 2012 г. опубликовали результаты 20-летнего наблюдения за больными РПЖ после лечения. В послеоперационном периоде 42% больных не получали ни один из видов ГТ, показатель ОСВ составил 81% [28].

Briganti в 2015 г. привел результаты хирургического лечения больных РПЖ высокого риска. Ретроспективно проанализированы данные 2065 пациентов, которым выполняли РПЭ в 7 центрах с 1991 по 2011 г., все пациенты, получившие лучевую терапию или ГТ, исключены из анализа. При медиане наблюдения 70 мес. пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива составила 55,2%. В зависимости от наличия неблагоприятных факторов риск развития биохимического рецидива снижался или оставался стабильным. Так, в случае верификации низкодифференцированной опухоли (индекс Глисона 8–10) риск биохимического рецидива постепенно снижался, а при выявлении местнораспространенных опухолей \geq pT3a риск рецидива оставался стабильным на протяжении всего времени наблюдения. Показатель 10-летней опухолеспецифической смертности составил 14,8%. У больных с ранним биохимическим рецидивом после хирургического лечения (<36 мес. после РПЭ) показатель опухолеспецифической смертности был достоверно выше по сравнению с мужчинами, у которых рецидив развивался позднее 36 мес. после хирургического лечения (19,1% и 4,4% соответственно; $p < 0,001$) [29].

Собственные результаты исследования

Материал и методы. В отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 1846 больных РПЖ, которым выполнили РПЭ в 1998–2016 гг. Средний возраст пациентов составил $63,03 \pm 6,4$ года (41–84 лет), средний уровень ПСА $15,6 \pm 15,4$ (0,14–242) нг/мл, средний процент положительных биоптатов $47,7 \pm 29,9$ (5,6–100%). У большинства больных отмечены клинически локализован-

ные опухоли: локализованный РПЖ (сТ1–Т2с) выявлен у 1458 (79 %) больных (сТ1–Т2b – 703 (38,1%), сТ2с – 755 (40,9%)), местнораспространенные формы заболевания сТ3a диагностированы у 271 (14,7%), сТ3b – у 117 (6,3%) больных. Высокодифференцированные опухоли с индексом Глисона 6 верифицированы у 1013 (54,9%) больных, умеренно дифференцированные опухоли с индексом Глисона 7 баллов (4+3) – у 203 (11,1%), 7 (3+4) – у 356 (19,3%) больных, низкодифференцированные опухоли с индексом Глисона 8–10 выявлены у 163 (8,8%) пациентов. Дифференцировка опухоли не установлена у 111 больных по причине недостаточного количества гистологического материала (табл. 1).

РПЖ низкого риска (стадия \leq сТ2a, ПСА <10 нг/мл, дифференцировка по Глисона 6 баллов) диагностирован у 243 (13,1%) больных, РПЖ промежуточного риска (сТ2b, ПСА 10–20 нг/мл, индекс Глисона 7 баллов) – у 397 (21,6%). РПЖ высокого риска прогрессирования (клиническая стадия \geq Т2с, или уровень ПСА >20 нг/мл, или дифференцировка опухоли по Глисона 8–10 баллов) отмечен у 1206 (65,3%) пациентов. В группе высокого риска локализованный РПЖ выявлен у 819 (67,9%) больных, местнораспространенные опухоли диагностированы у 387 (32,1%) пациентов. РПЖ крайне высокого риска прогрессирования (клиническая стадия сТ3b) верифицирован у 117 (9,7%) больных. При пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) узловые образования в предстательной железе выявлены у 719 больных группы высокого риска (59,6%), при трансректальном УЗИ (ТРУЗИ) опухолевые очаги визуализировались в 1152 (95,4%) случаях. В группе РПЖ умеренного риска показатели при ПРИ и ТРУЗИ составили 137 (34,4%) и 225 (56,5%) случаев соответственно. В группе низкого риска: при ПРИ опухоль пальпировалась у 40 (16,5%) больных, при ТРУЗИ опухолевые очаги выявлены у 77 (31,8%). Распределение больных РПЖ по группам риска показано на рисунке 1.

Позадилонная РПЭ выполнена 1755 больным, в т. ч. 114 пациентам с применением нервосберегающей методики; РПЭ промежуточным доступом (РППЭ) выполнена 80 больным и лапароскопическая РПЭ – 11 больным.

Характеристика больных, которым выполнили позадилонную нервосберегающую РПЭ, представлена в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов (все больные)

Параметр		Значение
Средний возраст, лет		63,03±6,4
Средний уровень ПСА, нг/мл		15,7±16 (0,14–242)
Среднее количество положительных биоптатов, %		47,7±29,9
Клиническая стадия	сТ1a-1b	29 (1,5%)
	сТ1c	247 (13,4%)
	сТ2a	160 (8,7%)
	сТ2b	267 (14,5%)
	сТ2c	755 (40,9%)
	сТ3a	271 (14,7%)
	сТ3b	117 (6,3%)
Дифференцировка опухоли по Глисона	6	1013 (54,9%)
	7 (3+4)	356 (19,3%)
	7 (4+3)	203 (11,1%)
	8 (4+4)	109 (5,9%)
	9 10	54 (2,9%)
Дифференцировка не определена		111 (5,9%)



Лапароскопическая РПЭ выполнена 71 пациенту, в данную группу также вошли пациенты, у которых применяли нервосберегающую технику. Характеристика больных представлена в таблице 5. На рисунках 2-4 представлены общая характеристика больных (рис. 2), распределение больных в зависимости от клинической стадии (рис. 3), распределение больных по группам риска в зависимости от техники РПЭ и примененного доступа (рис. 4).

Результаты

Непосредственные результаты хирургического лечения больных РПЖ. Средняя продолжительность хирургического вмешательства в общей группе составила 172,7±43,9 (60–300) мин, медиана – 160 мин. Средняя продолжительность ТЛАЭ (стандартной и расширенной) 43±17,9 (10–200) мин, медиана – 40 мин. Средний объем интраоперационной кровопотери 476,8±512,9 (50–5000) мл, медиана – 350 мл. Необходимо отметить, что медиана и средний объем кровопотери снижались по мере накопления опыта хирургами. Средний объем кровопотери при выполнении ТЛАЭ 119,2±178,7 (0–2500) мл, медиана – 60 мл. Среднее количество удаленных ЛУ в общей группе больных составило 20±10 (2–64), метастазы в ЛУ диагностированы у 327 (17,7%) больных. Положительный хирургический край верифицирован у 182 (9,8%) больных. При анализе подгрупп больных в зависимости от выполненного объема ТЛАЭ установлено, что средняя продолжительность операции в подгруппе СТЛАЭ составила 178,6±48,7 мин, длительность СТЛАЭ – 36,2±16,9 мин, в подгруппе РПЭ с РТЛАЭ общее время операции составило 175±35,2 (70–390) мин, продолжительность лимфаденэктомии – 47,5±17,1 мин. Средний объем общей кровопотери при выполнении РПЭ и СТЛАЭ составил 1156,5±805,7 мл, при выполнении РПЭ и РТЛАЭ 335,6±509 мл. Кровопотеря в процессе лимфодиссекции в группах СТЛАЭ и РТЛАЭ составила 175,7±217,94 и 80,4±131,7 мл соответственно. Возможно, больший объем кровопотери в подгруппе СТЛАЭ связан с ретроспективным характером данной группы, т. е. с тем, что в этой группе преобладали пациенты, оперированные ранее 2008 г., в период накопления хирургического опыта. В данной подгруппе преобладали

Таблица 2. Характеристика пациентов, которым выполнили нервосберегающую РПЭ

Параметр	Значение	
n	114	
Средний возраст, лет	58,8±6,1 (47–75)	
Средний уровень ПСА, нг/мл	7,54±7 (0,14–22)	
Среднее количество положительных биоптатов, %	24,5±19,7	
Клиническая стадия	сT1a-1c	46 (40,4%)
	сT2a	23 (20,2%)
	сT2b	19 (16,7%)
	сT2c	26 (22,8%)
Дифференцировка опухоли по Глиссону	6	90 (79%)
	7 (3+4)	8 (7,0%)
Дифференцировка не определена	7 (4+3)	2 (1,8%)
		14 (12,2%)

В числе больных, которым выполнили позадилоновую РПЭ, 1665 больным дополнительно выполнили ТЛАЭ: 718 (43,1%) – стандартную ТЛАЭ (СТЛАЭ) (эти операции выполнены до 2008 г.), 947 (56,9%) – радикальную ТЛАЭ (РТЛАЭ). Характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Следует отметить, что РПЭ без ТЛАЭ и с СТЛАЭ у пациентов в группах промежуточного и высокого риска выполняли только до 2008 г., т. е. до внедрения в практику методики расширенной ТЛАЭ.

