



UROVEST.RU



ISSN 2308-6424

ВЕСТНИК | **СЕТЕВОЕ ИЗДАНИЕ** **УРОЛОГИИ**

- ✦ *общая урология*
- ✦ *онкоурология*
- ✦ *андрология*
- ✦ *женская урология*
- ✦ *детская урология*
- ✦ *эндоскопическая и лапароскопическая урология*
- ✦ *визуализация в урологии*
- ✦ *анестезиология в урологии*
- ✦ *трансплантология*
- ✦ *урологическое образование*



2015, №3



УЧРЕДИТЕЛЬ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2015, №3
UROVEST.RU

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ | СЕТЕВОЕ ИЗДАНИЕ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф.
заслуженный деятель науки РФ
Коган М.И.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д.м.н., проф. **Красулин В.В.**
к.м.н., доцент **Белоусов И.И.**
к.м.н., доцент **Гусев А.А.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. **Батюшин М.М.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Васильев О.Н.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Волкова Н.И.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Глухов В.П.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Домбровский В.И.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., доцент **Дударев И.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Женило В.М.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Ибишев Х.С.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Мационис А.Э.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Медведев В.Л.** (Краснодар)
д.м.н., проф. **Микашинович З.И.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Митусов В.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., доцент **Набока Ю.Л.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н., доцент **Пасечник Д.Г.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Перепечай В.А.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Сизонов В.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Сизякин Д.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Татьянченко В.К.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Ушакова Н.Д.** (Ростов-на-Дону)
к.б.н. **Черногузова Е.А.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Чибичян М.Б.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Шевченко А.Н.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Шестопалов А.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Шлык С.В.** (Ростов-на-Дону)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д.м.н., проф. **Алексеев Б.А.** (Москва)
д.м.н., проф. **Аль-Шукри С.Х.** (Санкт-Петербург)
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Аляев Ю.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Адамян Р.Т.** (Москва)
д.м.н., проф. **Базаев В.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Божedomов В.А.** (Москва)
д.м.н., проф. **Борисов В.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Братчиков О.И.** (Курск)
д.м.н., проф. **Винаров А.З.** (Москва)
д.м.н., проф. **Гудков А.В.** (Томск)
д.м.н., проф. **Даренков С.П.** (Москва)
д.м.н., проф. **Дутов В.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Журавлев В.Н.** (Екатеринбург)
д.м.н., проф. **Зоркин С.Н.** (Москва)
д.м.н., проф. **Казанская И.В.** (Москва)
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Каприн А.Д.** (Москва)
д.м.н., проф. **Комяков Б.К.** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **Кривобородов Г.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Крупин В.Н.** (Нижний Новгород)
д.м.н., проф. **Кудрявцев Ю.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Кузьменко В.В.** (Воронеж)
д.м.н., проф. **Кульчавеня Е.В.** (Новосибирск)
д.м.н., проф. **Курбатов Д.Г.** (Москва)
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Лоран О.Б.** (Москва)
д.м.н., проф. **Мартов А.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Матвеев В.Б.** (Москва)
д.м.н., проф. **Неймарк А.И.** (Барнаул)
д.м.н., проф. **Окулов А.Б.** (Москва)
д.м.н., проф. **Павлов А.Ю.** (Москва)
д.м.н., проф. **Павлов В.Н.** (Уфа)
д.м.н., проф. **Перлин Д.В.** (Волгоград)
д.м.н., проф. **Петров С.Б.** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **Попков В.М.** (Саратов)
д.м.н., проф. **Пушкарь Д.Ю.** (Москва)
д.м.н., проф. **Русаков И.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Ситдыкова М.Э.** (Казань)
д.м.н., проф. **Тарусин Д.И.** (Москва)
д.м.н., проф. **Яненко Э.К.** (Москва)

Адрес редакции: 344022, Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский 29, РостГМУ, кафедра урологии

Адрес в сети интернет:
urovest.ru

Статьи направлять по электронному адресу:
urovest@mail.ru

Свидетельство о регистрации:
Эл №ФС77-53256 от 22.03.2013
Выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Технический редактор:
Киреев А.Ю.

ISSN 2308-6424

Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без разрешения редакции запрещено

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Грицкевич А.А., Ильин С.А., Тимина И.Е.,
Зотиков А.Е., Кармазановский Г.Г., Теплов А.А.,
Покровский А.В., Кубышкин В.А.**
*Резекция почки ex vivo в условиях фармако-холодовой ишемии
без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией
сосудов при почечно-клеточном раке* **3**
-
- Толкач Ю.В., Кучик М., Мерзебургер А., Зерт Ю.,
Херрманн Т., Имкамп Ф.**
*Использование тканевой экспрессии генов для прогнозирования
локализованного рака предстательной железы* **34**
-
- Демешко П.Д., Красный С.А.**
*Отдаленные результаты дистанционной лучевой терапии
у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы
с различным риском прогрессирования* **42**
-
- Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А.,
Торбик Д.В., Арзамасцев Д.Д.**
*Интервенционная хирургия в лечении пациентов с доброкачественной
гиперплазией и раком предстательной железы* **54**

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

- Безруков Е.А., Лачинов Э.Л., Мартироян Г.А.**
*Диагностическая ценность лучевых методов визуализации
в выявлении локального рецидива рака простаты
после радикальной простатэктомии* **68**
-
- Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В.**
*Туберкулез половых органов мужчин как причина
репродуктивных нарушений* **79**
-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.61-006.6-089

**РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ EX VIVO В УСЛОВИЯХ ФАРМАКО-ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИИ
БЕЗ ПЕРЕСЕЧЕНИЯ МОЧЕТОЧНИКА С ОРТОТОПИЧЕСКОЙ РЕПЛАНТАЦИЕЙ
СОСУДОВ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ**

Грицкевич А.А., Ильин С.А., Тимина И.Е., Зотиков А.Е.,

Кармазановский Г.Г., Теплов А.А., Покровский А.В., Кубышкин В.А.

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, г. Москва

Эл.почта: grekaa@mail.ru

Резюме. Введение. Наличие почечно-клеточного рака (ПКР) с внутривенной и центральной локализацией при единственной, единственно функционирующей почке, а также сочетание опухолевой и неопухолевой патологии контрлатеральной почки являются наиболее сложными состояниями по выбору лечебной тактики. Удаление единственно функционирующего жизненно важного органа с переводом больного на заместительную почечную терапию приводит к угрожающим жизни осложнениям и обуславливает тяжесть жизненного прогноза. Приоритетным направлением является разработка органосохраняющих методов лечения: от малоинвазивных эндоскопических операций до резекции почки ex vivo.

Цель исследования: разработка методики экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при почечно-клеточном раке.

Материалы и методы. В исследование включено 37 больных с морфологически подтвержденным ПКР со стадией pT1a-T3vN0M0-IG1-3 с интрапаренхиматозной и центральной локализацией опухоли при наличии сопутствующей патологии, как контрлатеральной почки, так и почки на стороне опухолевого поражения, и 6 больных с ПКР единственной и единственно функционирующей почки. Средний возраст больных составил 55,32±13,1 года. Соотношение мужчин и женщин – 2,7:1. Двусторонние опухоли почек наблюдались у 3 (8,1%) больных, единственной и единственно функционирующей почки у 6 (16,2%) пациентов. У одного пациента (2,7%) имело место сочетание ПКР единственной почки с интраюминальной инвазией (каваренальная форма).

Результаты. Средняя длительность операции составила 413,97±89,14 минут. Среднее время тепловой ишемии - 8,39±4,75 минут. Продолжительность холодовой ишемии варьировала от 70 до 240 минут, в среднем 151,41±41,29 минута. Объем кровопотери равнялся 729,03±481,4 мл. Интраоперационные осложнения выявлены у 3 (8,1%) больных: в двух случаях после пуска почечного кровотока почка оказалась нежизнеспособной и была удалена. Один случай рецидивного тромбоза протезированной почечной артерии сопровождался последующим сморщиванием почки. Послеоперационные осложнения выявлены у 18 (48,6%) больных. Согласно классификации послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo 8 осложнений (44,4%) относились к низкой степени (I-II ст.). 8 других - к III степени, и 1 осложнение-IV степени, имел место один летальный исход (V ст.).

Заключение. Экстракорпоральная резекция почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при ПКР явля-

ется относительно безопасным подходом органосохранного лечения. Длительный период холодовой ишемии контролируем и позволяет выполнять резекционный этап с реконструкцией внутривисцеральных сосудов и собирательной системы любой степени сложности и длительности. Данная техника позволяет выполнять резекции опухолей размером значительно превышающим 40 мм., и любой локализации. Возможно безопасно выполнять расширенные резекции, вплоть до одномоментной резекции единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены, резекцией нижней полой вены. Используемая нами техника позволяет произвести возврат почки на прежнее место с ортотопической реплантацией почечных сосудов, исключает выполнение дополнительного доступа с последующей потерей времени для диссекции и аутотрансплантации почки в подвздошную область. Отсутствует необходимость пересечения мочеточника с последующим наложением уретеро-уретероанастомоза, уретероцистоанастомоза.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, экстракорпоральная резекция почки, холодовая ишемия, кустодиол.

**TECHNIQUE OF EXTRACORPOREAL PARTIAL NEPHRECTOMY IN TERMS
OF PHARMACO-COLD ISCHEMIA WITHOUT CROSSING THE URETER WITH RENAL
VESSELS ORTHOTOPIC REPLANTATION IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA**
*Alexander Gritskevitch, Zaurbek Adirkhaev, Marina Zakharova, Natalia Vetsheva,
Irina Timina, Yulia Stepanova, Grigoriy Karmazanovskiy, Andrey Zotikov,
Alexander Teplov*

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Abstract. *Background.* The most difficult is to determine medical tactics in patients with renal cell carcinoma (RCC) with intraparenchymal and central localization in the single, the only functioning kidney, as well as with a combination of tumor and other illnesses in contralateral kidney. Partial nephrectomy leading to renal replacement therapy results in life-threatening complications and poor prognosis. The priority is to develop organ-preserving treatment: from minimally invasive endoscopic surgery to ex vivo kidney resection.

Aim: to develop a technique of extracorporeal partial nephrectomy in terms of pharmacocold ischemia without crossing the ureter with renal vessels orthotopic replantation in patients with RCC.

Materials and methods. The study included 37 patients with pT1a-T3vN0M0-1G1-3 RCC with intraparenchymal and central tumor location. The average age of the patients was 55.32 ± 13.1 years. The ratio of men and women - 2.7:1. Bilateral renal tumors were observed in 3 (8.1%) patients, and the RCC of the single functioning kidney in 6 (16.2%) patients. One patient (2.7%) was diagnosed RCC of a single kidney with intraluminal invasion (cava-renal form).

Results. The mean operation time was 413.97 ± 89.14 minutes. The mean warm ischemia time – 8.39 ± 4.75 minutes. Cold ischemia lasted from 70 to 240 minutes, on the average 151.41 ± 41.29 min. The amount of blood loss made up 729.03 ± 481.4 ml. Perioperative complications were detected in 3 (8.1%) patients. In two cases after starting the renal blood flow the kidney was found to be nonviable and had to be removed. And in one case the recurrent prosthetic thrombosis of the renal artery resulted in a renal scarring. Postoperative complications were observed in 18 (48.6%) patients. According to Clavien-Dindo classification there were 8 low grade (I-II degree) complications (44.4%), 8 other of III degree, and one IV degree complication, and there was one lethal case (V degree).

Conclusion. Extracorporeal partial nephrectomy in terms of pharmacocold ischemia without crossing the ureter with orthotopic renal vessels replantation in patients with RCC is a relatively

safe organ-preserving treatment. The long period of cold ischemia allows one to perform the resection stage of any complexity and duration. This technique gives the possibility to remove tumor larger than 40 mm and of any location. Extended resections up to one-stage excision of solitary kidney with thrombectomy from inferior vena cava and the inferior vena cava resection are possible and safe. The proposed technique allows one to put the kidney back into its place with the orthotopic renal vessels replantation and excludes the complementary access with the consequent loss of time for dissection and autologous transplantation of kidney in the iliac region. Moreover, there is no necessity to cross the ureter and to make uretero-ureteroanastomosis, uretero-cystoanastomosis.
Keywords: renal cell carcinoma, extracorporeal partial nephrectomy, cold ischemia, Custodiol.

Введение. Злокачественные новообразования почки (ЗНП) в 2013 году составили 3,9% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 10 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов. Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНП в РФ в 2013 году составило 11442 человек. Прирост заболеваемости за 10 лет составил 41%, а ежегодный прирост - 3,35 %. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2013 году вырос до 9,39 на 100 000 человек. Прирост смертности за 10 лет вышел на уровень 8,39%. В 2013 году количество умерших от ЗНП составило 8459 случаев [1, 2].

Учитывая многочисленные данные о развитии почечной недостаточности после хирургического лечения, а также возрастающее количество пациентов с ранними стадиями почечно-клеточного рака (ПКР), важность органосохраняющего лечения нельзя недооценивать. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность органосохраняющего лечения и радикальной нефрэктомии при ПКР, многочисленные ретроспективные данные указывают на сопоставимую эффективность обоих лечебных подходов при лучших показателях функции почек в случае органосохраняющего лечения. Поэтому органосохраняющий подход все чаще используется как при открытых, так и при малоинвазивных хирургических вмешательствах [3, 4, 5].

Анализируя результаты лечения более 1 миллиона пациентов в США, Goetal, (2004) установили, что значительное снижение функции почек ассоциируется с увеличением заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями и смертности от них, а также с повышением частоты госпитализаций по разным

причинам. Поскольку большинство доноров почки на протяжении длительного времени после удаления органа чувствуют себя хорошо, считалось, что нефрэктомия у пациентов с ПКР опасности также не представляет. Современные взгляды это представление более не разделяют. Данные полученные Koeniget al, (7) показывают, что у больных ПКР вероятность развития почечной недостаточности больше, чем у здоровых доноров, и что эти две популяции могут существенно отличаться. Кроме того, McKiernanetal, (8) продемонстрировали развитие почечной недостаточности у трети больных ПКР еще до лечения. Несмотря на значительные успехи в заместительной терапии почечной недостаточности (ЗТПН) с использованием таких методов как диализ или трансплантация, ЗТПН остается значимой причиной появления других заболеваний и смертности от них. У пациентов, находящихся на длительном гемодиализе, смертность от сердечно-сосудистых болезней в 10-30 раз выше, чем в общей популяции. При анализе смертности от инфаркта миокарда общая выживаемость пациентов на диализе значительно меньше, чем у пациентов без почечной недостаточности или даже при наличии сопутствующих болезней. Согласно базе данных США по заболеваниям почек (USRDS) смертность у больных на диализе составляет 22% в первые два года и 15% во время последующих 3 лет. Россоetal, (11) сообщили о потребности в госпитализации более 50% больных, находящихся на хроническом диализе. Около 20% больных погибли. При этом стоит отметить высокую стоимость диализа: в США выделяется около 70000\$ в год на одного пациента. Трансплантация почки является жизненно важной для некоторых пациентов, но и она сопряжена с рисками. Согласно современным рекомендациям трансплантацию почки в случае ПКР можно проводить через 2 года безрецидивного периода. Это вынуждает пациентов ждать, получая диализ не менее двух лет. Кроме того, недостаточное количество аллогенных трансплантантов может привести к дальнейшим задержкам. И, наконец, даже с очевидными достижениями в трансплантации, от 20 до 33% трансплантатов функционируют не более 5 лет. Согласно результатам исследований 5-летняя выживаемость после трансплантации почки составляет только 75% [6-14].

Основной задачей проведенного исследования является анализ непосредственных и отдаленных результатов экстракорпоральной резекции почки (ЭКРП) с применением фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов с целью оценки эффективности и безопасности использования данной методики у больных ПКР.

Цель исследования: разработка методики экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при почечно-клеточном раке.

Материалы и методы.

В урологическом отделении ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ разработана методика ЭКРП в условиях фармако-холодовой ишемии у больных ЗНП. В исследование 2012 – 2015 г.г. включено 37 больных с морфологически подтвержденным ПКР со стадией pT1a-T3vN0M0-1G1-3 с интрапаренхиматозной и центральной локализацией опухоли при наличии сопутствующей патологии как контрлатеральной почки, так и почки на стороне опухолевого поражения. В это число входят 6 больных с ПКР единственной и единственно функционирующей почки. Оригинальная методика оперативного пособия заключалась в выполнении ЭКРП с применением фармако-холодовой ишемии раствором кустодиола без пересечения мочеточника с последующей ортотопической аутотрансплантацией.

Средний возраст больных составил $55,32 \pm 13,1$ года (21 - 73 года). Количество мужчин в исследовании составило 73% (n=27), женщин - 27% (n=10). Соотношение мужчин и женщин – 2,7:1. Поражение правой почки выявлено у 18 (48,6%) больных, левой – у 19 (51,4%). Двусторонние опухоли почек наблюдались у 3 (8,1%) больных, (66,7% - синхронные, 33,3% - метакронные), единственной и единственно функционирующей почки у 6 (16,2%) пациентов. У одного пациента (2,7%) имел место ПКР единственной почки с интралюминальной инвазией (каваренальная форма). Первично-множественный рак имел место у 3 (8,1%) больных. Второй локализацией являлись: рак прямой кишки, рак пищевода и рак щитовидной железы.

Все опухоли интерпретировались в трехмерном измерении до оперативного пособия и по данным исследования операционного материала патоморфологом. Средние размеры опухолей до операции составили: 46,9±15,7 мм, 41,4±14 мм, 42±15,5 мм. Размеры образований определяем по результатам КТ и МРТ органов брюшной полости и подтверждали интраоперационным УЗИ.

Определение стадии заболевания производили по системе TNM: pT1a-T3vN0M0-1G1-3. Стадия pT1a выявлена у 20 (54,1%) больных, pT1b — у 12 (32,4%), pT2 — у 2 (5,4%), pT3 — у 3 (8,1%). По данным морфологического исследования ни у одного больного не были выявлены регионарные метастазы. Один больной с ПКР единственной почки и интралюминальной инвазией (каваренальная форма) имел отдаленные метастазы: мелкие гематогенные легочные метастазы в количестве 8. В таблице 1 представлена характеристика больных.

Таблица 1. Характеристика больных до операции.

Критерий	Группа больных, (n=37)
Возраст, лет	55,32±13,1
Мужчины, n (%)	27 (73)
Женщины, n (%)	10 (27)
Сторона поражения, n (%)	
правая	18 (48,6)
левая	19 (51,4)
Размеры опухоли, мм	
1х	46,9±15,7
2х	41,4±14
3х	42±15,5
Двухсторонний ПКР, n (%)	3 (8,1)
синхронный	2 (66,7)
метахронный	1 (33,3)
Рак единственной почки, n (%)	6 (16,2)
Локализация опухоли, n (%)	
центральная	21 (56,8)
периферическая	16 (43,2)
Категория Т распространенности, n (%)	
T1a	20 (54,1)
T1b	12 (32,4)
T2	2 (5,4)
T3	3 (8,1)
Категория N распространенности, n (%)	
N0	37 (100)

Категория М распространенности, n (%)	
M0	36 (97,3)
M1	1 (2,7)
СКФ, мл/мин	77,78±18,4

Опухоль локализовалась в верхнем полюсе у 11 (29,8%), в нижнем – у 10 (27%), в области почечного синуса – у 16 (43,2%), в нескольких сегментах почки – у 15 (40,5%) больных. У всех больных опухоль так или иначе затрагивала чашечно-лоханочную систему (ЧЛС). В таблице 2 представлены нефрометрические показатели опухолей почки больных.

Таблица 2. Нефрометрические показатели опухолей почки.

Нефрометрический показатель	Количество	
	Абс.	%
Размер опухоли		
≤4 см	8	21,6
> 4 см	29	78,4
Локализация опухоли:		
Верхний сегмент	11	29,7
Средний сегмент	16	43,3
Нижний сегмент	10	27
Заинтересованность ЧЛС:		
Деформация	10	27,2
Деформация и инвазия	27	72,8
Сумма баллов по шкале RENAL		
4-6	-	-
7-9	6	16,2
10 и более	31	83,8

Всем пациентам на предоперационном этапе проводилось МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением с целью адекватной оценки размера опухоли, структуры, локализации и распространенности онкологического процесса, исключения тромбоза почечной и нижней полой вены, вторичного поражения лимфатических узлов и других органов брюшной полости.

Все исследования проводились на мультidetекторных компьютерных томографах (64 и 256 срезов) PhilipsBrilliance 64 CT и iCTBrilliance (PhilipsMedicalSystems, Cleveland) с применением неионных контрастных веществ (Оптирей

350, Сканлюкс 370). Для запуска сканирования использовали программный пакет «bolustracking». Изображение оценивали во все фазы исследования в трех стандартных проекциях. В нативную фазу сканирования средний показатель плотности опухоли составил $33,6 \pm 10$ ед.Н. В артериальную фазу плотность составила $110,9 \pm 40,7$ ед.Н., в венозную фазу $84,8 \pm 20,2$ ед.Н и в отсроченную $62 \pm 14,1$ ед.Н. Цифровые значения денситометрической плотности светлоклеточного ПКР в артериальную фазу исследования были значительно выше ($131,9 \pm 29,6$ ед.Н) , чем у папиллярного почечно-клеточного рака ($59,6 \pm 17,2$ ед.Н).

На основании МСКТ была проведена нефрометрическая оценка почечных новообразований по шкале R.E.N.A.L., разработанной сотрудниками Онкологического центра Фокс Чейз при Медицинском университете Темпл (США) в 2009 году. Шкала R.E.N.A.L. подразумевала следующие характеристики: R – радиус (размер опухоли); E – экстра- или интратрениальный характер роста опухоли; N – близость опухоли к синусу почки или к чашечно-лоханочной системе; A – характеристика переднего (A) или заднего (P) расположения опухоли во фронтальной плоскости; L – расположение опухоли по отношению к полярным линиям.

Подавляющее большинство больных (n=31) относилось к группе с высоким нефрометрическим индексом R.E.N.A.L. (83,8%). Средний балл составил $10,32 \pm 0,94$. Таким образом, эта группа представляет сложную категорию больных для выполнения резекции почки *insitu*. Подробная характеристика нефрометрического индекса R.E.N.A.L. представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика нефрометрического индекса R.E.N.A.L. у больных.

Анатомические характеристики	Медиана	Диапазон
Сумма нефрометрического индекса	$10,32 \pm 0,94$	4-12
Критерий R	$2,0 \pm 0,67$	1-3
Критерий E	$2,78 \pm 0,42$	1-3
Критерий N	$2,84 \pm 0,37$	1-3
Критерий L	$2,7 \pm 0,62$	1-3

Всем больным до операции выполняли ультразвуковое исследование на приборах Voluson 730Exp и LogiqE9 с применением стандартных методик (В-режим, цветовой, импульсно-волновой доплерографии и спектрального анализа скоростей потока). В связи со сложной сосудистой анатомией и для уточнения вовлечения сегментарных артерий в опухолевый процесс проводили трехмерную реконструкцию изображений в В-режиме и в режиме энергетического доплера у 15 (40,5%) больных. Всем больным выполняли интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) и динамическое наблюдение в послеоперационном периоде. Для получения более достоверных результатов исследование проводили по определенной методике и разработанному протоколу.

На дооперационном этапе в задачи УЗИ входило уточнение топографии и характеристик опухоли, описание взаимоотношения с ЧЛС и почечными сосудами, определение исходного внутривисцерального кровотока. Опухоли по данным УЗИ в 34 (91,9%) наблюдениях были представлены солидными образованиями повышенной эхогенности 17 (45,9%), гипоэхогенными- 8 (21,6%) или изоэхогенными- 9 (24,3%) образованиями. Структура опухолей в большинстве наблюдений 33 (89,2%) была неоднородная, за счет наличия анэхогенных жидкостных кистозных включений у 26 (78,7%) больных, гипоэхогенных зон у 5 (15,2%) и у 2 – кальцинатов (6,1%). Во всех наблюдениях в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) выявляли перинодулярные сосуды, которые были представлены сегментарными и междолевыми артериями. По регистрации интранодулярного кровотока опухоли разделили на аваскулярные – 10 случаев (27%), гиповаскулярные – 14 (37,8%) и гипervasкулярные образования – 13 (35,2%). Кистозные опухоли были выявлены у 3 (8,1%) больных и оценивались как тип 4 по шкале Bosniak.

В В-режиме и при построении трехмерной реконструкции определяли распространение опухоли на ЧЛС. Распространение опухоли на центральные структуры проявлялось в виде регистрации опухолевых масс в проекции синуса, нарушения типичного внутривисцерального сосудистого рисунка, деформации контуров ЧЛС. Подозрение на инвазию ЧЛС возникло у 27 (72,8%) больных.

Точность в выявлении инвазии в структуры ЧЛС по данным УЗИ в В-режиме составила 87,5%, а в режиме трехмерной реконструкции – в 91,7% наблюдений.

Спектральный анализ кровотока проводили на уровне междолевых артерий во всех сегментах почки с измерением пиковой систолической скорости, конечной диастолической скорости, индексов резистивности и пульсативности, а также времени акселерации.

В послеоперационном периоде проводили УЗИ на 1, 3 и 7 сутки. В первую очередь оценивали зону резекции, забрюшинное пространство, малый таз на предмет наличия свободной или отграниченной жидкости. В оперированной почке измеряли показатели кровотока во всех сегментах и сравнивали с контрлатеральной почкой (при ее наличии). В 1-е сутки послеоперационного периода в 14 случаях (37,8%) регистрировалась высокая резистивность в оперированной почке: индекс резистивности (РИ) составил $0,72 \pm 0,05$. Во всех случаях нормализация гемодинамических показателей наблюдалась к 3-м суткам после операции. В таблице 4 приведены результаты инструментальных методов исследования.