РПЭ выполнена 80 больным, характеристика больных данной группы представлена в таблице 4. В этой группе РПЖ низкого риска выявлен у 29 (36,25%) больных, умеренного риска – у 66 (82,5%), высокого риска – у 15 (18,75%).

Таблица 3. Характеристики пациентов, которым выполнили позадилоновую РПЭ

Параметр	Без ТЛАЭ	СТЛАЭ	РТЛАЭ	p	
N=1755	90	718	947	–	
Средний возраст, лет	61,8±6	63,2±6,3	62,8±6,4	0,006	
Средний уровень ПСА, нг/мл	7,3 ± 3,6	13,6±10,1	20±49,2	<0,001	
Среднее количество положительных биоптатов, %	23 ± 16,5	46±28,9	52,8±30,6	0,002	
Клиническая стадия	сT1a-1c	25 (27,8%)	176 (24,5%)	53 (5,6%)	<0,001
	сT2a	25 (27,8%)	66 (9,2%)	45 (4,8%)	
	сT2b	11 (12,2%)	115 (16%)	120 (12,7%)	
	сT2c	28 (31,1%)	263 (36,6%)	443 (46,8%)	
	сT3a	1 (1,1%)	92 (12,8%)	175 (18,5%)	
Дифференцировка опухоли по Глиссону	сT3в	–	6 (0,8%)	111 (11,7%)	<0,001
	6	76 (84,4%)	471 (65,6%)	391 (41,3%)	
	7 (3+4)	–	86 (12%)	266 (28,1%)	
	7 (4+3)	1 (1,1%)	72 (10%)	128 (13,5%)	
Дифференцировка не определена	≥8	–	29 (4%)	134 (14,1%)	<0,001
		13 (14,5%)	60 (8,4%)	28 (3%)	
Группа риска	низкого	43 (47,8%)	126 (17,5%)	42 (4,4%)	<0,001
	промежуточного	16 (17,8%)	193 (26,9%)	140 (14,8%)	
	высокого	31 (34,4%)	399 (55,6%)	765 (80,8%)	

Таблица 4. Характеристика пациентов, которым выполнили РПЭ

Параметр		Значение
n		80
Средний возраст, лет		63,03±6,4 (50–74)
Средний уровень ПСА, нг/мл		15,7±16 (0,14–42)
Среднее количество положительных биоптатов, %		47,7±29,9
Клиническая стадия	cT1a-1c	18 (22,8%)
	cT2a	24 (30,4%)
	cT2b	19 (24%)
	cT2c	17 (21,5%)
	cT3a	1 (1,3%)
Дифференцировка опухоли по Глиссону	6	1013 (54,9%)
	7 (3+4)	356 (19,3%)
	7 (4+3)	205 (11,1%)
	8 (4+4)	109 (5,9%)
	9 10	54 (2,9%)
Дифференцировка не определена		111 (5,9%)

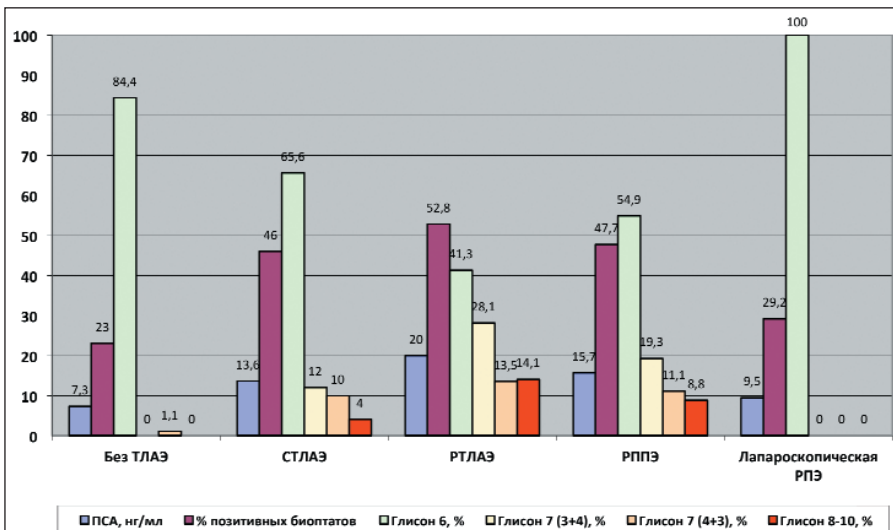


Рис. 2. Общая характеристика больных по группам в зависимости от техники РПЭ и примененного доступа

Таблица 5. Характеристики пациентов, которым выполнили лапароскопическую РПЭ

Параметр		Значение
n		71
Средний возраст, лет		61,2±7,3 (47–73)
Средний уровень ПСА, нг/мл		9,5±5,1 (4,4–18,5)
Среднее количество положительных биоптатов, %		29,2±10,9
Клиническая стадия	cT1a-1c	14 (19,7%)
	cT2a	7 (9,8%)
	cT2b	12 (16,9%)
	cT2c	38 (53,5%)
Дифференцировка опухоли по Глиссону		6 (71 (100%))

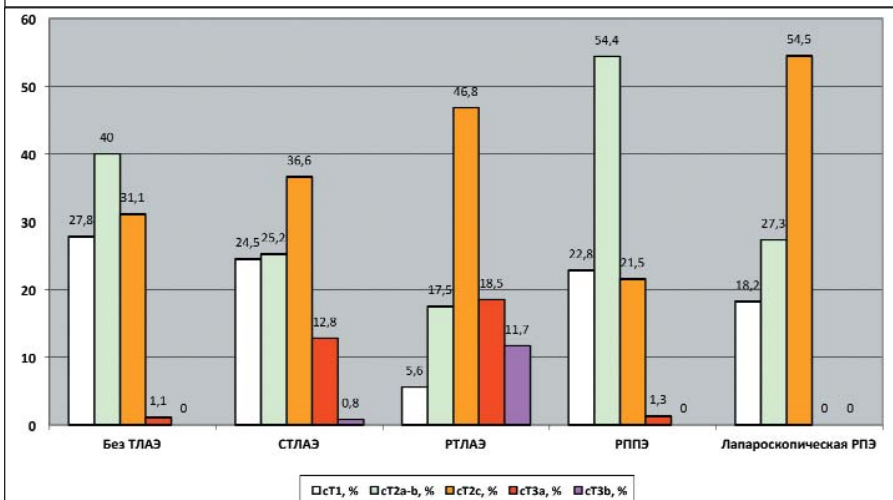


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от клинической стадии

Таблица 6. Частота выявления метастазов в лимфатических узлах в зависимости от объема лимфаденэктомии

Показатель	Общая группа	СТЛАЭ	РТЛАЭ	p
Среднее число удаленных ЛУ	20±10	13±6,2	25±8,8	<0,001
Медиана	15	12	24	
Число больных с N+	17,7%	11,6%	26%	<0,001

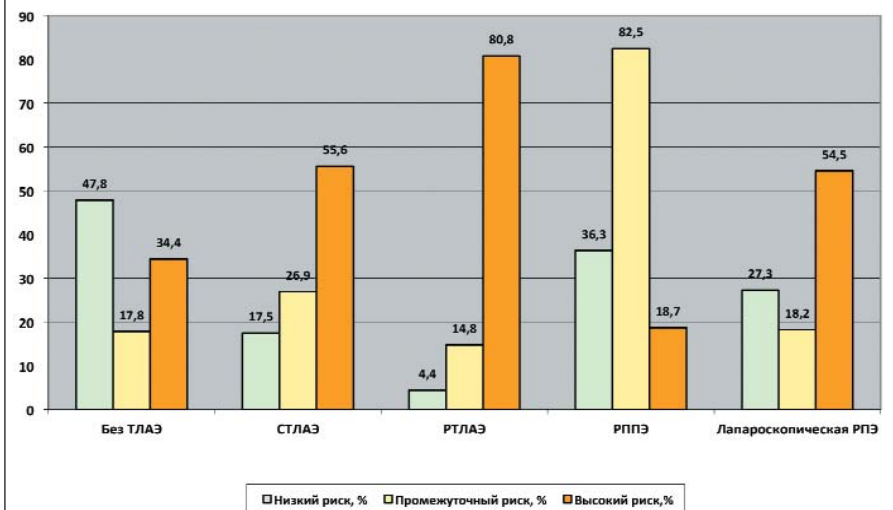


Рис. 4. Распределение больных по группам риска в зависимости от техники РПЭ и примененного доступа

больные, хирургическое вмешательство у которых выполнено на этапе освоения методики РПЭ и ТЛАЭ (рис. 5).

При анализе подгрупп больных установлено, что медиана удаленных ЛУ в группе РПЭ и РТЛАЭ составила 24 (5–64), в группе СТЛАЭ 12 (2–42) ЛУ. Метастазы в ЛУ при выполнении РТЛАЭ обнаружены у 246 (26%) больных, в груп-

пе СТЛАЭ – у 83 (11,6%) (табл. 6). В группе больных, перенесших РПЭ и РТЛАЭ, с наибольшей частотой метастазы верифицированы в наружных подвздошных ЛУ – в 34,2% случаев, в obturatorных – в 27,5%, внутренних подвздошных – в 26,6%, общих подвздошных – в 10,4% и пресакральных – в 1,3% случаев (рис. 6).

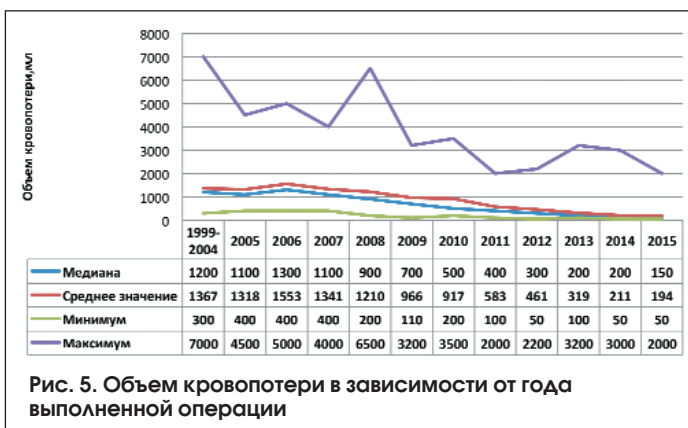


Рис. 5. Объем кровопотери в зависимости от года выполненной операции



Рис. 6. Частота выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах

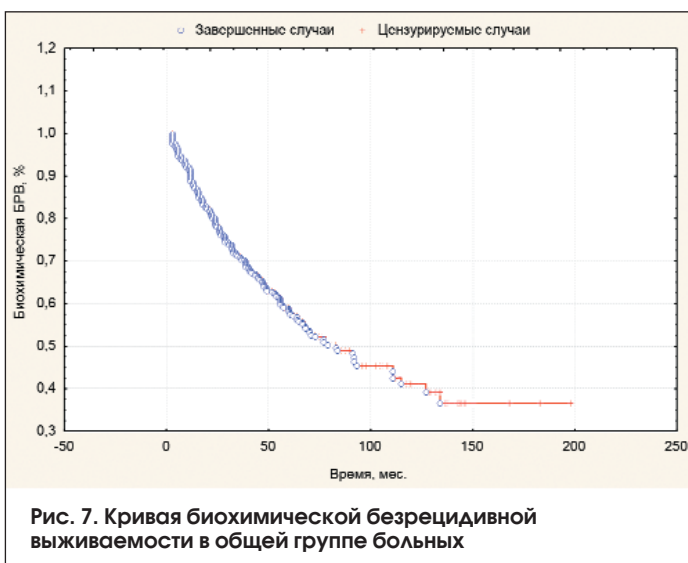


Рис. 7. Кривая биохимической безрецидивной выживаемости в общей группе больных



Рис. 8. Частота развития биохимического рецидива в подгруппах больных в зависимости от риска прогрессирования заболевания

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от патоморфологической стадии (по объему операции)

Параметр	РПЭ без ТЛАЭ	РПЭ с СТЛАЭ	РПЭ с РТЛАЭ
n	90 (4,9%)	718 (38,9%)	947 (51,3%)
pT0	2 (2,2%)	8 (1,1%)	2 (0,2%)
pT2a	6 (6,7%)	53 (7,4%)	9 (1%)
pT2b	9 (10%)	25 (3,5%)	32 (3,4%)
pT2c	62 (68,9%)	354 (49,2%)	387 (40,8%)
pT3a	8 (8,9%)	132 (18,4%)	216 (22,8%)
pT3b	3 (3,3%)	139 (19,4%)	283 (29,9%)
pT4	0	7 (1%)	18 (1,9%)

Таблица 8. Показатели выживаемости в зависимости от объема оперативного вмешательства и группы риска

Объем ТЛАЭ	Группа риска	5-летняя БРВ, %	5-летняя ОВ, %	5-летняя ОСВ, %
СТЛАЭ	Низкий	79,1±5,9	96,1±2,9 (54 мес.)	100%
	Промежуточный	62,3±6,1	90±4 (49 мес.)	92,8±5,2 (48 мес.)
	Высокий	55±3,6	94,5±1,7	98,2±1
РТЛАЭ	Низкий	85,5±10,6 (39 мес)	100%	100%
	Промежуточный	42,2±20	96,6±2 (12 мес.)	98,5±1,5 (12 мес.)
	Высокий	37,2±5,4	95,4±2,3 (46 мес.)	98±1,8 (46 мес.)

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость, ОВ – общая выживаемость, ОСВ – опухолеспецифическая выживаемость

Таким образом, в группе РТЛАЭ за пределами границ зоны стандартной лимфодиссекции метастазы выявлены в 38,3% случаев, что свидетельствует о недостаточной диагностической точности СТЛАЭ. Выполнение расширенной ТЛАЭ ассоциировано с достоверно большим количеством удаляемых ЛУ и существенно улучшает диагностическую эффективность лимфаденэктомии за счет увеличения частоты выявления метастазов в ЛУ.

Распределение больных по патоморфологической стадии (pT) представлено в таблице 7.

Среди интраоперационных осложнений отмечены следующие: травма прямой кишки – 53 (2,9%) случая, ранние мочеточников – 26 (1,4%) случаев. У большинства больных с травмой прямой кишки ушивали стенку кишки атравматическим двухрядным швом без формирования разгрузочной кишечной стомы. В случае травмы мочеточника выполняли стентирование и ушивание стенки последнего.

По данным гистологического анализа операционного материала положительный хирургический край выявлен у 182 больных (8,4%).

Отдаленные результаты хирургического лечения больных РПЖ. Отдаленные показатели выживаемости оценивали по методу Каплана – Майера. Критерием биохимического рецидива являлось трехкратное последовательное повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл после операции.

Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 1224 (66,3%) больных. Медиана наблюдения составила 32 мес., средний период наблюдения – 36,2±32,5 (3–198) мес. За этот период в общей группе больных

биохимический рецидив выявлен у 335 (27,4%) пациентов, показатель пятилетней биохимической БРВ в общей группе составил $58,8 \pm 2,2\%$ (рис. 7). В группе низкого риска биохимический рецидив выявлен у 20 (11,8%) больных из 169, в группе промежуточного риска – у 58 (21,7%) из 267, в группе высокого риска – у 257 из 788 (32,6%) пациентов.

Пятилетняя ПСА-БРВ в группе больных с высоким риском составила $50,3 \pm 2,7\%$, 10-летняя БРВ – $20,1 \pm 5,2\%$. В группах промежуточного и низкого риска показатели 5- и 10-летней БРВ составили $61,6 \pm 5,3\%$; $47,6 \pm 7,2\%$ и $84,8 \pm 4,3\%$; $67,4 \pm 11,4\%$ соответственно.

Умерли 66 пациентов, из них 22 – от прогрессирования РПЖ, таким образом, показатель 5-летней общей выживаемости составил $94,2 \pm 1,2\%$, а показатель 5-летней ОСВ – $98,1 \pm 0,7\%$.