При гистологическом исследовании у 29 (78,4%) пациентов диагностирован светлоклеточный рак. В 51,7% случаев ($n=15$) были высокодифференцированные формы ПКР (G1). На долю умеренно и низкодифференцированных форм (G2-3) приходилось 48,3% ($n=14$) случаев. Папиллярный ПКР наблюдали у 5 (13,5%) больных и был представлен во всех случаях умеренно и низкодифференцированными формами ПКР (G2-3). У одного пациента (2,7%) был хромофобный тип рака с эозиноклеточным вариантом. В двух случаях (5,4%) имел место уротелиальный рак G1 и G3. В случаях с уротелиальным раком на предоперационном обследовании по данным КТ и МРТ опухоль имела вид четко визуализируемых опухолевых узлов. В таблице 5 представлены морфологические типы опухолей.

Таблица 4. Данные инструментальных методов исследования.

Вид обследования	Группа больных, (n=37)
Контрастное усиление ткани опухоли на МСКТ, ед.Н	
Нативная фаза	33,6±10
Артериальная фаза	110,9±40,7
Венозная фаза	84,8±20,2
Отсроченная фаза	62±14,1
Спектральные характеристики внутривисочечного кровотока до операции	
ЛСК, м/с	0,31±0,09
РИ	0,67±0,07
Спектральные характеристики внутривисочечного кровотока после операции	
ЛСК, м/с	0,27±0,09
РИ	0,72±0,05

Таблица 5. Гистологические типы опухолей.

Гистологические типы опухолей	n (%)
Почечно-клеточный рак:	35 (94,6)
Светлоклеточный тип	29 (78,4)
G1	15 (51,8)
G2	11 (37,9)
G3	3 (10,3)
Папиллярный тип	5 (13,5)
G1	-
G2	3(60)
G3	2 (40)
Хромофобный тип, эозиноклеточный вариант	1 (2,7)
Уротелиальный рак:	2 (5,4)
G1	1 (50%)
G2	-
G3	1 (50)

Таким образом, подавляющее большинство случаев представлено светлоклеточным ПКР. У двух больных уротелиальный рак был выявлен по результатам гистоисследования, как морфологическая находка.

Во всех случаях проводилась регионарная лимфаденэктомия. При выполнении резекции правой почки выполнялась аортокавальная лимфаденэктомия; при резекции левой почки – парааортальная лимфаденэктомия. Количество

удаленных лимфоузлов варьировало от 1 до 19. Среднее количество удаленных лимфоузлов составило $5,73 \pm 4,13$.

В 8 случаях (21,6%) проводилось восстановление целостности резецированных сегментарных артерий. Пересеченные во время резекционного этапа сегментарные артерии под оптическим увеличением восстанавливали путем формирования косоанастомоза «конец в конец» нитью из полипропилена 8/0.

Во всех случаях производили резекцию чашечно-лоханочной системы почки. Интраоперационное антеградное стентирование мочеточника было выполнено в 27 случаях (72,9%).

В 9 случаях (24,3%) выполняли ipsilateralную адrenalectomy. Все случаи определялись онкологическими показаниями.

В 12 (32,4%) случаях потребовалось выполнение протезирования почечной артерии протезом из политетрафторэтилена. Причем, сторона резекции была одинакова, как слева, так и справа – по 6 случаев соответственно.

В 2 случаях была выполнена симультанная операция: резекция инфраренального отдела аорты с протезированием по поводу аневризмы аорты и экстирпация пищевода с одномоментной пластикой по поводу рака пищевода.

У 8 больных (21,6%) была аномалия развития почечных артерий. Количество артерий варьировало от 1 до 3. Среднее значение составило $1,29 \pm 0,62$. Аномалия почечных вен наблюдалась у 3 больных (8,1%). Среднее значение составило $1,08 \pm 0,28$.

Температурный режим почки *ex vivo* варьировал от 9,1 до 11,7 С. Среднее значение температуры почки на протяжении всего экстракорпорального этапа составило $10,58 \pm 0,66$ С.

У одного больного с раком единственной правой почки имелся опухолевый тромб, распространяющийся в просвет нижней полой вены (кава-ренальная форма). Опухолевый тромб распространялся на 48 мм. антеградно от устья правой почечной вены и имел диаметр до 30 мм. Больному одномоментно была выполнена тромбэктомия с резекцией нижней полой вены и извлечение единственной правой почки из забрюшинного пространства с последующей резекцией

почки, тромбэктомией из центральных сосудов почки с ортотопической реплантацией сосудов. Характеристика особенностей оперативного пособия представлена в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика интраоперационных манипуляций.

Критерий	Группа больных, (n=37)
Количество удаленных лимфоузлов, n	5,73±4,13
Многофокусные опухоли, n (%)	2 (5,4)
Среднее количество удаленных опухолевых узлов, n	3
Стентирование мочеточника, n (%)	27 (72,9)
Размеры опухоли по данным ПГИ, мм	
1х	43,49±17,28
2х	38,08±14,75
3х	35,49±12,89
Резекция и микрососудистая пластика сегментарных артерий, n (%)	8 (21,6)
Адреналэктомия, n (%)	9 (24,3)
Средняя температура холодной нефроплегии, С	10,58±0,66
Протезирование почечной артерии, n (%)	12 (34,4)
Симультанная операция, n (%)	2 (5,4)
Количество почечных артерий, ср.	1,29±0,62
Количество почечных вен, ср.	1,08±0,28
Единственная почка, n (%)	6 (16,2)

Класс предоперационного риска по классификации ASA оценен как I - II у 29 (78,4%) больных, III- IV – у 8 (21,6%).

Методика выполнения экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при почечно-клеточном раке.

Доступ осуществляется путем выполнения лапаротомии. Применяется J-образная лапаротомия по общепринятой в клинике методике. Осуществляется доступ в правое (левое) забрюшинное пространство по линии Тольди. Почка мобилизуется вместе с паранефрием в пределах фасции Героты. На рис. 1 представлена МСКТ-грамма резецируемой почки.

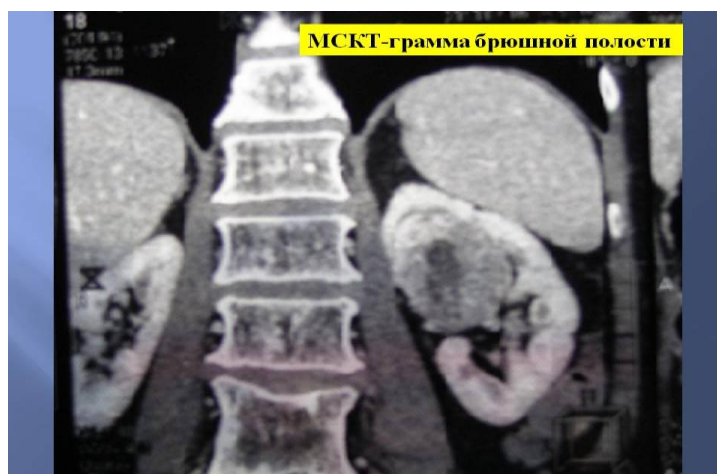


Рис. 1. МСКТ-грамма с опухолью правой почки центральной локализации.

Проводится регионарная лимфаденэктомия. Справа удаляется аортокавальный лимфатический коллектор; слева – парааортальная группа лимфоузлов. Проводится мобилизация мочеточника на стороне поражения в верхней и средней трети; для хорошей визуализации, последний берется на провизорный резиновый турникет. Почка освобождается от всей паранефральной клетчатки. Клетчатка отправляется на морфологическое исследование. Если опухоль имела экстраренальный тип, то прилежающая к опухоли зона клетчатки маркируется дополнительно. Выполняется тщательная диссекция элементов почечной ножки. Клетчатка с лимфоузлами области ворот почки отправляется на морфологическое исследование. Почечные сосуды отдельно берутся на провизорные резиновые турникеты. Диссекция верхней трети мочеточника распространяется до лоханки для оптимальной визуализации всех элементов почечной ножки.

Интраоперационно проводится доплерографическое исследование почки, опухолевого узла с параметрической оценкой кровотока в паренхиме почки и опухоли. В случае с полностью интрапаренхиматозно-расположенной опухолью производится определение границ опухолевого узла, лоцируется максимально близкий и малотравматичный нефротомический доступ к опухоли. Регистрируются показатели кровотока по магистральным почечным сосудам, аорте и нижней полой вене.

Мобилизуется аорта в супра-, -интра и инфраренальном отделе. Выделяется левая (правая) почечная артерия и почечная вена на всем протяжении. При вы-

делении правой почечной артерии мобилизуется нижняя полая вена, берется на провизорный резиновый турникет дистальнее анатомического устья почечной артерии, формируется канал под нижней полой веной для проведения правой почечной артерии при реимплантации в аорту. Производится системная гепаринизация 5000-7500 МЕд. Почечная артерия на сосудистых зажимах пересекается у устья. Проксимальная культя перевязывается и прошивается. Почечная вена на сосудистых зажимах также пересекается у устья.

В почечную артерию через в/в катетер вводится 500-1000 мл.раствора Кустодиол с целью профилактики ишемии почки и осуществления фармакоплегии. Почка на мобилизованном мочеточнике извлекается из забрюшинного пространства и погружается в лоток с ледяной крошкой изотонического раствора *ex vivo*. Сразу же налаживается система перфузии почки через просвет пересеченной почечной артерии (артерий) раствором Кустодиола для осуществления классической фармако-холодовой нефроплегии. На рис. 2 представлен этап перфузии почки раствором Кустодиол.



Рис. 2. Этап перфузии почки охлажденным раствором Кустодиол.

Физические параметры охлаждения почки.

- температура раствора 5-8 °С,
- скорость перфузии 1,5 мл/мин/г оценочной массы почки (в среднем 150 г у взрослого человека),

- давление перфузии, измеряемое в месте ввода канюли в просвет почечной артерии, 90-110 мм рт. ст. (емкость с раствором расположена на высоте 120-140 см над уровнем почки),

- время перфузии не менее 8-10 мин (чтобы обеспечить гомогенное распределение раствора во внеклеточном пространстве, включая промежуточную ткань и систему почечных канальцев),

- дополнительные мероприятия: до начала перфузии рекомендуется обеспечить усиленный диурез с помощью мочегонных средств и/или гидратацией,

- методические указания: контроль время перфузии и высоту расположения емкости с раствором над уровнем почки либо, если раствор подается с помощью насоса, время перфузии и давление на конце почечной канюли.

Охлажденная почка находится в препарате Кустодиол, охлажденном до 2-4 °С весь период резекции. Каждые 30 минут проводится определение температуры почки. При полном соблюдении правил охлаждения почки продолжительность защиты органа от ишемических повреждений достигает 24 - 48 часов.

После интраоперационной эхографии выполняется резекция опухоли острым путем. Опухолевый узел резецируется в пределах здоровых тканей. Отступ от края резекции составляет 2-3 мм. На рис. 3 представлена обширная пострезекционная рана почки.

Если при удалении опухоли было отмечено повреждение интрапаренхиматозных артерий и/или вен (диаметром 1-2 мм) они по возможности анастомозируются косым анастомозом «конец в конец» нитью из полипропилена 8/0 или ушиваются наглухо той же нитью. Герметичность швов контролируется дополнительным введением кустодиола в почечную артерию. На рис. 4 представлена пересеченная сегментарная артерия.

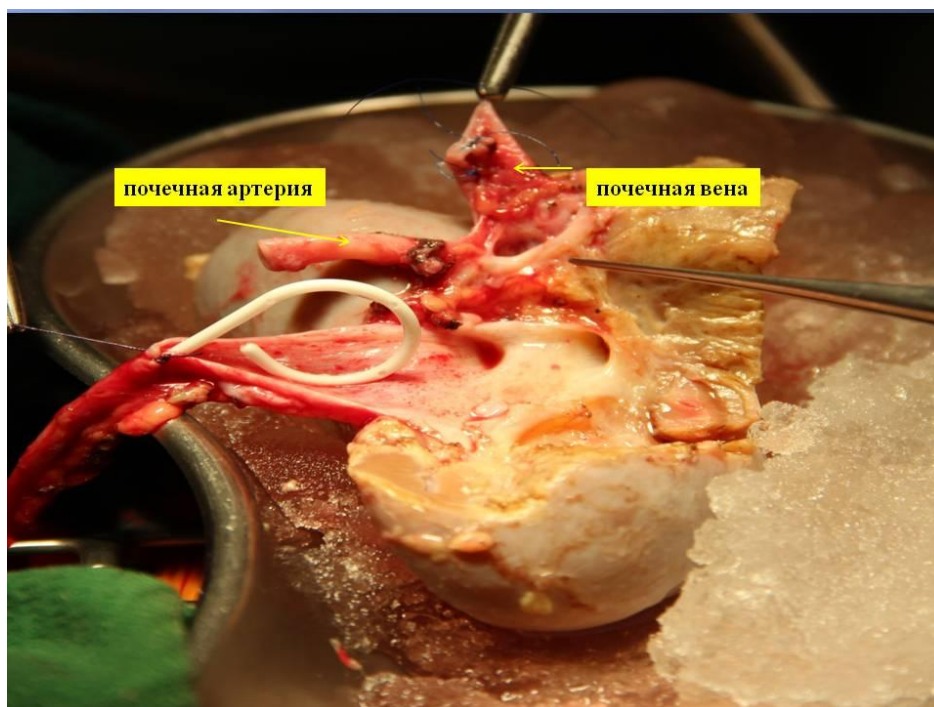


Рис. 3. Почка после удаления опухоли.



Рис. 4. Проксимальный и дистальный сегменты пересеченной сегментарной артерии.

На рис. 5 изображен этап формирования артериального анастомоза «конец в конец»

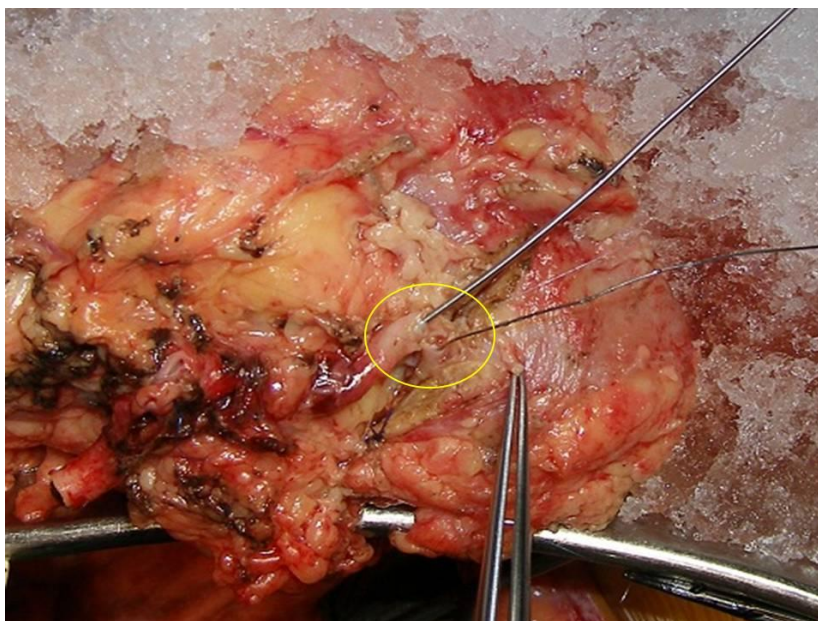


Рис 5. Этап формирования артериального анастомоза «конец в конец» полипропиленовой нитью 8/0.

На рис. 6 изображен окончательный вид микрососудистого анастомоза.

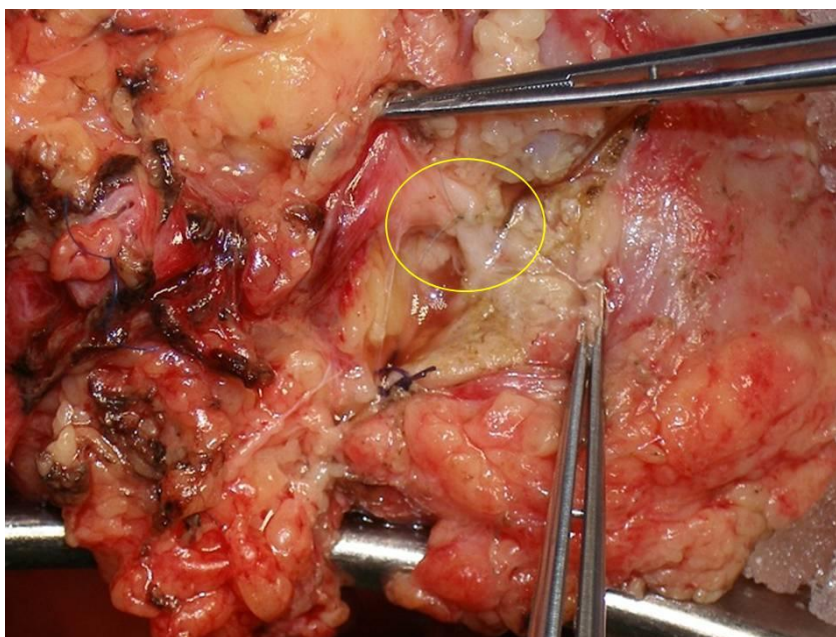


Рис 6. Конечный вид артериального микрососудистого анастомоза

После отправки макропрепарата на морфологическое исследование подоптическим увеличением проводится тщательная ревизия дна резекции. По показаниям (при обширном нарушении целостности ЧЛС) выполняется антеградное стентирование мочеточника. Используется стент внутреннего дренирования Ch.№ 6-8. Дефект в ЧЛС ликвидируется непрерывным викриловым(4/0) швом. Зияющие сосуды под увеличением тщательно прошиваются Z-образными вик-

риловыми минитями 4-5/0. Герметичность швов контролируется дополнительными введениями кустодиола в почечную артерию. Целостность паренхимы почки восстанавливается 2-3 этажными одиночными викриловыми минитями 1-2/0. Если герметичность удовлетворительная, почка перемещается в забрюшинное пространство.

В почечную артерию вводится дополнительная доза Кустодиола (100-300 мл.) и приступают к реконструкции почечных сосудов и реваскуляризации почки. Почка ортотопически укладывается в забрюшинное пространство. При реимплантации левой почечной артерии в инфраренальном отделе аорты по левой боковой стенке с помощью аортального «панча» выкраивается окно диаметром 5 мм, в которое имплантируется по типу «конец в бок» почечная артерия нитью из полипропилена 6-7/0 непрерывным обвивным швом. При реимплантации правой почечной артерии, во-первых, оценивается диастаз между культей почечной артерии и аортой. На рис. 7 представлен этап реконструкции почечных сосудов.

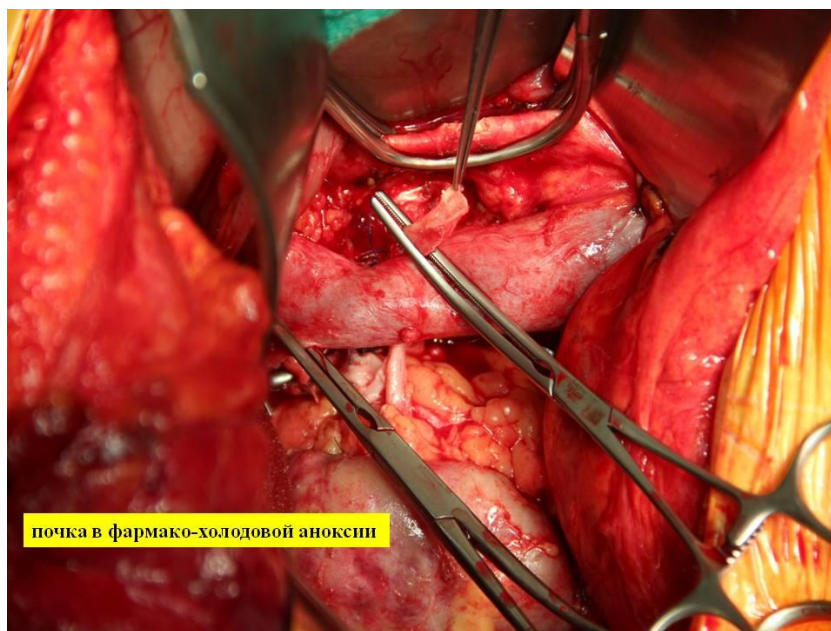


Рис. 7. Краевое отжатие аорты и проведение почечной артерии позади нижней полой вены.

Определяется необходимость протезирования почечной артерии. Если такой необходимости нет, то почечная артерия проводится в ранее сформированное окно под нижней полой веной к аорте. Далее в инфраренальном отделе аорты по правой боковой стенке с помощью аортального «панча» выкраивается

окно диаметром 8-10 мм, в которое имплантируется по типу «конец в бок» почечная артерия нитью из полипропилена 6/0 непрерывным обвивным швом. Затем формируется анастомоз по типу «конец в конец» между проксимальной и дистальной культями почечной вены нитью из полипропилена 5/0 непрерывным обвивным швом (с применением методики «расширения анастомоза» для профилактики стенозирования анастомоза). Последний шов не дотягивается до пуска кровотока по вене. На рис. 8 представлен этап формирования аорто-артериального анастомоза.

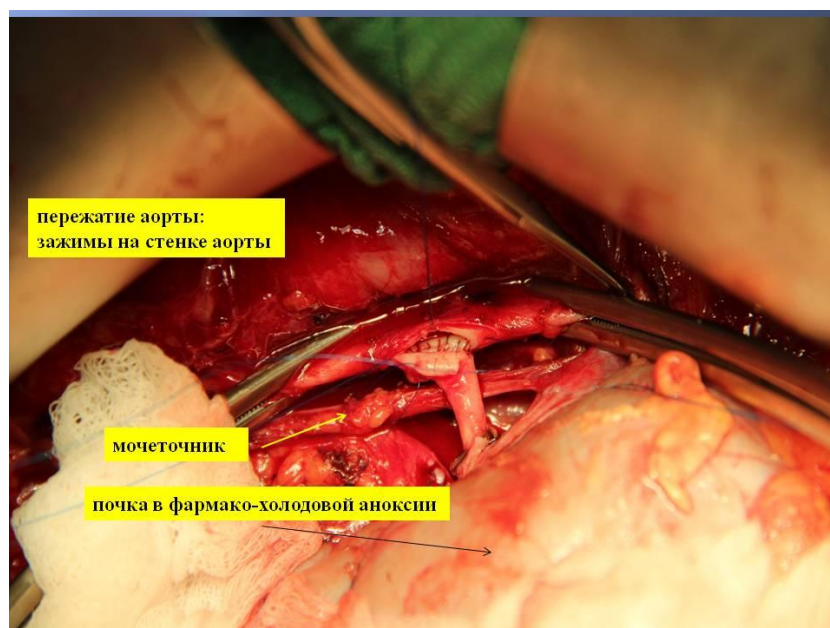


Рис. 8. Этап формирования аорто-артериального анастомоза.

На последних швах осуществляется пуск кровотока (200-300 мл.) для вымывания раствора Кустолиола из паренхимы почки. После окончания реваскуляризации проводится макроскопическая оценка почки и интраоперационный эхографический контроль показателей кровотока на уровне междолевых и дуговых артерий во всех сегментах почки, почечных артериях и венах. Нейтрализация остаточной дозы гепарина, как правило, не требуется. На рис. 9 представлен вид операционного поля после пуска кровотока.

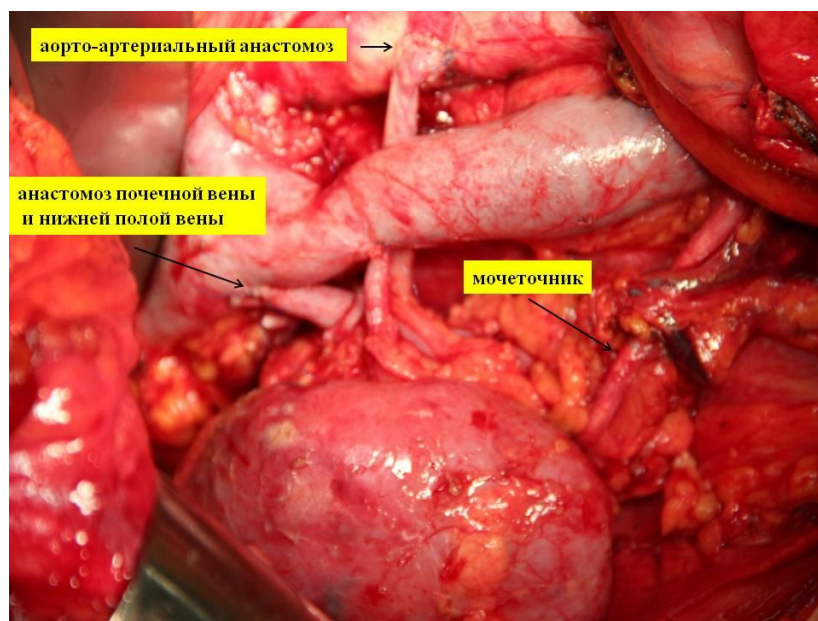


Рис. 9. Операционное поле после пуска кровотока.

Очень редко при благоприятных топографо-анатомических условиях основная почечная артерия реимплантируется в старое устье.

При дефиците длины почечной артерии выполняется протезирование. В качестве протеза во всех случаях использовали протез диаметром 8 мм из политетрафторэтилена производства «Gore-Tex». Первым этапом накладывается анастомоз *ex vivo* между почечной артерией и протезом, и уже в ортотопической позиции почки - между протезом и аортой. На рис. 10 представлен этап протезирования почечной артерии.