Показатели выживаемости зависели от объема оперативного вмешательства и группы риска (табл. 8).

Необходимо отметить, что при сравнении патоморфологических характеристик в зависимости от объема хирургического вмешательства (РПЭ с расширенной ТЛАЭ и РПЭ без стандартной ТЛАЭ или со стандартной ТЛАЭ) выявлено достоверно большее количество местнораспространенных (pT3a и pT3b) ($p < 0,001$) и низкодифференцированных опухолей с индексом Глисона 8–10 (прогностические группы ISUP 4 и 5) в группе больных, которым выполняли расширенную ТЛАЭ. Эти факты объясняют различия показателей выживаемости: в группе больных, которым выполняли расширенную ТЛАЭ, преобладали низкодифференцированные и местнораспространенные опухоли как по данным предоперационного стадирования, так и по результатам планового гистологического исследования. Мы проанализировали характеристики пациентов и результаты хирургического лечения в зависимости от года выполненной операции. При анализе предоперационных факторов выявлено, что по сравнению с периодом 2010–2016 гг. увеличилась доля больных с уровнем ПСА > 20 нг/мл ($26,5\%$ против $20,3\%$ в группе больных, оперированных до 2010 г.; $p < 0,01$), чаще верифицировали низкодифференцированные опухоли при биопсии (индекс Глисона 8–10: $12,3\%$ против $4,9\%$; $p < 0,01$), а также увеличилось количество больных с местнораспространенными формами заболевания ($23,6\%$ против $18,3\%$; $p = 0,06$). Таким образом, после 2010 г. хирургическому лечению подвергалось достоверно большее число больных РПЖ с высоким риском прогрессирования и неблагоприятными факторами прогноза ($71,26\%$ после 2010 г. против $58,16\%$ до 2010 г.; $p < 0,01$). При плановом морфологическом исследовании у больных, оперированных после 2010 г., чаще диагностировали метастазы в ЛУ ($20,4\%$ по сравнению с $13,3\%$ до 2010 г.; $p = 0,0001$). Показатели 5-летней биохимической БРВ в группах низкого, промежуточного и высокого риска у больных, оперированных до 2010 г. и в 2010–2016 гг., составили соответственно $83,7 \pm 4,6$ и $84,6 \pm 5,6$ ($p = 0,59$); $54,8 \pm 3,2$ и $93,4 \pm 3,8$ ($p = 0,007$); $38,2 \pm 2,7$ и $52,6 \pm 6,7$ ($p = 0,75$). Таким образом, существует тенденция увеличения числа больных РПЖ с высоким риском прогрессирования, которым выполняют хирургическое лечение, а также определяется тенденция к улучшению показателей выживаемости в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования при расширении объема выполненной ТЛАЭ.

Заключение

РПЖ стоит в ряду наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день. Разрабатывается и изучается множество новых методик лечения данного заболевания, тем не менее хирургическое лечение остается одним из основных методов лечения больных локализованным и местнораспространенным РПЖ и демонстрирует удовлетворительные онкологические и функциональные результаты. Накопление хирургического опыта позволяет существенно оптимизировать результаты данного метода у больных РПЖ, в т. ч. в когорте пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Преимуществом хирургического лечения является возможность точного стадирования онкологического процесса и выявления неблагоприятных патоморфологических факторов прогноза, что позволяет выработать наиболее рациональную тактику лечения. Стратификация больных РПЖ высокого риска прогрессирования является критически важным параметром при определении терапевтической концепции и должна быть осуществлена с использованием комплекса клинических данных и факторов прогноза. Существует тенденция увеличения числа больных РПЖ с высоким риском прогрессирования и неблагоприятными факторами прогноза, которым выполняют хирургическое лечение. У больных с неблагоприятными послеоперационными факторами прогноза (наличие лимфогенных метастазов, в т. ч. с экстракапсулярной инвазией) рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении адъювантной терапии с целью улучшения показателей выживаемости.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 g. (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M., 2017 (in Russian)].
2. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study // *Lancet Oncol.* 2014 Jan. Vol. 15(1). P.23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1. Epub 2013 Dec 5.
3. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer // *N Engl J Med.* 2014 Mar 6. Vol. 370(10). P.932–942. doi: 10.1056/NEJMoa1311593.
4. Sakr W.A., Haas G.P., Cassin B.F. et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients // *J Urol.* 1993 Aug. Vol. 150(2 Pt 1):379–385.
5. Lassen P.M., Kearse W.S. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy // *Urology* 1995. Vol. 45:266–269.
6. Jansson K.F., Akre O., Garmo H. et al. Oncologic outcome after laparoscopic radical prostatectomy: 10 years of experience // *Eur Urol.* 2009 May. Vol. 55(5). P.1014–1019. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.036. Epub 2008 Nov 6.
7. Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK). 2014 Jan.
8. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Калпинский А.С. и др. Методологические аспекты и результаты радикальной промежностной простатэктомии у больных раком предстательной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2016. Т.5. №1. С.5–11 [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kalpinskiy A.S. i dr. Metodologicheskie aspekty i rezul'taty radikal'noj promezhnostnoj prostatahktomii u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena.* 2016. T.5. №1. S.5–11 (in Russian)].
9. Dahm P., Yang B., Salmen C. et al. Radical perineal prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer in morbidly obese patients // *The Journal of Urology.* 2005. Vol. 174(1). P.131–134. doi:10.1097/01.ju.0000161593.29525.e2.
10. Paiva C., Andreoni C., Cunha G. et al. Differences among patients undergoing perineal or retropubic radical prostatectomy in pain and perioperative variables: a prospective study // *BJU International.* 2009. Vol. 104(9). P.1219–1226. doi:10.1111/j.1464-410x.2009.08551.x.
11. Fichtner J., Gillitzer R., Melchior S. Perineal Complications Following Radical Perineal Prostatectomy // *Aktuelle Urologie.* 2003. Vol. 34(4). P.223–225. doi:10.1055/s-2003-41599.
12. Hoskin P.J., Rojas A.M., Ostler P.J. et al. Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomised trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. *Clinical Oncology.* 2013. Vol. 25. P.321–327.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Морфологические результаты применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы

Профессор Л.З. Вельшер¹, профессор Д.Ю. Пушкар¹, профессор М.Л. Стаханов^{1,2},
к.м.н. Ю.Ю. Горчак¹, Е.В. Аниканова¹, к.м.н. О.В. Андреева³, К.А. Фирсов¹, к.м.н. Г.Б. Ишевский^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

²Онкологический центр при НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО РЖД, Москва

³ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка патоморфологических изменений тканей предстательной железы и содержащейся в ней опухолевой ткани, возникающих в результате электрохимического лизиса.

Материал и методы: в рамках пилотного исследования проведен сравнительный анализ патоморфологических изменений в препаратах удаленных предстательных желез больных раком предстательной железы. Больным основной группы (n=18) проводили сеансы неинвазивного электрохимического лизиса, в последующем выполняли радикальную простатэктомию. Больным контрольной группы (n=18) была выполнена радикальная простатэктомию. Сеансы электрохимического лизиса больным основной группы проводили на терапевтической установке ВЕТ-7 с помощью на-кожных пластинчатых электродов. Было проведено от 3-х до 5 сеансов электрохимического лизиса, длительностью не более 180 мин. Сила тока не превышала 40 мА, его напряжение составляло 5–20 В.

Результаты: при макроскопической оценке удаленных предстательных желез у 27,8% больных основной группы выявлены очаговые кровоизлияния, у 61,1% больных – зоны размягчения. В контрольной группе макроскопические изменения представлены очаговыми кровоизлияниями у 11,1% больных (p<0,05). При микроскопической оценке у 38,9% больных основной группы выявлены участки тотальной деструкции опухолевой ткани, у 72,2% – дистрофические изменения стромы опухоли, у 61,1% – дистрофические изменения паренхимы опухоли, у 50% – очаговые разрастания соединительной ткани. У 33,4% больных имелись однотипные изменения в регионарных лимфатических узлах. Морфологические изменения носили очаговый характер и не определялись в ткани предстательной железы вне опухолевого роста. Описанные морфологические изменения не обнаружены у больных контрольной группы за исключением очагов разрастания соединительной ткани в опухоли у 11,3% больных (p<0,05).