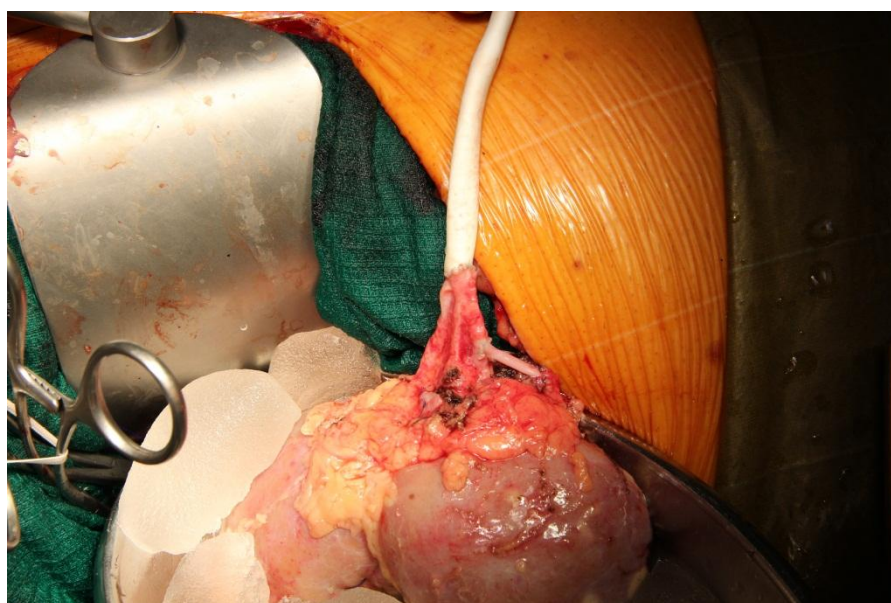


Рис. 10. Протезирование почечной артерии.

При наличии одной из почечных артерий, которая, кровоснабжает полюс почки, она в подавляющем большинстве случаев имплантируется в основной ствол по типу «конец в бок» нитью из полипропилена 6-7/0 непрерывным обвивным швом. Крайне редко самостоятельно имплантируется в аорту.

В случае тромбоза почечной артерии проводится артериотомия с эвакуацией свертков крови, отмывание просвета артерии и дополнительная гепаринизация. Артериотомный доступ ликвидируется непрерывным швом полипропилена 8/0. Дополнительно проводится эхографическая оценка показателей кровотока в системе почечной артерии.

Результаты

Продолжительность оперативного вмешательства варьировала от 280 до 730 минут. Средняя длительность операции составила $413,97 \pm 89,14$ минут. Среднее время общей анестезии составило $485,95 \pm 98,8$ минут. Тепловая ишемия определялась периодом от момента пересечения почечной артерии до момента погружения почки в ледяную крошку с одномоментным началом перфузии охлажденным раствором Кустодиола. Среднее время тепловой ишемии составило $8,39 \pm 4,75$ минут. Продолжительность холодовой ишемии варьировала от 70 до 240 минут, в среднем $151,41 \pm 41,29$ минута. Средний объем кровопотери равнялся $729,03 \pm 481,4$ мл. при диапазоне от 200 до 2300 мл. Первые 5 операций были продолжительностью более 500 минут, что связано с освоением методики. Средняя продолжительность последующих 32 операций составила $388,8 \pm 58,2$ минут, что сопоставимо с литературными данными при ЭКРП с аутотрансплантацией в подвздошную область [15]. В таблице 7 представлены интраоперационные данные.

Таблица 7. Данные продолжительности операции, наркоза, ишемии.

Критерий оперативного пособия	Медиана
Продолжительность операции, мин.	$413,97 \pm 89,14$
Продолжительность наркоза, мин.	$485,95 \pm 98,8$
Период тепловой ишемии, мин.	$8,39 \pm 4,75$
Период холодовой ишемии, мин.	$151,41 \pm 41,29$
Кровопотеря, мл.	$729,03 \pm 481,4$

Интраоперационные осложнения отмечены у 3 (8,1%) больных. В двух случаях после пуска кровотока почка была признана нежизнеспособной. При нормально функционирующих магистральных сосудах в обоих случаях отсутствовал внутривенный кровоток. После безуспешных консервативных мероприятий по восстановлению внутривенного кровотока в обоих случаях было выполнено удаление почки по типу радикальной нефрэктомии.

Еще в одном случае после пуска кровотока развился тромбоз протезированной почечной артерии. После артериотомии и удаления сгустков вновь рецидивировал тромбоз. Однако на этом фоне имелся удовлетворительный внутривенный кровоток. Было принято решение не выполнять нефрэктомию. В послеоперационном периоде имело место гладкое течение. Однако через 3 месяца по данным КТ зафиксировано сморщивание почки с отсутствием функции. Такой исход был обусловлен артериальным тромбозом протеза.

Для оценки тяжести послеоперационных осложнений использована классификация Clavien-Dindo. При возникновении у пациента более одного осложнения, в анализ включалось осложнение имевшее наиболее высокую степень [16].

Послеоперационные осложнения выявлены у 18 (48,6%) больных. У 15 больных (40,5%) в послеоперационном периоде по данным УЗИ, МСКТ и МРТ определялись гематомы в зоне резекции. В 5 случаях потребовалось пункционное дренирование гематом под УЗИ контролем. Остальные 10 больных велись консервативно с эхографическим контролем. Мы связываем столь частое осложнение с повышенной технической сложностью операций (множественные зоны резекций, их глубина и объем), травмой почки при резекциях в условиях *ex vivo*, интраоперационной гепаринизацией. Гематомы во всех случаях разрешились благополучно без открытых повторных вмешательств.

В 1 (2,7%) случае проводилось длительное консервативное лечение атаки острого необтурационного пиелонефрита оперированной почки.

Был 1 (2,7%) случай эвентерации на 6-е сутки после операции.

При резекции единственной почки (2,7%) с одномоментной тромбэктомией и резекцией нижней полой вены наблюдалась острая почечная недостаточность. Было проведено 3 сеанса гемодиализа. Следует отметить отсутствие необходимости в гемодиализе в послеоперационном периоде у остальных 5 (13,5%) больных с единственной оперированной почкой. В этих случаях имел место транзиторное повышение уровня азотистых шлаков, не требующее проведения гемодиализа.

У 1 (2,7%) больного в 1-е сутки произошло внутрибрюшное кровотечение из зоны резекции почки. Была выполнена релапаротомия с дополнительным прошиванием зоны резекции почки. У этого же пациента на 8-е сутки появилась массивная макрогематурия. По данным МСКТ с внутривенным усилением обнаружена артерио-венозно-чашечно-лоханочная фистула, которая была ликвидирована эндоваскулярной установкой окклюдера в сегментарную почечную артерию.

У 1 (2,7%) больного послеоперационный период осложнился острым деструктивным панкреатитом.

Один (2,7%) летальный исход был обусловлен мезентериальным тромбозом, произошедшим на 4-е сутки послеоперационного периода, с развитием последующей полиорганной недостаточности.

В структуре осложнений I степени все случаи представлены наличием гематомы в зоне резекции, не требующие хирургического вмешательства. Структура осложнений указана в таблице 8.

Таблица 8. Распределение послеоперационных осложнений по группам в соответствии со степенью тяжести по Clavien-Dindo.

Степень тяжести осложнения по Clavien-Dindo	Частота	
	Абс.	%
I степень	7	38,8
II степень	1	5,6
IIIa степень	4	22,2
IIIb степень	4	22,2
IVa степень	1	5,6
IVb степень	-	-
V степень	1	5,6

Не выявлено влияния на частоту послеоперационных кровотечений и гематом стороны поражения, размеров, локализации опухоли, категории T, длительности холодовой ишемии. При сравнении с личным опытом резекций почек *insitu* в урологической клинике Института хирургии отмечается значительное увеличение этих осложнений при выполнении операций *ex vivo* (2,3% и 43% соответственно).

Пол, возраст, сторона поражения, локализация, размеры опухоли и категория T влияния на риск снижения почечной функции в раннем и позднем послеоперационном периоде не оказывали. Наличие второй функционирующей почки значительно снижало риски транзиторного повышения уровня азотистых шлаков. Частота и вид осложнений зависели от нефрометрических показателей по шкале RENAL. Определялась связь с частотой гематом в области резекции и высоким индексом RENAL.

При плановом гистологическом исследовании по краю резекции опухолевые клетки не выявлены ни в одном случае. Сроки наблюдения составили от 3 до 41 месяца ($21,4 \pm 7,3$). Данных за рецидив опухоли и прогрессирование опухолевого процесса не выявлено ни у одного больного. СКФ до операции составляла $77,78 \pm 18,4$ мл\мин, а после - $63 \pm 26,06$ мл\мин. При выписке ни один больной не находился в ренопривном состоянии.

Обсуждение

Первая успешная трансплантация почки была выполнена 23 декабря 1954 г. М.Е. Murray. В 1990 г. хирург-пионер был награжден Нобелевской премией. Первыми пациентами были однояйцевые близнецы, что позволило избежать иммунологических проблем и обеспечило успех хирургического вмешательства. Выживаемость трансплантата составила 11 мес. В настоящее время 5-летняя выживаемость аллогенного трансплантата в Европе колеблется от 60 до 80%. В 1960-е годы велось активное накопление опыта со все возрастающим числом различных ЭКРП, которые, как правило, выполнялись при хронических доброкачественных заболеваниях (хроническая почечная недостаточность) и редко — при ПКР. В 1970 г. наблюдался пик частоты выполнения подобных ком-

плексных оперативных вмешательств, и ПКР стал принятым показанием к хирургическому лечению подобного объема. 1980-е годы характеризовались снижением доли операций *ex vivo* параллельно с увеличением возможностей гемодиализа. В 1990-е годы сообщалось лишь о нескольких случаях использования экстракорпоральных хирургических вмешательств. Несмотря на это, в течение последних лет отмечается заметное оживление интереса к операциям на почке *ex vivo* с последующей аутотрансплантацией. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Первой и, возможно, наиболее важной из них является резкое сокращение активности доноров почек, а также отсутствие приоритета у больных ПКР в центрах трансплантологии. В связи с этим альтернативная стратегия, заключающаяся в нефрэктомии с последующей пересадкой донорской почки, ассоциирована с серьезными сложностями, связанными с необходимостью длительного наблюдения, проведения программного диализа и наличием листа ожидания трансплантации. Во-вторых, программный гемодиализ достоверно снижает качество жизни, приводит к развитию соответствующих осложнений и летальности, а также является дорогостоящей процедурой [17-20].

При критической оценке нашего собственного опыта, представленного 37 наблюдениями (с 2012 по 2015 г.), можно заключить, что ЭКРП с последующей аутотрансплантацией по поводу ПКР технически осуществима и селективно оправдана. Следует подчеркнуть необходимость тщательного отбора больных, у которых есть абсолютные показания к органосохраняющему лечению при опухолях, ограниченных почкой, соблюдения мультидисциплинарного подхода и выполнения подобных операций в крупных центрах, где есть соответствующие технические возможности и опыт сложных оперативных вмешательств. В одном случае даже нами была выполнена одномоментная резекция единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены при ПКР с интралюминальной инвазией (рено-кавальная форма). По данным морфологического исследования местногостатуса операция оказалась радикально выполненной. При соблюдении всех необходимых условий ЭКРП с последующей аутотрансплантацией вполне может стать одним из относительно безопасных вариантов лечения

этой сложной группы пациентов. Вместе с тем, хирургическое лечение больных с ПКР в объеме ЭКРП является сложным и высокотехнологичным процессом. Ключевыми в терапии таких больных должны быть использование мультидисциплинарного подхода, а также индивидуализации алгоритмов лечения. Несмотря на актуальность представленной проблемы, анализ литературных данных свидетельствует о дефиците доказательной базы, в особенности рандомизированных исследований, посвященных хирургическому лечению при этой патологии. Основным критерием успешного лечения является возможность одновременного онкологического излечения и реализации органосохранного лечения. Это в большей степени касается резекций единственной почки.

Заключение

Актуальность органосохранного лечения при ПКР определяется несколькими важными причинами. Первой, является низкий приоритет больных ПКР в центрах трансплантологии в связи с длительной сопутствующей иммуносупрессией. В связи с этим альтернативная стратегия, заключающаяся в нефрэктомии с последующей пересадкой донорской почки, ассоциирована с серьезными сложностями, связанными с необходимостью длительного наблюдения, проведения программного диализа и наличием листа ожидания трансплантации. Во-вторых, программный гемодиализ достоверно снижает качество жизни, приводит к развитию соответствующих осложнений и летальности, а также является дорогостоящей процедурой. При правильно соблюдаемых условиях разработанной нами методики ЭКРП становится относительно безопасным вариантом органосохранного лечения этой сложной группы больных. Она позволяет на длительное время отключать почку из магистрального кровотока, использовать максимально допустимое время холодовой ишемии для выполнения полноценной резекции с тщательным восстановлением сосудистых, собирательных структур почки. Несмотря на всю сложность операции, она обладает рядом несомненных достоинств: практически неограниченный запас времени для работы на почке, идеальная визуализация, максимальная защита почечной паренхимы в условиях холодовой консервации, возможность выполнения сроч-

ного морфологического исследования границ резекции почки. Данный метод позволяет выполнять радикальные резекции опухолей значительно превышающих размер 40 мм. В связи с этим при данной операции необходимо выполнение парааортальной лимфаденэктомии, которая производится в расширенном варианте за счет мобилизации супра- и инфраренального отделов аорты и нижней полой вены до ворот печени. При данном варианте консервации почки возможно безопасно выполнять расширенные резекции почки вплоть до одномоментной резекции единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены, резекцией нижней полой вены. Разработанная авторами методика позволяет произвести возврат почки на прежнее место с ортотопической реплантацией почечных сосудов, исключает выполнение дополнительного доступа с последующей потерей времени для диссекции и аутоотрансплантации почки в подвздошную область, и также исключает необходимость пересечения мочеточника с последующим наложением уретеро-уретероанастомоза или уретероцистоанастомоза.

Выводы

1. Методика экстракорпоральной резекции почки в условиях фармакохолодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов является эффективной и безопасной методикой органосохранного лечения ПКР.

2. Холодовая ишемия почки поддерживается контролируемой фармакоплегией, что позволяет выполнять резекционный этап с реконструкцией внутрипочечных сосудов и собирательной системы почки любой сложности и длительности с привлечением микрохирургической техники.

3. Данный подход позволяет выполнять резекции почки при внутривисцеральной и центральной локализациях опухоли, вовлечении в опухолевый процесс артерий и вен почки, и при размерах опухоли более 40 мм.

4. Ортотопическая реплантация сосудов почки позволяет исключить дополнительный доступ к подвздошной области и сосудам таза, значительно сокращая длительность и уменьшая травматичность операции.

5. Отсутствие необходимости пересечения мочеточника позволяет исключить вмешательства на мочеточнике и мочевом пузыре, что уменьшает риски развития послеоперационных осложнений со стороны мочевой системы.

6. Соблюдение онкологических принципов при ЭКРП (радикальное удаление опухоли, морфологический контроль по границам резекции почки, как паренхимы, так и собирательной системы почки, выполнение адекватной расширенной парааортальной лимфаденэктомии, удаление паранефральной клетчатки) позволяет добиться хороших ближайших и отдаленных онкологических результатов (медиана наблюдения - $21,4 \pm 7,3$ мес).

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2015. С. 9-15.
2. Широкоград В.И., Махсон А.Н., Ядыкова О.А. Состояние онкоурологической помощи в Москве, онкоурология. 2013. №4. С.11.
3. Bratslavsky G, Boris RS. Emerging Strategies of Nephron Sparing Surgery in Patients with Localized and Recurrent Renal Cell Carcinoma. // Malign Tumours 2010. №1. P. 5-14.
4. Gill I. Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. // OrolClinNorth Am. 2000. №27. P. 707-719.
5. Клиническая онкоурология. Под редакцией профессора Б.П. Матвеева. - 2011. - М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». - С.76-77.
6. Go A. S, Chertow G. M, Fan D, McCulloch C. E, Hsu C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. // N Engl J Med. 2004. № 351. P. 1296.
7. Koenig P, Gill I.S, Kamoi K, Aron M, Haber G, Singh A.B, Weight CJ, Desai MM, Kaouk JH, Goldfarb DA, Poggio E.D. Kidney cancer and the risk for chronic kidney disease: matched-paired comparison with living donors. // The Journal of Urology. 2008. Vol. 179. P. 170.

8. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. // *Urology*. 2002. Vol. 59. P. 816.
9. System U. S. R. D.: Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), and US Department of Health and Human Services (DHHS). 2007
10. Foley R N, Parfrey P S, Sarnak M J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. // *Am J Kidney Dis*. 1998. Vol. 32. P. 112.
11. Rocco M, Frankenfield DL, Hopson SK, McClellan WM: Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis. // *Ann Intern Med*. 2006. Vol. 145. P. 512.
12. Neil N, Guest S, Wong L, Inglese G, Bhattacharyya S K, Gehr T. The financial implications for Medicare of greater use of peritoneal dialysis. // *ClinTher*. 2009. Vol. 31. P. 880.
13. Kasiske B L, Cangro C B, Hariharan S, Hricik D E, Kerman R H, Roth D. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. // *Am J Transplant*. 2001. № 3. Suppl 2.
14. Lin S J. The association between length of post-kidney transplant hospitalization and long-term graft and recipient survival. // *Clin Transplant*. 2006. № 20. P. 245.
15. Джеральд Г.Д. Микич. Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией при локализованной форме заболевания. // *Онкоурология*. 2007. №3. С. 16-20.
16. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. // *Surgery*. 1992. Vol. 111. P. 518 -526.
17. Bellinger MF, Koontz WW. Jr Smith MJ. Renal cell carcinoma: twenty years of experience. // *Va Med*. 1979. №106. P.819—24.
18. Montie JE. «Bench surgery» for renal cell carcinoma: a proper niche. // *Mayo Clin Proc*. 1992. №67. P. 701—2.

19. Petritsch PH, Gruber H, Colombo T. Indications and results of ex vivo surgery of the kidney. // Wien KlinWochenschr. 1995. Vol. 107. P. 731—5.

20. Stormont TJ, Bilhartz DL, Zincke H. Pitfalls of «bench surgery» and auto-transplantation for renal cell carcinoma. // Mayo Clin Proc. 1992. №67. P. 621—8.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТКАНЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Толкач Ю.В., Кучик М., Мерзебургер А., Зерт Ю., Херрманн Т., Имкамн Ф.

Медицинская Школа Ганновера,
Клиника урологии и урологической онкологии, г. Ганновер, Германия

Резюме. Целью исследования являлась оценка прогностической роли 42 генов, роль которых для рака предстательной железы была показана в предшествующих исследованиях. В исследование были включены 28 пациентов с раком простаты, у которых была выполнена радикальная простатэктомия: 19 пациентов с локализованным раком предстательной железы по данным финальной патоморфологии (pT2a-2c) и 9 пациентов с местно-распространенным процессом (pT3a-3b). По результатам анализа экспрессии генов (ПЦР) 6 генов показали свое значение в отношении прогноза стадии pT после операции: GOLM1, GBX2, XPO6, SSTR1, TOP2A и CDCA5. Созданная на основе экспрессии данных генов прогностическая модель обладает общей точностью 75% в отношении определения pT-стадии рака предстательной железы у исследованной группы пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; стадия; локализованный; местно-распространенный; экспрессия генов; прогнозирование.

TISSUE-BASED GENE EXPRESSION FOR PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER LOCAL STAGE

*Yuri Tolkach, Markus Kuczyk, Axel Merseburger, Jürgen Serth,
Thomas Herrmann, Florian Imkamp*

Hannover Medical School, Clinic for Urology and Urologic Oncology

Abstract. The aim of our study was the evaluation of the prognostic role of 42 genes, which were shown to be related to prostate cancer aggressiveness in previous studies. We have included 28 patients in the study, 19 with localized prostate cancer according to final pathology after radical prostatectomy (pT2a-2c) and 9 patients with locally advanced prostate cancer (pT3a-b). Analysis of the gene expression (PCR) revealed 6 genes with differential expression in tumor tissues of patients from 2 aforementioned groups: GOLM1, GBX2, XPO6, SSTR1, TOP2A and CDCA5. We have created a prognostic model of the pT-stage based on the expression of these 6 genes, which proved to be accurate in 75% of the included cases.

Key words: prostate cancer; staging; locally advanced; localized; gene expression, prognosis.

Введение. Рак предстательной железы является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужского населения во всем мире. В силу внутренней, генетической, гетерогенности опухолей простаты зачастую сложно прогнозировать течение заболевания на основании только клинических, радиологических и стандартных патологических данных [1]. Поэтому попытка понять особенности опухоли на основании более глубокой характеристики ее клеток на молекулярно-биологическом уровне является абсолютно оправданной [2]. Одним из способов получить представление о свойствах карциномы простаты является оценка экспрессии различных генов, которые могут определять агрессивность опухоли (к примеру, склонность к быстрому росту, инвазии и метастазированию)[3].

Целью нашего исследования являлась оценка в ткани опухоли пациентов экспрессии нескольких десятков генов, роль которых для рака простаты уже была описана в предшествующих исследованиях, с целью выявления тех генов, которые могли бы служить прогностическими критериями инвазивного роста опухоли в предстательной железе, а также создание на их основе прогностической модели локального распространения опухоли в простате.

Материалы и методы

Характеристики пациентов

В исследование были включены 28 пациентов с гистологически-верифицированным раком предстательной железы с клинической стадией заболевания cT1c-cT2b без признаков метастатического поражения. У всех пациентов кроме одного (лапароскопическая радикальная простатэктомия) была выполнена открытая радикальная позадилоная простатэктомия в период с 2010 по 2011 годы. В 26 случаях была выполнена лимитированная или расширенная лимфаденэктомия. Более подробные характеристики пациентов приведены в Таблице 1.

Клинические характеристики пациентов (включая генетическую субклассификацию опухолей)

Параметры	<i>Медиана</i>	<i>[25%; 75%]</i>	<i>Интервал</i>		
Возраст, лет	66	[59,5; 69,5]	49-75		
Общий ПСА до операции, нг/мл	7,02	[5,57; 11,0]	4,0-64,0		
Патоморфология					
pT	<i>pT2a</i>	<i>pT2b</i>	<i>pT2c</i>	<i>pT3a</i>	<i>pT3b</i>
	2	2	15	5	4
pT (локализованный / местно-распространенный РПЖ)	Локализованный			Местно-распространенный	
	19			9	
pN	<i>pN0</i>	<i>pN1</i>			
	26	2			
pR	<i>pR0</i>	<i>pR1</i>			
	21	7			
	<i>Gleason 3</i>	<i>Gleason 4</i>	<i>Gleason 5</i>		
Primary Gleason	23	5	0		
Secondary Gleason	8	18	2		
	<i>6 (3+3)</i>	<i>7 (3+4)</i>	<i>7 (4+3)</i>	<i>8 (4+4)</i>	<i>9 (4+5)</i>
Gleason Sum	4	19	3	0	2
Генетическая характеристика опухоли					
<i>TMPRSS2-ERG</i> фьюжн	Есть	Нет			
	5	23			
Повышенная экспрессия <i>SPINK1</i>	Да	Нет			
	4	24			

Получение тканей из предстательной железы

Непосредственно после удаления предстательной железы производилось изъятие тканей без нарезки биопсийной иглой 16G систематически из разных зон с учетом радиологических и биопсийных данных. Из каждой зоны бралось два биоптата, один - для гистологического контроля. Полученные образцы тканей замораживались в жидком азоте при температуре -80°C до последующей обработки в лаборатории. В дальнейшем анализе использовались образцы опухоли с максимальным показателем Глисона для соответствующего пациента.

Набор исследуемых генов

В соответствии с данными литературы[3-7] были отобраны 42 гена: *ABCC4*, *AMACR*, *ASAH1*, *AURKA*, *BM11*, *BUB1*, *BUB3*, *CBX3*, *CCNB1*, *CDC6*, *CDCA5*, *CDK4*, *CDKN2A*, *ELOVL7*, *ERG*, *ETV1*, *EZH2*, *FGFR2*, *GBX2*, *GOLM1*, *HOXC6*, *KLK3*, *MCM6*, *MKI67*, *MSH2*, *MTA1*, *MUC1*, *MYCBP2*, *MYO6*, *NRP1*, *PLK1*, *PTTG1*, *SMARCA4*, *SPINK1*, *SSTR1*, *TMPRSS2-ERGfusion*, *TOP2A*, *TPD52*, *UBE2I*, *UHRF1BP1*, *XIAP*, *XPO6*. В качестве эндогенного контроля экспрессии и для нормализации были использованы два гена *ALAS1* и *HPRT1*.

Описание процедуры определения экспрессии генов

Экстракция РНК из образцов ткани осуществлялась согласно стандартному протоколу с использованием TRIZol® Reagent (Life Technologies, Carsbad, USA). Конверсия РНК в кДНК осуществлялась при помощи набора для обратной транскрипции (Applied Biosystems, Foster City, USA). Для оценки экспрессии генов использовалась технология TaqMan (LifeTechnologies) и количественная ПЦР. Коммерчески доступные праймеры были использованы для соответствующих генов. Абсолютные значения C_T были использованы для расчета относительной экспрессии мРНК генов.

Обработка данных и статистическая обработка

Данные экспрессии генов обрабатывались при помощи программного обеспечения DataAssist Software v. 3.01 (Life Technologies) с учетом поправок на тестирование множественных гипотез с использованием FDR Бенджамини-Хохберга. Повышенная или пониженная экспрессия считались значимыми при минимум двукратной разнице в относительной экспрессии в сравнении с контролем. Статистическая обработка и построение прогностической модели на основе линейного дискриминационного анализа осуществлялось при помощи STATISTICA 8.0 (StatSoft, Tulsa, USA).