Выводы: метод электрохимического лизиса оказывает избирательное повреждение раковой опухоли предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, электрохимический лизис, морфологическое исследование, деструкция опухолевой ткани, дистрофия, склероз.

Для цитирования: Вельшер Л.З., Пушкар Д.Ю., Стаханов М.Л. и др. Морфологические результаты применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы // РМЖ. 2017. № 27. С. 2026–2031.

ABSTRACT

Morphological results of electrochemical lysis in patients with prostate cancer.

Velsher L.Z.¹, Pushkar D.Yu.¹, Stakhanov M.L.^{1,2}, Gorchak Yu.Yu.¹, Anikanova E.V.¹, Andreeva O.V.³, Firsov K.A.¹, Ishevskiy G.B.^{1,2}

¹ Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

² Cancer Center at the Central clinical hospital No. 2 named after N.A. Semashko of Russian Railways, Moscow

³ Smolensk Regional Institute of Pathology

The aim of the study was to evaluate the pathomorphological changes in the prostate tissues and the tumor tissue contained in it, resulting from electrochemical lysis.

Patients and methods. A pilot study was carried out to compare the pathomorphological changes in preparations of the removed prostate glands of patients with prostate cancer. Patients of the main group (n = 18) received non-invasive electrochemical lysis sessions, followed by radical prostatectomy. Patients of the control group (n = 18) underwent radical prostatectomy. Sessions of electrochemical lysis for the patients of the main group were performed using a device BET-7 with cutaneous plate electrodes. Patients received 3-5 sessions of electrochemical lysis, lasting for less than 180 minutes. The current strength was not more than 40 mA, the voltage was 5–20 V.

Results. The macroscopic examination of the removed prostate glands revealed focal hemorrhages in 27.8% of the patients and softening regions in 61.1% of patients in the main group. In the control group 11.1% of the patients had focal hemorrhages at macroscopic examination (p<0,05). 38.9% of patients of the first group had areas of total destruction of the tumor, 72,2% of the patients had degenerative changes in the stroma of the tumor, 61.1% of patients had degenerative changes in the parenchyma of the tumor, 50% of the patients had focal proliferation of connective tissue. 33.4% of patients had similar changes in regional lymph nodes. Morphological changes were focal and were not detected in prostate tissue outside the tumor growth. The morphological changes described were not found in patients of the control group, with the exception of connective tissue proliferation in the tumor in 11.3% of patients (p <0.05).

Conclusions. Method of electrochemical lysis causes selective damage to prostate cancer.

Key words: prostate cancer, electrochemical lysis, morphological study, destruction of tumor tissue, dystrophy, sclerosis.

For citation: Velsher L.Z., Pushkar D.Yu., Stakhanov M.L. et al. Morphological results of electrochemical lysis in patients with prostate cancer. // RМJ. 2017. № 27. P. 2026–2031.

Введение

В последние десятилетия в онкоурологической практике большое внимание уделяют разработке и внедрению альтернативных методов лечения больных, основанных на применении различных физических факторов. К таким методам относят криотерапию, радиочастотную и ультразвуковую абляцию, лазерную интерстициальную и фотодинамическую терапию. К их числу по праву можно отнести и метод электрохимического лизиса, в основе действия которого лежит повреждение клеток опухоли вследствие химических реакций, возникающих в процессе локального воздействия электрического тока низкой интенсивности [1].

На текущий период времени в отечественной и зарубежной медицинской литературе представлено значительное количество исследований, посвященных экспериментальному и клиническому применению метода электрохимического лизиса в лечении больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями различных локализаций [2–9]. Результаты всех исследований, включая наше собственное [10], убедительно демонстрируют клиническую эффективность метода. Морфологические же изменения, возникающие в тканях в результате электрохимического воздействия, описаны лишь на примере узлового коллоидного зоба щитовидной железы, метастазов колоректального рака, доброкачественных образований молочных желез и представлены в единичных работах [11–13]. Изучив литературу, посвященную применению метода электрохимического лизиса, мы не встретили работ, описывающих морфологические изменения в тканях предстательной железы, подвергнутых электрохимическому воздействию.

Цель работы: в ходе клинко-морфологического исследования определить характер и выраженность морфологических изменений ткани предстательной железы и содержащейся в ней опухолевой ткани, возникающих вследствие электрохимического воздействия.

Материал и методы

Проведение настоящего пилотного исследования было одобрено Межвузовским комитетом по этике МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Работа выполнена на базе отделений онкоурологии и патоморфологии Онкологического центра ОАО РЖД НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко», а также Смоленского областного института патологии.

Основную группу составили больные (n=18) с морфологически верифицированным локализованным раком предстательной железы (РПЖ), которым перед радикальной простатэктомией проводили сеансы неинвазивного электрохимического лизиса. Обострение сопутствующей патологии, потребовавшее коррекции, не позволило провести этим больным хирургическое лечение сразу после установления диагноза злокачественного новообразования. На время коррекции сопутствующей патологии в качестве дополнительного лечения им были проведены сеансы неинвазивного электрохимического лизиса. Контрольную группу составили больные (n=18) РПЖ, которым была проведена только открытая позадилоная радикальная простатэктомия.

Основная и контрольная группы больных статистически значимо не отличались по всем исследуемым характеристикам (табл. 1).

Сеансы электрохимического лизиса проводили на терапевтической установке ВЕТ-7 (Horst Poduchka, Германия) (рис. 1) с помощью накожных пластинчатых электродов. Длительность воздействия за 1 сеанс составляла 120–180 мин. Напряжение электрического тока в течение сеанса варьировало от 5 до 20 В, а сила тока не превышала 40 мА, что соответствовало рекомендациям компании-производителя. Каждому больному проведено от 1 до 3-х лечебных сеансов в зависимости от индивидуальных показаний. Интервал между лечебными сеансами составлял от 2-х до 4-х нед. После нормализации соматического статуса больным основной группы была выполнена открытая позадилоная радикальная простатэктомия в сроки от 5 дней до 3-х нед. после последнего сеанса лечения.

Операционный материал без предварительной фиксации доставляли в патоморфологическое отделение в течение 1–2 часов с момента удаления. После его макроскопической оценки проводили унифицированный забор фрагментов операционного материала для гистологического исследования: по два фрагмента опухоли объемом около 125 мм² и не пораженных опухолью участков предстательной железы. Отобранные фрагменты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали стандартной гистологической проводке и заливке в парафин. Из полученных парафиновых блоков приготавливали срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование

Таблица 1. Распределение больных в основной и контрольной группах по основным клиническим характеристикам

Характеристика	Больные основной группы, n=18	Больные контрольной группы, n=18	Уровень значимости, p
Возраст, лет	60,3±5,14	61,7±6,11	0,201
Индекс коморбидности Чарлсона	3,01±1,28	2,48±0,96	0,059
ПСА, нг/мл	10,6±7,21	9,4±6,9	0,876
Объем предстательной железы, см ³	43,7±16,4	45,9±14,3	0,346
Сумма баллов по шкале IPSS	9,3±6,12	9,9±7,01	0,943
Степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона			
<7 баллов	9 (50%)	8 (44,4%)	0,131
>7 баллов	4 (22,3%)	6 (33,3%)	
7 баллов	5 (27,7%)	4 (22,3%)	
Клиническая стадия заболевания	T1c T2c	T1c T2c	0,645

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), а также в виде абсолютных и относительных частот. Уровень статистической значимости (p) приведен для сравнения каждой характеристики

Таблица 2. Макроскопические изменения, выявленные в препаратах удаленных предстательных желез больных основной и контрольной групп

Признак (есть/нет)	Больные основной группы, n=18	Больные контрольной группы, n=18	Всего
Кровоизлияния	5	2	7
Зоны размягчения и отека	11	0	11
Всего	16	2	18

$p < 0,05$ для точного критерия Фишера

проводили световым бинокулярным микроскопом при общем увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica V.6.0 и 7.0 (StatSof, USA). Для представления данных в настоящем исследовании мы применяли абсолютные и относительные частоты. Для исследования значимости взаимосвязи между признаками применяли точный критерий Фишера для таблиц сопряженности 2×2 для бинарных признаков. Уровень значимости полагали равным 0,05.

Результаты исследования

Результаты макроскопического исследования удаленных предстательных желез больных основной и контрольной групп представлены в таблице 2.