Результаты

По данным патоморфологического исследования после радикальной операции опухоль была локализованной у 19 пациентов (pT2a-2c) и местно-

распространенной (pT3a-3b) у 9 пациентов. Среди пациентов у 5 был обнаружен фьюжн генов *TMPRSS2* и *ERG*, среди них 2 пациента с местно-распространенным раком предстательной железы и 3 пациента с локализованным процессом по данным финальной патологии. У четырех пациентов опухоли были *SPINK1*-позитивными (из них два с фьюжном *TMPRSS2:ERG* и 1 пациент с местно-распространенным процессом). Дополнительные характеристики приведены в Таблице 1.

В ходе анализа была обнаружена связь 6 генов с локальной стадией опухолевого процесса (Рисунок 1), при этом экспрессия лишь одного гена (*GOLM1*) была повышена при местно-распространенных опухолях.

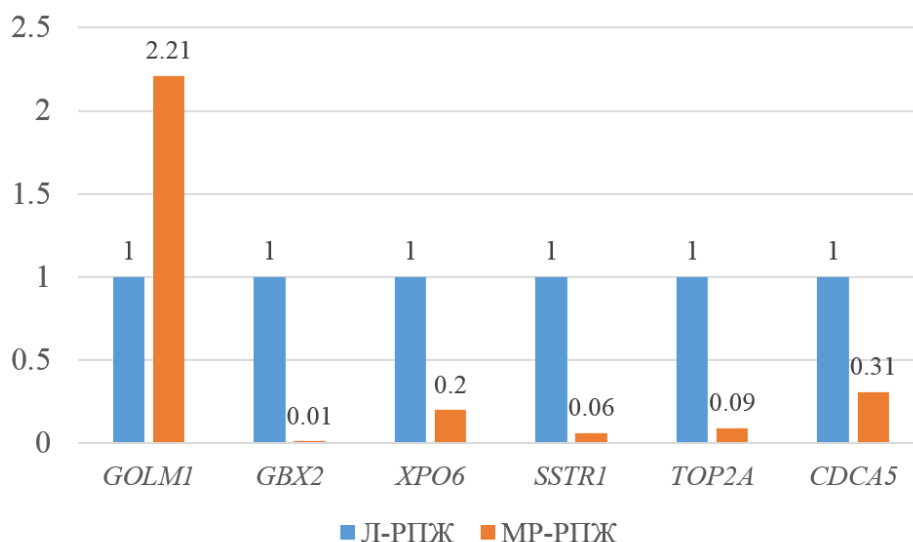


Рис. 1. Относительная экспрессия генов *GOLM1*, *GBX2*, *XPO6*, *SSTR1*, *TOP2A* и *CDCA5* в опухолевых тканях пациентов с локализованным (Л-РПЖ) и местно-распространенным (МР-РПЖ) раком предстательной железы. Для всех 6 показателей $p < 0,05$. В качестве контроля выбрана группа пациентов с локализованным раком (экспрессия генов принята за 1).

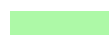
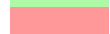
На основании полученных данных о экспрессии генов была создана модель на основе линейного дискриминантного анализа для прогнозирования локальной стадии заболевания на основе данных об экспрессии указанных шести генов. Общая точность модели в отношении предсказания стадии pT рака предстательной железы на основании только экспрессии генов составила 75% (Таблица 2).

Таблица 2

Классификация пациентов (n=28) с раком предстательной железы по критерию pT: сравнение результатов патоморфологического исследования и прогноза на основании использованной модели оценки экспрессии шести генов (*GOLM1*, *GBX2*, *XPO6*, *SSTR1*, *TOP2A*, *CDCA5*)

Результат патоморфологии	Выбор модели		Процент верного определения стадии
	Л-РПЖ	МР-РПЖ	
Л-РПЖ	17	2	89.5%
МР-РПЖ	5	4	44.4%
	Общая точность		75%

Л-РПЖ = локализованный рак предстательной железы,
 МР-РПЖ = местно-распространенный рак предстательной железы

 Правильное определение стадии
 Ошибочное определение стадии

Обсуждение результатов.

Многочисленные исследования в области генетики рака предстательной железы позволили выявить изменения в различных генах в опухолевых клетках, задействованных в процессах опухолевого роста, инвазии и метастазирования [3-7]. Однако, большая часть этих исследований может быть отнесена к разряду исследований, генерирующих гипотезы. Соответствующая валидизация позволяет в этой ситуации подтвердить или опровергнуть полученные данные.

В нашем исследовании мы ограничились оценкой прогностической роли 42 генов с выявленным ранее значением для рака предстательной железы в отношении неблагоприятных находок при финальном патоморфологическом исследовании простаты после радикальной простатэктомии, а именно локальной стадии (распространенности) процесса в предстательной железе, а также выход его за пределы простаты (критерий pT). Недостатком исследования является отсутствие контроля более надежных конечных показателей (выживаемость), однако, данные ранее опубликованных исследований показывают, что локальная стадия процесса может являться суррогатом для выживаемости[8].

Среди 42 генов мы выявили лишь 6, экспрессия которых обладала прогностическим значением для предсказания локальной стадии опухоли. Это говорит

о том, что большая часть этих генов, несмотря на показанное ранее прогностическое значение в отношении рака предстательной железы [3-7], может быть переоценена. Их дополнительное исследование на клиническом и патологическом материале с длительным сроком наблюдения после операции было бы оправданным для оценки их роли в отношении прогнозирования выживаемости пациентов.

Как показывает анализ точности полученной на основании дискриминантного анализа модели, модель с высокой точностью позволяет классифицировать случаи локализованного рака предстательной железы, тогда как точность в отношении определения местно-распространенного рака предстательной железы оставляет желать лучших результатов. Тем не менее, при такой производительности модели ее можно было бы использовать следующим образом: все случаи, которые были классифицированы, как местно-распространенный рак предстательной железы, должны получать активное лечение независимо от прочих обстоятельств. В отношении случаев, классифицированных как локализованный рак предстательной железы, можно сделать акцент на активное наблюдение при условии, что клинические параметры позволяют включить пациентов в программу активного наблюдения.

Логичной областью для применения полученных данных является оценка инвазивных свойств опухоли на основании биопсийного материала[9].

Данное исследование являлось пилотным и преследовало цель отбора генов для последующего использования на большей по размеру исследовательской когорте, поэтому мы не проводили мультипараметрический анализ с включением клинических и радиологических параметров (это было невозможным в связи с небольшим количеством исследованных пациентов). Поэтому на данный момент сложно утверждать, сохраняют ли свою значимость параметры генетической экспрессии указанных выше шести генов или нет. Следующим закономерным этапом настоящего исследования является валидизация полученных данных.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что на основании данных экспрессии ряда генов возможно прогнозирование локального рас-

пространения опухоли в предстательной железе. После соответствующей независимой валидации можно будет принять решение о внедрении данного типа анализа в клиническую практику.

Литература

1. Eifler, JB. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011 / J.B. Eifler, Z. Feng, B.M. Lin, M.T. Partin, et al. // *BJU Int.* – 2013, Vol.111. – P. 22-29.
2. Fraser, M. Genomic, pathological, and clinical heterogeneity as drivers of personalized medicine in prostate cancer / M. Fraser, A. Berlin, R.G. Bristow, T. van der Kwast // *Urol Oncol.* – 2015, Vol. 33. – P. 85-94
3. Tomlins, SA. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression / S.A. Tomlins, R. Mehra, D.R. Rhodes et al. // *Nat Genet.* – 2007, Vol. 39. – P. 41-51.
4. Barbieri CE. The mutational landscape of prostate cancer / C.E. Barbieri, C.H. Bangma, A. Bjartell, J.W. Catto // *Eur Urol.* – 2013, Vol. 64. – P. 567-576.
5. Bismar TA. Defining aggressive prostate cancer using a 12-gene model / T.A. Bismar, F. Demichelis, A. Riva et al. // *Neoplasia.* – 2006, Vol. 8. – P. 59-68.
6. Glinsky GV. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer / G.V. Glinsky, A.B. Glinskii, A.J. Stephenson, R.M. Hoffman, et al. // *J Clin Invest.* – 2004, Vol.113. – P. 913-923.
7. Kosari F. Identification of prognostic biomarkers for prostate cancer / F. Kosari, J.M.A. Munz, C.D. Savci-Heijink et al. // *Clin Cancer Res.* – 2008, Vol.14. – P. 1734-1743.
8. May F. The ability of the American Joint Committee on Cancer Staging system to predict progression-free survival after radical prostatectomy / F. May, R. Hartung, J. Breul // *BJU Int.* – 2001, Vol. 88. – P. 702-707.
9. Van der Kwast TH. Prognostic prostate tissue biomarkers of potential clinical use / T.H. Van der Kwast // *Virchows Arch.* – 2014, Vol.464. – P. 293-300.

УДК 616.65-006.6:615.357+615.849 (476)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Демешко П.Д., Красный С.А.

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Эл. почта: pdemeshko@icloud.com, sergeykrasny@tut.by

Резюме. Целью настоящей работы явилась оценка раково-специфической выживаемости пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии по радикальной программе. Проанализированы результаты лечения 178 пациентов, прошедших 3D-конформную лучевую терапию в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» на линейных ускорителях электронов в период 2005-2008 гг. На основании данных об уровне простат-специфического антигена, степени местного распространения опухоли и суммы баллов Глисона пациенты распределены на четыре группы риска прогрессирования. 9-летняя раково-специфическая выживаемость в группах низкого, промежуточного, высокого и крайне высокого риска прогрессирования составила $81,3 \pm 0,1\%$, $94,3 \pm 0,04\%$, $63,4 \pm 0,1\%$ и $49,1 \pm 0,09\%$ соответственно ($p < 0,005$). Указанный показатель также статистически значимо коррелировал с возрастом: выживаемость в группе моложе 70 лет и 70 лет и старше составила $61,6 \pm 0,07\%$ и $70,2 \pm 0,09\%$ соответственно ($p = 0,02$).

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; раково-специфическая выживаемость.

LONG-TERM RESULTS OF EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY IN MEN WITH NEWLY DIAGNOSED PROSTATE CANCER WITH DIFFERENT RISK OF PROGRESSION

Demeshko P.D., Krasny S.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract. The goal of the study was to evaluate cancer-specific survival in men with newly diagnosed prostate cancer after external beam radiotherapy. The long-term results of 178 patients treated with 3D-conformal radiotherapy at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus in 2005-2008 were analyzed. According to prostate-specific antigen level, clinical stage and Gleason sum patients were stratified into four groups of progression. 9-years cancer-specific survival in patients with low, intermediate, high and very high risk was $81,3 \pm 0,1\%$, $94,3 \pm 0,04\%$, $63,4 \pm 0,1\%$ and $49,1 \pm 0,09\%$, respectively ($p < 0,005$).

Key words: prostate cancer, radiation therapy, cancer-specific survival.

Введение. В настоящее время в Республике Беларусь наблюдается экспоненциальный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и данная нозология находится на первом месте по темпам прироста [1]. На фоне общего снижения смертности от злокачественных новообразований в республике рак простаты остается одной из немногих опухолей, при которых смертность растет.

Результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ, определяются распространенностью опухолевого процесса на момент установки диагноза, а также наличием других факторов. Разработаны ряд классификаций, позволяющих разделять пациентов на группы с целью определения необходимого объема лечения и прогноза. В частности, выделение групп высокого и крайне высокого риска необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих «летальным» РПЖ, при котором существует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики.

Одной из наиболее ранних и часто применяемых прогностических классификаций является стратификация, разработанная в 1998 году D'Amico A. et al. [2]. Авторы исследования показали, что выживаемость до биохимического прогрессирования у пациентов с высоким риском оказалась статистически значимо ниже при использовании внутритканевой брахитерапии (БТ) по сравнению с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и радикальной простатэктомией. Другая распространенная стратификация используется в стандартах исследовательской группы National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3]. В отличие от предыдущей, NCCN отдельно выделяет группу крайне высокого риска, к которой относят пациентов с клинически определяемой инвазией опухоли в семенные пузырьки или прилежащие органы (cT3b-4), а также при наличии трех факторов высокого риска.

Относительная частота встречаемости пациентов, страдающих раком предстательной железы с неблагоприятным прогнозом (с высоким и крайне высоким риском) в разных популяциях варьирует в широких пределах. В частности, по данным Grossfeld G. D. et al. она составляет от 20 до 35% [4]. Согласно

другим источникам, пациенты с высоким риском составляют 15-40% от всех вновь выявленных случаев РПЖ [5, 6].

В настоящее время существуют различные мнения относительно выбора оптимального метода лечения у пациентов с высоким риском прогрессирования, которое может включать радикальную простатэктомию (РПЭ), лучевую терапию (ЛТ), гормональную и химиотерапию, а также различные сочетания перечисленных методов специального лечения [7]. Однако в доступной литературе нет общепринятого консенсуса относительно предпочтительной тактики лечения, поскольку на сегодняшний день большие проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности РПЭ и ЛТ не проводились. Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов дистанционной ЛТ у пациентов с впервые выявленным РПЖ в зависимости от групп онкологического риска и различных прогностических факторов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 178 пациентах, которым в период с 2005 по 2008 г.г. включительно в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова проведена ЛТ по радикальной программе по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Риск прогрессирования оценивался как низкий согласно критериям NCCN [3]: cT1c-2a, сумма баллов Глисона ≤ 6 и ПСА < 10 нг/мл. К группе промежуточного риска были отнесены пациенты со следующими одним или двумя факторами: cT2b-с или сумма баллов Глисона 7 или ПСА 10-20 нг/мл. Высоким риском считали случаи с клинической стадией cT3a, суммой баллов Глисона 8-10 или ПСА > 20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с тремя факторами промежуточного прогноза. Крайне высокий риск характеризовался наличием инвазии семенных пузырьков или окружающих органов (cT3b-4) или 3 факторов высокого риска.

В исследование не включались пациенты с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным интраскопических методов исследования (компьютерной или магнитно-резонансной томографии). Кроме этого, всем пациентам для исключения метастатического поражения ко-

стных структур, лимфатических узлов забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполнялась остеосцинтиграфия с ^{99m}технецием и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам облучение проводилось в условиях 3D планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США). Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки, а также зоны регионарных лимфоузлов. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), подведенной на предстательную железу была равна 74 Гр, на регионарный лимфатический аппарат – 44 Гр. Управление процессом ЛТ по изображениям не применялось. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов	178
Медиана возраста (разброс значений), лет	70,7 (53-82)
Степень местного распространения опухоли:	
сТ1-2	93 (52,2%)
сТ3-4	85 (47,8%)
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	26,0 (2,8-370,0)
Сумма Глисона:	
≤ 6	72 (40,4%)
≥ 7	106 (59,6%)
Наличие адъювантного лечения:	
Лечение не проводилось	84 (47,2%)
Лечение проводилось	94 (52,8%)
Группа риска:	
Низкий	30 (16,9%)
Промежуточный	38 (21,3%)
Высокий	64 (36,0%)
Крайне высокий	46 (25,8%)

Адьювантное лечение в виде хирургической кастрации проведено 52,8% пациентам (группа неблагоприятного прогноза).

В качестве первичной конечной точки исследования выступала раково-специфическая выживаемость (PCB), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считалось завершенным, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, вы-был из-под наблюдения, умер от причин, не связанных с основным заболеванием или если получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принималась дата установки диагноза, датой завершения исследования считали 1 августа 2014 года. Для оценки выживаемости использовался подход Каплан-Мейера. Рассчитывались точечные и интервальные оценки PCB в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS v.17.

Результаты. Медиана времени наблюдения при анализе PCB в общей когорте пациентов составила 78,2 месяца (от 5,0 до 121,5 месяца). За указанный период времени от причин, связанных с РПЖ умерло 40 пациентов. Медиана выживаемости достигнута не была, 5-летняя и 10-летняя PCB в общей когорте пациентов составила соответственно $81,3 \pm 0,028\%$ и $67,4 \pm 0,039\%$ (рисунок 1).

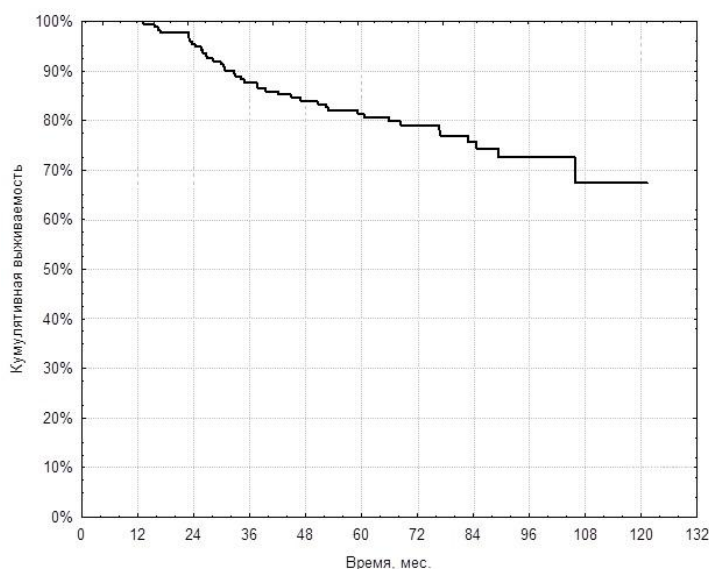


Рисунок 1 – PCB в общей когорте пациентов

При анализе РСВ в зависимости от группы риска получены статистически значимые различия (рисунок 2, таблица 2).

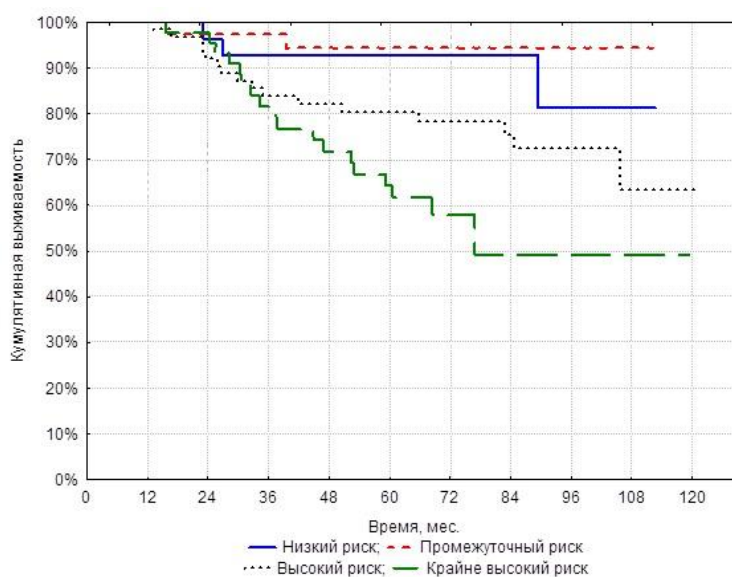


Рисунок 2 – РСВ в зависимости от групп риска ($p = 0,001$)

Таблица 2 – РСВ в зависимости от группы риска

Группа риска	Медиана РСВ, мес.	РСВ, %±SE		
		3-х летняя	5-ти летняя	9-ти летняя
Низкий	Не достигнута	92,3±0,05	92,3±0,05	81,3±0,1
Промежуточный	Не достигнута	97,4±0,03	97,4±0,03	94,3±0,04
Высокий	Не достигнута	83,9±0,05	80,4±0,05	63,4±0,1
Крайне высокий	76,8	81,5±0,06	64,3±0,07	49,1±0,09

При проведении попарного сравнения статистически значимой разницы в показателе РСВ между группами низкого и промежуточного риска не получено ($p_{\log\text{-rank}} = 0,5$). В группах высокого и крайне высокого риска разница носила пограничный характер ($p_{\log\text{-rank}} = 0,05$). Разница в выживаемости между группами низкого и промежуточного риска и высокого и крайне высокого риска продемонстрировала статистическую значимость ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$).

Отдельно были проанализированы отдаленные результаты лечения (РСВ) в зависимости от суммы Глисона, уровня ПСА, клинической стадии, а также возраста пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели PCV в зависимости от различных прогностических факторов

Показатель	Медиана PCV, мес.	PCV, %±SE		
		5-ти летняя	9-ти летняя	p
Сумма Глисона:				
≤ 6	Не достигнута	87,5±0,03	73,2±0,08	< 0,001
7	Не достигнута	66,1±0,09	60,1±0,1	
≥ 8	49,4	54,5±0,1	36,4±0,1	
Уровень ПСА, нг/мл:				
< 10,0	Не достигнута	88,7±0,03	59,1±0,2	0,003
10,0-20,0	Не достигнута	93,0±0,03	87,2±0,05	
> 20,0	Не достигнута	67,5±0,06	58,2±0,07	
Клиническая стадия:				
сT1c-2c	Не достигнута	90,9±0,03	81,9±0,06	0,001
сT3a	Не достигнута	78,4±0,06	62,9±0,1	
сT3b-4	76,8	63,7±0,07	48,1±0,09	
Возраст, лет:				
Моложе 70	Не достигнута	71,8±0,06	61,6±0,07	0,02
70 и старше	Не достигнута	87,3±0,04	70,2±0,09	

Как следует из представленных данных, все вышеуказанные факторы статистически значимо коррелировали с PCV пациентов (рисунок 3).

Обсуждение. На сегодняшний день существуют несколько классификаций, позволяющих разделять пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания и смерти от РПЖ с целью определения прогноза и необходимого объема лечения [2, 3]. Наиболее часто применяемыми подходами к лечению данного заболевания у пациентов с низким и промежуточным онкологическим риском является радикальная простатэктомия, ЛТ и активное наблюдение. У пациентов с высоким онкологическим риском и/или местно-распространенным процессом наиболее часто используется ЛТ в сочетании с ГТ. В настоящем исследовании изучены отдаленные результаты ЛТ у пациентов с различным риском прогрессирования, который продемонстрировал статистически значимое влияние на выживаемость.

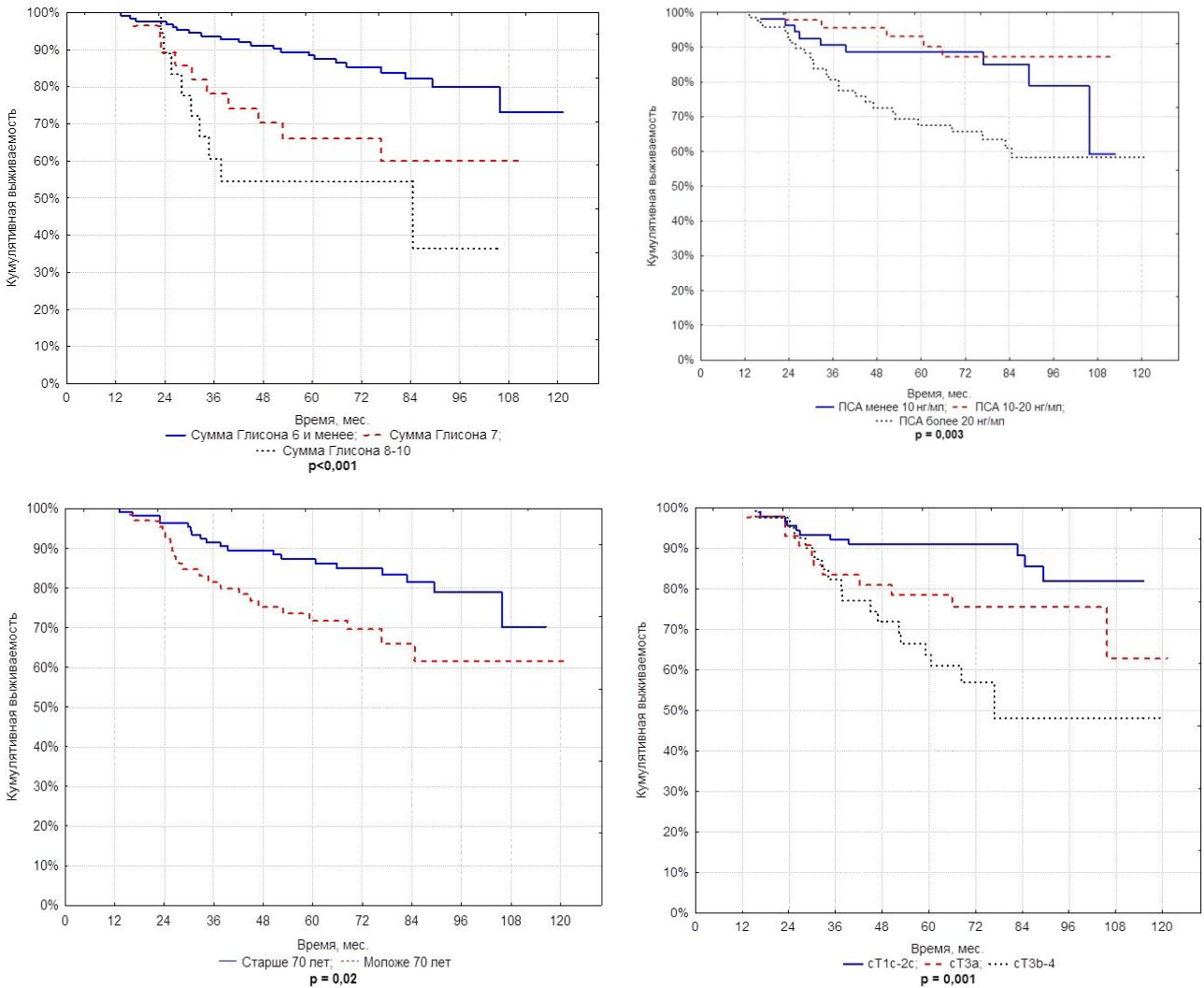


Рисунок 3 – PCВ в зависимости от суммы Глисона, уровня ПСА, клинической стадии и возраста

Следует отметить, что большинство подобных обсервационных исследований по изучению отдаленных результатов ЛТ у пациентов, страдающих РПЖ, в качестве конечной точки рассматривают факт развития биохимического рецидива заболевания [2, 8]. Однако, как показало исследование Round C.R. et al. [9], медиана времени от развития биохимического рецидива после радикального лечения до смерти пациента составляет около 13 лет и не у всех пациентов с повышением уровня ПСА развивается клиническое прогрессирование заболевания. Касательно пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом это может означать, что существует достаточно высокая вероятность (принимая

во внимание возраст и сопутствующую патологию) умереть от причины, не связанной с основным заболеванием. Поэтому смерть пациента, причиной которой является прогрессирование РПЖ – раково-специфическая выживаемость – является наиболее адекватной конечной точкой подобных исследований [10].

Согласно полученным нами данным, применение ЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом (низким и промежуточным риском) продемонстрировало удовлетворительные отдаленные результаты: 9-летняя РСВ составила $81,3 \pm 0,1\%$ и $94,3 \pm 0,04\%$ соответственно. В связи с вышеуказанным, при удовлетворительных показателях выживаемости на первый план могут выступать функциональные результаты лечения, качество жизни пациентов, а также затраты на проведение самой терапии. В данном аспекте перспективным является применение брахитерапии высокой мощностью дозы в качестве монотерапии при низком риске или ее комбинации с дистанционной ЛТ у пациентов с промежуточным прогнозом. Использование данной техники позволяет провести точное подведение высокой дозы излучения к предстательной железе с минимальным воздействием на окружающие ткани, а также значительно сократить сроки лечения [11].

Раково-специфическая выживаемость пациентов с неблагоприятным прогнозом (высоким и крайне высоким риском прогрессирования) оказалась статистически значимо хуже относительно низкого и промежуточного риска и составила $63,4 \pm 0,1\%$ и $49,1 \pm 0,09\%$ соответственно. Возможной причиной относительно низких показателей являлось использование стандартных суммарных доз излучения (72-74 Гр), что в указанной подгруппе пациентов может быть недостаточно. Согласно ряду проведенных в настоящее время исследований, использование более высоких доз излучения (78-86 Гр) по сравнению со стандартными (66-74 Гр) приводит к значительному улучшению показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования. В частности, Heemsbergen W.D. et al [12] представили отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности дистанционной ЛТ в стандартной (68 Гр) и эскалированной (78 Гр) СОД у

пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском. Согласно полученным данным, в основной группе было отмечено статистически значимое повышение показателя 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной ЛТ, который составил 49% и 43% соответственно. Сходные результаты получены в исследовании Dearnaley D.P. et al. [13], согласно которому 10-летняя безрецидивная (ПСА) выживаемость составила 43% в контрольной группе и 55% в группе эскалированной ЛТ (относительный риск = 0,69, $p = 0,0003$).

В изучаемой нами популяции пациентов проведение ЛТ в более молодом возрасте также было ассоциировано со статистически значимо худшими отдаленными результатами: 9-летние показатели РСВ у пациентов моложе и старше 70 лет составили соответственно $61,6 \pm 0,07\%$ и $70,2 \pm 0,09\%$ ($p = 0,02$). Согласно данным Zelefsky M.J. et al., возраст также являлся независимым прогностическим фактором при оценке долгосрочных результатов ЛТ у пациентов с промежуточным и высоким риском (уровень 7-летней смертности от РПЖ составил 19%) [14].

Заключение. Выбор метода лечения у пациентов, страдающих РПЖ, остается сложной клинической проблемой современной онкологии. Совершенствующиеся методики проведения ЛТ, включающие брахитерапию, ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) и модуляцией интенсивности по объему (VMAT), ЛТ с управлением по изображениям (IGRT) позволяют провести безопасную эскалацию дозы и ее гипофракционирование. Указанный подход потенциально способен улучшить отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ в высоком риском прогрессирования, что, однако, требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Литература

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003-2012) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин ; Под редакцией О.Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. – 373 с.

2. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. / A.V.D'Amico R. Whittington, S.B. Malkowicz et al. // JAMA – 1998. – Vol. 280. – P. 969-974.
3. Prostate cancer, version 2.2014 / J.L. Mohler, P.W. Kantoff, A.J. Armstrong et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12 (5). – P. 686-718.
4. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer / G.D. Grossfeld, D.M. Latini, D.P. Lubeck et al. // J Urol. – 2003. – Vol. 169. – P.157–163.
5. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy / O. Yossepowitch, S.E. Eggener, A.M. Serio et al. // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53. – P. 950–959.
6. Cooperberg, M.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer / M.R. Cooperberg, J.M. Broering, P.R. Carroll // J Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P.1117–1123.
7. Multimodal treatment for high-risk prostate cancer with high-dose intensity-modulated radiation therapy preceded or not by radical prostatectomy, concurrent intensified-dose docetaxel and long-term androgen deprivation therapy: results of a prospective phase II trial / A. Guttilla, R. Bortolus, G. Giannarini et al. // Radiation Oncology – 2014. – Vol. 9. – P. 24-34.
8. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group / P. Grimm, I. Billiet, D. Bostwick et al. // BJU Int. – 2012. – Vol. 109 (Suppl. 1). – P. 22-29.
9. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy / C.R. Pound, A.W. Partin, M.A. Eisenberger et al. // J.A.M.A. – 1999. – Vol. 281 (17). – P. 1591–1597.

10. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes / P. Sooriakumaran, T. Nyberg, O. Akre et al. // *B.M.J.* – 2014. – Vol. 26. – P. 348.

11. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective / Y. Yoshioka, O. Suzuki, Y. Otani et al. // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 6. – P. 91-98.

12. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival / W.D. Heemsbergen, A. Al-Mamganib, A. Slotc et al. // *Lebesque Radiotherapy and Oncology.* – 2014. – Vol. 110. – P. 104–109.

13. Escalated dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial / D.P. Dearnaley, G. Jovic, I. Syndikus et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 464–473.

14. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes / M.J. Zelefsky, Y. Yamada, Z. Fuks et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 1028-1033.

УДК 616.65-006.55-089

**ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
И РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Неймарк А.И.¹, Тачалов М.А.², Неймарк Б.А.¹,
Торбик Д.В.¹, Арзамасцев Д.Д.³*

¹Кафедра урологии и нефрологии (зав. – проф. А.И. Неймарк) ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава (г. Барнаул)

²Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «РЖД». Урологическое отделение (г. Барнаул)

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Отделение рентген-операционных методов диагностики и лечения. (г. Барнаул)

Эл. почта: neimark.b@mail.ru

Резюме. С 2004 по 2014 г.г. проведена эмболизация артерий ПЖ у 59 пациентов с ДГПЖ и суперселективная химиоэмболизация у 36 пациентов с РПЖ. После эмболизации при ДГПЖ достоверно уменьшилось количество симптомов по шкале IPSS, увеличилась Qмакс. Объем ПЖ и узлового образования в среднем уменьшился на 53 и 47% соответственно. Позитивный эффект от ХЭ достигнут у 30 (83,3%) снижению уровня ПСА, уменьшению объема ПЖ и улучшению параметров мочеиспускания. Через 12 месяцев выполнена контрольная биопсия 16 пациентам. В 12 случаях наблюдали фиброз и дистрофию эпителия без признаков атипичии, в 2-х – лечебный патоморфоз. Применение методов эмболизации при ДГПЖ и химиоэмболизации при локализованном РПЖ показало высокую эффективность и безопасность у пациентов, не подлежащих традиционным методам лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия простаты, суперселективная рентгэнэндоваскулярная эмболизация, химиоэмболизация, артерии предстательной железы.

**INTERVENTIONAL SURGERY IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA
AND PROSTATE CANCER**

Neymark A.I.¹, Tachalov M.A.², Neumark B.A.¹, Torbik D.V.¹, Arzamastsev D.D.³

¹Department of Urology and Nephrology (Head – Prof. A.I. Neymark) Altai State Medical University (Barnaul);

²Regional Clinical Hospital at the Barnaul Station of the OAO “RZhD” (“Russian Railways”), Urology Department (Barnaul);

³KGBUZ “Regional Clinical Hospital”, Department of Roentgen Operative Diagnosis and Therapy Methods (Barnaul).

Abstract. *During the period from 2004 to 2014, prostatic artery embolization was performed in 59 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and superselective chemoembolization in 36 patients with prostate cancer. After the embolization in BPH cases, the number of symptoms according to IPSS significantly decreased, and Qmax increased. The volume of the prostate and hyperplastic lesions decreased on the average by 53% and 47% on the average, respectively. The positive effect of chemoembolization was achieved in 30 patients (83.3%). The objective response was observed by the reduced PSA levels, prostate volume reduction and the improvement of urination parameters. In 12 months, check biopsy was performed in 16 patients. In 12 cases, fibrosis and epithelial dystrophy without atypia signs were observed, in 2 cases, therapeutic pathomorphism was observed. The application of the methods of embolization in BHP cases and chemoembolization in localized prostate cancer cases has showed their high effectiveness and safety in the patients who are not amenable to conventional therapy.*

Key words: *prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, superselective roentgen-endovascular embolization, chemoembolization, prostatic arteries.*

Введение. Пик заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приходится на возрастную категорию 70 – 75 лет и выше. Ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет и выраженная соматическая патология ограничивают использование традиционных хирургических методик. Улучшение качества жизни таких пациентов является актуальной задачей современной урологии.

В последние годы отмечается повышенный интерес врачей различных специальностей к такой отрасли медицины как интервенционная хирургия, которая позволяет проводить эндоваскулярные вмешательства с минимальной травматичностью, низким операционным риском и отсутствием необходимости в проведении анестезиологического пособия.

Впервые эндоваскулярная эмболизация в урологической практике нашла свое применение при купировании опасных для жизни кровотечений из мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ). Эмболизация артерий предстательной железы использовалась в течение многих лет для остановки кровотечения в связи с прогрессирующим РПЖ, а также для остановки кровотечения после операций на ПЖ [1].

Эмболизация артерий ПЖ при ДГПЖ применяется с 2004 года. Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что применение данного

метода лечения ДГПЖ позволяет добиться уменьшения объема ПЖ более чем на 40% у 80 – 93% пациентов [2,3,4,5,6].

Основным источником кровоснабжения ПЖ является нижняя пузырная артерия — ветвь внутренней подвздошной артерии, от которой отходят от 2 и более артерий ПЖ. Современное оборудование для рентгенэндоваскулярных вмешательств позволяет проводить суперселективную катетеризацию и различные манипуляции, используя просвет мелких сосудов.

Возможности суперселективной катетеризации мелких артериальных сосудов обеспечивают не только эмболизацию, но и введение лекарственных препаратов непосредственно в ткань органа.

Химиоэмболизация (ХЭ) – это инновационный метод лечения злокачественных новообразований различной локализации, сочетающий в себе эмболизацию артерии, питающей опухоль, эмболизирующим материалом, в состав которого входит противоопухолевый препарат.

Эмболизация артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [7, 8, 9, 10]. Суть методики заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли путем химиоэмболизации, что обеспечивает пролонгированный контакт опухоли с высокой концентрацией химиопрепарата. Это вызывает усиленную диффузию его в ткань, что позволяет добиться выраженного противоопухолевого эффекта без увеличения суммарной дозы препарата.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности суперселективной эмболизации химиоэмболизации простатических артерий как самостоятельного метода лечения РПЖ и ДГПЖ.

Материалы и методы: эмболизацию артерий ПЖ проводили под местной анестезией трансфеморальным доступом по методике Сельдингера. Под рентгеновским контролем выполняла и суперселективную катетеризацию ветвей внутренней подвздошной артерии (ВПА) (Рис 1.). У пациентов с ДГПЖ производили эмболизацию сосудов, питающих ПЖ, путём применения микрокатетерной техники с введением микросфер EmboGold (Biosphere Medical, Фран-

ция) размером 100-300 мкм или 300-500 мкм до полной блокады кровотока (Рис. 2). У пациентов с РПЖ проводили суперселективную катетеризацию ВПА поочередно с обеих сторон с последующей химиоэмболизацией сосудов, питающих ПЖ, путем введения химиопрепарата и полимерных микросфер (Рис. 3.). Химиопрепаратом для проведения данной процедуры служил вероминомицин в дозировке 20 мг. В качестве источника транспортировки химиопрепарата применяли микросферы NeraSphere™ с размером микросфер 300-500 мкм – это новейший эмболизационный материал с высокими абсорбционными свойствами.



Рис.1. Ангиографический катетер подведен суперселективно к простатическим ветвям нижней мочепузырной артерии слева, стрелкой отмечен дистальный конец катетера.



Рис.2. Выполнена эмболизация артерий простаты, кровотоки заблокированы, стрелкой отмечен дистальный конец катетера.

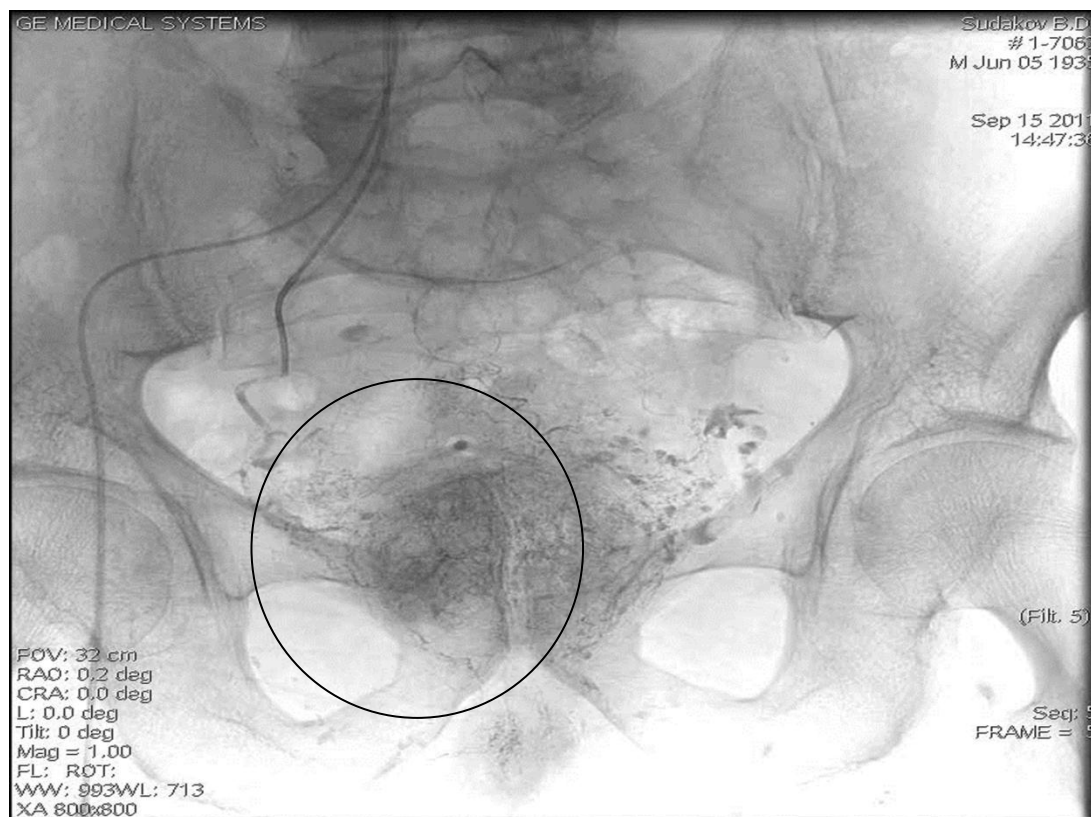


Рис.3. Выполнена суперселективная химиоэмболизация с двух сторон. Отмечено накопление химиоэмболизата в тканях ПЖ.

Лечение осуществляли на базе отделения рентгеноперационных методов диагностики и лечения Краевой клинической больницы. С 2004 по 2014 год проведена эмболизация артерий ПЖ у 59 пациентов с ДГПЖ, средний возраст, которых составил $68,2 \pm 6,2$ лет. Объем ПЖ варьировал от 35 до 296 см. куб.

В период с 2011 по 2014 годы, проведено лечение 36 пациентов с РПЖ методом рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации. Все пациенты имели верифицированный РПЖ стадии T2a – 6 пациентов и стадии T2c – 30 пациентов. Средний возраст пациентов составил $72,3 \pm 2,06$ года. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) колебался от 0,8 до 17 нг\мл. Средний – $13,1 \pm 3,9$ нг/мл. Объем ПЖ составил от 41 до 93 см. куб (средний объем $59 \pm 9,3$). До проведения ХЭ 8 пациентов получали антиандрогенную терапию в монорежиме, 4 была выполнена хирургическая кастрация. 24 (66,6%) пациента имели симптомы нижних мочевых путей, в том числе у четверых - цистостомические дренажи. Срок наблюдения составил от 3 до 36 месяцев. Все пациенты с ДГПЖ и РПЖ имели сопутствующую патологию, не позволяющую проводить радикальные методы лечения.

Результаты лечения оценивали по динамике уровня ПСА в сыворотке крови, данным трансректального ультразвукового исследования ПЖ, при котором определяли степень редукции объема ПЖ, ее эхоструктуру и васкуляризацию, анкетирование по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS), данным урофлоуметрии. Контрольными точками для оценки эффективности лечения стали: 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца. 16 (44,4%) пациентам с РПЖ выполнена контрольная трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ.

Противопоказаниями для проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств являлись:

- Непереносимость рентгенконтрастных веществ;
- Наличие острых инфекционно-воспалительных заболеваний простаты;
- Декомпенсированная патология внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов);

- Декомпенсированная патология эндокринной системы;
- Нарушения сердечного ритма независимо от причины;
- Тяжелая форма бронхиальной астмы;
- Состояние после перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в срок до 6 месяцев;
- Наличие флотирующих тромбов в бассейне вен нижних конечностей;
- Анемия тяжелой и средней степени;
- Окклюзионно-стенозические поражения подвздошных сосудов;
- Аномалии анатомического строения подвздошных сосудов, не позволяющие выполнить операцию.

Данные подвергались статистической обработке посредством программы STATISTICA 10.0 и пакета прикладных программ, встроенного в программную среду Microsoft Excel 2010.

Результаты: в послеоперационном периоде у 63% больных наблюдали явления так называемого постэмболизационного синдрома, проявлявшегося умеренными болями в области промежности, по ходу уретры при мочеиспускании, в небольшой части случаев субфебрилитет имел место не более суток. 47% больных однако не испытывали какого-либо дискомфорта в послеоперационном периоде.

Для предупреждения и уменьшения проявлений болевого синдрома перед вмешательством и после операции в течение 7 дней больным назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартных дозировках.

Каких-либо серьезных осложнений отмечено не было, за исключением одного случая, когда в послеоперационном периоде наблюдали ишемию головки полового члена, купированную консервативной терапией.

Таблица 1. Результаты лечения пациентов с ДГПЖ.

Показатели\сроки	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 24 мес.
Объем остаточной мочи (мл)	158,2±0,028 ¹	143,0±0,0023 ¹	25,3±0,0020 ²	26,3±0,0020 ³
Баллы по шкале IPSS	6,2±0,051 ¹	4,0±0,014 ¹	3,6±0,011 ²	3,9±0,011 ³
ПСА (общий/свободный) (нг/мл)	1,3±0,03± 0,0036 ¹	1,08± ¹ /0,027 ¹ ± 0,0015 ¹	1,06± ² /0,022± 0,0015 ²	1,09± ³ /0,027 ± 0,0017 ³
Qmax (мл/сек)	14,7±0,0043 ¹	15,9±0,0027 ¹	16,1±0,0014 ²	16,4±0,0014 ³
Объем предстательной железы (см ³)	83,4±8,3 ¹	54,29 ±5,37 ¹	52,07±5,37 ²	53,07±5,38 ³
Объем узла (см ³)	52,9±5,17 ¹	33,26±6,67 ¹	32,16±5,43 ²	33,18±4,83 ³

Примечание: ¹ - результат достоверный по сравнению с данными до лечения – ($p>0,01$), ² - результат достоверный по сравнению с данными через 3 месяца после лечения ($p<0,01$), ³ - результат не достоверный по сравнению с данными через 12 месяцев после лечения ($p>0,01$).

Через 3 месяца (табл.1) достоверно уменьшилось количество симптомов по шкале IPSS, увеличилась Q макс. Эта тенденция сохранилась и в течение годового мониторинга, при наблюдении за пациентами в течение 24 месяцев после эмболизации достигнутый эффект был стабилен. Объем предстательной железы и узлового образования в среднем уменьшился на 53 и 47% соответственно, максимальный эффект – уменьшение объема железы на 82%.

Положительный эффект от проведения суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации опухолевой простаты был достигнут у 30 (83,3%) пациентов. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным ТРУЗИ и улучшения качества мочеиспускания. Снижение уровня ПСА отмечено уже через 1 месяц после проведения химиоэмболизации. Средний уровень ПСА через 1 месяц составил 9,2±0,8 нг\мл. в сравнении с дооперационным значением – 13,1±3,9. Максимальное снижение уровня ПСА отмечено к 6 месяцам после проведения химио-

эмболизации. Медиана ПСА через 6 месяцев составила – $3,4 \pm 0,02$ нг\мл. При дальнейшем наблюдении отмечено достоверное снижение уровня ПСА до 60 % от первоначального уровня ($p < 0,05$).

Достоверное уменьшение объема ПЖ имело место через 3 месяца после химиоэмболизации ($p < 0,05$) и составило 49,1% от первоначального ($29,6 \pm 4,8$ см.куб). Среднее значение объема ПЖ через 1 месяц – $39,8 \pm 8,6$ см.куб. (до химиоэмболизации - $59 \pm 9,3$ см.куб). На протяжении всего периода наблюдения значимого увеличения объема ПЖ не наблюдали. (Рис. 4.).

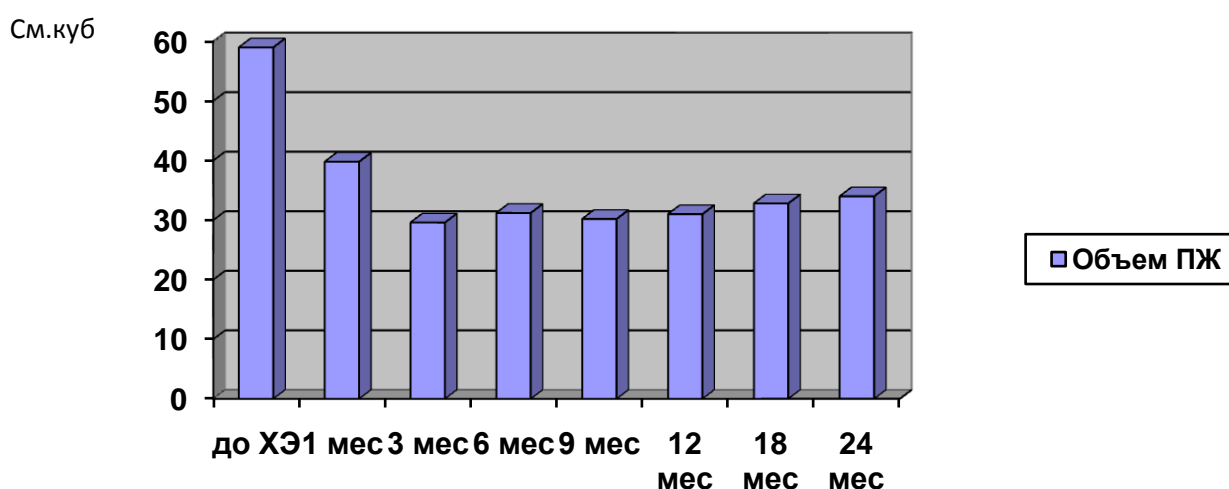


Рис.4. Динамика объема ПЖ.

Через 6 месяцев после ХЭ определены характерные эхографические признаки: нечеткие, неровные контуры ПЖ, усиление неоднородности эхоструктуры за счет участков неравномерного повышения эхогенности. У всех пациентов, с положительным эффектом от ХЭ не выявляли участки с гиперваскуляризацией ПЖ.

После проведения химиоэмболизации произошло улучшение качества мочеиспускания, что подтверждено данными урофлоуметрии и оценкой симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS (Таб. 2).

Таблица 2. Динамика максимальной скорости мочеиспускания и баллов суммарной оценки симптомов после ХЭ рака.

Показатели\ сроки	До лечения	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Qmax (мл\сек)	9,6±2,2	14,6±0,8	15,8±1,2	15,2±0,6	14,8±0,4
P		0,031	0,024	0,028	0,030
IPSS (баллы)	12,8±1,6	8,6±0,4	5,8±0,9	6,2±0,4	6,4±0,5
P		0,041	0,018	0,022	0,024

У всех пациентов, имеющих обструктивную симптоматику, отмечено улучшение мочеиспускания. Максимальное улучшение показателей Qmax и баллов IPSS наблюдали через 6 месяцев после ХЭ.

Через 12 месяцев выполнена контрольная биопсия 16 пациентам. По результатам морфологического исследования в 12 случаях наблюдался фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в 2-х – лечебный патоморфоз (Рис.5,6). В материалах биопсий двух больных сохранялась картина мелкоацинарной аденокарциномы без клинической прогрессии заболевания.