При макроскопическом исследовании предстательных желез больных, подвергнутых электрохимическому воздействию, в 5 (27,8%) наблюдениях из 18 в опухолевой ткани были выявлены очаги кровоизлияний, в то время как в контрольной группе очаговые кровоизлияния в опухолевой ткани простаты были обнаружены в 2-х (11,1%) наблюдениях из 18 ($p < 0,05$). Другой признак, выявленный при макроскопическом исследовании, был представлен небольшими зонами размягчения и отека ткани, определялся в 11 (61,1%) наблюдениях из 18 у больных, которым проводили сеансы электрохимического воздействия. При макроскопическом исследовании препаратов больных контрольной группы очагов размягчения, подобных вышеописанным, обнаружено не было ($p < 0,05$).

Патоморфологические изменения опухолевой ткани простаты после электрохимического воздействия на светооптическом уровне носили очаговый характер и в целом были однотипны, имели разную степень выраженности того или иного признака. Описания выявленных при микроскопическом исследовании патоморфологических изменений опухолевой ткани простаты приведены в таблице 3.



Рис. 1. Терапевтическая установка ВЕТ-7 для проведения сеансов электрохимического лизиса

В группе больных, получавших сеансы неинвазивного электрохимического лизиса, в 7 (38,9%) наблюдениях из 18 были обнаружены зоны тотальной деструкции опухолевой ткани, представленные бесструктурными, эозинфильно окрашенными массами, среди которых местами были видны вытянутые клеточные фрагменты. Выявленные изменения соответствовали коагуляционному некрозу. Некроз, как правило, был очаговым в виде небольших

Таблица 3. Морфологические изменения опухолевой ткани предстательной железы, выявленные при микроскопическом исследовании

Признак	Больные основной группы, n=18	Больные контрольной группы, n=18	Всего
Коагуляционный некроз	7	0	7
Деструктивные изменения стромы опухоли:			
– фибриноидное набухание волокон;	13	0	13
– отек стромы	11	0	11
Деструкция опухолевой паренхимы	11	1	12
Разрастания соединительной ткани	9	2	11
Изменения в лимфатических узлах	6	0	6
Всего	57	3	60

$p < 0,05$ для точного критерия Фишера

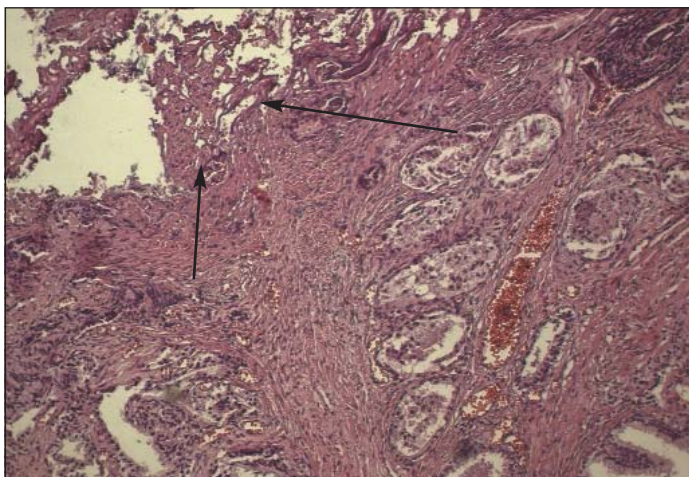


Рис. 2. Зона коагуляционного некроза опухолевой ткани (указано стрелками). Гематоксилин-эозин, $\times 200$

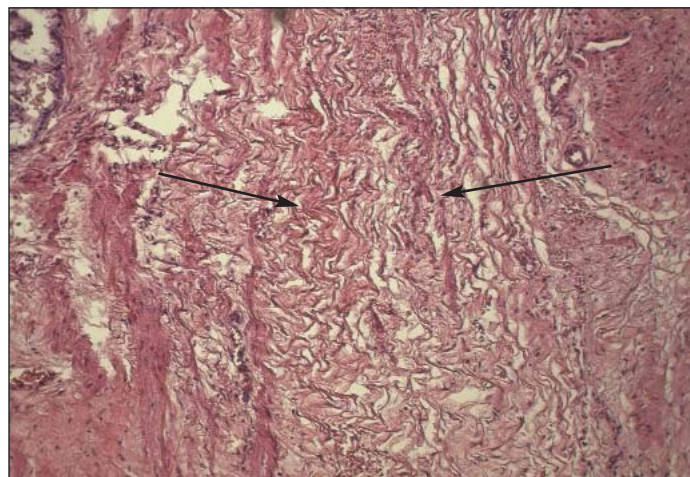


Рис. 4. Волнообразно направленные волокна опухолевой стромы (указано стрелками). Гематоксилин-эозин, $\times 200$

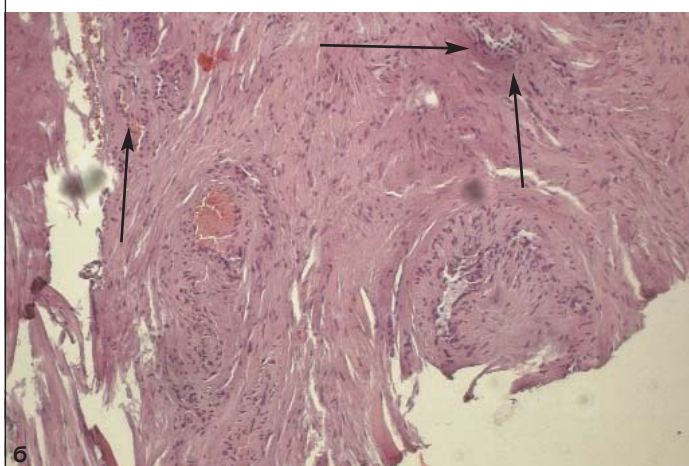
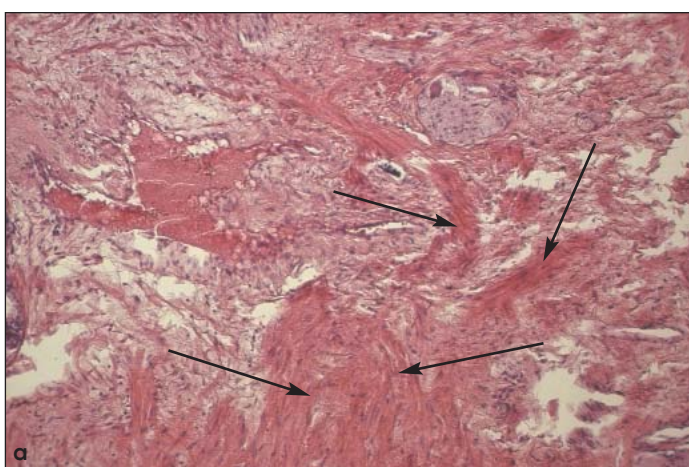


Рис. 3. Фибриноидное набухание волокон опухолевой стромы (а) и сосудов (б) (указано стрелками). Гематоксилин-эозин, $\times 200$

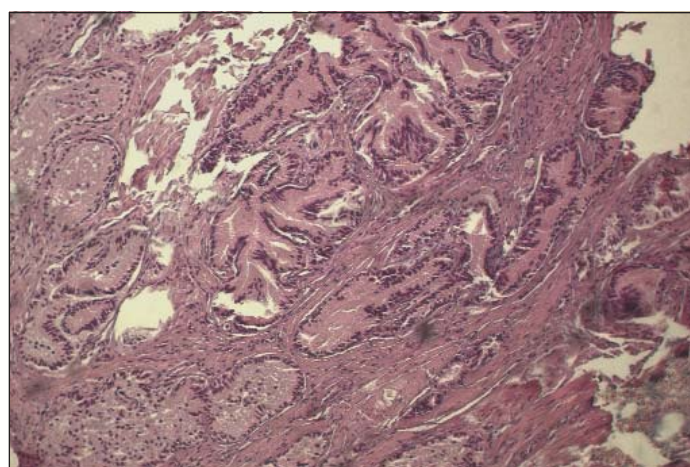


Рис. 5. Опухолевые железы, выстланные набухшими и вытянутыми атипичными клетками. Гематоксилин-эозин, $\times 200$

полей или микрофокусов (рис. 2). Признаки воспаления на границе очагов некроза и неизмененных тканей не были выраженными. Ни в одном из изученных препаратов удаленных предстательных желез больных контрольной группы подобных изменений нами не обнаружено ($p < 0,05$).

В 13 (72,2%) из 18 образцов, принадлежащих больным основной группы, мы зарегистрировали участки повреждения соединительной ткани в опухоли по типу фибриноидного набухания волокон стромы и стенки сосудов (рис. 3). Пучки соединительной ткани в данных полях зре-

ния были неравномерно эозинфильно прокрашены, клетки стромы либо не определялись, либо были представлены в виде «теней». Нередко, в 11 (61,1%) наблюдениях из 18, выявлен отек стромы, островки ее разрыхления, местами с формированием оптически пустых пространств между волокнами. Также обнаружены волнообразно ориентированные пучки опухолевой стромы (рис. 4). Ни в одном из исследуемых морфологических препаратов железы больных контрольной группы описанные морфологические изменения опухолевой стромы не были выявлены ($p < 0,05$).

При обзорной микроскопии в 11 (61,1%) наблюдениях из 18 были зарегистрированы изменения паренхимы опухоли. Они были локализованы в зонах выраженной стромальной деструкции. Эпителиальная выстилка опухолевых желез была представлена вытянутыми клетками, сохраняющими гиперхромность ядер (рис. 5). В других полях зрения опухолевые клетки были набухшие, без четких границ, с более светлыми ядрами. Нередко измененные клетки опухоли имели вид «голых ядер». Также мы выявляли участки, где описанные выше варианты деструктивных изменений опухолевых клеток сочетались и дополнялись явлениями их десквамации разной степени выраженности. Следует отметить, что описанные повреждения мы регистрировали именно в опухолевой ткани и не обнаруживали вне зон опухолевого роста. В одном (5,6%) наблюдении из 18 в исследованных препара-

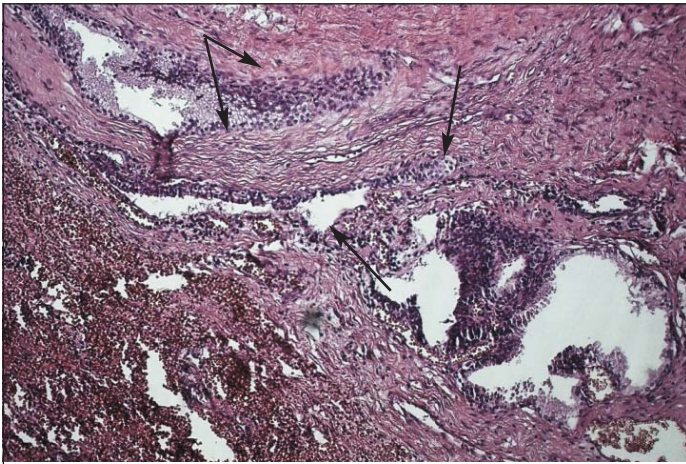


Рис. 6. Разрастания соединительной ткани по периферии зоны деструкции опухоли (указано стрелками). Гематоксилин-эозин, $\times 200$

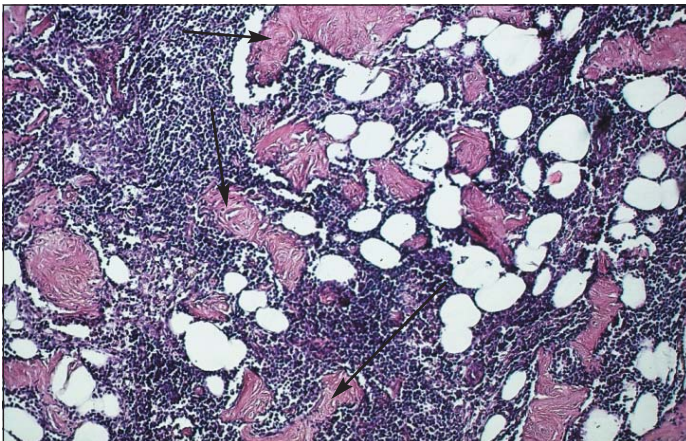


Рис. 7. Фибриноидное набухание стромы неизмененного регионарного лимфатического узла (указано стрелками). Гематоксилин-эозин, $\times 200$

тах желез больных контрольной группы были представлены изменения паренхимы опухоли в виде десквамации отдельных визуально неизмененных опухолевых клеток. Отличия между группами больных по частоте встречаемости признака были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Очаговые разрастания соединительной ткани, разделяющей опухолевые железы на островки разных размеров, были обнаружены нами в 9 (50%) наблюдениях из 18 в основной группе больных. Соединительную ткань разной степени зрелости чаще всего мы определяли по периферии зон коагуляционного некроза и выраженных дистрофических изменений (рис. 6). Иногда среди фиброзной ткани мы обнаруживали разрозненные мелкие опухолевые железы с дистрофией и десквамацией выстилающих их атипичных клеток. Лишь в 2-х (11,3%) из 18 препаратов желез больных контрольной группы мы обнаружили единичные небольшие, хаотично расположенные островки склероза раковой опухоли. При этом число наблюдений данного признака у больных основной и контрольной групп различалось статистически значимо ($p < 0,05$).

У 6 (33,4%) из 18 больных основной группы при исследовании операционного материала были обнаружены однотипные изменения в регионарных лимфатических узлах, где на фоне атрофии лимфоидной ткани отмечено фибриноидное набухание соединительной ткани системы трабекул (рис. 7). Подобные морфологические изменения

регионарных лимфатических узлов у больных контрольной группы не обнаружены.

На основании статистического анализа мы с уверенностью можем утверждать, что выявленные в нашем исследовании патоморфологические изменения паренхимы и стромы опухолевой ткани простаты, а также регионарных лимфатических узлов были вызваны электрохимическим воздействием.

Обсуждение

Описанные в работах патоморфологические изменения опухолевых тканей, подвергнутых электрохимическому воздействию, как правило, представлены различной степенью выраженности дистрофическими изменениями паренхимы и стромы опухоли. Другие описанные изменения, специфичные для электрохимического воздействия, представлены участками колликвационного и коагуляционного некрозов.

Так, в своем исследовании А.В. Борсуков и соавт. [11] описали развитие некротических изменений в метастатических узлах печени, возникшие в результате электрохимического воздействия в течение 20–45 мин. Несколько годами позднее, А.В. Борсуков и соавт. [14] представили результаты экспериментального исследования, в котором вызывали некротические изменения тканей гепатоцеллюлярного рака крыс. По результатам морфологического исследования опухолевой ткани, выполненного через месяц после электрохимического воздействия, в участках ранее определявшихся очагов некроза было обнаружено разрастание соединительной ткани с элементами лимфоцитарной инфильтрации.

С.Н. Щаева и соавт. [12] в своем исследовании описали морфологические изменения тканей удаленных доброкачественных опухолей молочных желез женщин, подвергнутых электрохимическому воздействию *ex vivo*. Для оценки патоморфологических изменений тканей авторы применяли гистологическую классификацию выраженности лечебного патоморфоза опухоли, предложенную Е.Ф. Лушниковым. Согласно представленным результатам, к патоморфозу I степени авторы относили умеренно выраженные очаговые дистрофические изменения опухолевой стромы. При II степени патоморфоза отмечали нарастание дистрофических изменений в виде образования гигантских клеток, вакуолизации ядер и цитоплазмы. Морфологические изменения, представленные глубокими дистрофиями в паренхиме и строме, а также определявшиеся очаговые некрозы авторы относили к патоморфозу опухолевой ткани III степени. Обширные участки некроза с отсутствием клеток опухоли были отнесены к IV степени патоморфоза опухолевой ткани.

В своем исследовании Ю.В. Иванов и соавт. [13] проводили морфологическое изучение тканей узлового коллоидного зоба щитовидной железы животных и установили, что в результате электрохимического воздействия в тканях коллоидного зоба происходит развитие некротических изменений, имеющих четкую границу с неизмененными тканями щитовидной железы. В последующем авторы наблюдали развитие демаркационного воспаления вокруг участков некроза, которое завершалось формированием зрелой соединительной ткани. Аналогичные результаты получены А.В. Борсуковым и соавт. [15, 16]. При этом авторы описали два альтернативных пути гибели клеток вследствие электрохимического лизиса: непо-

средственное некротическое поражение и отсроченную апоптозную гибель.