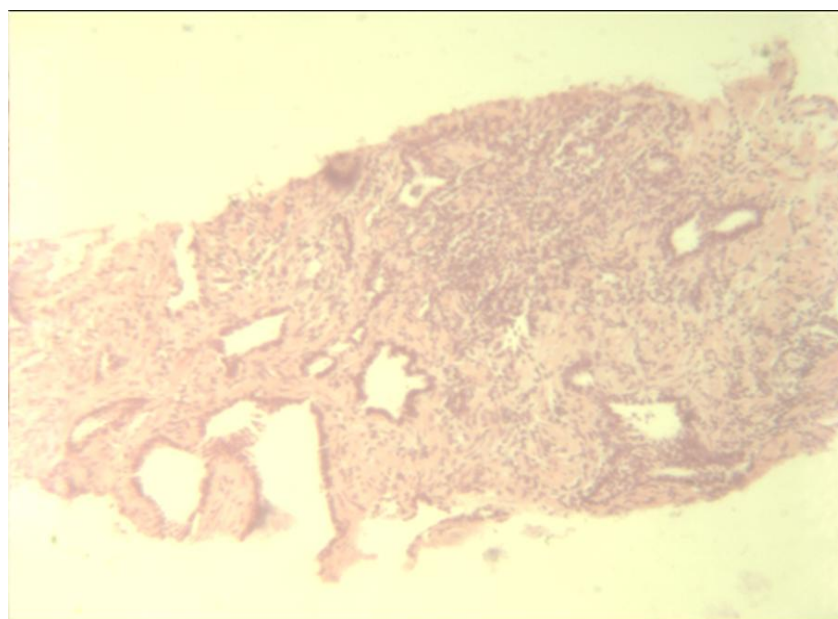


Рисунок 5. Биопсия ПЖ: аденокарцинома сумма Глисона – 4 балла.

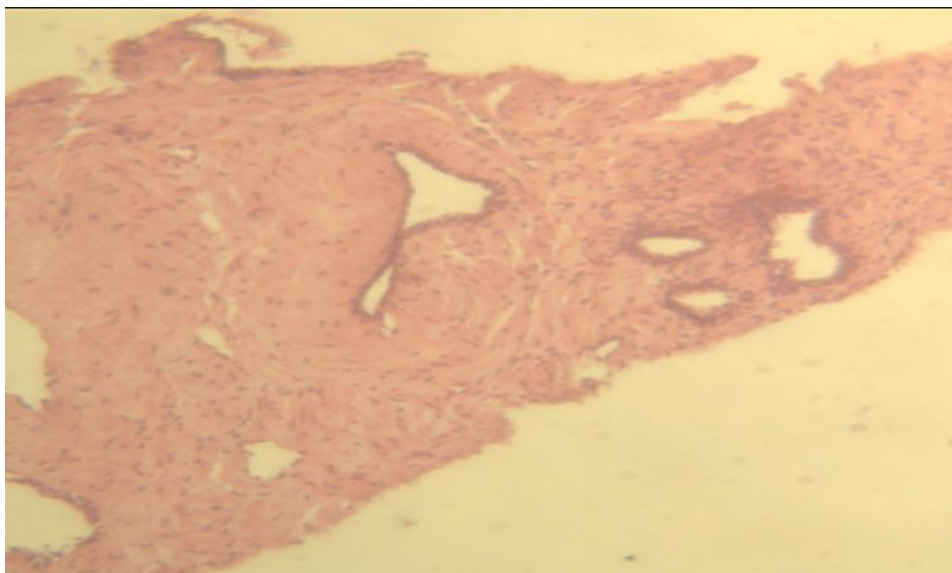


Рисунок 6. Биопсия ПЖ через 12 месяцев после химиоэмболизации: фиброзная ткань, в которой встречаются единичные простатические мелкие железы и их группы с атрофией эпителия без атипии, очаговые лимфоидные инфильтраты.

Обсуждение. Эмболизация и химиоэмболизация при таких заболеваниях как ДГПЖ и РПЖ являются довольно новым и эффективным подходом к лечению, расширяющим возможности медицинской помощи группе пациентов, которым ранее отказывали в проведении радикального лечения. Наш опыт рентгенэндоваскулярных вмешательств показал их эффективность и безопасность у селективных пациентов.

Возникновение методики химиоэмболизации было бы невозможно без использования всей совокупности научных и клинических исследований, проводившихся учёными на протяжении последнего времени в области других методик. По сути химиоэмболизация в ее современном виде возникла на основе опыта внутрисосудистых исследований, интервенционной радиологии, системной химиотерапии и эмболотерапии.

Привлекательность методики ХЭ обуславливается её малой травматичностью, а также низкой частотой осложнений. Однако для получения максимального эффекта от химиоэмболизации необходимо учитывать такие показатели как тип опухоли, ее происхождение, локализацию, чувствительность пораженной тка-

ни к химиопрепаратам, а также тип и количество эмболизирующего носителя препарата.

Исследования последних лет продемонстрировали хороший и стойкий эффект от проведения эмболизации артерий ПЖ при ДГПЖ. Достижения интервенционной хирургии при ДГПЖ позволили разработать по-сути новую методику лечения РПЖ, связанную с суперселективной катетеризацией артерий ПЖ и введением в ткань ПЖ химиопрепарата совместно с эмболизирующим материалом, что позволяет непосредственно воздействовать на опухолевые клетки и значительно уменьшать кровоток в ПЖ. Для оценки онкологических результатов химиоэмболизации при РПЖ необходимо большее количество пациентов и более длительный период наблюдения.

Дальнейшее изучение методик эмболизации и химиоэмболизации при таких значимых заболеваниях как РПЖ и ДГПЖ позволит детально их отработать, точно определить показания и противопоказания к применению, с тем чтобы внедрить в практическую медицину.

Заключение. Методика эмболизации артерий ПЖ показала высокую эффективность и безопасность у селективных пациентов с ДГПЖ, не подлежащих хирургическому лечению.

Методика химиоэмболизации получает все более широкое все более широкое изучение при лечении опухолей различной локализации. Это объясняется ее эффективностью, т.к. химиоэмболизация сочетает в себе механизмы регионарной химиотерапии и эмболизации питающих опухоль сосудов, ведущей к ишемии и некрозу пораженной ткани.

Первый опыт химиоэмболизации при локализованном РПЖ показал эффективность и безопасность применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению.

Литература

1. Jeong CW, Park YH, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Minimally invasive management of postoperative bleeding after radical prostatectomy: transarterial embolization. *J Endourol.* 2010 Sep;24(9):1529-33.
2. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia / J. M. Pisco, L. C. Pinheiro, T. Bilhim [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2011. — Jan. — Vol. 22 (1). — P. 11–9.
3. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим риском / Е. А. Яковец, А. И. Неймарк, А. А. Карпенко, Я. В. Яковец // *Андрология и генитальная хирургия.* — 2010. — № 1. — С. 38–43.
4. Carnevale FC, Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AZ, et al. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *J of Vascular and Interventional Radiology.* 2012;23(3):S4.
5. Pisco J.M., Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, Pereira J, Oliveira AG. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *EurRadiol.* 2013 Sep;23(9):2573-4.
6. Gao YA, Huang Y, Zhang R, Yang YD, Zhang Q, Hou M, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology.* 2014;270(3):920-8.
7. Bruix J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution / J. Bruix, J.M. Llovet, A. Castells // *Hepatology.* - 1998. -Vol.27. - N6. -P.578-579.

8. Di Stefano D.R. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients / D.R. Di Stefano, T. de Baere, A. Denys // Radiology. - 2005. - Vol.234. - P.625-630.

9. Hallisey M.J. Angiographic embolization for the control of massive postpartum and gynecologic hemorrhage / M.J. Hallisey, W. Miller, S.K. Sussman // Radiology. - 1994. - Vol.193. - P.299-308.

10. Johansson M. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage / M. Johansson, O. Norback, G. Gal //Neuroradiology. - 2004. - Vol.46. - P.385-391.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.61-006.6-089

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
В ВЫЯВЛЕНИИ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРОСТАТЫ
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

Безруков Е.А., Лачинов Э.Л., Мартиросян Г.А.

Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна

Первого Московского Государственного Медицинского Университета
им. И.М. Сеченова (директор член-корр. РАН, проф. Ю.Г. Аляев)

Резюме. В литературном обзоре отражена диагностическая ценность наиболее часто используемых лучевых методов диагностики в выявлении локального рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии у пациентов с биохимическим рецидивом. Определяемый уровень ПСА после РПЭ может свидетельствовать как о локальном рецидиве, наличии диссеминации опухолевого процесса, так и о резидуальной ткани простаты без опухоли, оставленной по краю разреза. С целью ранней диагностики рецидива РПЖ контролировать уровень ПСА целесообразно через 3 месяца после радикальной простатэктомии. При росте ПСА после РПЭ необходимо ответить на вопрос: рецидив локальный или метастатический. Современные методы визуализации как трансректальное ультразвуковое исследование, остеосцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, эндоректальная магнитно-резонансная томография позволяют исключить или установить наличие рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии. Необходимо отметить, что ни один из методов лучевой диагностики не опережает результаты ПСА в выявлении локального рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии, однако при комплексном их применении рецидив рака простаты после радикальной простатэктомии можно визуализировать на наиболее ранних стадиях его развития.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), простат-специфический антиген (ПСА), пузырно-уретральный анастомоз (ПУА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), остеосцинтиграфия (ОС), биохимический рецидив (БХ), локальный рецидив (ЛК), эндоректальная магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (ЭР МРТ с КУ), T1-взвешенные изображения (T1-ВИ), T2-взвешенные изображения (T2-ВИ).

**DIAGNOSTIC CONSIDERATION OF RADIAL IMAGING METHODS IN IDENTIFYING
LOCAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY**

Bezrukov E.A., Lachinov E.L., Martirosyan G.A.

Urology Clinics named after R.M. Fronshteyn of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (director, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, professor Yu.G. Alyaev).

Abstract. *The diagnostic consideration of the most commonly used methods of radial diagnostics in identifying local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy in patients with biochemical recurrence is reflected in the literature review.*

The identified level of PSA after radical prostatectomy can argue for both local recurrence, the presence of tumor dissemination, and a residual prostate tissue without tumor that was left on the edge of the cut. With the purpose of early diagnosis of prostate cancer recurrence, it is advisable to monitor PSA levels after 3 months after radical prostatectomy. In case of growth of PSA levels after radical prostatectomy, it is necessary to answer the question: whether the recurrence is local or metastatic. Modern imaging methods, such as transrectal ultrasound examination, bone scanning, multislice computed tomography, positron emission tomography and endorectal magnetic resonance imaging provide excluding or establishing the presence of recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. It should be noted that none of the methods of radiodiagnostics are not ahead of the results of PSA in the identification of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy; however, in their complex application, prostate cancer recurrent after radical prostatectomy can be visualized at its earliest stages.

Keywords: *prostate cancer (PCa), prostate-specific antigen (PSA), vesico-urethral anastomosis (VUA), multislice computed tomography (MSCT), bone scanning (BS), biochemical recurrence (BR), local recurrence (LR), endorectal MRI with contrast enhancement (ER MRI CE), T1-weighted images (T1-WI), T2-weighted images (T2-WI).*

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Рост заболеваемости РПЖ привел к тому, что на сегодняшний день данная патология в Российской Федерации занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости. Радикальная простатэктомия (РПЭ) является наиболее эффективным и широко распространенным в клинической практике методом лечения как локализованного, так и местно-распространенного рака предстательной железы. Однако у некоторых пациентов риск рецидивирования заболевания или прогрессирования опухолевого процесса остается высоким. Согласно решению международного консенсуса биохимическим рецидивом после хирургического лечения считается повышение ПСА $> 0,2$ нг/мл как минимум в 2 последовательных измерениях [1].

Роль современных методов лучевой диагностики заключается в раннем выявлении как локального, так и диссеминированного рецидива рака простаты после РПЭ.

Наиболее доступными и обладающими диагностической ценностью являются трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), остеосцинтиграфия (ОС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография [25].

Трансректальное ультразвуковое исследование

ТРУЗИ наиболее часто используется для выявления РПЖ, но и также часто используется для выявления локального рецидива РПЖ после РПЭ, как метод контроля при выполнении биопсии зоны пузырно-уретрального анастомоза. Рецидив РПЖ визуализируется как отсутствие целостности жировой прослойки позади пузырно-уретрального анастомоза (ПУА), асимметричное утолщение гипоехогенных участков вокруг анастомоза или наличие неправильной формы узлов, большинство которых тесно связаны с анастомозом или шейкой мочевого пузыря [13; 26;]. В исследованиях Saranchuk J.W. et. al., чувствительность ТРУЗИ в диагностике рецидива РПЖ у больных после РПЭ при низком уровне ПСА (< 1 нг\мл) остается не высокой. О таких результатах свидетельствуют данные биопсии зоны ПУА под наведением ТРУЗИ: рецидив РПЖ на уровне 40-71% был выявлен при уровне ПСА > 1 нг\мл, 14-45% - при уровне ПСА < 1 нг\мл [4].

Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия – это методика которая позволяет внедрить в организм больного меченные ^{111}In -капромабпендетидом моноклональные антитела к ПСМА с последующим проведением однофотонной эмиссионной томографии [3;17]. По данным наблюдений, направленных на изучение возможностей остеосцинтиграфии в диагностике локального рецидива РПЖ от дистантного метастаза РПЖ у больных после РПЭ, были получены различные показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности [7; 15; 17; 18;]. Результаты исследования, которое включало 255 больных с биохимическим рецидивом при уровне ПСА < 4 нг\мл показали что, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность методики составляла 76%, 54% и 90% соответственно.

Однако время и частота проведения ОС у пациентов при росте ПСА после РПЭ остается до конца неизученной.

Мультиспиральная компьютерная томография

МСКТ наиболее часто применяется для оценки состояния лимфатических узлов (ЛУ), для выявления костных и висцеральных метастазов. Чувствительность МСКТ в диагностике рецидива РПЖ остается низкой при небольших объемах опухоли и особенно при не высоком уровне ПСА. Kantet.al., доказали, что МСКТ способна выявить рецидив опухоли РПЖ при биохимическом рецидиве только в 11-14% случаев [14; 27]. Р.А. Johnstone et. al., [7] сообщили, что средние показатели уровня ПСА при рецидиве РПЖ, ассоциированного с положительным результатом МСКТ, было равно 12,4 нг\мл, а среднее значение скорости прироста ПСА - 30,6 нг\мл\год. S. Kramer et. al., [22] сообщили, что среди 22 больных с подтвержденным путем трансректальной биопсии местным рецидивом РПЖ после РПЭ только в 36% наблюдений заключения ретроспективно выполненной МСКТ соответствовали наличию локального рецидива РПЖ.

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионную томографию выполняют с использованием различных радиофармпрепаратов. Препарат 18F-флуордезоксиглюкоза (18F-FDG) достаточно часто используется при ПЭТ, но однако широкого применения в онкоурологии не нашел: из-за низкой способности дифференцировать различные образования, высокого уровня экскреции с мочой, поэтому для выявления локального рецидива РПЖ препарат-18F-FDG не применяется. Для диагностики локального рецидива РПЖ после РПЭ ПЭТ выполняют с использованием двух препаратов, таких как 11С-холин, 18F-флуорохол и 11С-ацетат [7; 19]. В современных условиях диагностическая ценность для выявления локального рецидива РПЖ с использованием ПЭТ составляет 70% случаев биохимического прогрессирования заболевания, при уровне ПСА < 2,5 нг\мл – до 91% [3].

E. Pelosiet.al., [20] изучили применение ПЭТ с 18F-флуорохолином для диагностики локального рецидива РПЖ после РПЭ, рецидив РПЖ был доказан у 43% больных с повышенным показателем ПСА после РПЭ. При уровне ПСА < 1 н\мл чувствительность метода составила 20% , а при уровне ПСА > 5 н\мл -

80%. Аналогичное исследование включало 100 пациентов с биохимическим рецидивом, результаты показали, что при уровне ПСА < 4 нг\мл ПЭТ с 18F-флуорохолином не обнаруживает локальный рецидив РПЖ.

В работе N. Oyamaeet.al., [5] использовали ПЭТ с 11С-ацетатом, результаты показали, что диагностическая точность для выявления локального рецидива РПЖ после РПЭ составила 73%. В работе J. Kotzerkeet.al., [11] при помощи ПЭТ с 11С-ацетатом у 15 из 18 больных (83%) был выявлен локальный рецидив РПЖ после РПЭ. Однако результаты работы H. Veeseet.al. [10] вызывают сомнения насчет применения ПЭТ для диагностики локального рецидива РПЖ у больных после РПЭ. По данным авторов при биохимическом рецидиве с уровнем ПСА < 1 нг\мл только у половины больных ПЭТ с 18F-флуорохолином или 11С-ацетатом указывала на наличие локального рецидива РПЖ после РПЭ [10; 12; 21].

Магнитно-резонансная томография

Благодаря высокой мягкотканной разрешающей способности магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет преимущество перед ТРУЗИ и КТ в выявлении локального рецидива рака после РПЭ. Рецидивная опухоль лучше выявляется на T2-взвешенных изображениях в аксиальной проекции [2]. В различных исследованиях было показано, что чувствительность и специфичность эндоректальной МРТ в диагностике местного рецидива после РПЭ составляют 95-100% и 100% соответственно [23;24; 28]. При этом средний диаметр опухоли составлял 1,4 см, средний уровень ПСА - 2,18 нг/мл [24]. Miralbell R. et. al., представили результаты работы, демонстрирующие способность МРТ идентифицировать рецидивные опухоли при более низких значениях ПСА - при медиане 0,87 нг/мл [8].

МРТ с динамическим контрастированием является методом более чувствительным, чем обычная T2-взвешенная МРТ в диагностике рецидива РПЖ. A.S. Jacksonetal. [6] выявили, что чувствительность МРТ с динамическим контрастированием в диагностике локального рецидива опухоли после РПЭ составляет 50%, T2-взвешенной МРТ - 21%, а специфичность - 85% и 81% соответ-

венно. Преимущество МРТ с динамическим контрастированием перед обычным способом МРТ было подтверждено данными других работ. Casciani E. et al. показали, что чувствительность и специфичность T2-взвешенной МРТ по выявлению местного рецидива после РПЭ составляют 48-61,4% и 52-82,1% соответственно, а использование только МРТ с динамическим контрастированием и МРТ с динамическим контрастированием в комбинации с T2-взвешенной МРТ способствует повышению чувствительности и специфичности до 84,1-88% и 89,3-100% соответственно

Материалы и методы. Нами проведен анализ 54 пациентов с биохимическим рецидивом, которым была произведена радикальная простатэктомия с января 2007 года по декабрь 2013 года. Средний возраст пациентов (лет) $64,43 \pm 5,2$, значение ПСА (нг/мл) $19,16 \pm 19,1$. В связи с биохимическим рецидивом (ПСА $>0,2$ нг/мл) для выявления локального рецидива зоны пузырно-уретрального анастомоза всем пациентам выполнена эндоректальная магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием. 49 пациентам была выполнена биопсия зоны пузырно-уретрального анастомоза, а 5 пациентам произвели ТУР-биопсию зоны пузырно-уретрального анастомоза. Несмотря на отсутствие морфологической верификации, 5 пациентам на основании данных эндоректальной МРТ выполнена фокусированная ультразвуковая высокоинтенсивная абляция зоны пузырно-уретрального анастомоза. У всех пациентов отмечено снижение уровня ПСА. Все пациенты с морфологически доказанным локальным рецидивом (n=29) были распределены на три группы: пациенты с уровнем ПСА 0,2-0,4 нг/мл (n=2), 0,5-1,0 нг/мл (n=17), 1,1-2,0 нг/мл (n=9) и ПСА $>2,0$ нг/мл (n=1)

Результаты. При всех доказанных случаях рецидива, то есть у 32 из 34 пациентов (92%) возникало быстрое и раннее усиление сигнала после введения гадолиния. Общая чувствительность и специфичность динамического МР (ректальная катушка, напряженность поля 1,5 Т) исследования, (чувствительность 93,4% (76-98%), специфичность 100% (84-100%)) выше чем возможности нативного МРТ, где чувствительность 48% (28-69%), специфичность 52% (30-74%).

Диагностическая точность при динамическом МР исследовании составила 94% (78%-98%), при нативном МРТ - 50%. Наиболее часто местный рецидив диагностировали в области пузырно-уретрального анастомоза (76%), семенных пузырьков (18%), подвздошных лимфатических узлов (8%). Рецидив заболевания в 29 случаях был доказан морфологически, а в остальных случаях результат оценивали по уровню снижения ПСА после проведенной Hi-Fu терапии (n=5).

Обсуждение. Особенности методики МРТ таковы, что позволяют выявить локальные изменения в зоне пузырно-уретрального сегмента и окружающей области. Применение контрастирования повышает диагностические возможности метода. Повышение уровня ПСА в послеоперационном периоде является показанием к магнитно-резонансной томографии с контрастированием. Выявление местного рецидива позволяет прибегнуть к методам локального воздействия на зону рецидива. Исключение местных изменений в зоне операции является показанием к иной тактике лечения и последующего наблюдения.

Выводы. Эндоректальная МР-томография с контрастированием показывает высокую чувствительность (93,4%) и специфичность (100%) в выявлении местного рецидива в сравнении с эндоректальной МРТ без контрастирования.

Для исключения местного рецидива опухоли после радикальной простатэктомии при повышении ПСА применение эндоректальной МР-томографии с контрастированием является методом выбора.

Эндоректальная МР-томография с контрастным усилением позволяет решить вопрос о дальнейшей тактике лечения и наблюдения за пациентами с повышением ПСА после радикальной простатэктомии.

С целью раннего выявления локального рецидива при первичном отрицательном результате эндоректальной МР-томографии с контрастным усилением рекомендуется продолжить контроль ПСА. При продолжающемся росте ПСА необходимо повторное исследование МРТ через 6 месяцев, а в случае снижения уровня ПСА - ТРУЗИ в динамике.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. Член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф. И.В. Залуцкого, д.м.н., проф. Э.А. Жаврида // Минск, 2007. – С. 351-372.
2. Возможности различных методов медицинской визуализации в диагностике причин биохимического рецидива после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы / Богусевич Е.В., Демешко П.Д., Красный С.А., Ролевич А.И. // Онкологический журнал. 2009. Том 3, № 1. С. 65-71.
3. Применение иммуносцинтиграфии в диагностике рака предстательной железы (Ш-Индиякапромабпендетайд, ProstaScint) / Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Безруков Е.А., Бутнару Д.В. // Андрология и генитальная хирургия. 2004. № 3. С. 61-64.
4. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence / Beresford M.J., Gillatt D., Benson R.J., Ajithkumar T. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2010. Vol. 22, N 1. P. 46-55.
5. 11 C-acetate PET imaging of prostate cancer / Oyama N., Akino H., Kanamaru H., Suzuki Y., Muramoto S., Yonekura Y., Sadato N., Yamamoto K., Okada K. // J. Nucl. Med. 2002. Vol. 43, N 2. P. 181-186.
6. Dynamic contrast enhanced MRI for prostate cancer localization / Jackson A.S., Reinsberg S.A., Sohaib S.A., Charles-Edwards E.M., Jhavar S., Christmas T.J., Thompson A.C., Bailey M.J., Corbishley C.M., Fisher C., Leach M.O., Dearnaley D.P. // Br. J. Radiol. 2009. Vol. 82, N 974. P. 148- 156.
7. Elgamal A.A., Troychak M.J., Murphy G.P. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: Analysis of 136 scans of 100 patients // Prostate. 1998. Vol. 37, N4. P. 261-269.
8. Endorectal MRI assessment of local relapse after surgery for prostate cancer: a model to define treatment field guidelines for adjuvant radiotherapy in patients at high risk for local failure / Miralbell R., Veas H., Lozano J., Khan H., Molla

M., Hidalgo A., Linero D., Rouzaud M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67, N 2. P. 356-361.

9. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients / Cimitan M., Bortolus R., Morassut S., Canzonieri V., Garbeglio A., Baresic T., Borsatti, Drigo A., Trovo M.G. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006. Vol. 33, N 12. P. 1387-1398.

10. 18F-choline and/or 11Cacetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostatespecific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy / Veas H., Buchegger

11. Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer / Kotzerke J., Volkmer B.G., Glatting G., van den Hoff J., Gschwend J.E., Messer P., Reske S.N., Neumaier B. // *Nuklearmedizin.* 2003. Vol. 42, N 1. P. 25-30

12. Imaging procedures to diagnose prostate cancer / Seitz M., Scher A., Scherr M., Tilki D., Schlenker A., Gratzke C., Schipf A., Stanislaus P., Muller-Lisse U., Reich O., Stief C. // *Urologe A.* 2007. Vol. 46, N 10. P. 1435-1446.

13. Leventis A.E., Shariat S.F., Slawin K.M. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings // *Radiology.* 2001. Vol. 219, N 2. P. 432-439.

14. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy / Kane C.J., Amling C.L., Johnstone P.A., D'Amico N., Lance R.S., Thrasher J.B., Foley J.P., Riffenburgh R.H., Moul J.W. // *Urology.* 2003. Vol. 61, N 3. P. 607-611.

15. Petronis J.D, Regan F, Lin K. Indium-111capromabpendetide (ProstaScint) imaging to detect recurrent and metastatic prostate cancer // *Clin. Nucl. Med.* 1998. Vol. 23, N 10. P. 672-677.

16. Preliminary imaging results using In-111 labeled CYT-356 (Prostascint) in the detection of recurrent prostate cancer / Sodee D.B., Conant R., Chalfant M., Miron S., Klein E., Bahnson R., Spirnak J.P., Carlin A., Bellon E.M., Rogers B. // *Clin. Nucl. Med.* 1996. Vol. 21, N 10. P. 759- 767.

17. Radioimmunoscintigraphy with Illindium labeled capromabpendetide predicts prostate cancer response to salvage radiotherapy after failed radical prostatectomy / Kahn D., Williams R.D., Haseman M.K., Reed N.L., Miller S.J., Gerstbrein J. // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16, N 1. P. 284- 289.

18. Raj G.V., Partin A.W., Polascik T.J. Clinical utility of indium 111- capromabpendetideImmunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy // Cancer. 2002. Vol. 94, N 4. P. 987-996

19. Reske S.N, Blumstein N.M, Glatting G. [(1 1)C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. Vol. 35, N 1. P. 9-17.

20. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer / Pelosi E., Arena V., Skanjeti A., Pirro V., Douroukas A., Pupi A., Mancini M. // Radiol. Med. 2008. Vol. 113, N 6. P. 895-904.

21. Rouviere O., Vitry Ò., Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? // Eur. Radiol. 2010. Vol. 20, N 5. P. 1254-1266.

22. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy / Kramer S, Gorich J, Gottfried H.W, Riska P, Aschoff A.J, Rilinger N., Brambs H.J, Sokiranski R. // Br. J. Radiol. 1997. Vol. 70, N 838. P. 995-999.

23. Silverman JM, Krebs TL. MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy // AJR Am. J. Roentgenol. 1997. Vol. 168, N2.P. 379-385.

24. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging / Sella Ò., Schwartz L.H., Swindle P.W., Onyebuchi C.N., Scardino P.T., Scher H.I., Hricak H. // Radiology. 2004. Vol. 231, N 2. P. 379-385.

25. Stephenson A. J., Shariat S. F., Zelefsky M. J. et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy // JAMA. — 2004. Vol. 291, № 11. — P. 1325–1332.

26. Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part I. Normal postoperative anatomy / Wasserman N.F, Kapoor D.A, Hildebrandt W.C, Zhang G, Born K.M, Eppel S.M, Reddy P.K. // Radiology. 1992. Vol. 185, N 2. P. 361-366. (4,5)

27. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients / Johnstone P.A., Tarman G.J., Riffenburgh R., Rohde D.C., Puckett M.L., Kane C.J. // Urol. Oncol. 1997. Vol. 3, N 4. P. 108-112.(15)

УДК 616.66-002.5:616.697

**ТУБЕРКУЛЕЗ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ МУЖЧИН
КАК ПРИЧИНА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ***Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В.*

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России,
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России
Эл.почта: urotub@yandex.ru

Резюме. Туберкулез остаётся важной медицинской и социально-демографической проблемой. Большое число больных туберкулёзом простаты среди больных туберкулёзом органов дыхания остаётся невыявленным: у каждого третьего при биопсии простаты получено патоморфологическое подтверждение специфического поражения предстательной железы, хотя клинически заболевание установлено не было. У 77% мужчин, умерших от туберкулеза всех локализаций, при аутопсии также обнаружили туберкулез простаты, как правило, прижизненно не диагностированный. Хроническое воспаление предстательной железы – как неспецифической, так и туберкулезной этиологии, - резко понижает качество эякулята, что в условиях исходно невысокого уровня фертильности в популяции может иметь драматические последствия. Бесплодие может быть самым первым симптомом, побуждающим пациента обратиться к врачу; в ходе обследования диагностируют туберкулез. Но влияние туберкулеза предстательной железы на функциональные показатели эякулята не изучено. Показано позитивное влияние препаратов селена и цинка на качество эякулята у больных хроническим неспецифическим простатитом, при идиопатическом бесплодии, однако не изучена эффективность их комплексного применения при туберкулезе предстательной железы.

Ключевые слова: туберкулез, простата, бесплодие, простатит, селен, цинк, эякулят.

MALE GENITAL TUBERCULOSIS AS A REASON FOR REPRODUCTIVE DISORDER*Osadchiy A.V., Kulchavenya E.V.*

Novosibirsk Research TB Institute, Novosibirsk Medical University,
Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Tuberculosis remains important medical and social problem. Prostate TB is often underdiagnosed disease in patients with pulmonary TB: in fact every third pulmonary TB patient had prostate TB, confirmed by pathomorphological investigation of prostate biopsies, although clinical symptoms were absent. Seventy seven percents of men died from TB any localization had prostate TB, mostly overlooked alive. Chronic inflammation of the prostate gland – both non-specific and TB etiology, - leads to decreasing of a quality of ejaculate; in low basic fertility of population it may have dramatic consequences. Infertility may be a first symptom which stimulates a TB patient to address a doctor. But now the influence of prostate TB on a quality of ejaculate is not evaluated. It was showed a positive role of selenium and zinc on a quality of ejaculate in patients with chronic prostatitis, with idiopathic infertility – but there is no knowledge of the influence these elements on fertility in patients with prostate TB.

Keywords: tuberculosis, prostate, infertility, prostatitis, selenium, zinc, ejaculate.

Актуальность туберкулеза на современном этапе. Согласно данным ВОЗ, около трети населения земного шара инфицированы *M. tuberculosis* (МБТ). Инфицированный человек имеет риск развития туберкулеза не выше 10%, однако в случае сочетанных заболеваний, таких как сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации внутренних органов, а также при ряде вредных привычек (табакокурение) и хроническом недоедании, это риск существенно возрастает [1].

Среди внелегочных форм туберкулеза с начала 20 века 40-56% поражений приходилось на урогенитальный туберкулез (УГТ), однако с 2008 года на лидирующие позиции вышел туберкулез костей и суставов [2-5]. На Украине урогенитальный туберкулез занимает также второе место в структуре внелегочного (после костно-суставного) и составляет 29,5% случаев [6]. По данным некоторых ведущих симптомов генитального туберкулеза является бесплодие [7].

В Японии с 2000 по 2007 годы было диагностировано 355 случаев УГТ, из них нефротуберкулез – у 242 пациентов, туберкулез мужских половых органов – у 90 [8]. П.И. Степанов [9] обследовал 467 больных туберкулезом половых органов мужчин с 1984 по 2008 годы, при этом у 372 (79,7%) пациентов обнаружил туберкулез скротальных органов, туберкулез простаты диагностировал у 398 больных (85,2%); из них у 27 (5,8%) – изолированный [9].

Среди 58 больных туберкулезом предстательной железы жителей Западной Сибири было 38 сельчан и 20 горожан в среднем возрасте 49 лет (54,4 года у городских жителей и 46,7 лет – у сельских). 7 пациентов (12,1%) контактировали с больными туберкулезом людьми или животными; 3 (5,2%) ранее перенесли мочеполовой туберкулез, а 7 (12,1%) – туберкулез других органов и систем. У трех (5,2%) диагностировали изолированный туберкулез простаты (у одного из них диагноз верифицировали бактериологически, а у двух других – патоморфологически, после выполненной в урологических отделениях общей сети чреспузырной аденомэктомии в связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы) [10].

Туберкулез предстательной железы считается редким заболеванием [11], выявляемым как случайная находка при выполнении оперативного вмешательства на простате [12]. Однако в действительности правильнее будет назвать его редко диагностируемым заболеванием. Подтверждают это положение факты обнаружения туберкулеза предстательной железы у каждого третьего больного туберкулезом легких, подвергшегося биопсии простаты по тем или иным причинам, и у 77% мужчин, умерших от туберкулеза любых локализаций [13-16].

Туберкулезу предстательной железы посвящено не так много исследований. В конце прошлого века И.С. Камышан с соавторами [17-18] много внимания уделили совершенствованию диагностики и лечения больных туберкулезом простаты; авторы считали необходимым выполнять биопсию простаты для верификации диагноза. Т. Donahue & J. Moul [19] также полагали необходимым в диагностически сложных случаях выполнять биопсию простаты, но подчеркивали, что до настоящего времени не существует консенсуса по методике, зонам забора материала, точках вкола.

Вскользь коснулся этой локализации туберкулеза в своем диссертационном исследовании С.И. Шкуратов [20]. В.М. Куксин [21] полагал обнаружение при проведении трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) кальцинатов предстательной железы веским основанием для проведения фтизиоурологического обследования. Он установил, что показатели васкуляризации линейной пиковой скорости ниже 5,8 см/с, линейной динамической скорости – 2,20 см/с, линейной средней скорости 4,00 см/с, пульсационного индекса выше 1,60 у.е., индекса резистентности выше 0,8 у.е., объемного кровотока – 0,009 л/мин, ПСС ниже 0,5 сосуд/см – являются критическими и свидетельствуют о возможном туберкулезном поражении органов половой системы [21].

Медицинская и социальная проблема бесплодия. Бесплодие является проблемой современного общества с растущей актуальностью. По некоторым оценкам 15% пар инфертильны [22-23]. Основные показатели спермограммы в значительной степени подвержены воздействию как экзогенных, так и эндогенных факторов [24]. Выделяют так называемое идиопатическое, первичное бес-

плодие – без явных внешних повреждающих факторов, и индуцированное, вторичное. Оксидативный стресс, испытываемый вследствие неблагоприятного влияния агрессивной среды, является одним из основных механизмов повреждения спермиев [22; 25-26]. Воспаление предстательной железы также приводит к нарушению качества спермы – в немалой степени за счет оксидативного стресса, продуцируемого продуктами воспаления [27]. Уровень инфертильности больных туберкулезом предстательной железы к настоящему времени не изучен.

Хронический простатит как предпосылка к нарушению репродуктивной функции. Во многих работах приведены доказательства негативного влияния хронического простатита и инфекций урогенитального тракта на качество эякулята [27-30]. Хроническое воспаление ведет к активации перекисного окисления липидов, снижению антиоксидантной функции (возрастает уровень диеновых конъюгат, малондиальдегида, снижается активность каталазы и супероксиддисмутазы), формированию в результате оксидативного стресса, что вызывает снижение фертильности [31]. Гипотезу повреждающего влияния оксидативного стресса на спермии экспериментально подтвердили J.M. Potts и F.F. Pasqualotto [32]. Влияние инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы на фертильность отмечали и другие исследователи [33].

Вопреки устоявшемуся мнению некоторые исследователи полагают, что взаимосвязь между простатитом и бесплодием у мужчин остается неясной, однако соглашаются, что сопровождающая это заболевание лейкоспермия повышает уровень реактивных форм кислорода в семенной жидкости, вызывает иммунные отклонения, что должно рассматриваться как кофакторы в развитии бесплодия у больных простатитом [34-35].

M. Ludwig et al. [36] полагали, что воспаление и инфекция мужских половых органов являются важными факторами развития инфертильности. Не только простатит, но и эпидидимит, уретрит негативно влияют на оплодотворяющие способности эякулята [37]; особенно сильно выражено это влияние в слу-

чае генерализованного поражения органов половой системы мужчин, например, простато-везикуло-эпидидимита [38].

М. Siebels [39] также полагал, что инфекции урогенитального тракта подавляют фертильность мужчин, и отмечал, что в большинстве случаев может быть получен положительный эффект от антибактериальной терапии.

При изучении спермограмм у 71-го пациента с инфекцией репродуктивных органов (хронический бактериальный простатит, хронический эпидидимит, хронический уретрит) была выявлена следующая микрофлора: кишечная палочка (20 больных), клебсиелла (2 человека), протей у одного пациента, энтерококк у 20-и больных, гонококк у 8-и пациентов, хламидия у 16-и мужчин, стафилококк у одного, а у двух пациентов обнаружили микобактерию туберкулеза в дериватах половых желез. У всех этих больных было отмечено достоверное снижение уровня фруктозы и цинка в эякуляте по сравнению со здоровыми, а также меньший объем эякулята [40]. Таким образом, тщательное бактериологическое исследование в отношении всех потенциальных возбудителей позволило у 10% больных хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями половых органов установить туберкулез.

Необходимо считать установленным тот факт, что бактериальная и/или вирусная инфекция мужского репродуктивного тракта может быть причиной бесплодия. Однако обнаруженная микрофлора в эякуляте не всегда является этиологическим фактором воспаления: в семени практически здоровых мужчин находили уреоплазму (10-40%), энтеробактерию (90%) [41]. Бактериоспермия может нарушать морфологию и функцию спермиев и механически препятствовать продвижению их по семявыносящим путям, образуя бактериально-лейкоцитарные, гнойно-некротические сгустки [42].

Секрет простаты в норме обладает антисептическими свойствами за счет высокого содержания лизоцима, что является важным фактором в естественной устойчивости к урогенитальным инфекциям (УГИ). Факторы риска развития УГИ – доброкачественная гиперплазия простаты, различные вмешательства, биопсии [43].

Хронический простатит, особенно с рецидивирующим течением, оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию, поскольку негативно влияет на вязкость эякулята, подвижность спермиев, их жизнеспособность, что было показано в исследовании [30]. Изучали факторы мужского бесплодия во время активного инфекционного воспаления предстательной железы – и пришли к выводу, что цитокины в семенной плазме не связаны с характеристиками эякулята [44]. Напротив, обнаружили, что нормализация концентрации про- и противовоспалительных цитокинов улучшает параметры спермограммы [45].

Активность воспаления простаты отражается повышением числа лейкоцитов в ее секрете и в эякуляте. Лейкоспермия (пиоспермия) диагностируется при обнаружении в 1 мл эякулята ≥ 1 млн лейкоцитов при подсчете в камере Горяева при стандартной световой микроскопии [46]. Когда пиоспермия является проявлением активного инфекционно-воспалительного процесса в мужских половых органах, исследователи единодушны в негативной оценке влияния повышенного числа лейкоцитов в эякуляте на подвижность и морфологию спермиев [47-49]. Пиоспермию обнаруживали у 20-29% инфертильных мужчин. Среди лейкоцитов в семенной жидкости преобладали гранулоциты (50-60%), макрофаги составляли 20-30% [50-51].

Выявлена сильная корреляция между концентрацией лейкоцитов в семени и нарушением параметров эякулята [52]. Бактериоспермия была обнаружена у 15%, а пиоспермия – у 19% субфертильных мужчин, причем пиоспермия достоверно чаще ассоциировалась со сниженной концентрацией спермиев, их подвижностью и нарушением морфологии [53].

Хроническая генитальная инфекция может также способствовать выработке антиспермальных антител – еще один фактор бесплодия. Здоровая семенная плазма обладает выраженным противовоспалительным действием, в первую очередь обусловленным высоким содержанием лизоцима, поэтому при простатите и везикулите пиоспермия носит транзиторный характер, для ее выявления необходимы повторные исследования [54].

Присутствие ряда микроорганизмов в эякуляте (*Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis*) способствует агглютинации спермиев [55]; в другом исследовании было показано токсическое действие *Escherichia coli* на спермии [56].

Среди 179 бесплодных мужчин у 23% выявили пиоспермию; все параметры эякулята (число спермиев, доля подвижных форм, вязкость и т.д.) были у больных с пиоспермией ниже. Причем у мужчин с преобладанием в лейкоцитарной формуле моноцитов и макрофагов отмечали снижение объема эякулята; у пациентов с преобладанием Т-лимфоцитов снижалась вязкость спермы, а превалирование гранулоцитов коррелировало со снижением объема, уменьшением числа спермиев и их подвижных форм [57].

Лейкоциты нарушают поступательное движение спермия и препятствуют пенетрации овоцита *in vitro* [54]. Предполагается, что основной источник пиоспермии – придаток яичка. Подтверждением этой гипотезы служит факт редкого обнаружения пиоспермии у мужчин, перенесших вазэктомию. Лейкоциты могут попадать в эякулят и с секретом простаты при ее воспалении. По данным Н. Wolff [51], до 80% образцов эякулята с высоким числом лейкоцитов не дали роста микрофлоры. Автор делает заключение, что у этих пациентов был абактериальный простатит и в таком случае следует исключать туберкулез и ИППП, например, хламидиоз. Туберкулез предстательной железы всегда сопровождается пиоспермией [58-60].

Влияние туберкулеза на репродуктивную функцию мужчин. Наиболее сильное отрицательное влияние на оплодотворяющую способность эякулята оказывают инфекции, передаваемые половым путем, а также туберкулез. Туберкулез, в целом, является одной из ведущих причин бесплодия – как мужского, так и женского, - и, быть может, именно поэтому редки случаи врожденного туберкулеза [47].

Туберкулез мужских половых органов (ТБМПО) включает в себя [61]:

- Туберкулёзный эпидидимит (одно- или двусторонний).
- Туберкулёзный орхоэпидидимит (одно- или двусторонний).

- Туберкулёз предстательной железы (инfiltrативная форма или кавернозная).
- Туберкулёз семенных пузырьков.
- Туберкулёз полового члена.

В качестве осложнений туберкулеза мужских половых органов выделяют: свищи мошонки и промежности, бесплодие, сексуальную дисфункцию [61].

Наиболее частой (58-78%) локализацией туберкулеза мужских половых органов является придаток яичка [62-64, 66]; двусторонний процесс закономерно завершается обструктивным бесплодием, которое далеко не всегда разрешается на фоне противотуберкулезной химиотерапии [64]. Туберкулезный орхит развивается реже, возможно, благодаря гемато-тестикулярному барьеру [65]. Вовлечение яичка означает генерализацию туберкулезного воспаления, и, как правило, требует хирургического вмешательства.

Туберкулезный эпидидимит может манифестировать остро, протекать торпидно или бессимптомно, когда поводом для обращения к врачу является бесплодие. Острое воспаление проявляется болью, отеком и уплотнением мошонки, и встречается у 40% больных туберкулезным орхоэпидидимитом [64]. Нередко развивается абсцедирование мошонки [62].

В случае подострого и хронического течения заболевание выявляют случайно путем обнаружения очагового уплотнения в мошонке; туберкулез верифицируют обычно патоморфологически после биопсии или эпидидимэктомии [67]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у больных туберкулезным эпидидимитом обнаруживают эхогенную неоднородность ткани с очагами обызвествления [65, 68]. УЗИ мошонки выявляет диффузные гипо- и гиперэхогенные изменения структуры тканей придатка. На примере 18-и больных туберкулезным эпидидимитом установили, что активное воспаление визуализируется как бессосудистое уплотнение; гнойно-некротическое расплавление ткани, деструкция выражаются в появлении наряду с участками повышенной эхоплотности зон разряжения [65].

Туберкулёз предстательной железы всегда считался заболеванием, необычайно трудным для ранней диагностики в силу отсутствия характерных клинических и лабораторных проявлений, а также не высокой частоты обнаружения микобактерии туберкулёза в секрете простаты и/или эякуляте – а результаты лечения больных туберкулёзом напрямую зависят от своевременности диагностики [59, 69]. Основным моментом, на который следует обратить внимание урологу общей лечебной сети, это олиоспермия.

Туберкулез предстательной железы может передаваться половым путем. У больных туберкулезом легких *M. tuberculosis* в эякуляте обнаруживали редко (0,08% случаев), однако при сочетании туберкулеза с гепатитами В и С *M. tuberculosis* в эякуляте обнаруживали уже у 19% пациентов, а в секрете простаты – у 13% больных. При сочетанном течении туберкулеза, гепатита и сифилиса частота выявления МБТ в эякуляте возрастала до 49%, в секрете – до 44% [70].

П.И. Степанов [9] только у 3,1% больных ТБМПО обнаружил сохраненную фертильность, у всех пациентов была снижена копулятивная функция.

Доказано, что туберкулезный эпидидимит ведет к бесплодию [71-72], поскольку способствует рубцеванию семявыносящих путей, а при неблагоприятном течении болезни может завершиться потерей органа. Описан случай азооспермии после излечения урогенитального туберкулеза с исходом в кальцификацию семенных пузырьков [73]. В приведенном клиническом наблюдении для экстракорпорального оплодотворения спермий был получен путем пункции яичка.

На ранних стадиях туберкулез мужских половых органов может быть излечен химиотерапией; при запоздалой диагностике негативные последствия неизбежны [74].

Бесплодие редко проявляется у больных в острой стадии урогенитального туберкулеза, обычно это следствие его осложнений, избыточной фибротизации. Нередко генерализованный туберкулез манифестирует острым эпидидимитом – и прочие локализации, в том числе туберкулез легких, выявляют позже [75].

Бесплодие может быть самым первым симптомом, побуждающим пациента обратиться к врачу; в ходе обследования диагностируют туберкулез [76]. Подобный случай [75] описан у больного с бесплодием, была обнаружена азооспермия, что послужило основанием к бактериологическому исследованию, выявившему МБТ.

B.S. Viswaroop et al. [64] нашли, что ТБМПО осложняется бесплодием в 10% случаев. Если туберкулез мочеполовой системы диагностирован на ранней стадии – химиотерапия может оказаться эффективной не только в отношении специфического воспаления, но и в отношении восстановления фертильности. Так, R.S. Shah [77] описывал 10 больных туберкулезным эпидидимитом с азооспермией на момент выявления; к окончанию терапии у всех мужчин появились спермии в эякуляте.

Четкообразное уплотнение vas deferens – один из характерных признаков туберкулеза мужских половых органов; предполагается, что деферентит развивается за счет ретроградного рефлюкса мочи [78].

Семенные пузырьки и выводные протоки простаты изолированно туберкулезом не поражаются. Воспаление и обструкция семявыбрасывающих протоков препятствуют попаданию в эякулят спермиев, а также приводят к снижению уровня фруктозы, необходимой для обеспечения подвижности спермиев [68]. Обструкция семявыносящих протоков вследствие туберкулеза вызывает расширение их проксимальных отделов. В дифференциально-диагностическом ряду на первом месте стоит ретроградная эякуляция, которая легко исключается при исследовании мочи, выпущенной после эякуляции [68].

Азооспермия при ТБМПО может быть и следствием обызвествления семенных пузырьков как исхода туберкулезного воспаления. Сообщали [79] о 33-летнем больном, у которого в анамнезе была нефрэктомия по поводу туберкулеза, после чего в течение 10 лет отмечалось бесплодие. При ректальном исследовании определяли очаговое уплотнение простаты и увеличение семенных пузырьков; в пунктате семенных пузырьков секрет не был обнаружен [79].

В целом, для туберкулеза половых органов характерной считается атрофия, фибротизация семенных пузырьков с обструкцией семявыносящих протоков. J. Paick et al. [80] проанализировали данные 50-и мужчин, подвергнутых трансуретральной резекции (ТУР) семявыбрасывающих протоков в связи с бесплодием. У 17-и из них во время трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) выявляли атрофию семенных пузырьков, 15 из этих мужчин ранее болели туберкулезом легких. Подобные результаты были получены и другими авторами [81].

При ретроспективном анализе 69 историй болезни больных туберкулезом мужских половых органов было установлено, что эпидидимит диагностировали у 78,3% больных, из них у 68,1% - односторонний. У 40,6% больных были обнаружены патологические изменения в эякуляте. 36,2% пациентов имели также туберкулез других локализаций [63].

F. Sole-Balcells [82] ожидаемо обнаружил снижение качества эякулята у всех больных половым туберкулезом, но и у 75% больных нефротуберкулезом также была выявлена олигоастенозооспермия. Данный вывод подчеркивает факт, что большой пласт больных ТБМПО остается недиагностированным; заболевание выявляют только на стадии развития осложнений.

Проблема влияния туберкулеза легких и противотуберкулезной химиотерапии на сексуальную функцию частично была раскрыта в работах М.Н. Щербаня [83-84]. Автор установил, что воспалительные изменения в эякуляте и секрете предстательной железы зарегистрированы значительно чаще у больных туберкулезом легких, чем у здоровых, особенно у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. На фоне проведенного противотуберкулезного лечения уровень лейкоцитоза в эксприматах половых желез у больных инфильтративным туберкулезом легких уменьшился, а у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом остался прежним. Было показано, что туберкулезный процесс в легких снижает уровень сперматозоидов у больных, причем более выраженное уменьшение отмечено у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом. На фоне проведенного противотуберкулезного лечения только у пациентов с ин-

фильтративным туберкулезом легких отмечена положительная динамика. Включение в комплекс лечебных процедур простатотропной терапии (афала, простанорм, витапрост) позволило добиться статистически достоверного увеличения общего количества сперматозоидов как у больных с инфильтративным, так и с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [83-85].

Пути повышения эффективности этиотропной терапии больных туберкулезом половых органов мужчин.

Предстательная железа – сложный орган для проникновения и накопления антибиотиков, что сужает их выбор. Поэтому необходимо лечение больных хроническим простатитом проводить длительно, высокими дозами антибактериальных препаратов. При остром простатите хорошее накопление в паренхиме железы отмечено у цефалоспоринов, аминогликозида, карбопенемов. Среди фторхинолонов, создающих наиболее высокую концентрацию в ткани простаты, оптимальными являются офлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин. Левофлоксацин предпочтительнее прочих, так как лучше переносится, создает более высокую концентрацию в паренхиме железы, применяется всего один раз в сутки [86].

Изолированная антибактериальная терапия малоэффективна при хроническом бактериальном простатите, необходимо воздействие на разные звенья патогенеза – уменьшить отек ткани, улучшить кровообращение, устранить спазм гладкомышечных элементов простаты [58].

Для повышения насыщения паренхимы предстательной железы антибактериальными препаратами применялись фитотерапия, энзимотерапия, локальное низкоинтенсивное лазерное излучение, лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов, однако не оценено их влияние на качество эякулята [87-90].

Камышан с соавт. [91] с целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом простаты предлагал проводить гальванизацию перинеальной области, рифампицин и изониазид назначал в суппозиториях с димексидом. Авторы полагали, что сочетанное применение электрофореза и ректального введе-

ния противотуберкулезных препаратов с димексидом может быть успешным у 80,7-96,6% пациентов.

Трудно сопоставлять результаты разных авторов, поскольку в исследование включены, как правило, небольшое количество разнородных пациентов. Так, наблюдали 18 больных туберкулезом простаты (средний возраст $66,7 \pm 10,2$ лет); у каждого третьего был повышен уровень простатоспецифического антигена (ПСА) – от 4 до 31 нг/мл, хотя средняя цифра была в пределах нормы (2,7). Пациенты принимали рифампицин, этамбутол и изониазид в среднем в течение 7,5 мес. При контрольном обследовании, которое проводилось в сроки от 1 до 9 лет, пациентам выполняли биопсию простаты. На том основании, что в биоптатах не обнаружена МБТ (хотя присутствовали признаки воспаления), и снизился уровень ПСА, авторы делают вывод, что лечение было успешным [92].

W. Krafft & E. Carstensen [93] полагали, что пероральная терапия больных туберкулезом простаты эффективна лишь у каждого пятого. Авторы практиковали трансперинеальное введение в паренхиму железы 1,0 стрептомицина и 0,1 изониазида дважды в неделю в течение 4-5 недель. Таким образом были пролечены 90 пациентов. Авторы заключают, что метод обкалывания простаты хорошо переносится, но не приводят убедительных доказательств его более высокой эффективности. Тем не менее, они подчеркивают необходимость локальных инъекций, особенно больным кавернозным туберкулезом простаты [93].

Только 21,7% больных туберкулезом предстательной железы были излечены при помощи туберкулостатиков, а у 78,3% заболевание приобрело хроническое прогрессирующее течение. Вместе с тем проведение курса локальной низкоинтенсивной лазеротерапии на область простаты существенно улучшало результаты лечения. При пальпации железы в динамике отмечалось уменьшение ее размеров, улучшение тонуса, прекращение болезненности. Санация секрета простаты достигнута у 22 (62,8%) пациентов, прекращение бактериовыделения и симптомов интоксикации – в 100% случаев. Также на фоне лазеротерапии было отмечено повышение уровня лизоцима в секрете предстательной железы в среднем до 6,7 мкг/мл [89].

Инфекционно-воспалительный процесс в предстательной железе любой этиологии, а особенно – обусловленный *M.tuberculosis*, неизбежно ведет к избыточному фиброзированию и хронизации воспаления. Эпителий простаты препятствует проникновению в паренхиму значительного числа антибиотиков, а склеротические процессы и сопряженное с ними нарушение микроциркуляции еще больше затрудняет лечение больных ХП. Именно эти два момента обуславливают необходимость проведения патогенетической терапии больных ХП, особенно в случае развития осложнений, например, бесплодия.

Соответственно, в патогенетической терапии больных хроническим простатитом наибольшее применение нашли антиоксиданты и препараты, улучшающие микроциркуляцию, обеспечивающие противовоспалительный эффект.

В функционировании репродуктивной системы огромное значение имеет баланс микроэлементов, в первую очередь селена и цинка, а также достаточное насыщение организма витаминами А и Е [94]. Селен входит в состав многих ферментов и гормонов, поддерживает активность гуморального и клеточного иммунитета, влияет на репродуктивную функцию; накапливается в паренхиме гонад [95].

Цинк – кофактор большой группы ферментов, необходимых для протекания метаболических процессов [9]. Экзогенный дефицит цинка возникает при заболеваниях, сопровождающихся интенсивным размножением микроорганизмов, потребляющих цинк. МБТ персистирует преимущественно в фагосомах макрофагов, препятствуя их слиянию с лизосомами. Высказано предположение, что в немалой степени это обусловлено тем, что в процессе эволюции у МБТ сформировалась способность эффективно использовать питательные ресурсы эукариотических клеток, в том числе ионы металлов [96].

Цинк является антиоксидантом, его недостаток так же, как и недостаток селена может быть причиной идиопатического мужского бесплодия. Выявлена ассоциация табакокурения и инфертильности мужчин; авторы объясняют это тем, что курение понижает уровень цинка в эякуляте [97].

Содержание цинка резко снижается не только при простатите, но и при других заболеваниях предстательной железы [98]. При раке простаты уровень цинка в ее паренхиме снижался на 83%, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы – на 61% [99]. Y.F. Zhang & C.Z. Liang [100] соглашаются, что ХП негативно влияет на качество спермы, в значительной степени из-за недостатка цинка.

А.В. Сивков с соавт. [101] обнаружили увеличение объема эякулята на 39%, и числа сперматозоидов – на 56% после месячного приема селцинка. Однако влияние Селцинк Плюс на репродуктивную функцию больных туберкулезом предстательной железы изучено не было.

Резюме. Несмотря на положительные эпидемические тенденции последних лет, туберкулез остаётся важной медицинской и социально-демографической проблемой. Большое число больных туберкулёзом простаты среди больных туберкулёзом органов дыхания остаётся недовыявленным: у каждого третьего при биопсии простаты получено патоморфологическое подтверждение специфического поражения предстательной железы, хотя клинически заболевание установлено не было. У 77% мужчин, умерших от туберкулеза всех локализаций, при аутопсии также обнаружили туберкулез простаты, как правило, прижизненно не диагностированный.

Хроническое воспаление предстательной железы – как неспецифической, так и туберкулезной этиологии, - резко понижает качество эякулята, что в условиях исходно невысокого уровня фертильности в популяции может иметь драматические последствия.

Многочисленные исследования, посвященные бесплодию у больных туберкулезом мужчин, касаются преимущественно заболевания наружных половых органов, infertility объясняют обтурацией семявыносящих путей – инфекционно-воспалительной природы, или рубцово-деформирующими изменениями как результат заболевания. Бесплодие может быть самым первым симптомом, побуждающим пациента обратиться к врачу; в ходе обследования ди-

агностируют туберкулез. Но влияние туберкулеза предстательной железы на функциональные показатели эякулята не изучено.

Показано позитивное влияние препаратов селена и цинка на качество эякулята у больных хроническим неспецифическим простатитом, при идиопатическом бесплодии, однако никем не изучена эффективность их комплексного применения при туберкулезе предстательной железы. Также не установлен оптимальный в отношении эффективности и безопасности способ введения противотуберкулезных препаратов при туберкулезе предстательной железы.

Литература

1. WHO. Fact sheet N°104, Reviewed March 2014, available on <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>

2. Жукова И.И. Туберкулез мочеполовой системы сегодня /И.И. Жукова, Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, А.В. Осадчий //Урология. – 2013. - № 1. – С. 13-16

3. Кульчавеня Е.В. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу. /Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, С.Н. Скорняков, К. Мукамбаев, О.Н. Зубань, Д. П. Холтобин //Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013.-№ 12.– С. 34-38.

4. Ревякина О.В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах. /О.В.Ревякина, Т.В. Алексеева, Г.С. Мурашкина, И.В. Павленок: Новосибирск; 2013. 89с.

5. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 год. Аналитический обзор статистических показателей используемых в Российской Федерации и в мире. М.; 2013. - 280с.

6. Степанов П.И. Актуальные вопросы патогенеза туберкулеза половых органов у мужчин. / П.И. Степанов //Урология, 2014. - № 2. – С. 36-39.

7. García-López S.J., Pérez-Martínez A., Chávez-Martínez S., Sereno-Coló J.A. Genital tuberculosis and pregnancy to term. Case report. Ginecol Obstet Mex. 2014 Apr;82(4):261-7.

8. Nakane K., Yasuda M., Deguchi T., Takahashi S., Tanaka K., Hayami H., Hamasuna R., Yamamoto S., Arakawa S., Matsumoto T. Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan. *Int J Urol*. 2014 Jul 14. doi: 10.1111/iju.12549.

9. Степанов П.И. Структура поражения половых органов мужчин туберкулезом. / П.И. Степанов //Туберкулез и болезни легких, 2014. - № 3. – С. 47-53.

10. Kulchavenya E. Male genital tuberculosis: epidemiology and diagnostic/ E. Kulchavenya, Chul-Sung Kim, O. Bulanova, I. Zhukova // *World J Urol* (2012) 30:15–21.

11. Sánchez Sánchez E., Fernández González I., Ruiz Rubio J.L., Herrero Payo A., Romero Cajigal I., Aramburu Gonzalez A., Antonio Moreno J., Berenguer Sánchez A. Transrectal echography in tuberculous prostatitis *Arch Esp Urol*. 1994 Dec;47(10):1016-8.

12. Ludwig M., Velcovsky H.G., Weidner W. Tuberculous epididymo-orchitis and prostatitis: a case report. *Andrologia*. 2008 Apr;40(2):81-3. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00824.x.

13. Брижатюк Е.В. Биопсия простаты в диагностике туберкулеза предстательной железы /Е.В. Брижатюк, Е.В. Кульчавеня, А.А. Баранчукова, М.Н. Щербань //Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины: материалы. – Новосибирск, 2008. – с. 56.

14. Камышан И.С. Руководство по туберкулезу уrogenитальных органов / И.С. Камышан– Киев, 2003. – 212 с.

15. Brizhatyuk E. Transrectal ultrasound guided biopsies in diagnostics of prostate tuberculosis / E. Brizhatyuk, A. Baranchukova, E. Kulchavenya // *Europ. Resp. J.*- Vol. 32. - Suppl. 52.- Oct. 2008. – abs. 2446

16. Miletic B., Morovic M., Tomic Z., Tiscac B. Tuberculous orchiepididymitis and CNS complication. *Aktuelle Urol*. 2006 Jan;37(1):67-8.

17. Камышан И.С. Туберкулез предстательной железы. / И.С.Камышан, С.Т. Бязров, В.И. Погребинский //Урология и нефрология, 1986 г.- № 2.- с.65-71.

18. Камышан И.С. Роль биопсии предстательной железы у больных туберкулезом органов мочеполовой системы. / И.С.Камышан, С.Т. Бязров, В.И. Погребинский //Урология и нефрология, 1988 г.- № 2.- с. 12-15
19. Donahue T., Moul J. Diagnostic accuracy of prostate needle biopsy. *Curr Urol Rep.* 2002 Jun;3(3):215-21.
20. Шкуратов С.И. Диагностика и лечение туберкулеза половых органов у мужчин: Автореф. дисс.к.м.н. – Москва, 1987 -18 с.
21. Куксин В.М. Дифференциальная диагностика туберкулеза предстательной железы: Автореф. дисс.к.м.н. – Новосибирск, 2002 -19 с.
22. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* 2014 Apr;32(1):1-17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1. Epub 2014 Apr 25.
23. Witkowska-Zimny M., Gunerka A., Wietrak E., Południewski G., Lew-Starowicz Z. Verification of the effectiveness of the dietary supplementation in infertility treatment. *Pol Merkur Lekarski.* 2013 Dec;35(210):347-51.
24. Нашивочникова Н.А. Эффективность сперматона при мужском бесплодии. / Н.А. Нашивочникова, В.Н. Курпин, С.А. Селиванова //Урология, 2014. - № 2. – С. 52-54.
25. Chen S.J, Allam J.P., Duan Y.G., Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jul;288(1):191-9. doi: 10.1007/s00404-013-2801-4. Epub 2013 Mar 30.
26. Lombardo F., Fiducia M., Lunghi R., Marchetti L., Palumbo A., Rizzo F., Koverech A., Lenzi A., Gandini L. Effects of a dietary supplement on chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA), leucocytospermia and semen parameters. *Andrologia.* 2012 May;44 Suppl 1:672-8. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01248.x. Epub 2011 Nov 7.
27. Спивак Л.Г. $\alpha 1$ – Адреноблокаторы в в лечении хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности / Л.Г. Спивак //Consilium Medicum (урология/нефрология), 2014. – т.16. - № 7. – с. 8-10.

28. Goodarzi D., Cyrus A., Baghinia M.R., Kazemifar A.M., Shirincar M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. *Acta Med Indones.* 2013 Oct;45(4):259-64.

29. Vicari E., Calogero A.E., Condorelli R.A., Vicari L.O., La Vignera S. Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome: transrectal ultrasound examination helps to understand the links. *J Androl.* 2012 May-Jun;33(3):404-11. doi: 10.2164/jandrol.111.014654. Epub 2011 Aug 25

30. Zhao H., Shen J.H., Chen Y.P., Yu Z.Y., Dong Q., Li H. Changes of seminal parameters, zinc concentration and antibacterial activity in patients with non-inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008 Jun;14(6):530-2.

31. Tsiporenko S.Iu. Influence of Hepatomax on male fertility. *Fiziol Zh.* 2013;59(3):119-25.

32. Potts J.M., Pasqualotto F.F. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia.* 2003 Oct;35(5):304-8.

33. Ruzs A., Pilatz A., Wagenlehner F., Linn T., Diemer T., Schuppe H.C., Lohmeyer J., Hossain H., Weidner W. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol.* 2012 Feb;30(1):23-30. doi: 10.1007/s00345-011-0726-8. Epub 2011 Jul 12. Review.

34. Осадчук Л.В. Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах человека при варикоцеле и простатите. / Л.В. Осадчук, А.А. Еркович, Д.А. Татару и др. //Урология, 2014. - № 3. – С. 37-43.

35. Atig F., Raffa M., Habib B.A., Kerkeni A., Saad A., Ajina M. Impact of seminal trace element and glutathione levels on semen quality of Tunisian infertile men. *BMC Urol.* 2012 Mar 19;12:6. doi: 10.1186/1471-2490-12-6.

36. Ludwig M., Dimitrakov J., Diemer T., Huwe P., Weidner W. Prostatitis syndrome. Changes in the ejaculate and effects on fertility. *Urologe A.* 2001 Jan;40(1):18-23.

37. Weidner W., Krause W., Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*. 1999 Sep-Oct;5(5):421-32.

38. Vicari E., La Vignera S., Castiglione R., Calogero A.E. Sperm parameter abnormalities, low seminal fructose and reactive oxygen species overproduction do not discriminate patients with unilateral or bilateral post-infectious inflammatory prosta-to-vesiculo-epididymitis. *J Endocrinol Invest*. 2006 Jan;29(1):18-25.

39. Siebels M. Urogenital infections in the male and the desire to father a child. *MMW Fortschr Med*. 2003 May 29;145(22):37-9.

40. Marconi M., Pilatz A., Wagenlehner F., Diemer T., Weidner W. Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands. *Int Braz J Urol*. 2009 May-Jun;35(3):299-308; discussion 308-9.

41. Keck C., Gerber-Schäfer C., Clad A., Wilhelm C., Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Apr;40(4):226-34. doi: 10.1016/j.gyobfe.2012.01.003. Epub 2012 Mar 3.

42. Boitrelle F., Robin G., Lefebvre C., Bailly M., Selva J., Courcol R., Lornage J., Albert M. Bacteriospermia in Assisted Reproductive Techniques: effects of bacteria on spermatozoa and seminal plasma, diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1050-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124. Epub 2012 Feb 16.

43. Wagenlehner F.M., Weidner W., Pilatz A., Naber K.G. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):97-101. doi: 10.1097/QCO.0000000000000024.

44. Pilatz A., Hudemann C., Wagenlehner F., Schuppe H.C., Diemer T., Weidner W., Renz H., Bschiepfer T. Seminal cytokines: is quantification useful in urogenital disorders? *Urologe A*. 2013 Mar;52(3):359-66. doi: 10.1007/s00120-013-3141-5.

45. Tsiporenko S.Iu, Loskutova I.V. Influence of phytotherapy on pro- and anti-oxidant status in spermatozoa, seminal plasma and immunologic status of sperm in men with chronic inflammation of the urogenital tract complicated by infertility. *Lik Sprava*. 2013 Jul-Aug;(5):102-10.

46. World Health Organization DoRHaR (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. In 5th (ed) Geneva, Switzerland

47. Flibotte J.J., Lee G.E., Buser G.L., Feja K.N., Kreiswirth B.N., McSherry G.D., Nolan S.M., Tolan R.W. Jr, Zhang H. Infertility, in vitro fertilization and congenital tuberculosis. *J Perinatol.* 2013 Jul;33(7):565-8. doi: 10.1038/jp.2012.146.

48. Perletti G., Marras E., Wagenlehner F.M., Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 12;8:CD009071. doi: 10.1002/14651858.CD009071.pub2.

49. Oluboyo A.O., Adijeh R.U., Onyenekwe C.C., Oluboyo B.O., Mbaeri T.C., Odiegwu C.N., Chukwuma G.O., Onwuasoanya U.F. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria. *Afr J Med Med Sci.* 2012 Dec;41 Suppl:51-4.

50. Stanislavov R. Leukocytes in human seminal fluid. *Akush Ginekol (Sofia).* 1999;38(3):20-1.

51. Wolff H. Methods for the detection of male genital tract inflammation. *Andrologia.* 1998;30 Suppl 1:35-9.

52. Yanushpolsky E.H., Politch J.A., Hill J.A., Anderson D.J. Is leukocytospermia clinically relevant? *Fertil Steril.* 1996 Nov;66(5):822-5.

53. Domes T, Lo K.C., Grober E.D., Mullen J.B., Mazzulli T., Jarvi K. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril.* 2012 May;97(5):1050-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124. Epub 2012 Feb 16.

54. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril.* 1995 Jun;63(6):1143-57.

55. Diemer T., Huwe P., Ludwig M., Hauck E.W., Weidner W Urogenital infection and sperm motility. *Andrologia* 2003 35:283–287.

56. Diemer T., Huwe P., Michelmann H.W. Escherichia coli-induced alterations of human spermatozoa. An electron microscopy analysis. *Int J Androl* 2000 23:178–186.

57. Wolff H., Politch J.A., Martinez A., Haimovici F., Hill J.A., Anderson D.J. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril.* 1990 Mar;53(3):528-36.

58. Кульчавеня Е.В. Простатит. Диагностика и лечение: руководство / Е.В. Кульчавеня, А.И. Неймарк. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256с.: ил. (Библиотека врача-специалиста).

59. Кульчавеня Е.В. Избранные вопросы фтизиоурологии / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2010. – 142 с., [0,25] л. вкл.

60. Kulchavenya E. Diagnosis and therapy for prostate tuberculosis / E. Kulchavenya, E. Brizhatyuk, V. Khomyakov // *Therapeutic Advances in Urology*, 2014; Vol 6 (4): 129-134.

61. Кульчавеня Е.В. Классификация, клиническая картина и диагностика туберкулеза мочевой системы / Е. В. Кульчавеня, А. А. Баранчукова // *Медицина и образование в Сибири: эл. ресурс.* – 2013 - № 5. (http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1143).

62. Orakwe J.C., Okafor P.I. Genitourinary tuberculosis in Nigeria: A review of thirty-one cases. *Niger J Clin Pract.* 2005;8:69–73.

63. Tzvetkov D., Tzvetkova P. Tuberculosis of male genital system--myth or reality in 21st century. *Arch Androl.* 2006;52:375–81.

64. Viswaroop B.S., Kekre N., Gopalakrishnan G. Isolated tuberculous epididymitis: A review of forty cases. *J Postgrad Med.* 2005;51:109–11.

65. Chung J.J., Kim M.J., Lee T., Yoo H.S., Lee J.T. Sonographic findings in tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis. *J Clin Ultrasound.* 1997;25:390–4.

66. Lenk S., Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol.* 2001;11:93–8.

67. Jayanti Mania-Pramanik, Shilpa Kerkar, Shobha Sonawane, Pratibha Mehta, and Vinita Salvi. Current Chlamydia trachomatis Infection, A Major Cause of Infertility. *J Reprod Infertil.* 2012 Oct-Dec; 13(4): 204–210.

68. Kumar R., Hemal A.K. Bilateral epididymal masses with infertility. *ANZ J Surg.* 2004;74:391. Kumar R, Thulkar S, Kumar V, Jagannathan NR, Gupta NP. Con-

tribution of investigations to the diagnosis of congenital vas aplasia. ANZ J Surg. 2005;75:807–9.

69. Кульчавеня Е.В. Алгоритм диагностики туберкулеза предстательной железы / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, А.А. Баранчукова, А.Г. Чередниченко, И.П. Климова //Туберкулез и болезни легких, 2014.- №5. - С. 10-15.

70. Афонин А.В. Туберкулезная инфекция, как инфекция, передаваемая половым путем / А.В. Афонин, Е.О. Перецманас, Е.Е. Топоркова, Е.П. Ходаковский //Вестник последипломного мед. образования. - 2006. - № 3-4. – С. 69-71.

71. Colino M., Escandon S., Gomez G. et al. Tuberculous epididymitis caused by *Mycobacterium bovis* Arch. Esp. Urol. 2003: Vol. 56. N 2; 175-178.

72. Fraietta R., Mori M.M., De Oliveira J.M., Cedenho A.P., Srougi M. Tuberculosis of seminal vesicles as a cause of aspermia. J Urol. 2003;169:1472.

73. Kondoh N., Fujimoto M., Takeyama M., Nakamura Y., Kitamura M., Matsumiya K., et al. Treatment of azoospermic patient with genitourinary tuberculosis: A case report. Hinyokika Kyo. 1999;45:199–201.

74. Gueye SM, Ba M, Sylla C, Ndoeye AK, Fall PA, Diaw JJ, et al. Epididymal manifestations of urogenital tuberculosis. Prog Urol. 1998;8:240–3.

75. Lubbe J., Ruef C., Spirig W., Dubs M., Sigg C. Infertility as the first symptom of male genitourinary tuberculosis. Urol Int. 1996;56:204–6.

76. Kumar R. Reproductive tract tuberculosis and male infertility. Indian J Urol. 2008 Jul;24(3):392-5. doi: 10.4103/0970-1591.42624.

77. Shah R.S. Obstructive azoospermia following genital tuberculosis may be reversible with medical therapy. AUA 2004 Abstract 1600. Available from: http://www.abstracts2view.com/aua_archive/view.php?nu=2004001503.

78. Indudhara R., Das K., Sharma M., Vaidyanathan S. Seminal vesiculitis due to *Mycobacterium gastri* leading to male infertility. Urol Int. 1991;46:99–100.

79. Fraietta R., Mori M.M., De Oliveira J.M., Cedenho A.P., Srougi M. Tuberculosis of seminal vesicles as a cause of aspermia. J Urol. 2003;169:1472.

80. Paick J., Kim S.H., Kim S.W. Ejaculatory duct obstruction in infertile men. Br J Urol. 2000;85:720–4.

81. Pryor J.P., Hendry W.F. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: Analysis of 87 patients. *Fertil Steril.* 1991;56:725–30.

82. Sole-Balcells F. Tuberculosis and infertility in men *Eur. Urol.* 1977: Vol. 3. N 3; 129-131.

83. Щербань М.Н. Нарушение сексуальной функции у больных туберкулёзом лёгких /М.Н. Щербань, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, А.В. Осадчий // Уральский медицинский журнал. – 2012, - № 3. – С. 97-101.

84. Щербань М.Н. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулёзом лёгких /М.Н. Щербань, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк //Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010.- № 10.– С. 31-36.

85. Кульчавеня Е.В. Нарушение сексуальной функции у мужчин, больных туберкулезом легких /Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, М.Н. Щербань // Врачебное сословие. 2008. - № 2. – С. 22-30.

86. Локшин К.Л. Актуальные вопросы антибиотикотерапии простатитов. / К.Л. Локшин //Урология, 2014. - № 4. – С. 55-61.

87. Гамазков Р.В. Лимфотропная терапия противотуберкулезными препаратами в лечении туберкулезного эпидидимита / Р.В. Гамазков, Р.К. Ягафарова, Л.А. Иванова //Проблемы туберкулеза, 2001. -№ 4. – С. 21-24.

88. Краснов В.А. Возможность использования иммобилизованного протеолитического фермента имозимазы при туберкулезе / В.А. Краснов, Н.Н. Кожевников, В.Е. Белявский и др. //Проблемы туберкулеза, 1995. - № 3. – С. 22-25.

89. Хомяков В.Т. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении полового туберкулеза у мужчин.//Автореф. дис. ...к.м.н. – Новосибирск, 1995.

90. Ягафарова Р.К. Оценка эффективности комплексного лечения мочевого туберкулеза / Р.К. Ягафарова, Р.В. Гамазков, О.А. Маничева //Проблемы туберкулеза, 1998. - № 2. – С. 38-40.

91. Камышан И.С. Химиотерапия больных с туберкулезом предстательной железы. / И.С.Камышан, С.Т. Бязров, В.И. Погребинский //Урология и нефрология, 1991 г.- № 3.- с. 21-25
92. Lee Y., Huang W., Huang J., Wang J., Yu C., Jiaan B., Huang J. Efficacy of chemotherapy for prostatic tuberculosis-a clinical and histologic follow-up study. *Urology*. 2001 May;57(5):872-7.
93. Krafft W., Carstensen E. Injection therapy of the prostate in prostatic tuberculosis. *Urologe A*. 1975 Jan;14(1):13-4.
94. Shalini S., Bansal M.P. Role of selenium in regulation of spermatogenesis: involvement of activator protein 1. *Biofactors*. 2005;23(3):151-62.
95. Mirone M., Giannetta E., Isidori A.M. Selenium and reproductive function. A systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2013 Nov;36(10 Suppl):28-36.
96. Мохирева Л.В. Биологическая роль цинка в организме человека / Л.В. Мохирева, И.В.Богадельникова // Туберкулез и болезни легких, 2011. - № 7. – С.3-10.
97. Colagar A.H., Marzony E.T., Chaichi M.J. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res*. 2009 Feb;29(2):82-8. doi: 10.1016/j.nutres.2008.11.007.
98. Gómez Y., Arocha F., Espinoza F., Fernández D., Vásquez A., Granadillo V. Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies. *Invest Clin*. 2007 Sep;48(3):287-94.
99. Christudoss P., Selvakumar R., Fleming J.J., Gopalakrishnan G. Zinc status of patients with benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Indian J Urol*. 2011 Jan;27(1):14-8. doi: 10.4103/0970-1591.78405.
100. Zhang Y.F., Liang C.Z. Progress in the studies of semen delayed liquefaction from chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007 Jan;13(1):53-6.
101. Сивков А.В. Применение препарата Селцинк Плюс у больных хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. / А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, В.В. Евдокимов и др. //Урология, 2011. - № 5. – с. 27-33.