Выявленные в нашем исследовании патоморфологические изменения опухолевой ткани простаты в целом аналогичны изменениям, описанным в других работах. Патоморфологические изменения были представлены дистрофическими и склеротическими изменениями паренхимы и стромы опухоли различной степени выраженности. Важным характерным признаком электрохимического воздействия являются так называемые «электрометки», представленные волнообразно направленными волокнами стромы, зонами коагуляционного некроза с фрагментами своеобразно вытянутых клеток, а также вытянутыми и вертикально ориентированными атипичными клетками, выстилающими опухолевые железы. Другой характерный признак воздействия электрического тока – зоны колликации в виде отека и разволокнения стромы, набухания атипичных клеток. В целом выявленные нами изменения свидетельствуют об умеренной и глубокой деструкции опухоли, закономерным исходом которой является разрастание соединительной ткани с последующим формированием соединительнотканного рубца.

Важное отличие нашего исследования от других работ в том, что электрохимическое воздействие мы проводили с помощью накожных, а не игольчатых электродов, которые имплантируют непосредственно в ткани органа или опухолевый узел. Применяя накожные пластинчатые электроды, мы получили аналогичные патоморфологические изменения при использовании неинвазивной и безопасной методики.

Таким образом, в результате проведенного исследования нам удалось выявить патоморфологические изменения опухолевой ткани простаты, возникающие вследствие электрохимического воздействия, и установить их очаговый характер. При этом мы не выявили каких-либо патологических изменений ткани предстательной железы вне зон опухолевого роста, что свидетельствует об избирательном воздействии слабого постоянного тока на ткани опухоли простаты без заметного повреждающего воздействия на ткани других участков предстательной железы.

Выводы

Согласно результатам патоморфологического исследования применение неинвазивного электрохимического лизиса оказывает избирательное повреждение раковой опухоли предстательной железы.

Литература

1. Nordenstrom B.E.W. Electrochemical treatment of cancer // *Ann Radiology*. 1985. Vol. 28. P. 128–129.
2. Xin Y. Advances in the treatment of malignant tumors by electrochemical therapy (ECT) // *Eur J Surg Suppl*. 1994. Vol. 574. P. 31–35.
3. Teague B., Wemyss-Holden A., Fosh B. et al. Electrolysis and other local ablative treatments for non-resectable colorectal liver metastases // *ANZ J Surg*. 2002. Vol. 72(2). P. 137–141.

4. Tang B., Li L., Jiang Z. et al. Characterization of the mechanisms of electrochemotherapy in an in vitro model for human cervical cancer // *Int. J. Oncol*. 2005. Vol. 26. P. 703–711.
5. Матвеев Н., Сергеева О., Вередченко А. и др. Электрохимический лизис в эксперименте и в сравнении с радиочастотной абляцией при лечении злокачественных новообразований в печени // *Эндоскопическая хирургия*. 2009. № 15(2). С.19–27 [Matveev N., Sergeeva O., Veredchenko A. i dr. Jelektrohimičeskij lizis v jeksperimente i v sravnenii s radiočastotnoj ablacijej pri lečenii zlokachestvennyh novoobrazovanij v pečeni // *Jendoskopičeskaja hirurgija*. 2009. №15(2). С.19–27 (in Russian)].
6. Жуковец А. Электрохимический лизис опухолей // *Онкологический журнал*. 2011. №5(3). С.97–98 [Zhukovec A. Jelektrohimičeskij lizis opuholej // *Onkologičeskij žurnal*. 2011. №5(3). С.97–98 (in Russian)].
7. Топольницкий О., Гришин А., Трофимов А. Особенности технологии электрохимического лизиса в комплексном лечении венозных и артерио-венозных мальформаций челюстно-лицевой области у детей // *Креативная онкология и хирургия*. 2011. URL: <http://eoncolog.com> (23.12.2016) [Topolnickij O., Grishin A., Trofimov A. Osobennosti tehnologii jelektrohimičeskogo lizisa v kompleksnom lečenii venoznyh i arterio-vennyh mal'formacij čeljustno-licevoj oblasti u detej // *Kreativnaja onkologija i hirurgija*. 2011. URL: <http://eoncolog.com> (23.12.2016) (in Russian)].
8. Belyy Y., Tereshchenko A., Shatskih A. Clinical procedure for intraocular electrochemical lysis during endoresection // *Ecancermedicalsecience*. 2013. Vol. 20 (7). P. 326–330.
9. Михайловская А., Каплан М. Сочетанный метод фотодинамической терапии и электрохимического лизиса // *Радиация и риск*. 2014. №23 (2). С.28–36 [Mihajlovskaja A., Kaplan M. Sochetannyj metod fotodinamičeskoj terapii i jelektrohimičeskogo lizisa // *Radiacija i risk*. 2014. №23(2). С.28–36 (in Russian)].
10. Вельшер Л., Стаханов М., Калинин М. и др. Электрохимический лизис в лечении больных раком предстательной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016. №3. С.33–38 [Vel'sher L., Stahanov M., Kalinin M., i dr. Jelektrohimičeskij lizis v lečenii bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkologija. Žurnal im. P.A. Gercena*. 2016. №3. С.33–38 (in Russian)].
11. Борсуков А., Бельшов А., Власов А. и др. Электрохимический лизис единичных метастазов в печени: результаты двухлетнего клинического наблюдения // *Анналы хирургической гепатологии*. 2005. № 10(2). С.21–29 [Borsukov A., Bel'kov A., Vlasov A., i dr. Jelektrohimičeskij lizis edinichnyh metastazov v pečeni: rezul'taty dvuhletnego kliničeskogo nabljudenija // *Annaly hirurgičeskoj gepatologii*. 2005. №10(2). С.21–29 (in Russian)].
12. Шаева С., Соловьев В., Борсуков А. Электрохимический лизис очаговых доброкачественных опухолей молочной железы: возможности малоинвазивного локального лечения // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2006. №4. С.12–18 [Shhaeva S., Solov'ev V., Borsukov A. Jelektrohimičeskij lizis ochagovyh dobrokachestvennyh opuholej molochnoj zhelezy: vozmožnosti maloinvazivnogo lokal'nogo lečeniija // *Palliativnaja medicina i reabilitacija*. 2006. №4. С.12–18 (in Russian)].
13. Иванов Ю., Попов Д., Соловьев Н., Злобин А. Первые результаты применения в эксперименте методики электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2010. №5(2). С.18–23 [Ivanov Ju., Popov D., Solov'ev N., Zlobin A. Pervye rezul'taty primenenija v jeksperimente metodiki jelektrohimičeskogo lizisa v hirurgičeskoj jendokrinologii // *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgičeskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2010. №5(2). С.18–23 (in Russian)].
14. Борсуков А., Коваленко Е., Евдокимов А. и др. Электрохимический лизис как метод локальной деструкции первичного рака печени под контролем ультразвукового исследования (в эксперименте) // *Медицинская визуализация*. 2007. №2. С.64–69 [Borsukov A., Kovalenko E., Evdokimov A. i dr. Jelektrohimičeskij lizis kak metod lokal'noj destrukcii pervičnogo raka pečeni pod kontrol'em ultrazvukovogo issledovanija (v jeksperimente) // *Medicinskaja vizualizacija*. 2007. №2. С.64–69 (in Russian)].
15. Борсуков А., Андреева О. Морфологические критерии эффективности малоинвазивного электрохимического лизиса узлового коллоидного зоба // *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2011. №3. С.211–218 [Borsukov A., Andreeva O. Morfoložičeskie kriterii jeffektivnosti maloinvazivnogo jelektrohimičeskogo lizisa uzlovogo kolloidnogo zoba // *Učenyje zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011. №3. С.211–218 (in Russian)].
16. Борсуков А., Косова А., Иванов Ю. и др. Локальное лечение узлового зоба малоинвазивным электрохимическим лизисом: пилотные результаты // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010. №6(1). С.46–53 [Borsukov A., Kosova A., Ivanov Ju. i dr. Lokal'noe lečenie uzlovogo zoba maloinvazivnym jelektrohimičeskim lizisom: pilotnye rezul'taty // *Kliničeskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2010. №6(1). С.46–53 (in Russian)].

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научно-жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в список литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на *книгу* следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: Электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru