

*Медико-технологическое
предприятие
НЬЮДИАМЕД*

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 1995 г., Москва*

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и Перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Республике Казахстан, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Издательство «Ньюдиамед»

Директор издательства:
Буланова В.А.
Зам. директора по рекламе:
Рихард Г.С.

Адрес редакции:

*П5446, Москва,
Коломенский пр., 4, ГКБ N 7
Кафедра гематологии и гериатрии
Тел./факс (095) 118-74-74
E-mail: mtpndm@dol.ru*

**Internet: www.zdrav.net
zdravkniga.net**

*Оригинал-макет изготовлен
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией: Буланова В.А.
Корректор: Чайнова С.М.
Компьютерная верстка:
ООО «Электронинформ»

Индекс журнала 72767

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 12
5-2006
(Май)**

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна
© Издательство «Ньюдиамед»*

*При оформлении обложки
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x84/8
Печ. листов 8,5. Заказ
Отпечатано в ООО «Возрождение»

*Главный редактор П.А. Воробьев
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов зам. главного редактора
(фундаментальная геронтология),
Е.И. Асташкин,
И.Н. Денисов,
Л.М. Горилловский,
Ю.В. Конев,
Л.Б. Лазебник,
А.И. Мартынов,
Е.Л. Насонов,
Н.И. Некрасова,
Л.К. Обухова,
А.Д. Пальман,
В.А. Парфенов,
Д.В. Преображенский,
Т.А. Федорова,
В.В. Цурко

Редакционный совет:

Б.А. Айнабекова (Казахстан)
Р.Ш. Бахтияров (С.-Петербург),
Б.С. Брикин (Москва),
А.И. Воробьев (Москва),
Л.М. Белозерова (Пермь),
В.С. Гасилин (Москва),
В.Г. Герасимов (Ярославль),
Ф.И. Комаров (Москва),
Г.П. Котельников (Самара),
Х.Дж. Коэн (Дурэм, США),
В.А. Насонова (Москва),
В.В. Серов (Москва),
В.Х. Хавинсон (С.-Петербург),
А.Л. Хохлов (Ярославль),
В.В. Чельцов (Москва),
А.И. Яковлев (Москва),
О.Г. Яковлев (Самара)

Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2006

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,
в строгом соответствии с правилами.**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисуночные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (Название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клини. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

Статьи следует направлять по адресу:

**115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»
E-mail: mtprndm@dol.ru**



УДК 616.6

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ ПРОФЕССОР АНАТОЛИЙ ПАВЛОВИЧ ФРУМКИН

Л.М. Гориловский

Москва

Анатолий Павлович Фрумкин принадлежит к поколению выдающихся урологов. А.П. Фрумкин родился 20 апреля 1897 г. в г. Рославле Смоленской губернии в купеческой семье. По окончании гимназии он поступил на медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1921 г. В течение 35 лет непрерывной научно-педагогической деятельности прошел путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой урологии Центрального института усовершенствования врачей.

В клинике проф. И.К. Спижарного он прошел курс клинической ординатуры по хирургии и в 1924 г. был избран ассистентом кафедры госпитальной хирургии 2-го МГУ, которой руководил проф. П.Д. Соловов, и с ним А.П. Фрумкин связал всю свою дальнейшую творческую жизнь. В его клинике А.П. Фрумкин получил основы особой хирургической школы, которая замечательна тем, что хирурги, с которыми ему пришлось работать, а именно: И.К. Спижарный, Ф.А. Рейн и П.Д. Соловов вышли из среды русских земских врачей, имели высокие гуманные

идеалы, отличались бережным и чутким отношением к больному и владели высокой хирургической техникой. Всеми этими качествами обладал П.Д. Соловов, их унаследовал его любимый ученик А.П. Фрумкин.

В 1926 г. за госпитализацию в клинику без направления священника с тотальной гематурией П.Д. Соловов был уволен с кафедры и перешел в больницу им. С.П. Боткина заведующим хирургическим отделением. Сохранив верность своему учителю, А.П. Фрумкин прервал свою начинавшуюся блестящую хирургическую карьеру, ушел вместе с ним и 2 года работал бесплатно.

В больнице им. С.П. Боткина А.П. Фрумкин прошел путь от врача-экстерна до руководителя одной из крупнейших клиник страны, до заведующего кафедрой урологии ЦИУ. Эту больницу А.П. Фрумкин называл «теоретической и практической академией для многих поколений врачей».

В 1931 г. в больнице им. С.П. Боткина было создано урологическое отделение на 20 коек, и по совету П.Д. Соловова его возглавил А.П. Фрумкин. Здесь он работал с известными хирургами и терапевтами, которые составили славу отечественной медицины: Владимир Николаевич Розанов, Алексей Дмитриевич Очкин, Мирон Семенович Вовси, Борис Евгеньевич Вотчал и др.

До 1941 г. А.П. Фрумкин занимался активной практической деятельностью, завоевав себе имя как высококвалифицированный уролог. В эти же годы он много времени уделял научной работе, принимал активное участие в создании отечественного рентгеноконтрастного препарата сергозин, участвовал совместно с П.Д. Солововым и М.М. Михайловым в издании «Рентгеновского атласа хирургических заболеваний мочеполовой системы». Этот труд был первым подобного рода руководством в отечественной литературе. В 1935 г. по совокупности научных работ А.П. Фрумкину присваивается ученая степень кандидата медицинских наук, а в 1939 г. он защищает докторскую диссертацию на тему «Внутривенная пиелография». В эти годы много публикаций А.П. Фрумкин посвящает вопросам оперативного лечения почечного туберкулеза и рака мочевого пузыря.

Завоевав признание как ведущий специалист в области оперативной урологии, А.П. Фрумкин в годы Великой Отечественной войны был назначен главным урологом Красной Армии. Во время войны на базе больницы им. Боткина был

развернут военный госпиталь и А.П. Фрумкин постоянно оперировал как в Москве, так и в госпиталях на фронтах, куда он постоянно выезжал. Окончание войны он встретил в одном из госпиталей, находившемся в Вене. Одной из главных принципиальных заслуг главного уролога Красной Армии А.П. Фрумкина является то, что в медсанбатах, на первом этапе оказания хирургической помощи, было внедрено дренирование малого таза по Буальскому, через *foramen obturatorium*, что позволило на 50% уменьшить летальность от гнойной инфекции после сочетанных ранений органов мочевой системы и кишечника. Эти достижения отражены в 13-м томе «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне», и основные положения остаются актуальными и по сей день.

Всю свою жизнь А.П. Фрумкин сохранял тесную связь с армией, являясь главным консультантом госпиталей им. П.В. Мандрыка и им. Н.Н. Бурденко. Эта любовь была взаимной, и когда в 1952–1953 гг. была развернута кампания против ведущих профессоров «врачей-убийц», А.П. Фрумкин был госпитализирован в госпиталь им. П.В. Мандрыка, что позволило ему избежать ареста, и все время лечения возле его палаты стояла вооруженная охрана. В первые послевоенные годы ореол славы окружал хирургов-фронтовиков, и не зря поэтому на различных конференциях они были на первых местах.

Кафедра урологии Центрального института усовершенствования врачей со времени ее организации в 1931 г. находилась на базе МОНИКИ, и ее возглавлял проф. Я.Г. Готлиб. В 1947 г. на должность заведующего кафедрой избирается А.П. Фрумкин, и ее базой становится урологическое отделение больницы им. С.П. Боткина. К этому времени коечный фонд увеличился до 80 коек, а в 1961 г. — до 120. А.П. Фрумкин создал стройную систему последипломного образования, и в то время немногочисленные урологи Советского Союза принимали участие в циклах усовершенствования, декадниках и семинарах. Если в первые годы работы кафедры на базе больницы им. С.П. Боткина количество курсантов было небольшим — в 1947 г. 17 человек, то в последующие годы число врачей, проходивших подготовку, увеличилось до 100 человек в год. А.П. Фрумкин постоянно оперировал, показывая высокую технику и бережное обращение с тканями. При этом он от-

вечал на любые вопросы курсантов, так как считал, что они приехали учиться и вправе задавать даже нелепые, на наш взгляд молодых клинических ординаторов, вопросы. По материалам декадников издавались сборники научных работ, которые публиковались под названием «Актуальные вопросы урологии». Одновременно в эти годы А.П. Фрумкин занимался научным обобщением своего богатого опыта, всего им было опубликовано около 150 научных работ, среди которых особое место занимает «Цистоскопический атлас», изданный в 1954 г., уже упомянутый «Рентгенологический атлас», 13-й том «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне», «Военная травма органов мочевой системы», «Гематурия и ее клиническое значение», разделы урологии во многих руководствах по хирургии и онкологии.

Говоря о большом вкладе А.П. Фрумкина в урологию как науку, нельзя не отметить, что в любом из разделов оперативной урологии он либо впервые предложил, либо осуществил многочисленные оперативные пособия.

Для иллюстрации краткий их перечень:

1. Пластика гидронефроза
2. Резекция почки
3. Кишечная пластика мочеточника и мочевого пузыря
4. Операция Ван-Гука—Боари
5. Эписпадия и гипоспадия
6. Экстрофия мочевого пузыря у детей
7. Фаллопластика
8. Пластические операции при бесплодии
9. Мочеполовые и мочекишечные свищи
10. Оригинальная операция при раке шейки мочевого пузыря — «парашют»
11. Применение короткофокусных радионуклидов при раке мочевого пузыря
12. Внедрение гемодиализа
13. Пересадка трупной почки
14. Пересадка яичка на сосудистой ножке
15. Детская урология
16. Урология пожилого возраста
17. Онкоурология

В 1957 г. в связи с 60-летием А.П. Фрумкину было присвоено звание заслуженного деятеля науки. В эти же годы А.П. Фрумкин был на приеме в Кремле для ведущих медиков страны.

С 1947 г. и до конца жизни А.П. Фрумкин был председателем Всесоюзного и Московского обществ урологов. В 1961 г. он провел IV Все-

союзную конференцию урологов, которая была его лебединой песней.

А.П. Фрумкина хорошо знали за рубежом, он был почетным членом Шведского королевского общества урологов, обществ урологов ГДР и Польши. Весьма примечателен факт: в 1958 г. А.П. Фрумкин не смог приехать на съезд урологов Швеции, и тогда руководство Общества урологов Швеции приехало к нему, в Москву.

А.П. Фрумкин был заместителем главного редактора журнала «Урология» и главным редактором раздела «Урология» в Большой медицинской энциклопедии.

На заседаниях Московского общества урологов он лично выступил с 36 докладами и 27 демонстрациями. Под его руководством заседания Московского общества урологов превратились в настоящую школу для урологов, которые старались не пропустить ни одного заседания. До сих пор в памяти звучит его знаменитая фраза: «Кто желает высказаться по существу заслушанного доклада?»

А.П. Фрумкин придавал большое значение Московскому обществу урологов и посещению его заседаний своими учениками. В 1961 г., когда я работал в ГКБ № 52 и туда на консультацию приехал Анатолий Павлович, то первый его вопрос, обращенный ко мне, был: «Почему ты не был вчера на заседании общества? Ведь если родные нам люди не приходят, то что говорить о других». Безусловно, мне стало стыдно, я извинился и с тех пор не пропускал ни одного заседания общества.

Идеи и начинания А.П. Фрумкина продолжали его ученики, среди которых:

в первую очередь член-корр. АМН Г.П. Кулаков, который параллельно с такими известными учеными, как член-корр. АМН А.Я. Пытель и академик АМН Н.А. Лопаткин, стоял у истоков отечественной нефрологии и искусственной почки.

Проф. Д.В. Кан, развивая идеи своего учителя, возглавил направление «Урогинекология», и его клиника достигла большого авторитета как в нашей стране, так и за рубежом. В этой связи вспоминается ситуация, когда А.П. Фрумкина вызвали в Институт им. Н.В. Склифосовского, к пациенту с интраоперационной травмой мочеточника. Известный хирург С.С. Юдин сказал, обращаясь к окружавшим его профессорам: «А вот сейчас мы увидим, как знаменитый уролог Фрумкин сошьет концы мочеточника». На что А.П. Фрумкин отве-



тил: «А я потому и знаменитый, что я этого делать не буду. Я сделаю нефростомию».

Урологию и нефрологию ГДР возглавил ученик А.П. Фрумкина Мориц Мебель, ставший впоследствии академиком, который создал одну из лучших уронефрологических клиник в Европе.

На фотографии сентября 1958 г. запечатлены А.М. Фрумкин, М. Мебель, клинические ординаторы Л.М. Горилловский, В.Н. Степанов и др. Эта фотография была сделана в день защиты М. Мебелем кандидатской диссертации, на которую он приехал из Берлина, где уже возглавлял урологическую клинику. По этому поводу А.П. Фрумкин у себя дома организовал ужин, на котором были все сотрудники клиники. И к моему изумлению, обычно суровый и малодоступный профессор превратился в радушного хозяина, угощавшего яствами всех присутствующих. На этом ужине я из уст Анатолия Павловича услышал тост в адрес М. Мебеля: «Пусть ученик превзойдет учителя».

Неоценимый вклад в развитие отечественной урологии принадлежит ученику А.П. Фрумкина члену-корр. РАМН Ю.А. Пытелю.

Великолепным урологом, занявшим по праву кафедру А.П. Фрумкина, был проф. И.П. Погорелко, но, к сожалению, он вскоре умер.

Настоящим продолжателем идей Фрумкина был его ученик В.Н. Степанов, прошедший путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой, член-корр. РАМН. Его смерть в 2001 г. была большой потерей как для кафедры, так и для российской урологии. В.Н. Степанов многие годы возглавлял Московское общество урологов.

Блестящим энциклопедистом, многолетним ответственным секретарем журнала «Урология» был ученик А.П. Фрумкина проф. А.Л. Шабад.

Большой интерес А.П. Фрумкина к онкологии развивали доктора медицинских наук Е.Б. Маринбах, Л.С. Ерухимов, Л.Н. Погожева.

Среди многочисленных известных урологов — учеников А.П. Фрумкина необходимо отметить профессоров З.С. Вайнберга, А.М. Войно-Ясенецкого, Л.М. Горилловского, Е.П. Еганова, В.В. Мазина, кандидатов медицинских наук П.Я. Анникова, А.А. Бухмана, В.Н. Ермолина, И.С. Колпакова, Я.Л. Дунаевского, Я. Гимпельсона, Л.А. Лурье, П. Тулявичуса, великолепных врачей А.С. Немого, И.А. Сокольскую, Т.И. Криволапову, Ю.М. Грина и многих других.

В этом сообщении следует отметить тех людей, которые работали на кафедре урологии ЦИУ, руководимой А.П. Фрумкиным. В первую очередь это доценты Я.В. Гудынский, Н.М. Иглицын, Л.Н. Погожева, ассистенты И.И. Соболев, Г.М. Межебовский, В.А. Романова, Е.И. Георгиевская, А.А. Авдеев.

В настоящее время кафедра урологии Российской медицинской академии последипломного образования успешно продолжает и развивает идеи одного из крупнейших урологов нашей страны, заслуженного деятеля науки проф. А.П. Фрумкина. Сейчас ее возглавляет ученик Д.В. Кана, член-корр. РАМН проф. О.Б. Лоран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудынский Л.В. Выдающиеся отечественные хирурги-урологи. М. 1992.
2. Степанов В.Н., Горилловский Л.М. Заслуженный деятель науки профессор Анатолий Павлович Фрумкин (к 100-летию со дня рождения). Урология и нефрология. 1998; 3: 56-56.

Поступила 01.09.2006

УДК 616.614–003.217

ИММУННЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА

Н.К. Дзеранов, В.Н. Синюхин, К.А. Байбарин, В.Р. Шадури,
Е.Н. Степанова

ФГУ НИИ урологии Росздрава, Москва

Проанализированы показатели клеточного и гуморального иммунитета у пожилых пациентов с нефролитиазом (средний возраст 66,8 года) при открытом оперативном вмешательстве и дистанционной литотрипсии. Исследование показало, что открытое оперативное вмешательство приводит к формированию вторичного иммунодефицитного состояния, которое может обусловить гнойно-воспалительные осложнения.

Ключевые слова: нефролитиаз, оперативное лечение, иммунный статус, пожилой и старческий возраст
Key words: nephrolithias, aged, operative treatment

Применяемые в урологии новые высокотехнологичные, малоинвазивные методы удаления конкрементов позволили в настоящее время не только расширить показания к удалению сложных рецидивных камней почек и верхних мочевых путей, но и дали возможность выполнять радикальное лечение (т. е. полное удаление камня) пациентов пожилого и старческого возраста без тяжелого травматического воздействия [3].

Необходимость полного избавления от конкрементов пациентов пожилого и старческого возраста диктуется трудностью диагностики и осложнениями мочекаменной болезни, наиболее грозным из которых является калькулезный пиелонефрит [2].

Изменение иммунного статуса в послеоперационном периоде может повлиять на характер и частоту воспалительных осложнений. В связи с этим нами проанализировано влияние операционной

травмы после дистанционной литотрипсии и открытого оперативного вмешательства на показатели клеточного и гуморального иммунитета [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании проведен анализ клинических данных и показателей клеточного и гуморального иммунитета 32 пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих нефролитиазом, которые в период с 2000 по 2004 г. находились на обследовании и лечении в клинике НИИ урологии МЗ РФ и городской клинической урологической больнице № 47 Москвы.

Средний возраст пациентов составил 66,8 года. 17 пациентам проводилась дистанционная литотрипсия. В общей сложности выполнено 37 сеансов литотрипсии, что в среднем составило 2,2 сеанса на человека, 15 пациентам выполнено плановое открытое оперативное вмешательство.

Таблица 1

Влияние дистанционной литотрипсии на основные показатели клеточного иммунитета

Клетки	Норма	До литотрипсии (М ± м)	После литотрипсии (М ± м)
Лейкоциты	3500–9000	6033,3 ± 560,7	5933,3 ± 466,7
Лимфоциты	1200–3000	1818,3 ± 336,6	1996,6 ± 85,1
CD3	800–2200	1148,0 ± 333,1	1209,7 ± 153,1
CD4	600–1600	613,0 ± 178,7	663,7 ± 98,3
CD8	300–800	628,0 ± 199,9	618,7 ± 122,5
ЕКК	150–600	359,0 ± 207,0	356,3 ± 98,5
CD4/CD8	1–2,5	1,0 ± 0,06	1,13 ± 0,19
CD3/HLA-DR	0–100	58,4 ± 11,1	62,2 ± 12,5

Таблица 2

Влияние открытого оперативного лечения на основные показатели клеточного иммунитета

Клетки	Норма	До операции (М ± м)	После операции (М ± м)
Лейкоциты	3500–9000	7133,3 ± 874,3	10366,7 ± 1309
Лимфоциты	1200–3000	2362,0 ± 619,7	1750,0 ± 443,6
CD3	800–2200	1587,3 ± 427,4	1800,0 ± 414,4
CD4	600–1600	903,1 ± 146,4	790,0 ± 132,4
CD8	300–800	620,2 ± 259,4	837,7 ± 204,8
ЕКК	150–600	304,1 ± 92,0	232,5 ± 54,5
CD4/CD8	1–2,5	1,65 ± 0,3	0,943 ± 0,11
CD3/HLA-DR	0–100	56,1 ± 7,4	120 ± 10,4

Учитывая возраст пациентов, практически у всех было выявлено одно (или более) сопутствующее заболевание.

Иммунный статус исследовали до оперативного вмешательства и через 5–7 сут после него.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли на проточном цитофлуориметре «Epic XL» (Beckman Conetck, США) методом иммунофлюоресценции с моноклоновыми антителами.

Цитокины определяли методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов реактивов Rcoson. Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунитета оценивали спонтанным и стимулированным НСТ-тестом. Уровень IgA, IgM и IgG определяли методом иммунодиффузии по Мангини.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении исходного состояния клеточного и гуморального иммунитета в группах больных, которым проводилась дистанционная литотрипсия и открытое оперативное вмешательство, можно говорить о сопоставимости групп. У больных ни перед дистанционной литотрипсией, ни перед открытым оперативным вмеша-

тельством не выявлено дефекта клеточного и гуморального иммунитета.

В табл. 1 представлены данные о влиянии дистанционной литотрипсии на показатели клеточного иммунитета.

При сравнении результатов исследования видно, что, несмотря на некоторый рост средней величины абсолютного количества лимфоцитов и их фракций CD3, CD4 и иммунорегуляторного индекса, а также уменьшения фракции CD8, разница между показателями не достоверна. На основании этого можно заключить, что дистанционная литотрипсия не оказывает значительного влияния на показатели клеточного иммунитета (не выявлено дефекта Т-клеточного звена).

В табл. 2 представлены данные о влиянии открытого оперативного лечения на основные показатели клеточного иммунитета.

По представленным данным можно говорить о росте абсолютного числа лейкоцитов и уменьшении общего числа лимфоцитов и их субпопуляций CD3, CD4, CD8, CD3/HLA-DR, что свидетельствует о реакции иммунной системы на операционную травму и косвенно подтверждает

Таблица 3

Влияние дистанционной литотрипсии на показатели гуморального иммунитета

Показатели	Норма	До литотрипсии (M±m)	После литотрипсии (M±m)
В-лимфоциты, кл/мкл	200–500	262,3 ± 50,9	325,3 ± 14,0
IgG, г/л	7,6–18,8	10,9 ± 0,9	16,0 ± 3,5
IgM, г/л	0,48–3,2	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2
IgA, г/л	0,8–3,5	2,3 ± 0,6	3,0 ± 0,6
ЦИК, усл. ед.	До 55	40,0 ± 8,7	58,3 ± 9,3

Примечание. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Таблица 4

Влияние открытого оперативного лечения на гуморальный иммунитет

Показатели	Норма	До операции (M ± m)	После операции (M ± m)
В-лимфоциты, кл/мкл	200–500	288,4 ± 46,6	246,3 ± 31,5
IgG, г/л	7,6–18,8	14,4 ± 1,2	8,3 ± 1,3
IgM, г/л	0,48–3,2	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2
IgA, г/л	0,8–3,5	1,4 ± 0,3	4,0 ± 1,0
ЦИК, усл. ед.	До 55	41,7 ± 4,4	73,3 ± 7,3

Таблица 5

Влияние дистанционной литотрипсии на функциональную активность лейкоцитов

Показатель	Норма	До литотрипсии (M ± m)	После литотрипсии (M ± m)
Спонтанный НСТ, %	10–15	34,3 ± 16,6	56,6 ± 4,0
Стимулированный НСТ, %	Выше 40	47,6 ± 24,0	56,3 ± 9,7

Таблица 6

Влияние открытого оперативного вмешательства на функциональную активность лейкоцитов

Показатель	Норма	До операции (M ± m)	После операции (M ± m)
Спонтанный НСТ, %	10–15	25,6 ± 7,0	53,0 ± 7,9
Стимулированный НСТ, %	Выше 40	43,3 ± 3,8	26,6 ± 1,2

тезис о более выраженной травматичности оперативного лечения.

Таким образом, можно отметить статистически достоверную разницу в абсолютном количестве лейкоцитов после дистанционной литотрипсии и

открытого оперативного вмешательства, а также некоторое снижение абсолютного количества лимфоцитов и их фракций при открытом оперативном вмешательстве.

В табл. 3 представлены данные об изменении показателей гуморального иммунитета у больных, которым проводилась дистанционная литотрипсия.

По данным табл. 3 видно, что отмечается незначительный рост всех показателей гуморального иммунитета, однако различия недостоверны. Это говорит о несущественном влиянии дистанционной литотрипсии на показатели клеточного иммунитета. Незначительное повышение концентрации IgG и циркулирующих иммунных комплексов связано с воспалительной реакцией на травму тканей, вызванную дистанционной литотрипсией. Значительное повышение количества иммуноглобулина G и циркулирующих иммунных комплексов отмечено только у одного больного (12,5%), в послеоперационном периоде у него отмечалось обострение хронического пиелонефрита.

В табл. 4 представлены данные о влиянии открытого оперативного лечения на показатели гуморального иммунитета.

В данном случае наблюдается некоторое изменение показателей гуморального иммунитета: уменьшение количества иммуноглобулинов G, M и A и увеличение общего количества циркулирующих иммунных комплексов. Причем эти изменения были у больных как с осложненным течением послеоперационного периода, так и с неосложненным. На основании этого можно говорить о дефекте гуморального звена иммунитета после оперативного лечения.

Следующим изученным нами звеном иммунитета был окислительно-восстановительный потенциал лейкоцитов. В исходных данных не отмечается дисфункция неспецифического звена иммунитета, однако наблюдается незначительная воспалительная активность нейтрофилов (повышение спонтанного НСТ-теста) в обеих группах.

В табл. 5 представлены данные о влиянии дистанционной литотрипсии на показатели функциональной активности лейкоцитов (окислительно-восстановительный потенциал).

Как видно из представленных данных, отмечается достоверный рост показателя спонтанного НСТ, а также тенденция к росту показателей стимулированного НСТ, но, учитывая, что норма стимулированного НСТ выше 40%, это не является патологией. После дистанционной ли-

Состояние цитокиновой системы у больных мочекаменной болезнью до и после оперативного вмешательства

Показатель	Норма (М ± м)	До ДЛТ (М ± м)	После ДЛТ (М ± м)	До операции (М ± м)	После операции (М ± м)
ИЛ-1β, пкг/мл	52,1 ± 4,2	59,3 ± 6,2	65,1 ± 5,5	64,2 ± 9,1	82,4 ± 6,6
ИЛ-4, пкг/мл	25,3 ± 9,1	32,2 ± 4,4	38,3 ± 6,8	33,2 ± 4,1	98,2 ± 7,2
ФНОα, пкг/мл	46,6 ± 5,1	45,3 ± 4,2	56,1 ± 5,5	49,3 ± 6,3	206,5 ± 11,4
ИЛ-6, пкг/мл	44,5 ± 5,5	48,1 ± 4,2	52,1 ± 3,3	56,2 ± 6,0	71,3 ± 6,1

Примечание. ДЛТ – дистанционная литотрипсия. ФНО – фактор некроза опухоли.

тотрипсии воспалительная активность нейтрофилов более высокая, но дисфункция неспецифического звена иммунитета не развивается.

В табл. 6 представлены данные о влиянии открытого оперативного влияния на функциональную активность лейкоцитов.

В данном случае имеются выраженные изменения показателей функциональной активности нейтрофилов: практически достоверный рост спонтанного и достоверное снижение стимулированного НСТ, что говорит о выраженной дисфункции неспецифического звена иммунитета. Это в свою очередь отражает негативное влияние открытого оперативного вмешательства на фагоцитарную реакцию и высокий риск воспалительных осложнений, которые были у 3 пациентов (42,9%).

При сравнении влияния на функцию нейтрофилов дистанционной литотрипсии и открытого оперативного вмешательства отмечаются достоверные отличия в результатах стимулированного НСТ-теста: после дистанционной литотрипсии этот показатель оставался нормальным, а после открытого оперативного вмешательства отмечалось выраженное его снижение. Таким образом, воспалительные изменения активности нейтрофилов выявлены в обеих группах (при оперативном лечении отмечается более высокий рост), однако после дистанционной литотрипсии не выявлена дисфункция этого звена иммунитета, а после оперативного вмешательства наблюдается срыв неспецифического иммунитета, что в свою очередь может привести к гнойным осложнениям.

В табл. 7 представлены данные о состоянии цитокиновой системы больных мочекаменной болезнью до и после оперативного вмешательства.

Как видно из табл. 7, дистанционная литотрипсия по сравнению с открытым оперативным вмешательством приводит к достоверным

изменениям цитокинов, характеризующих воспалительный процесс.

ВЫВОДЫ

Открытое оперативное вмешательство приводит к повышению воспалительной активности в организме и изменению показателей врожденного и приобретенного иммунитета. Происходит снижение функции нейтрофилов, повышение экспрессии HLA-DR на лимфоцитах, что приводит к снижению иммунного ответа. Снижается концентрация В-клеток и всех иммуноглобулинов, особенно главного – Ig G, что очень важно в борьбе с инфекционными агентами.

В клеточном иммунитете также имеются некоторые сдвиги – снижается общее количество лимфоцитов и их субпопуляций, повышается уровень активированных Т-лимфоцитов. В цитокиновом статусе изменяется содержание провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов.

Таким образом, открытое оперативное вмешательство у пожилых при лечении нефролитиаза приводит к формированию вторичного иммунодефицитного состояния, которое впоследствии может привести к гнойно-воспалительным осложнениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асфандиярова Н.С., Коротков А.А. Особенности системы иммунитета в пожилом и старческом возрасте. В сб.: Актуальные проблемы в геронтологии. М.; 1996. 20-21.
2. Горилковский Л.М. Очерки гериатрической урологии. М.: Авиценна, ЮНИТИ; 1993. 144.
3. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ. Материалы пленума Российского общества урологов. Сочи, 28-30 апреля 2003.

Поступила 01.09.2005

УДК 616.65–002–006615.277.3: 616.65

МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ АНДРОГЕНОВ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ 5 α -РЕДУКТАЗЫ В ЕГО ЛЕЧЕНИИ

М.Б. Зингеренко, Л.М. Горилловский

РМАПО, ГKB № 60 Москва

Ключевые слова: андрогены, рак простаты, ингибиторы 5 α -редуктазы

Key words: androgens, prostate cancer, inhibitors 5-alpha-reductase

Исследования биологического действия андрогенов в организме человека за последние два десятилетия позволили понять механизм этих половых стероидов в регуляторных процессах в клетках-мишенях. Однако многие проблемы, связанные с ролью андрогенов в клетках-мишенях, особенно в онкологии, еще ждут своего решения. Это относится в первую очередь к основному органу-мишени для андрогенов – предстательной железе. В частности, до сих пор остается предметом дискуссий роль превращения андрогенов в предстательной железе под действием ферментов в метаболиты, которые обладают или могут обладать биологической активностью [13, 15].

Установлено, что андрогенная регуляция представлена 3 видами воздействия на эпителиальные клетки предстательной железы: недифференцированные или инволютивные клетки начинают новый раунд синтеза ДНК и пролиферации под действием позитивных генов, возроденных андрогенами; когда предстательная железа нормальных размеров, включается транскрипция тормозных генов, которые сохраняют определенный лимит клеток и синтеза ДНК, – это механизм негативной регуляции; далее выработка андрогенов снижается, и начинают функционировать андрогенрепрессорные гены, наступает физиологическая гибель клеток –

апоптоз, клинически это выражается атрофией ткани предстательной железы [8, 9, 23].

Основными андрогенами у мужчин в норме являются тестостерон и Δ^4 -андростен-3,17-дион (A4), причем около 30% последнего поступает в кровь из семенников, а 70% – из надпочечников [27]. Хотя, как полагают некоторые исследователи, тестостерон может образовываться из надпочечниковых андрогенов и в самой ткани предстательной железы при участии 17 β -гидроксистероидоксидоредуктазы (17 β -ГСР) [14, 17]. Биологической активностью, т. е. способностью проникать в «клетки-мишени» обладает только «свободный» тестестерон, доля которого в общей концентрации в крови составляет лишь 2–3%.

Тестостерон и A4 при участии фермента 17 β -ГСР могут превращаться друг в друга. Реакция с участием 17 β -ГСР направлена преимущественно в сторону образования тестостерона [35], т. е. преобладает ее редуктазная активность [17].

Как показали данные ряда исследователей, начальным этапом обмена андрогенов в организме взрослого мужчины считается транспорт тестестерона к клеткам-мишеням основными белками сыворотки крови [половые стероиды связывающий глобулин (ПССГ) и альбумин] и проникновение его через мембрану клеток с последующим метаболизмом, связыванием с белком-рецептором в цитозоле, транслокация этого

комплекса в ядро клетки, где гормон, связываясь с акцепторным участком хроматина, вызывает ранний и поздний биохимический ответ клетки на этот стимул [12, 18].

В нормальной предстательной железе гомеостаз поддерживается динамическим равновесием между скоростью пролиферации и гибели клеток. Это равновесие находится под андрогенным контролем, препятствующим как инволюции, так и избыточному росту железы. Снижение содержания андрогенов является мощным апоптозным сигналом для андрогензависимых эпителиальных клеток [33].

Действие андрогенов опосредовано внутриклеточными специфическими рецепторами. Чувствительность клеток железы к андроген-индуцированному апоптозу определяется концентрацией рецептора и аффинностью лиганда к рецептору [19]. Рецептор андрогенов, связывая лиганд, регулирует транскрипцию андроген-чувствительных генов [28].

Основной реакцией метаболизма андрогенов в ткани и ключевой в механизме действия андрогенов считается превращение тестостерона под действием 5 α -редуктазы (5 α -Р) в 5 α -дигидротестостерон (5 α -ДГТ) и эстрадиол [22, 34]. Они являются самыми активными природными андрогенами, обуславливающими рост и развитие предстательной железы, стимуляцию клеточной пролиферации, однако роль их в канцерогенезе до конца не установлена [1].

Именно необходимость «промежуточного этапа» — 5 α -восстановления тестостерона для проявления гормонального эффекта в большинстве тканей-мишеней половых стероидов — отличает андрогены от всех других стероидных гормонов.

Изучение истории вопроса, да и сути проблемы, показало, что данные о влиянии андрогенов на опухолевый рост, особенно на достаточно ранних этапах гормонального канцерогенеза, далеко не столь обширны и многочисленны.

Считали, что развитие и прогрессия рака железы во многом определяются влиянием андрогенных гормонов [3], а гиперандрогения является одним из основных звеньев в патогенезе рака предстательной железы [6].

Так, при раке железы из-за повышенной активности 17 β -ГСР (с одновременным снижением активности 5 α -Р) в ее ткани значительно увеличивалась активность А4, но не изменялась

(или снижалась) активность 5 α -ДГТ [17]. Другие исследователи также показали прямую корреляцию между увеличением содержания А4 в сыворотке крови и риском рака железы [13].

Ряд исследователей, наоборот, обнаружили повышение уровня дигидротестостерона и эстрадиола и отметили корреляцию между повышением внутриклеточного 5 α -ДГТ и риском рака железы [1, 29].

По данным других авторов, ведущая роль в патогенезе данного новообразования принадлежит именно тестостерону, а не его метаболитам [17]. В значительной степени в этом направлении побуждал думать тот факт, что подкожное введение тестостерона часто индуцировало рак предстательной железы у крыс линии Noble, или Nb [5, 15].

Большая группа исследователей более значимую роль в развитии рака железы отводили не самим андрогенам, а изменениям активности стероидредуктаз, таких, как 17 β -ГСР и 5 α -Р [14, 31]. S. Tsukamoto и соавт. (1998) показали, что ингибиторы активности 5 α -редуктазы уменьшали пролиферацию клеточных линий рака железы как *in vivo*, так и *in vitro*, при этом длительное время предотвращали прогрессирование опухолей предстательной железы.

Рецепторы андрогенов рассматривались среди факторов, вовлеченных в развитие рака железы, однако их генетический полиморфизм не позволял авторам сделать окончательные выводы об их значимости в канцерогенезе железы [21]. Особенностью этих рецепторов является локализация их гена не на соматической, а на половой (X) хромосоме [32].

Считается, что генетической основой развития гормонорезистентного рака предстательной железы являются дефекты или мутации гена — рецептора андрогена в эпителиальных клетках [16]. При этом ряд авторов отмечают, что на определенном этапе этот эффект опосредуется вовлечением в процесс протоонкогенов (*c-myc* и *c-fos*), гена супрессора p53 и/или ростовых факторов [26].

Допускается возможность активации рецепторов андрогенов на начальной стадии рака железы, в то время как для андрогеннезависимого рака авторы, напротив, отмечали их инактивацию [2].

Противоречивость данных, полученных при изучении обмена стероидных гормонов у боль-

Таблица 1

Андрогены в крови больных аденокарциномой предстательной железы, нмоль/л; М ± m

Гормоны	Контроль, n = 19	Аденокарцинома, n = 88
Тестостерон, нмоль/л		
общий	26,8 ± 2,55	28,7 ± 3,25
свободный	3,55 ± 0,9 · 10 ⁻¹⁰	9,85 ± 0,9 · 10 ⁻¹⁰
Δ ⁴ -андростен-3, 17-дион	11,2 ± 1,4	17,1 ± 1,4
5α-ДГТ, нг/г ткани	1,7 ± 0,3	5,2 ± 0,9
5α-ДГТ/тестостерон	15,7 ± 1,3	5,9 ± 0,9
Изомеры 5α-ДГТ, нг/г ткани		
3α-D	0,36 ± 0,11	1,29 ± 0,12
3β-D	0,59 ± 0,14	4,5 ± 0,8

ных, может быть обусловлена их разным возрастом и стадией заболевания; особенностями гистологического строения и степенью дифференцировки опухоли, а следовательно, особенностями метаболизма и специфического связывания андрогенов в строме и эпителии опухолей.

Результаты длительных исследований метаболизма андрогенов в предстательной железе до сих пор не дают оснований точно ответить на вопрос, для чего ей «нужен» метаболизм андрогенов. Следовательно, дальнейшее изучение путей регуляции активности ферментов метаболизма андрогенов позволит ответить на вопрос, какова роль андрогенеза в тканях-мишенях, поскольку во многих случаях нарушение метаболизма андрогенов – вероятная причина патологических изменений в железе.

Содержание андрогенов в сыворотке крови и их метаболизм в карциномах железы изучен в 88 случаях, при этом в 33 была локализован-

ная опухоль, в 29 – местно-распространенная и в 26 – метастатическая.

Как показывает табл. 1, концентрация общего тестостерона в сыворотке крови при аденокарциноме железы не отличается от таковой в контроле, но зависит от стадии заболевания, гистологического строения опухоли и степени ее дифференцировки.

Содержание общего тестостерона при первичной аденокарциноме железы было примерно таким, как и в контроле (p < 0,05).

Концентрация свободного тестостерона в контрольной группе колебалась в пределах от 2,5 · 10⁻¹⁰ до 10,9 · 10⁻¹⁰ моль/л, составляя в среднем 3,55 ± 0,9 · 10⁻¹⁰ моль/л. При аденокарциноме железы средняя концентрация гормона составила 9,85 ± 0,9 · 10⁻¹⁰ моль/л (от 4,6 · 10⁻¹⁰ до 19,9 · 10⁻¹⁰ моль/л).

A4 под действием 5α-редуктазы (5α-R) также может превращаться в 5α-андростан-3,17-дион (5α-A), однако в норме это превращение не имеет принципиального значения [25], т. е. он является потенциально неактивным андрогеном, поэтому авторы предположили, что, возможно, образование 5α-A имеет смысл принимать во внимание при увеличении концентрации A4 в ткани предстательной железы [13]. Наши данные показали, что в контрольной группе содержание A4 в сыворотке крови доноров составило 11,2 ± 1,4, а при аденокарциноме железы отмечено незначительное его увеличение 17,1 ± 1,4 нмоль/л (p > 0,02). Как показали наши дальнейшие исследования, это было связано с повышением активности 17β-гидроксистероидоксидоредуктазы (17β-HSD) с одновременным снижением активности 5α-R в тка-

Таблица 2

Андрогены в крови больных аденокарциномой предстательной железы в зависимости от степени ее дифференцировки, М ± m

Гормоны	Степень дифференцировки опухоли		
	высокая	умеренная	низкая
Тестостерон, нмоль/л			
Общий	35,9 ± 3,5	30,0 ± 2,8	25,9 ± 2,5
Свободный	6,35 ± 1,9 · 10 ⁻¹⁰	9,65 ± 2,2 · 10 ⁻¹⁰	15,55 ± 3,1 · 10 ⁻¹⁰
5α-ДГТ, нг/г ткани	8,2 ± 0,7	5,1 ± 0,8	2,9 ± 0,8
Изомеры 5α-ДГТ, нг/г ткани			
3α-D	2,38 ± 0,9	3,2 ± 0,5	5,9 ± 0,8
3β-D	5,6 ± 0,8	8,1 ± 1,1	14,1 ± 1,2

Андрогены в крови больных аденокарциномой предстательной железы в зависимости от стадии заболевания, $M \pm m$

Гормоны	Стадия аденокарциномы		
	локализованная	местно-распространенная	метастатическая
Тестостерон, нмоль/л			
общий	39,6 ± 3,1	28,2 ± 2,3	20,3 ± 2,1
свободный	15,5 ± 1,1 · 10 ⁻¹⁰	7,2 ± 1,1 · 10 ⁻¹⁰	4,3 ± 1,0 · 10 ⁻¹⁰
5α-ДГТ, нг/г ткани	9,1 ± 0,6	5,8 ± 0,7	3,4 ± 0,6
Изомеры 5α-ДГТ, нг/г ткани			
3α-D	3,11 ± 0,55	6,17 ± 1,1	10,1 ± 1,8
3β-D	6,22 ± 0,28	11,5 ± 1,2	16,4 ± 1,9

ни железы, что наблюдалось только в единичных исследованиях.

Определение общего тестостерона с учетом степени дифференцировки рака железы показало, что средний уровень гормона был достоверно выше ($p < 0,05$) у больных с высокодифференцированной опухолью по сравнению с умеренно и низкодифференцированной ($35,9 \pm 3,5$ и $25,9 \pm 2,5$ нмоль/л соответственно) (табл. 2).

Исследование зависимости уровня свободного тестостерона от степени дифференцировки аденокарциномы железы показало, что имеются достоверные ($p < 0,01$) различия во всех трех группах опухолей: при высокодифференцированных концентрация гормона была равной $6,35 \pm 1,9 \cdot 10^{-10}$ нмоль/л, умеренно дифференцированных — $9,65 \pm 2,2 \cdot 10^{-10}$ нмоль/л, низкодифференцированных — $15,55 \pm 3,1 \cdot 10^{-10}$ нмоль/л.

Уровень андрогенов в зависимости от объема опухоли представлен в табл. 3.

Как показывает табл. 3, при локализованной стадии опухоли содержание общего тестостерона было достоверно ($p > 0,01$) выше ($39,6 \pm 3,1$ нмоль/л), чем при местно-распространенной ($28,2 \pm 2,3$ нмоль/л) и метастатической ($20,3 \pm 2,1$ нмоль/л). При этом наиболее высокий уровень общего тестостерона был отмечен при высокодифференцированных локализованных аденокарциномах ($38,9 \pm 3,8$ нмоль/л), при метастатических он был ниже и составил $24,7 \pm 2,3$ нмоль/л. Среди низкодифференцированных опухолей такого различия не было отмечено ($21,8 \pm 2,2$ и $23,1 \pm 3$, нмоль/л соответственно, $p > 0,05$) в вышеуказанных стадиях опухолей.

В группе местно-распространенных аденокарцином средняя концентрация свободного тестостерона составила $7,25 \pm 1,1 \cdot 10^{-10}$ нмоль/л, в группе метастатических — $4,35 \pm 1,0 \cdot 10^{-10}$ нмоль/л, т. е. оказалась в 1,7 раза ниже ($p < 0,01$).

5α-ДГТ является самым активным природным андрогеном, обуславливающим гормональный ответ клеток предстательной железы на действие андрогенного сигнала (Wilson J., 1996). Во всех изученных аденокарциномах железы содержание 5α-ДГТ было выше, чем в неизменной железе, превышая во всех случаях 3,0 нг/г ткани и составляя в среднем $5,2 \pm 0,9$ нг/г ткани.

Особенно интересно в связи с этим соотношение 5α-ДГТ /тестостерон, которое при значительном снижении может служить показателем нарушенного метаболизма андрогенов, как правило, обусловленного изменением функций стероидных редуктаз. Действительно, в наших наблюдениях соотношение 5α-ДГТ /тестостерон было снижено у больных в 2,7 раза ($p < 0,01$).

Изучение содержания 5α-ДГТ в ткани аденокарциномы показало, что при локализованной опухоли концентрация его составила $9,1 \pm 0,6$ нг/г ткани, местно-распространенной — $5,8 \pm 0,7$ нг/г ткани и метастатической — $3,4 \pm 0,6$ нг/г ткани.

В первичных низкодифференцированных аденокарциномах ПЖ содержание 5α-ДГТ было значительно ниже, чем в высоко- и умеренно дифференцированных (соответственно $2,9 \pm 0,8$; $8,2 \pm 0,7$ и $5,1 \pm 0,8$ нг/г ткани) ($p < 0,01$). Однако в 13 (39,4%) случаях высокодифференцированных опухолей также было низкое содержание 5α-ДГТ ($< 4,0$ нг/г ткани). Следовательно

Таблица 4

Содержание стероидоксиредуктаз в аденокарциноме предстательной железы, $M \pm m$

Ферменты	Контроль, n=19	Аденокарцинома, n=88
5 α -Р, усл.ед. $\cdot 10^{-4}$ Изоформы 5 α -Р, усл.ед. $\cdot 10^{-4}$	0,33 \pm 0,09	2,93 \pm 0,25
5 α -Р-I	0,13 \pm 0,04	0,21 \pm 0,05
5 α -Р-II	0,21 \pm 0,07	0,78 \pm 0,06
17 β -ГСР, усл.ед. $\cdot 10^{-4}$	0,29 \pm 0,04	0,89 \pm 0,07

Таблица 5

Активность стероидоксиредуктаз в аденокарциноме предстательной железы в зависимости от ее дифференцировки, $M \pm m$

Гормоны	Степень дифференцировки опухоли		
	высокая	умеренная	низкая
5 α -Р, усл.ед. $\cdot 10^{-4}$ Изоформы 5 α - Р, усл.ед. $\cdot 10^{-4}$	2,11 \pm 0,37	2,78 \pm 0,23	0,93 \pm 0,09
5 α -Р-I	0,18 \pm 0,04	0,98 \pm 0,09	3,55 \pm 0,45
5 α -Р-II	1,08 \pm 0,06	0,99 \pm 0,09	0,57 \pm 0,02
17 β -ГСР, усл.ед. $\cdot 10^{-4}$	0,76 \pm 0,03	1,44 \pm 0,14	2,17 \pm 0,35

но, дедифференцировка в аденокарциномах может быть связана с образованием 5 α -ДГТ.

Различия в метаболизме андрогенов при аденокарциномах, вероятно, связаны с изменением регуляции активности ферментов, участвующих в метаболизме этих важных стероидов в органе.

Как указывалось выше, превращение тестостерона в 5 α -ДГТ — одна из важных реакций при биотрансформации андрогенов в железе осуществляется при участии ряда ферментов стероидредуктаз, данные об активности которых при аденокарциноме железы представлены в табл. 4.

Согласно данным табл. 5, в целом при аденокарциномах выявлена повышенная активность 5 α -Р, регулирующих метаболизм андрогенов.

При изучении активности 17 β -гидроксистероидоксиредуктазы (17 β -ГСР), установлено, что в железе содержится в основном изофермент 17 β -ГСР типа V. Он в нормальной железе локализуется преимущественно в стромальных клетках (Wu S. et al., 1998). Наши исследова-

ния обнаружили повышенную экспрессию 17 β -ГСР в стромальных клетках, что в принципе показано и другими исследователями [17], и гиперэкспрессию в базальных клетках эпителия карцином, что обнаружено впервые.

Однако, как показали наши дальнейшие исследования (см. табл. 5), 5 α -Р и изоформа — 5 α -Р типа II сохраняют свою активность в высоко- и умеренно дифференцированных аденокарциномах, но их активность снижена в низкодифференцированных опухолях по сравнению с высокодифференцированными и неизменной железой.

Можно предположить, что для каждой степени дифференцировки опухоли необходимы определенные соотношения активности ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов.

Кроме того, если между содержанием 5 α -ДГТ, активностью 5 α -Р и изоформой — 5 α -Р типа II в карциномах предстательной железы существует прямая высокой степени корреляционная связь ($r_{xy} = 0,83 \pm 0,014$; $p > 0,01$), то между указанными показателями и изоформой 5 α -Р типа I отрицательная зависимость ($r_{xy} = -0,13 \pm 0,002$; $p > 0,01$), так как отмечается значительное достоверное нарастание ее активности ($p > 0,01$) именно в низкодифференцированных опухолях как по сравнению с нормальными показателями, так и опухолями высоко- и умеренно дифференцированными. Более высокая активность изоформы 5 α -Р типа I в группе низкодифференцированных карцином, возможно, связана с различной способностью эпителиальных и стромальных клеток опухоли экспрессировать изоформы 5 α -Р [11].

Однако проблема, связанная с наличием и гиперэкспрессией 5 α -Р типа I в карциномах железы и существующей принципиальной концепцией эндокринной терапии аденокарцином, заключается в необходимости либо исключить доступ тестостерона в железу, либо «связать» образование 5 α -ДГТ в организме и в первую очередь в самой железе, что чаще всего достигается ингибированием 5 α -Р [13, 14, 15].

Однако до настоящего времени отсутствуют ингибиторы 5 α -Р типа I, и даже один из самых мощных современных ингибиторов 5 α -Р финастерид специфически действует только на 5 α -Р типа II [22].

Таблица 6

Активность 5α-ДГТ и 5α-Р при местно-распространенных и метастатических аденокарциномах предстательной железы при лечении финастеридом, М ± m

Ферменты	До лечения	Финастерид
5α-Р, усл.ед. · 10 ⁻⁴	3,93 ± 0,25	1,98 ± 0,29
Изоформы 5α-Р, усл.ед. · 10 ⁻⁴		
5α-Р-I	3,55 ± 0,45	3,49 ± 0,09
5α-Р-II	0,99 ± 0,07	0,22 ± 0,06
5α-ДГТ, нг/г	6,2 ± 0,9	3,9 ± 0,48

Таблица 7

Эффективность лечения местно-распространенных и метастатических аденокарцином предстательной железы в зависимости от схемы терапии финастеридом

Схема терапии	Эффективность терапии, %		
	частичная ремиссия	стабилизация процесса	прогрессирование
Финастерид, n=14, %	7/50,0	5/35,7	2/14,3
Финастерид + золадекс + касодекс, n = 14, %	8/57,1	5/35,7	1/7,1

Следовательно, включение в комплекс гормонального лечения современных ингибиторов 5α-Р может оказаться неэффективным или малоэффективным при низкодифференцированной карциноме железы, где выявлена низкая активность фермента.

Наши исследования показали, что концентрация и метаболизм андрогенов определяют как саму возможность развития рака железы, так и характер течения злокачественного процесса: длительность латентного периода развития опухоли, ее морфологические особенности, а также гормонозависимость.

Как известно, одна из принципиальных концепций при эндокринной терапии рака предстательной железы — либо исключить доступ тестостерона в железу, либо ингибировать образование 5α-ДГТ в организме и в первую очередь в самой железе [14, 15].

Значение 5α-ДГТ и 5α-Р в патогенезе доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы привело к созданию фирмой

«Merck Sharp and Dohme» препарата проскар (финастерид, MSD) — ингибитора 5α-Р [4]. По своей химической структуре проскар напоминает тестостерон, что приводит к связыванию им 5α-редуктазы и нарушению образования избыточного количества 5α-ДГТ. Это лежит в основе разрыва одной из патогенетических цепей развития рака железы — торможении пролиферации клеток [20].

По мнению одних авторов, не получено убедительных данных об эффективности ингибитора 5α-Р финастерида при раке железы [30].

По данным же S. Tsukamoto и соавт. (1998), финастерид, снижая выработку 5α-ДГТ, уменьшал пролиферацию клеточных линий рака железы как *in vivo*, так и *in vitro* и длительное время предотвращал прогрессирование ее латентных опухолей.

Комбинации финастерида и антиандрогена обеспечивали как периферическую, так и простатическую андрогенную блокаду. На ASCO сообщалось об эффекте комбинации антифермента и касодекса в 60% случаев. У больных наблюдалась стабилизация процесса от 9 до 15 мес [10].

Исследования эффективности финастерида при местно-распространенных и диссеминированных аденокарциномах железы были выполнены у 28 больных, средний возраст которых составил 62,7 ± 3,8 лет.

Финастерид в дозе 5 мг/сут в монорежиме был использован у 14 пациентов и, как показывает табл. 6, снижал активность 5α-Р на 49,7% и ее изоформу 5α-Р-II — на 78,7%, достигая пика эффективности через 3 мес от начала лечения, при этом активность 5α-Р-I сохранялась полностью. Отмечалось также снижение 5α-ДГТ в среднем на 43,5% в те же сроки.

Проблема, связанная с гиперактивностью 5α-Р и ингибированием этого фермента в аденокарциномах проскаром, оказалась непростой, так как хотя первичная эффективность (ответ на лечение) и составила в среднем 85,7% (табл. 7), тем не менее в группе больных с частичной ремиссией и со стабилизацией процесса в срок от 6 до 9 мес наступило прогрессирование заболевания у 5 (35,7%) пациентов.

В целом после лечения финастеридом в срок до 12 мес прогрессирование заболевания наступило у 7 (50%) больных. Как показывает

табл. 7, комбинированная терапия финастеридом и максимальной андрогенной блокадой улучшает эффективность лечения, однако проблему до конца не разрешает, так как у 5 (35,7%) пациентов из группы, где первоначально отмечалась стабилизация процесса, также наступил рецидив заболевания в срок до 12 мес от начала комбинированной терапии.

Для того чтобы установить причину такой прогрессии, мы отдельно обследовали 13 больных, у которых было прогрессирование заболевания. В этих аденокарциномах была изучена активность 5α -P и ее изоформ, а также концентрация 5α -ДГТ. Установлено, что все аденокарциномы были низкодифференцированные. В них активность 5α -P, 5α -P-II и 5α -ДГТ снижалась в среднем на $17,4 \pm 2,6\%$, активность 5α -P-I возрастала в среднем в 2,7 раза ($9,6 \pm 1,1$ усл.ед. $\cdot 10^{-4}$), а 5α -ДГТ – 1,3 ($8,1 \pm 1,7$ нг/г) раза ($p < 0,01$).

Литературные источники свидетельствуют, что в предстательной железе человека экспрессируется преимущественно изоформа 5α -P типа II [15]. Обе изоформы в предстательной железе морфологически дифференцированы: 5α -P типа I преобладает в эпителии, а 5α -P типа II – в строме [7].

Нами и рядом других исследователей показано, что эпителиальный компонент преобладает над стромальным в группе низкодифференцированных карцином по сравнению с высокодифференцированными [11].

Установлено также, что 5α -P типа II специфически ингибируется финастеридом, 5α -P типа I практически не ингибируется, а так как соотношение обоих типов 5α -P в аденокарциномах может меняться в зависимости от степени дифференцировки опухолей, то для эффективного лечения проскаром следует отбирать больных с высоко-и умеренно дифференцированными аденокарциномами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н.П. Современные представления об андроплаузе. Андрология и генитальная хирургия. 2002; 2: 27-37.
2. Зезеров Е.Г., Северин Е.С. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы. Вестник Российской академии медицинских наук. 1998; 5: 29-35.
3. Медведев В.Л. Гормонорезистивный эпителиальный рак предстательной железы. Урология. 2001; 4: 29-33.
4. Пытель Ю.А., Винаров А.З. Проскар (финастерид, MDS) в лечении больных с гиперплазией предстательной железы. Урология и нефрология. 1996; 4: 25-27.
5. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Современная онкология. 2000; 2(3): 92-94.
6. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В., Кореньков Д.Г., Фесенко В.Н. Флюоцином в лечении рака предстательной железы. Тезисы научных работ Международного симпозиума «Рак предстательной железы». СПб; 1996. 31-32.
7. Barbier O., ElAlfy M., Berger L. et al. Cellular localization of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes in human prostate by in situ hybridization and immuno-histochemistry. Abstr. Xth International congress on hormonal steroids. Quebec; 1998. 177.
8. Bender C.M., Paraska K.K., Sereika S.M. et al. Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: a critical review. J. Pain. Symptom. Managem. 2001; 21: 407-424.
9. Breuer B., Martucci C., Wallenstein S. et al. Relationship of endogenous levels of sex hormones to cognition and depression in frail, elderly women. Amer. J. Geriatr. Psychiatry. 2002; 10: 311-320.
10. Brodtkin D., Oh W., Fontaine-Rothe P. et al. Peripheral androgen ablation therapy with finasteride and bicalutamide in advanced prostate cancer. Proc. ASCO. 1999; ab. 1291.
11. Catalona W.J., Ramos C.G., Carvalhal G.F. et al. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology. 2000; 55(6): 791-795.
12. Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal ageing. Austr. New Zealand J. Psychiatry. 2001; 35: 768-775.
13. Dorgan J.F., Albanes D., Virtamo J. et al. Relationships of serum androgens and estrogens to prostate cancer risk. Abstr. Xth International congress on hormonal steroids. Quebec. 1998. 119.
14. Griffiths K, Morton M.S., Nicholson R.J. Androgens, androgen receptors, antiandrogens and treatment of prostate cancer. Europ. Urol. 1997; 32(suppl. 3): 22-40.
15. Habib F.K. Steroid hormones and cancer. IV. Prostate cancer. Europ. J. Surg. Oncol. 1997; 23: 264-268.
16. Habuchi T., Liqing Z., Suzuki T. et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with a CYP17 gene polymorphism with a gene dosage effect. Cancer Res. 2000; 60: 5710-5713.
17. Hakime J.M., Rondinelli R.H., Schoenberg M.P., Barrack E.R. Androgen-receptor gene structure and function in prostate cancer. World J. Urol. 1996; 14(5): 329-337.
18. Harris P.F. Medical issues and hormone replacement therapy. Curr. Womens Health Rep. 2002; 2(5): 373-381.
19. Helmborg A., Auphan N., Caelles C., Karin M. Glucocorticoid-induced apoptosis of human leukemic cells is caused by the repressive function of the glucocorticoid receptor. EMBO J. 1995; 14(3): 452-460.
20. Huynh H., Seyam P.M., Brock G.B. Reduction of ventral prostate weight by finasteride is associated with suppression of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-1 receptor genes and with an increase in IGF binding protein 3. Cancer Res. 1998; 58: 215-218.
21. Ingles S.A., Coetzee G.A., Ross R.K. et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. Cancer Res. 1998; 58(8): 1620-1623.
22. Iswari S., Colas A.E., Karavolas H.J. Binding of 5α -dihydroprogesterone and other progestins to female rat anterior pituitary nuclear extracts. Steroids. 1986; 47: 189-203.

23. Juberg D.R. An evaluation of endocrine modulators for human health. *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 2000; 45: 93-105.
24. Kaufman K.D. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenic alopecia. *Dermatol. Clin.* 1996; 14: 697-711.
25. Lascombe I., Beffa D., Ruegg U. et al. Estrogenic activity assessment of environmental chemicals using in vitro assays: identification of two new estrogenic compounds. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 621-629.
26. Lawrence J.A., Merino M.J., Simpson J.F., Manrow R.E., Page D.L. A high-risk lesion for invasive breast cancer, ductal carcinoma in situ, exhibits frequent overexpression of retinoid X receptor. *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998; 7: 29-35.
27. Luu-The V., Labrie F. The 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase (17 α -HSD) superfamily. *Abstr. Xth International congress on hormonal steroids.* Quebec, 1998. 103.
28. Perrin-Wolff M., Bertoglio J., Bressac B. et al. Structure-activity relationships in glucocorticoid-induced apoptosis in T lymphocytes. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50: 103-110.
29. Reichardt J.K.V., Makridas N., Henderson B.E. et al. Genetic variability of the human SRD5A2 gene: implications for prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1995; 55: 3973-3975.
30. Rittmaster R.S. Finasteride. *New Engl. J. Med.* 1994; 333: 120.
31. Roach M. Neoadjuvant hormonal therapy (NHT) and external beam radiotherapy (XRT) for clinically localized prostate cancer: where we now, where must we go? *Abstr. Xth International congress on hormonal steroids.* Quebec. 1998. 55.
32. Ross R.K., Bernstein L., Lobo RA et al. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-889.
33. Spinozzi F., Agea E., Bistoni O. et al. T lymphocytes bearing the gamma delta T cell receptor are susceptible to steroid-induced programmed cell death. *Scand. J. Immunol.* 1995; 41: 504-508.
34. Wilson J.D. Role of dihydrotestosterone in androgen action. *Prostate.* 1996; Suppl. 6: 88-92.
35. Wu S., Ramos R.A., Luu-The V. et al. Reduction of androstendione to testosterone and expression of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms by human prostate and testis. *Abstr. Xth International congress on hormonal steroids.* Quebec, 1998. 123.

Поступила 01.09.2005

**«ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.
СПУТНИК ИНТЕРНИСТА»
ИЗДАТЕЛЬСТВО «НЬЮДИАМЕД»
ПОД РЕД. ПРОФЕССОРА П.А. ВОРОБЬЕВА**

Бестселлер учебно-методической литературы!

В краткой по точной форме содержит показатели нормы и трактовку результатов общеклинических и биохимических исследований крови, мочи, системы гемостаза, других биологических жидкостей, ЭКГ, ФВД, тестов функциональной диагностики, ультразвуковых исследований внутренних органов и др. Всего 8000 параметров.

Книга – Ваш верный помощник в любой ситуации по выбору правильного диагноза.

Спутник интерниста можно приобрести в г. Москве в магазинах:

- «Дом медицинской книги» — метро «Фрунзенская»;
- «Московский дом книги» — метро «Арбатская»;
- «Книга и здоровье» — метро «Беговая»;
- заказать через электронный магазин медицинской литературы www.zdravkniga.net;
- в издательстве по тел.: (495) 118-74-74, E-mail: mtpndm@dol.ru

УДК 615.277.3:616.65

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.В. Борисов

ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова

Ключевые слова: гиперплазия предстательной железы, фармако-терапия, пожилой возраст
Key words: prostate hyperplasia, aged, pharmacotherapy

В конце 90-х годов прошлого века гиперплазия предстательной железы перестала быть чисто хирургическим заболеванием, консервативную медикаментозную терапию, по сводным мировым данным, уже получали около 75% больных. Подобное существенное изменение лечебной тактики стало возможным благодаря эффективным лекарственным средствам. Современная фармакотерапия больных гиперплазией простаты охватывает применение ингибиторов 5 α -редуктазы (проскар), α_1 -адреноблокаторов (дальфаз, хайтрин, омник, кардура) и многочисленных препаратов растительного происхождения, среди которых наиболее исследованным и надежным по праву признан пермиксон, однако длинный список этих широко рекламируемых средств включает простамол уно, серпенс, таденан, трианол, гентос, уртирон, тыквеол. Монотерапия или сочетание различных по действию лекарственных средств — одна из сложных задач, решение которой возложено на врача-уролога. Правильное и рациональное решение этой задачи, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих существенные противопоказания к радикальной операции, — это прежде всего эффективное медикаментозное лечение, однако не следует забывать и об экономической стороне проблемы —

расходах на приобретение лекарства, лежащих на плечах пациента или государства при льготном лекарственном обеспечении. В идеале эти стороны проблемы не должны вступать в конфликт, а медикаментозное лечение больного в пожилом и старческом возрасте должно включать минимум лекарственных препаратов, обеспечивающих максимально эффективное консервативное лечение индивидуально у каждого больного.

Вопросы, возникающие при этом, многогранны, их рассмотрение мы начнем с лечения α_1 -адреноблокаторами, среди которых одним из первых был кардура. Его изначальным предназначением была гипотензивная терапия, однако значительное улучшение мочеиспускания у пожилых мужчин, получавших этот препарат для снижения артериального давления, позволило быстро переориентировать преимущественное направление терапии. Сегодня кардура — один из главных препаратов в медикаментозной терапии больных гиперплазией простаты наряду с другими α_1 -адреноблокаторами (дальфаз, хайтрин, омник). α_1 -Адреноблокаторы имеют во многом аналогичный механизм действия, сходные показания и противопоказания и относительно небольшие индивидуальные особенности,

которые и являются критериями их назначения различным пациентам [7].

Современная стратегия лечения больных гиперплазией простаты принимает во внимание не только эффективность способа лечения, но и потенциальные осложнения. Единственным радикальным методом излечения больного является операция — аденомэктомия (трансуретральная, лазерная, открытая), однако при максимальной эффективности она сопровождается наибольшей частотой осложнений, которые, по некоторым литературным данным, могут достигать 25 и даже 38%, и летальностью до 1,5%. Наиболее безопасно и в то же время наименее эффективно лечение растительными препаратами. α_1 -Адреноблокаторы (кардура) занимают промежуточное положение, обладая наибольшей затратной эффективностью при относительно небольшой гиперплазированной простате и низком уровне простатического специфического антигена крови [5]. Выраженная инфравезикальная обструкция при небольшой аденоме простаты позволяет проводить монотерапию α_1 -адреноблокаторами, а значительное ее увеличение требует их неперемного сочетания с ингибиторами 5 α -редуктазы [7].

Появившиеся на лекарственном рынке в середине 90-х годов α_1 -адреноблокаторы (альфузозин — дальфаз, теразозин — хайтрин, тамсулозин — омник и доксазозин — кардура) позволили значительно повысить эффективность медикаментозной терапии больных гиперплазией простаты. Однако ни для кого не секрет, что дальфаз не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому оказывает преимущественно периферическое действие, лечение этим препаратом и в обычной дозе, и особенно в форме ретард, неуправляемо, а постуральные эффекты бывают выраженными. Хайтрин обладает более значительным гипотензивным свойством, при нормотонии может вызывать ортостатический коллапс, при этом особенно выражен «эффект первой дозы». Поэтому он показан далеко не всем больным гиперплазией простаты, а преимущественно пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Омник не позволяет обрабатывать индивидуальную дозу, его 16-часовое действие не всегда достаточно эффективно, а часто возникающая ретроградная эякуляция порой смущает больных и может быть поводом для отказа от лечения.

Производители кардуры (Пфайзер, США) приложили огромные усилия для всестороннего изучения фармакологических свойств этого препарата, его дозирования, эффективности, безопасности, возможности сочетания с другими лекарствами, побочных эффектов и др. Они сделали все, чтобы расширить возможности применения кардуры не только при гиперплазии простаты, но и многих других урологических заболеваниях, что поставило всю группу α_1 -адреноблокаторов в ряд ведущих медикаментозных средств, применяемых в урологической практике.

Наиболее полно изучено действие кардуры на нижние мочевые пути, простату, уретру и организм больного в целом. Основным является хорошо известное прямое блокирующее действие на α_1 -адренорецепторы гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, простаты и проксимального отдела уретры, снижающее динамический компонент инфравезикальной обструкции, который существенно затрудняет мочеиспускание. Помимо этого общего для всех α_1 -адреноблокаторов действия кардура стимулирует апоптоз фиброзно-мышечных и железистых структур простаты, что дополнительно уменьшает инфравезикальную обструкцию. По данным многочисленных исследований, проведенных в нашей стране, 3-месячный прием кардуры в средней дозе (2 мг в сутки) у больных гиперплазией простаты вызывает клиническое улучшение со снижением индекса IPSS более чем в 2 раза, почти в 2 раза улучшается качество жизни. Суммарная эффективность лечения составляет 93,3%, а побочные эффекты не превышают 3% [5]. После отмены кардуры, как α -блокатора, вводимого извне, может наблюдаться пролонгированный эффект — разное по продолжительности «последствие», обусловленное включением естественного адреноблокирующего механизма 3 α -андростендиона.

Как показали исследования последних лет [2], причиной «спастичности» детрузора, снижения резервуарной функции мочевого пузыря с ирритативным нарушением мочеиспускания являются выраженные общие расстройства микроциркуляции (спазм артериальных микрососудов со снижением гемоперфузии), нарушение кровоснабжения детрузора, приводящее к истощению энергетического метаболизма митохондрий его гладкомышечных клеток. Трофическое (за счет влияния на α_1 -адренорецепторы

сосудов малого таза) и опосредованное действие кардуры не только в малом тазу, но и на аналогичные структуры центральной нервной системы позволяет эффективно улучшать функцию мочевого пузыря на фоне лечения. Это подтверждают исследования по ультразвуковой доплерографической оценке простатического кровотока на фоне лечения кардурой [10].

Исследовано положительное влияние кардуры на липидно-стероидный обмен не только в простате, но и в организме в целом. Так, снижение уровня холестерина крови на 3% при приеме кардуры позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний примерно на 7,5%, а уменьшение агрегации тромбоцитов минимизирует риск тромботических осложнений на фоне атеросклероза и ишемической болезни сердца, как наиболее частых сопутствующих заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Поэтому гиперлипид- и (или) гиперхолестеринемия являются дополнительным показанием к назначению именно кардуры при лечении гиперплазии простаты у пациентов старших возрастных групп. Если артериальная гипертензия сопутствует клинически значимой гиперплазии простаты в 25–40%, то частота сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, получающих консервативную терапию гиперплазии простаты, составляет 85,3%. Результаты исследования TOMHS показали, что по антигипертензивной активности кардура вполне сопоставима с другими основными гипотензивными препаратами и рекомендована как один из препаратов первой линии для лечения гиперплазии простаты у больных артериальной гипертензией. Кардура блокирует лишь гиперактивные α_1 -адренорецепторы, не вызывая снижения артериального давления при нормотонии, и способствует его эффективному снижению при гипертензии, что позволяет осуществлять рациональную многоцелевую монотерапию этих заболеваний. Проведенные отечественные исследования у пожилых убедительно доказали близкое положительное влияние монотерапии кардурой и сочетания пермиксона и эналаприла как на симптомы инфравезикальной обструкции, так и на уровень артериального давления при затратах на монотерапию почти в 2 раза меньше [3].

57,6% больных с расстройством мочеиспускания, получающих лечение у уролога, страда-

ют ишемической болезнью сердца. 73,7% больных с выраженными проявлениями ишемической болезни сердца, получающие лечение у кардиолога, страдают гиперплазией простаты. При этом тяжесть течения ишемической болезни сердца более выражена в зависимости от тяжести расстройств мочеиспускания. Большинство таких пациентов – лица пожилого и старческого возраста. Исследования, проведенные в Московской медицинской академии, показали, что у 24% больных гиперплазией простаты и ишемической болезнью сердца во время мочеиспускания наблюдаются депрессия сегмента ST ЭКГ, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Именно им, даже при отсутствии жалоб на расстройство мочеиспускания, желательнее назначать α_1 -адреноблокаторы, которые, улучшая субъективные и объективные параметры мочеиспускания, позитивно влияют на течение ишемической болезни сердца у 72% больных [11].

В 2000 г. были опубликованы результаты исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) – двойного слепого сравнительного исследования 42418 больных старше 55 лет с артериальной гипертензией (АГ) и факторами риска (низкий уровень липопротеидов высокой плотности, диабет и курение). Фрагментом этого исследования было сравнение эффективности и безопасности гипотензивного эффекта доксазозина (кардура) и мочегонных (хлорталидон). Промежуточный анализ показал значительно большую частоту (в 2 раза) сердечной недостаточности в результате терапии доксазозином в сравнении с хлорталидоном. В исследовании отсутствовал «отмывочный» период, что скрыло изначальные проявления сердечной недостаточности и практически свело на нет достоверность полученных данных. Назначение доксазозина проводилось без строгого учета показаний, и больные с хронической сердечной недостаточностью не получали показанных им мочегонных. Данные об увеличении смертности от сердечной недостаточности в выводах отсутствуют, анализ показывает, что при применении доксазозина она не возросла.

Продемонстрированное увеличение числа нарушений мозгового кровообращения на 25% входят в противоречие со значимыми различиями в достижении уровня АД при гипотензивной терапии. Категоричность большей выгоды хлор-

талидона по сравнению с доксазозином может быть оспорена, так как к моменту окончания исследования уровень АД у пациентов, получающих диуретик, был на 2–3 мм рт. ст. ниже, чем в сравниваемой группе. Не было выявлено различий по влиянию обоих препаратов на частоту инфаркта миокарда, поражения почек и других осложнений. Отсутствие сравнений с плацебо в целом затруднило объективную оценку истинного лечебного влияния исследуемых препаратов.

Результаты одного исследования ни в коей мере не могут служить окончательным доводом против применения доксазозина в клинической практике. По прошествии более, чем 5 лет после окончания исследования остается множество неразрешенных вопросов, среди них можно выделить следующие.

- Насколько безопасно применение доксазозина и других α_1 -адреноблокаторов у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью в комбинированной терапии?

- Насколько сопоставимы риск и польза применения доксазозина у пожилых без признаков ИБС и сердечной недостаточности, страдающих АГ и гиперплазией простаты с признаками инфравезикальной обструкции и высоким риском оперативного вмешательства?

Ответы на эти и другие вопросы смогут дать лишь дальнейшие углубленные клинические исследования. Одним из дополнительных аргументов продолжения применения доксазозина у больных АГ и гиперплазией простаты являются ограничения в назначении «стандартных» гипотензивных препаратов. Так, диуретики – наиболее рекомендуемые средства могут привести к острой задержке мочеиспускания вследствие форсированного диуреза, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция могут вызвать нарушения тонуса и сократительной способности детрузора и углубление расстройств мочеиспускания и т. д. Доксазозин (кардура) хорошо переносится и достоверно эффективен в лечении гиперплазии простаты с использованием однократной подобранной дозы. У пациентов с нормальным АД он не оказывает влияния на его уровень. Исходя из этого, можно уверенно позиционировать кардуру как препарат первой линии в лечении больных АГ в сочетании с гиперплазией предстательной железы.

Кардура повышает чувствительность к воздействию инсулина в тканях, что существенно улучшает их трофику. Кардура у больных пожи-

лого и старческого возраста, страдающих гиперплазией простаты и сахарным диабетом, осложненным диабетической цистопатией, в сочетании с патогенетической терапией тиоктацидом (α -липоевая кислота) улучшает мочеиспускание, повышает сократительную способность детрузора и не дает нарушениям уродинамики бурно прогрессировать [4].

За счет улучшения притока артериальной крови к органам таза кардура препятствует появлению и прогрессированию эректильной дисфункции. α_1 -Адреноблокаторы снижают гипертензию сосудов кавернозных тел полового члена и усиливают расслабляющее действие оксида азота, что улучшает кровообращение и способствует эрекции. Именно при приеме кардуры этот эффект был отмечен впервые. По сравнению с ингибиторами 5α -редуктазы кардура при длительном применении крайне редко (0,6%) ухудшает эректильную функцию [1]. Длительная терапия кардурой по субъективной оценке больного не только сохраняет, но и улучшает мужские сексуальные способности на 6,1%, в том числе у пожилых и старых мужчин. Подобную терапию одобряют более чем 93% пациентов [9]. При сопутствующем хроническом простатите кардура существенно уменьшает выраженность симптомов, улучшает мочеиспускание и качество жизни, уменьшает воспалительные изменения в секрете предстательной железы, улучшает кровообращение в простате и эректильную функцию. Сексуальная функция после месячного приема кардуры у этих больных значительно возрастает [10]. После трансуретральной аденомэктомии кардура помогает эффективно нивелировать сохраняющиеся ирритативные симптомы, а при острой задержке мочеиспускания, обусловленной гиперплазией простаты, почти в 3 раза повысить эффективность консервативного лечения. Профилактический прием кардуры перед общехирургической операцией у пожилых позволяет снизить риск послеоперационной острой задержки мочеиспускания в 8 раз, что уменьшает возможные затраты на лечение в 5,3 раза [6].

Многообразием положительных эффектов кардуры, по-видимому, можно объяснить появление в последнее время наибольшего количества генериков именно доксазозина (кардуры). Это и доксапростан совместного российско-канадского производства, и доксазозин (Россия), и камирен (Словения), и зоксон (Чехия), и магурол (Кипр),

и артезин (Россия). Основным аргументом в пользу генериков являются название (доксазозин) и значительно меньшая цена на рынке. Химическое вещество (доксазозин) можно получить разным технологическим процессом, от которого во многом зависят свойства лекарственного препарата (не только физические и химические, чистота, растворимость и др., но и биодоступность, биоэквивалентность и безопасность). Новая, более дешевая технология — это научный прорыв, но эквивалентен ли он исходным данным?

Нет, поскольку ни один из производителей генериков не проводил глубокого и всестороннего изучения полученного им продукта, как Пфайзер в отношении кардуры. Результаты успешного применения своего препарата каждый стремится необоснованно подтвердить сведениями об успешном применении кардуры, лукаво заменяя это название на доксазозин и лишь потом приводя результаты своих ориентировочных открытых «пилотных» исследований. Никто из производителей генериков не проводил и не будет проводить многогранных клинических исследований, которые фирма Пфайзер провела по кардуре. Порой одни сведения пытаются подменить другими. Так, в доказательство биоэквивалентности приводят кривые концентраций в плазме крови, сходные с таковыми кардуры, а не концентрации непосредственно на α_1 -адренорецепторах, как это было сделано для кардуры. Эффективность камирена подтверждают результатами исследования ПРЕДИКТ, которое проводилось с кардурой. Сведения в проспектах генериков порой парадоксальны. Так в рекламе доксазозина (Вектор Медика) указано, что препарат зарегистрирован, инструкция к его применению утверждена в 2002 г., а данные по его применению за рубежом (!) датированы 1996 г., в России он якобы длительно применялся, и результаты опубликованы в 2000 г. в журнале «Урология». Столь неблагоприятный подход в рекламе не может не заставить усомниться в полноценности и качестве предлагаемых препаратов, пусть даже и по более низкой цене.

Не менее интересны сравнительные данные о вспомогательных веществах в таблетке (капсуле), которые не могут не оказывать влияния на свойства генерика. Так, в отличие от кардуры и доксазозина (НИОПИК ГНЦ, Россия) артезин (Щелковский витаминный завод, Россия) дополнительно содержит повидон или коллидон 25, аэросил и натрия додецилсульфат и не со-

держит натрия гликолат и натрия лаурилсульфат. Сведения о полном составе других генериков в доступной литературе мы, к сожалению, не нашли. Значительно отличаются и заявленные правила хранения этих лекарственных средств. В отличие от кардуры и большинства генериков, которые следует хранить в сухом защищенном от света месте, доксазозин-ратиофарм (Германия) можно хранить в обычных условиях, а указания по хранению камирена (Словения) и магурола (Кипр) вообще отсутствуют. Температура хранения кардуры и камирена до 30°C, доксазозина (НИОПИК ГНЦ, Россия) 5–25°C, зоксона (Чехия) 10–25°C, магурола, артезина и двух видов отечественного доксазозина до 25°C, для остальных генериков указания отсутствуют. Если срок годности кардуры 5 лет, для камирена он составляет 3 года, а для остальных генериков не превышает 2 лет. Эти данные косвенно подтверждают существенные отличия лечебных свойств генериков от таковых препарата кардура.

Второй проблемой рациональной фармакотерапии, которой нельзя не коснуться, являются растительные препараты. Консультативный комитет по доброкачественной гиперплазии предстательной железы Всемирной Организации Здравоохранения на своем 4-м международном совещании в 1997 г. указал, что их «...назначение предпочтительно лишь в самых начальных стадиях заболевания», а «...их эффект приравнивается к эффекту плацебо». Это не касалось и не касается пермиксона. На 5-м международном совещании в 2000 г. тем же комитетом ВОЗ было отмечено, что «...требуются дополнительные клинические исследования для подтверждения эффективности и безопасности препаратов растительного происхождения у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы». К сожалению, каких-либо авторитетных результатов представлено не было. Вместе с тем производители растительных средств в своей рекламе умело играют на их особой привлекательности для пожилых больных: близость к средствам традиционной народной медицины, растительное сырье, не обладающее токсичностью химического вещества, многогранное действие, низкая цена. При этом реклама подобных препаратов в средствах массовой информации порой весьма агрессивна.

Известно, что фармакокинетику растительных препаратов оценить нельзя, поскольку, как

указывают фармакологи, действие препарата является совокупным действием компонентов экстракта, поэтому фармакокинетические исследования невозможны. Все вместе компоненты не могут быть прослежены с помощью маркеров или биоисследований. Поскольку никто до сего времени по-настоящему не опроверг мнения о том, что эти препараты по эффекту являются плацебо, по-видимому, лечить больных пустышками, — значит, их просто обманывать.

С нашей точки зрения, рациональная медикаментозная терапия больных гиперплазией простаты — аспект медицинский (новые эффективные лекарственные препараты позволили распространить этот вид лечения в мире на 75% больных), моральный (вера больного и врача в успех рациональной медикаментозной терапии), этический (избавление врача от старого стереотипа об эффективности только аденомэктомии) и, наконец, экономический (по-настоящему эффективные медикаментозные средства в силу экономических причин — высокая стоимость, — не всегда доступны нуждающимся больным, особенно пожилым и старикам, а льготное лекарственное обеспечение далеко не всегда соответствует потребностям рациональной фармакотерапии).

Мы считаем, что методология рациональной оценки лекарственного препарата сегодня должна включать умение видеть препарат в спектре известных средств, отрицать понятия «единственный», «неповторимый», «лучший», «наиболее предпочтительный», «золотой стандарт». К выбору препарата следует подходить сугубо индивидуально, подбирая его в соответствии с особенностями действия и проявлениями заболевания, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Необходимо всесторонне изучать положительные и отрицательные стороны каждого препарата, не скрывать их, а пристально анализировать, стремиться к расширению диапазона применения препарата, к профилактической направленности фармакотерапии на основе четких знаний клинических проявлений, течения, осложнений и исхода заболевания. Эффективное лечение во многом зависит от знаний врача, соотношенных с научными достижениями и собственным опытом на основе полученного образования, систематического последипломного совершенствования и постоянного самоусовершенствования. Вторым компонентом, бесспорно, являются экономичес-

кие возможности лекарственного обеспечения, которые находятся в прямой зависимости от финансирования здравоохранения, социальной сферы и благосостояния населения. На оба компонента свое положительное и отрицательное влияние оказывает реклама лекарств в средствах массовой информации. Она должна быть направлена врачу, а не больному, минуя врача. Реклама, обращенная непосредственно к больному, стимулирует самолечение при гиперплазии простаты, за которой может скрываться недиагностированный рак предстательной железы с фатальным исходом. Подчинять здоровье и жизнь больного эгоистическим коммерческим интересам производителей лекарственных средств преступно. Медицина, как известно, это и ремесло, и искусство, а лучшее лекарство — это доктор, который его рационально назначает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бломберг Б.И. Сексуальная функция при медикаментозном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Дисс.... канд. мед. наук. М.; 1999.
2. Вишневский А.Е., Степанова Н.А., Михайлова Е.В. Сосудистые эффекты α_1 -адреноблокаторов и их клиническое значение у больных доброкачественной гиперплазией простаты. Клиническая фармакология и терапия. 2004; 13(4): 90.
3. Климанова Е.А. Монотерапия α -адреноблокатором доксазонином артериальной гипертензии и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин старших возрастных групп. Дисс.... канд. мед. наук. М.; 2003.
4. Лахно Д.Н. Современный подход к лечению доброкачественной гиперплазии простаты у больных сахарным диабетом. Дисс.... канд. мед. наук. М.; 2005.
5. Лопаткин Н.А., Аляев Ю.Г., Коган М.И., Лоран О.Б., Мазо Е.Б., Степанов В.Н. Эффективность и безопасность применения Доксазона (Кардуры) при лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Урология 2003; 5: 3-4.
6. Мельников А.В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания. Дисс.... канд. мед. наук. М., 2002.
7. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. Терапия альфа-адреноблокаторами — метод выбора в лечении обструктивного мочеиспускания у мужчин и женщин. Фарматека 2002; 10: 3-8.
8. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Медикаментозное лечение эректильной дисфункции: предварительное сравнение существующих методов. Фарматека 2004; 3(4): 1-4.
9. Раснер П.И. Современные возможности медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Дисс.... канд. мед. наук. М.; 1999.
10. Спивак Л.Г. Диагностика и терапия хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности с использованием α_1 -адреноблокаторов. Дисс.... канд. мед. наук. М.; 2005.
11. Фиев Д.Н. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и ишемическая болезнь сердца. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М.; 2004.

Поступила 01.09.2005

УДК 616.65–002–089.87: 616.62–008.222

ИЗБАВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ОТ ЦИСТОСТОМИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА, НАЛОЖЕННОГО ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Ф. Трапезникова, Г.В. Голубев, К.В. Поздняков

Москва

Ключевые слова: избавление от цистостомического дренажа, острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Key words: cystostomic drainage, benign prostatic hyperplasia, aged, acute retention of urine

У пожилых мужчин с острой задержкой мочи на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы и отягощенным соматическим статусом в случае неэффективности консервативных мероприятий показано надлобковое дренирование мочевого пузыря для подготовки к операции. Однако часто в дальнейшем по различным причинам оперативное лечение не проводится и пациенты длительное время или пожизненно вынуждены жить с цистостомическим дренажом, значительно ухудшающим их качество жизни.

Целью настоящего исследования стало определение возможности удаления цистостомического дренажа, наложенного лицам пожилого возраста с отягощенным соматическим статусом по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и развившейся острой задержки мочи.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 132 пациентов, поступивших в урологическое отделение Московского областного госпиталя ветеранов войн (МОГВВ) в период с 2000 по 2004 г. с цистостомическим дренажом, наложенным им по месту жительства по

поводу острой задержки мочи на фоне доброкачественной гиперплазии простаты.

Средний возраст пациентов – 74,9 лет (55–88), причем лица старше 70 лет составили 84,1% (111 мужчин). Длительность цистостомического дренажа – от 1 мес до 4 лет (в среднем 6,2 мес). Средний объем предстательной железы – 56,2 см³ (20–260 см³). Оперативное лечение выполнено 93 пациентам (70,4%), 39 пациентов (29,6%) оперативно не лечились в связи с крайне высоким риском оперативного вмешательства или их отказом от операции. У 46 пациентов (49,5%) выполнена аденомэктомия, у 39 (41,9%) – трансуретральная резекция простаты, у 8 (8,6%) применялись «новые технологии» (визуальная лазерная абляция простаты и термотерапия).

У всех пациентов были сопутствующие заболевания: у 100% – ишемическая болезнь сердца (стенокардия, кардиосклероз), у 31,8% – мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь – у 30,3%, недостаточность кровообращения – у 65,9%, у 30,3% пациентов отмечалась патология дыхательной системы (пневмосклероз, хронический бронхит, дыхательная недоста-

точность), у 8,3% – сахарный диабет типа 2, у 6% – инфаркт миокарда в анамнезе, у 2,3% – последствия острого нарушения мозгового кровообращения, у 9,8% – выраженный цереброваскулярный склероз, у 12,1% – в анамнезе были операции по поводу новообразований желудочно-кишечного тракта.

Избавлены от дренажа (с восстановлением мочеиспускания) в результате оперативного вмешательства 90 пациентов (эффективность – 96,7%). Койко-день – от 22 до 96 (средний – 39,8). Осложнения отмечены у 27 пациентов (29% от общего числа оперированных больных). Структура осложнений: необходимость в повторной операции (трансуретральной резекции простаты) – 6,5%, восстановление стомы в связи с отсутствием мочеиспускания в послеоперационном периоде – 3,2%, длительное незаживление цистостомического свища – 3,2%, ухудшение со стороны сердечно-сосудистой системы – 6,5%, кровотечение в области операции – 2,2%. 2 пациента умерли в результате осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после проведенной аденомэктомии.

Высокая эффективность лечения при относительно малом количестве осложнений показывает возможность избавления пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией от наложенной по поводу острой задержки мочи цистостомы. Однако необходимо соблюдать следующие принципы при лечении этих больных: предоперационная подготовка проводится в профильном отделении либо при активном участии врачей-специалистов, анестезиологическое пособие оказывают опытные врачи-анестезиологи, индивидуальный пост у пациента в послеоперационном периоде, обяза-

тельная подготовка врачей всех специальностей по гериатрии, опыт работы с пожилыми пациентами.

Надо сказать, что в последние годы преимущество отдается трансуретральной резекции простаты как наиболее эффективному и менее травматичному методу, а визуальная лазерная абляция простаты и термотерапия практически не используются в связи с их низкой эффективностью. Так, в 2000 г. соотношение оперативных методов лечения было следующим: аденомэктомия – 47%, трансуретральная резекция – 29,5%, новые технологии – 23,5%. В 2004 г. аденомэктомия выполнена у 15,4% пациентов, трансуретральная резекция – у 84,6%, визуальная лазерная абляция и термотерапия у этой категории пациентов не выполнялись. Следует отметить, что помимо высокой эффективности трансуретральной резекции у этих пациентов снижается длительность госпитализации. Так, у пациентов после аденомэктомии средний койко-день составил 44,2 (28–80), а у пациентов после трансуретральной резекции – 33,8 (15–96). При термотерапии обычно требовалась неоднократная госпитализация пациента, средний койко-день составил 34,7, при визуальной лазерной абляции – 54,5.

Для уменьшения осложнений оперативного лечения больных с цистостомическим дренажом, наложенным по поводу острой задержки мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, лечение должны проводить в лечебных учреждениях врачи, имеющие опыт работы с пожилыми больными, с предварительной предоперационной подготовкой в тесном контакте с терапевтами.

Поступила 01.09.2006

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко

РМАПО, ГКБ № 60

Ключевые слова: фракции простатического антигена, рак простаты
Key words: prostate-specific antigen, prostate cancer, benign prostatic hypertrophy

На протяжении многих лет исследователи пытались найти специфический маркер рака предстательной железы. В 1979 г. М.С. Wang и соавт. [28] выделили из экстракта предстательной железы и описали новый гликопротеин, который оказался специфичным для ее эпителиальных клеток и был назван простатическим специфическим антигеном.

С этого времени он считался «золотым стандартом», его определение помогало урологам в диагностике рака железы и оценке эффективности лечения, так как считалось, что он локализуется только в цитоплазме эпителиальных клеток железы и секретируется у мужчин клетками железистого эпителия нормальной, гиперплазированной и малигнизированной железы [3, 12].

D. Smith и соавт. (1994) представили доказательства того, что скрининговые программы, основанные на определении антигена в крови, позволяли значительно повысить диагностику рака железы, особенно на ранних стадиях, когда в 96–99% случаев он является клинически локализуемым, в 40% — непальпируемым и в 70% не имеет экстракапсулярного распространения.

Уровень сывороточного антигена повышался в случае аденокарциномы предстательной железы, внутриэпителиальной простатической неоплазмы, доброкачественной гиперплазии железы, простатита, энергичного массажа простаты, цистоскопии и чреспузырной резекции предста-

тельной железы, при этом авторы не выявили критических значений концентрации антигена, которые однозначно указывали бы на заболевание раком, но уровень выше 10 мкг/л позволял предполагать заболевание, а выше 100 мкг/л чаще всего указывал на метастазы [3, 5, 7, 11].

Показано, что при концентрации антигена ниже 4 нг/мл рак железы обнаруживается только в 0,5% случаев, при уровне от 4 до 20 нг/мл — в 27–37%, при 20–30 нг/мл — до 74%, а выше 30 нг/мл — практически у всех обследуемых [9]. Тем не менее, авторы отмечали, что увеличение маркера от 4 до 10 нг/мл («серая зона») может наблюдаться не только при раке предстательной железы, но и при простатите, доброкачественной гиперплазии простаты, инфаркте железы [1]. В этих случаях для дифференциальной диагностики наряду с клиническим, ультразвуковым и пункционным исследованием рекомендовали такие критерии, как плотность простатического антигена, скорость его увеличения во времени и соотношение фракции свободного и общего антигена, ибо установлено снижение уровня свободного антигена при раке железы.

Для диагностики рака железы использовали такой показатель, как скорость прироста уровня антигена. Полагали, что данный показатель может быть очень полезен у пациентов с нормальным значением антигена (менее 4 нг/мл), но существенно выросшим по сравнению с предшествующим определением, а также у мужчин

с повышенным уровнем антигена и отрицательными результатами биопсии железы [17]. Однако практическое использование показателя скорости прироста антигена может быть несколько ограничено из-за необходимости по меньшей мере 3-кратного его определения на протяжении 1,5–2 лет для получения достоверных результатов [5, 18, 19].

Отношение к диагностике рака предстательной железы на основании «золотого» стандарта – определении антигена в настоящее время также не однозначное. Ряд публикаций [2, 5, 6] свидетельствует, что антиген позволяет установить диагноз рака простаты на 5–10 лет раньше его клинических проявлений, однако в другой публикации эти же авторы сообщают, что при малом объеме ракового поражения железы повышение уровня антигена может быть таким же, как и у больных с доброкачественной ее гиперплазией.

В результате проведенного нами иммуноферментным методом исследования у 75 доноров в возрасте от 46 до 78 лет установлено, что диапазон значений общего антигена в сыворотке крови находился в пределах 0,35–8,2 нг/мл. При интерпретации полученных результатов мы с особой осторожностью подходили к оценке нормальных показателей данного теста, так как до сих пор не существует единого мнения о верхней границе нормы для общего антигена.

По данным литературы, в сыворотке крови большинства здоровых мужчин в возрасте до 45 лет уровень антигена не превышал 4 нг/мл, поэтому это значение и выбрали в качестве дискриминационной концентрации большинством производителей тест-систем [28]. Однако нет достаточных оснований считать эту величину универсальной границей нормы [28].

Наши исследования показали, что концентрация простатического антигена у доноров зависит от возраста, поэтому были установлены возрастнo-специфические дискриминационные уровни, позволившие увеличить чувствительность этого маркера для мужчин молодого возраста и его специфичность для лиц пожилого возраста (табл. 1).

Как показывает табл. 1, дискриминационная концентрация антигена с возрастом увеличивается, что связываем с гиперпластическими процессами в железе.

Для уточнения роли общего антигена в диагностике рака железы обследовали 240 мужчин в возрасте от 49 до 77 лет. Установлено, что средняя концентрация общего антигена при раке составила $145,6 \pm 12,5$ нг/мл (от 1,6 до 1800), а при доброкачественной гиперплазии – $7,88 \pm 0,9$ нг/мл (от 0,45 до 56,5).

Отмечаем, что у практически здоровых мужчин старше 50 лет при увеличении концентрации антигена в сыворотке крови выше возрастной нормы регистрировалась морфологически подтвержденная аденокарцинома у $3,6 \pm 0,12\%$ обследованных. При этом если концентрация антигена была ниже 4 нг/мл, то опухоль обнаруживалась только в $0,55 \pm 0,02\%$ случаев.

При концентрации антигена от 5 до 20 нг/мл обнаружение рака железы достигало $12,7 \pm 1,3\%$, при 20–30 нг/мл – $37,4 \pm 1,9\%$, а при 30–50 нг/мл – до $65,8 \pm 2,7\%$ и только при уровне выше 60 нг/мл – практически у всех обследуемых.

Таким образом, определение общего сывороточного антигена является, к сожалению, не строго специфичным для рака железы. Последние достижения в области изучения антигена позволяют предположить, что диагностика рака значительно улучшится с широким внедрением в клиническую практику таких показателей, как плотность антигена, скорость ежегодного прироста соотношений различных серологических форм антигена.

В частности, ряд авторов указывают на влияние увеличенного объема железы на продукцию антигена [4, 22, 24], в то время как его плотность выражает математическую зависимость уровня общего антигена сыворотки крови (нг/мл) от объема предстательной железы (см^3).

Исследование указанного показателя основывается на том, что количество эпителиальных

Таблица 1

Возрастной дискриминационный уровень простатического специфического антигена в крови здоровых мужчин-доноров, $M \pm m$

Возраст, годы	Общий ПСА, нг/мл
До 49, n = 12	$2,4 \pm 0,12$
50-59, n = 19	$3,6 \pm 0,17$
60-69, n = 23	$4,7 \pm 0,22$
Старше 70, n = 21	$6,3 \pm 0,55$

Примечание. ПСА – простатспецифический антиген.

клеток в железе, ответственных за выработку антигена, находится в определенной пропорции с количеством стромы. Эти отношения более или менее постоянны и обеспечивают нормальную функцию железы. Принцип развития злокачественной опухоли заранее отрицает возможность сохранения этой пропорции на нормальном уровне из-за инвазивного ее роста. Строма при раке простаты не увеличивается столь значительно, в результате увеличивается удельный вес клеток, продуцирующих антиген, на единицу объема.

Мы провели сравнительные исследования плотности антигена у 49 пациентов с раком железы и у 29 больных с гиперплазией. В группе больных раком плотность антигена равнялась $0,594 \pm 0,0067$ нг/мл/см³, а у больных с гиперплазией — $0,059 \pm 0,002$ нг/мл/см³. Из 23 пациентов с плотностью антигена, превышавшей $0,13 \pm 0,022$ нг/мл/см³, у 91,3% был рак железы, и лишь у 2 больных раком плотность антигена был менее $0,065 \pm 0,001$ нг/мл/см³.

При отсутствии в железе узловых образований и уровне общего антигена в диапазоне 4–20 нг/мл плотность антигена, не превышающая $0,13$ – $0,15$ нг/мл на 1 см³ железы, свидетельствовала о доброкачественном процессе в железе и позволяла отказаться от биопсии, продолжив наблюдение за больным.

Чувствительность и прогностическая ценность плотности антигена при пороговом значении $0,13 \pm 0,009$ нг/мл на 1 см³ оказались выше (90,7 и 61,8% соответственно), чем аналогичные показатели абсолютной величины антигена (59,1 и 31,8%) или ПРИ (48,1 и 23,2%). Однако использование этого критерия ограничено тем, что результаты при оценке объема железы в значительной мере зависят от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике.

Следует отметить статистически достоверную разницу плотности антигена в группе пациентов с выявленным после биопсии раком железы и пациентов с отрицательными результатами биопсии ($p < 0,01$). Однако необходимо учитывать, что увеличение плотности антигена происходит с каждым десятилетием и у пациентов в возрасте 70–79 лет он приближается к $0,13$ – $0,14$ нг/мл [26]. Необходимо также вести учет возрастных норм антигена с последующим определением его плотности, что позволит значительно снизить

количество неоправданных биопсий предстательной железы у пациентов с уровнем антигена выше возрастной нормы, но не более 10 нг/мл.

Дополнительным методом дифференциальной диагностики у пациентов с уровнем общего антигена 4–10 нг/мл (в «серой зоне») является определение скорости повышения его уровня, которая у больных раком оказалась выше, чем у здоровых мужчин и больных с гиперплазией. Верхняя граница ежегодного прироста уровня антигена в норме не превышала $0,77 \pm 0,045$ нг/мл. Скорость увеличения уровня ПСА оказалась более специфичным (58,5%), но менее чувствительным (51,6%) показателем, чем абсолютный уровень антигена. Интересно, что скорость изменения содержания антигена при метастатической аденокарциноме практически не отличалась от таковой для местно-распространенной, что может свидетельствовать о том, что оба типа аденокарцином могут прогрессировать одинаково.

Таким образом, установлены три возможных стратегии интерпретации результатов определения общего антигена в ранней диагностике в первичном лечебном учреждении и приведены соответствующие пороговые величины.

Первая основана на использовании различных справочных величин (нормы) в зависимости от возраста, что обеспечивает наибольшую чувствительность у относительно молодых мужчин и наибольшую специфичность у пожилых. Другая возможная стратегия основана на отслеживании концентрации антигена во времени — увеличение концентрации более чем на 0,75 мкг/л или на 20% за 1 год рассматривается как аномалия и требует более глубокого обследования. Третья стратегия предусматривает исследование плотности, т. е. количества антигена в сыворотке, рассчитанного на единицу объема железы, измеренного методом эхографии. В норме плотность не должна быть выше $0,15$ нг/мл/см³, ее увеличение является признаком ракового заболевания.

Невысокая специфичность общего антигена (ПСА_{общ}), отмеченная выше, не позволяет осуществлять дифференциальную серологическую диагностику рака железы, тем более при уровне этого антигена в «серой зоне». В то же время значительное число обследуемых старше 60 лет по уровню общего антигена «попадает» именно в этот диапазон. Это явилось одним из оснований для дальнейшего исследования форм антигена.

В сыворотке крови антиген находится в двух формах: свободной (ПСА_{св}) и связанной (ПСА_{связ}) с различными антипротеазами: с α_1 -антихимотрипсином (α_1 -АХТ) и с α_2 -макроглобулином (α_2 -МГ), [недоступна для определения обычными иммунологическими («сэндвич») методами].

С момента идентификации антигена основное внимание исследователей было уделено изучению иммуноактивной молекулярной формы ПСА- α_1 АХТ, количественное определение которой стало возможным практически сразу же после выделения антигена в отличие от макромолекулярного комплекса ПСА- α_2 -МГ, моноклональные антитела к которому стали возможны только в настоящее время.

Поэтому, говоря об определении простатического специфического антигена, мы имеем в виду определение двух его форм: свободного и связанного с α_1 -АХТ. Под понятием «общий» антиген подразумевается сумма свободного и связанного с α_1 -АХТ антигена.

Позже показано, что в сыворотке крови всегда циркулирует не связанная с ингибиторами форма антигена, несмотря на избыток содержащихся в ней ингибиторов протеаз. Отдельный параллельный подсчет свободного, не связанного с ингибиторами протеаз антигена и общей его фракции, по-видимому, приобретает смысл вследствие того, что, будучи острофазовыми белками, ингибиторы протеаз в норме синтезируются печенью, при развитии же злокачественной опухоли этот синтез происходит и в раковой клетке [8].

Исследование молекулярных форм антигена проведено у 49 больных с первичной аденокарциномой предстательной железы, средний возраст которых составил $61,3 \pm 2,7$ лет (табл. 2).

Таблица 2

Содержание фракций простатического специфического антигена в сыворотке крови при заболеваниях предстательной железы, $M \pm m$

Заболевания	Фракции ПСА, нг/мл		
	ПСА _{общ}	ПСА _{св}	ПСА _{связ}
Контроль	$1,68 \pm 0,45$	$0,39 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,2$
Доброкачественная гиперплазия	$7,88 \pm 0,9$	$0,99 \pm 0,07$	$1,55 \pm 0,3$
Аденокарцинома	$145,6 \pm 12,5$	$0,18 \pm 0,02$	$16,8 \pm 1,5$

Как видно из табл. 2, большая часть (около 85%) антигена в сыворотке крови присутствует в связанной и существенно меньшая часть (около 15%) — в свободной форме, однако концентрации разных форм антигена в процентном соотношении значительно варьируют при доброкачественной гиперплазии и раке железы.

Так, при раке увеличивается количество связанной ($1,19 \pm 0,2$ до $16,8 \pm 1,5$ нг/мл) и снижается ($0,39 \pm 0,06$ до $0,18 \pm 0,02$ нг/мл) содержание свободной фракции антигена при увеличении общей концентрации этого антигена ($p < 0,01$).

В таблице показано, что содержание свободной фракции антигена при раке железы значительно ниже таковой при доброкачественном процессе ($p < 0,01$). Именно на этой особенности основан принцип дифференциальной диагностики рака и гиперплазии железы с использованием фракций антигена.

Принципиальным в совместном изучении различных фракций антигена является расчет соотношения ПСА_{св}/ПСА_{общ}. Дискриминационное значение этого соотношения составляло в среднем $17,6 \pm 1,7\%$ (7,8 до 25,4%). При этом оно не зависело от возраста мужчин в отличие от дискриминационного уровня общего антигена. Низкое соотношение (12,4%) обнаружено у больных раком железы, имевшим ПСА_{общ} в диапазоне 4,96–6,12 нг/мл.

Отмечаем, что при уровне общего антигена выше 4 нг/мл чувствительность метода выявления РПЖ по коэффициенту ПСА_{св}/ПСА_{общ} достигала $91,7 \pm 3,3\%$ при дискриминационном значении $24,8 \pm 1,1\%$.

Напротив, в дифференциальной диагностике необходимо достичь большей специфичности, и пороговое значение соотношения форм антигена необходимо снизить.

При уровне общего антигена ниже 4 нг/мл специфичность дифференциальной диагностики по отношению ПСА_{св}/ПСА_{общ} достигала $96,7 \pm 2,1\%$ при дискриминационном значении $17,3 \pm 1,8\%$.

Таким образом, вероятно пока необходимы два дискриминационных уровня свободного антигена $\leftrightarrow 17\%$ (ниже которого вероятность рака железы очень велика) и $\leftrightarrow 24\%$ (выше которого его вероятность очень мала).

Таблица 3

Концентрация фракций связанного простатического специфического антигена в сыворотке крови при аденокарциноме предстательной железы, $M \pm m$

Заболевания	Концентрация антигена, нг/мл	
	связанная с α_1 -антихимотрипсином	связанная с α_2 -макроглобулином
Контроль	$0,83 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,05$
Аденокарцинома	$11,5 \pm 1,8$	$4,8 \pm 0,9$

Скрининг с учетом соотношения свободной и общей формы антигена статистически более надежен, чем скрининг только по общему уровню антигена, и может снизить количество диагностических биопсий у пациентов с уровнем этого маркера в «серой зоне». Однако доля свободного антигена имеет диагностическое значение главным образом при первичной аденокарциноме железы, поскольку терапия может изменять этот показатель.

Следует отметить, что при раке железы повышается не только продукция антигена, но и синтез α_1 -антихимотрипсина [4, 25], в результате возрастает в большей степени именно количество иммуноактивной молекулярной формы ПСА- α_1 -АХТ с одновременным снижением свободного антигена.

Дифференциальную диагностику рака железы дополнительно улучшали, определяя долю антигена, связанного с α_1 -АХТ. Проведено исследование связанного с ингибитором α_1 -АХТ (ПСА- α_1 -АХТ) (Bayer) (табл. 3).

Референтное значение ПСА- α_1 -АХТ при раке составило в среднем $11,5 \pm 1,8$ нг/мл.

Менее значительная часть антигена, связанная с α_2 -МГ, также резко возрастала при аденокарциноме железы, и несмотря на трудности определения этой фракции, учет ее в дифференциальной диагностике рака железы следует считать обязательным, так как у пациентов с высоким уровнем α_2 -МГ может искусственно занижаться концентрация общего антигена в сыворотке (Honda S. et al., 1996;).

Так, по данным ряда авторов, хотя уровень антигена и был маркером в скрининговой диагностике рака железы, однако его возможности были ограничены при определении стадии процесса [2, 4, 15].

Таблица 4

Концентрация простатического специфического антигена при аденокарциноме предстательной железы различной стадии, $M \pm m$

Стадия аденокарциномы	Антиген, нг/мл		
	общий	свободный	связанный
Локализованная	$18,4 \pm 1,7$	$0,23 \pm 0,04$	$8,2 \pm 1,1$
Местно-распространенная	$19,3 \pm 2,8$	$0,16 \pm 0,06$	$11,9 \pm 1,8$
Метастатическая	$324,8 \pm 22,2$	$0,09 \pm 0,009$	$22,4 \pm 2,0$

Показано, что содержание общего антигена в сыворотке больше 4 нг/мл наблюдалось у 5–7% больных раком в стадии Т1, у 17–19% – в стадии Т2, в то время как в стадии и Т3 и Т4 – у 82–87% [13, 14].

Исследования в этом направлении [20, 24, 26] свидетельствовали об ограничении использования антигена в дифференциальной диагностике рака железы в пределах капсулы и с экстракапсулярной инвазией. В то время как анализ данных, полученных при исследовании антигена в сыворотке крови больных с разной распространенностью процесса, свидетельствовал о зависимости между концентрацией антигена и стадией опухоли [2].

Считали, что из трех основных исследований: простатический антиген, ректальное и ультразвуковое исследование железы – определение антигена имело наименьшее количество ложноотрицательных результатов и наибольшую специфичность, при этом серийный скрининг с применением антигена в 2 раза увеличивал долю диагностики рака в стадии Т1-Т2, в то время как пальцевое ректальное исследование выявляло лишь 30% гистологически подтвержденного рака той же стадии [7].

Сравнительные исследования уровня антигена в зависимости от клинической стадии аденокарциномы проведены у 112 больных: локализованная опухоль отмечалась в 36 случаях, местно-распространенная – в 44 и метастатическая – в 32 (табл. 4).

Как показывает табл. 4, значения общего ПСА были достоверно выше при метастатической аденокарциноме, чем при локализованной ($p < 0,01$), достоверных различий при локализованной и местно-распространенной форме не оказалось ($p > 0,05$).

Чувствительность и специфичность тестов простатического специфического антигена при аденокарциноме предстательной железы

Тест	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под характеристической кривой
ПСАобщ, нг/мл	145,6	59,1 ± 3,4	31,8 ± 2,1	0,51 ± 0,04
ПСАсв, нг/мл	0,18	60,1 ± 4,2	34,7 ± 2,7	0,63 ± 0,05
ПСАсвяз, нг/мл	16,8	62,0 ± 4,0	54,7 ± 3,8	0,71 ± 0,07
ПСА _{св} /ПСА _{общ} , %	17,6	64,2 ± 4,1	56,9 ± 3,3	0,72 ± 0,09
Плотность ПСА, нг/мл/см ³	0,594	63,1 ± 4,4	40,2 ± 3,9	0,64 ± 0,07
Скорость повышения уровня ПСА, нг/мл	0,77	51,6 ± 3,7	37,5 ± 3,6	0,50 ± 0,04
ПСА α ₁ -АХТ, нг/мл	11,5	65,6 ± 3,4	58,8 ± 1,2	0,89 ± 0,05

Примечание. Различия между группами достоверны - $p < 0,05$.

Получены высокие достоверные ($p < 0,01$) корреляционные различия между клинической стадией опухоли и свободной и связанной фракцией антигена (соответственно $g_{xy} = +0,622 \pm 0,006$ и $g_{xy} = +0,714 \pm 0,008$).

Изолированный показатель общего антигена меньше коррелировал с размером опухоли ($g_{xy} = +0,455 \pm 0,001$, $p < 0,05$) и больше с наличием метастазов ($g_{xy} = +0,649 \pm 0,002$, $p < 0,03$). Так, при величине антигена более 100 нг/мл метастатическая аденокарцинома отмечалась в 100% случаев, а более 10 нг/мл – в 16,7%, особенно если это была низкодифференцированная опухоль.

Вообще изолированный тест простатического антигена становился высокочувствительным только при значениях более 20 нг/мл. Для радикального лечения рака железы необходимо выявить его на ранней стадии, а большинство случаев локализованного рака (56,5% – I и 33,8% – II стадия) приходилось на так называемую серую зону, где значения антигена равны 4–10 нг/мл.

Тем не менее, рассчитанная прогностическая значимость положительного результата при дискриминационных значениях антигена < 4 и > 10 нг/мл, была относительно невысокой (соответственно 56 и 69%) и отражала, таким образом, слабо выраженное самостоятельное значение общего антигена как критерия оценки стадий рака железы.

По данным литературы, рак железы обнаруживали при нормальных или очень низких значениях антигена, на основании чего авторы делают вывод о низкой информативности указан-

ного показателя, диагностическая ценность которого, как самостоятельного метода исследования, уменьшалась по мере снижения его уровня, а чувствительность метода недостаточна для определения латентного фокального высокодифференцированного рака железы [11, 21, 23].

Наши исследования показали, что при концентрации антигена от 5 до 20 нг/мл обнаружение рака железы достигало $12,7 \pm 1,3\%$, при 20–30 нг/мл вероятность обнаружения увеличивалась до $37,4 \pm 1,9\%$, а при 30–50 нг/мл – до $65,8 \pm 2,7\%$ и только при уровне более 60 нг/мл – практически у всех обследуемых подтверждается диагноз рака железы.

Проведенный анализ чувствительности и специфичности (ROC-анализ) концентрации антигена в стадировании аденокарциномы предстательной железы показал удовлетворительные характеристики этого теста (табл. 5).

Средние величины чувствительности и специфичности антигена и его фракций при аденокарциноме предстательной железы составили соответственно 52,3 и 40,1%. При этом как чувствительность, так и специфичность маркера достоверно ($p < 0,01$) снижались при локализованной аденокарциноме (соответственно 39,9 и 27,8%) и увеличивались при местно-распространенной и метастатической опухоли (соответственно 69,3 и 46,1%) ($p < 0,02$).

В целом приходится констатировать, что уровень антигена при локализованной аденокарциноме самостоятельного диагностического значения не имеет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горилловский Л.М., Кривичкий И.В. Выявление рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста со значением ПСА от 4 до 10 нг/мл.
2. Горилловский Л.М., Трапезникова М.Ф., Шибяев А.Н., Миронова О.С., Любимова Н.В., Казанцева И.А., Кушлинский Н.Е. Эндотелиальный фактор роста сыворотки и простатспецифический антиген у пациентов с раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. VI Европейский конгресс по клинической геронтологии. Клин. геронтол. 2002; 8(5): 170-170.
3. Горилловский Л.М., Толстова С.С. Рак предстательной железы. В кн.: Избранные главы гериатрической урологии. М.; 2000. 202-227.
4. Каприн А.Д., Подшивалов А.В. Современные аспекты диагностики рака простаты. Андрол. и генитальн. хирургия. 2002; 1: 39-40.
5. Лоран О.Б., Крохотина Л.В., Пушкарь Д.Ю., Валиев А.З., Распер П.И. Возможности использования показателей фракций PSA для ранней диагностики рака предстательной железы у здоровых мужчин старше 50 лет. Урол. и нефрол. 1999; 1: 19-21.
6. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс, 1996. 144 с.
7. Матвеев Б.П., Соколов А.В., Бухаркин Б.В., Ледян Р.М., Тилк А.Э., Макарова Г.В. Клиническое использование простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы. Урол. и нефрол. 1991; 4: 8-12.
8. Резников Ю.П., Мазанов Г.Г., Седова Т.Н. Оценка соотношения свободного и общего сывороточного простатического специфического антигена как дополнительного метода в диагностике рака простаты. Урология. 1996; 6: 41-43.
9. Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Кушлинский Н.Е., Маршутина Н.В., Стороженко И.В., Ахмедова С.А., Махмурова Н.Т., Викторов В.Н. Рак предстательной железы и простатспецифический антиген. Рос. онкол. журнал. 2000; 1: 44-48.
10. Brawer M.K. Prostate specific antigen: current status. CA Cancer. J. Clin. 1999; 49: 264.
11. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L. et al. Measurement of PSA as a screening test for prostate cancer. New Engl. J. Med. 1991; 324: 1156-1161.
12. Dorr V.J., Williamson S.K., Stephens R.L. Evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 2529-2537.
13. Dutkiewicz S., Witeska A., Stepieri K. Relationship between prostate-specific antigen, prostate volume, retention volume and age in benign prostatic hypertrophy (BPH)//Int. Urol. Nephrol. 1995; 27: 763-768.
14. Eisenberger M.A., Nelson W.G. How much can we rely on the level of prostate-specific antigen as an end point for evaluation of clinical trials? A word of caution! J. Nat. Cancer. Inst. 1996; 88: 779-781.
15. Geary E.S., Stamey T.A. Pathological characteristics and prognosis of nonpalpable and palpable prostate cancers with a hybritech prostate specific antigen of 4 to 10 ng/ml. J. Urol. (Baltimore). 1996; 156: 1056-1058.
16. Honda S.A., Goldstein A.P., Morita T. et al. Clin. Chem. 1996; 42(11): 1758-1758.
17. Kibel A.S., Krithivas K., Shamel L.B. et al. Constitutive expression of high levels of prostate-specific antigen in the absence of prostate carcinoma. Urology. 1996; 48: 741-746.
18. Klein E.A. Can prostate specific antigen derivatives reduce the frequency of unnecessary prostate biopsies? J. Urol. 1996; 156: 443-444.
19. Komatsu K., Wehner N., Prestigiacomo A.F. et al. Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population. Urology. 1996; 47: 343-346.
20. Lange N., Jichlinski P., Zellweger M. et al. Photodetection of early human bladder cancer based on the fluorescence of 5-aminolaevulinic acid hexylester-induced protoporphyrin IX: a pilot study. Вступила. J. Cancer. 1999a; 80(1-2): 185-193.
21. Montironi R., Mazzucchelli R., Algaba F. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. Virchows Arch. 2000; 436(4): 297-304.
22. Morgan T.O., Jacobsen S.J., McCarthy W.F. et al. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. New. Engl. J. Med. 1996; 335: 304-310.
23. Murphy W.M. Prognostic factors in the pathological assessment of prostate cancer. Hum. Pathol. 1998; 29: 427-430.
24. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993; 270: 860-864.
25. Pans E., Fossa S.D., Nilsson O. et al. International Hamburg Symposium on Tumor Markers, 8-th. Hamburg, 1995.
26. Partin A.W., Carter H.B., Chan D.W. et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J. Urol. 1990; 143: 747.
27. Sokoll L.J., Chan D.W. Total, free, and complexed PSA: analysis and clinical utility. J. Clin. Ligand Assay. 1998; 21: 171-179.
28. Wang A.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. et al. Invest. Urol. 1979; 17: 159-163.

Поступила 01.09.2005

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

В.В. Ефимова

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова*

Ключевые слова: недержание мочи, пожилые, качество жизни
Key words: retention of urine, aged

Различные нарушения мочеиспускания у людей пожилого возраста наблюдаются столь часто, сколь редко об этом говорят. Большинство пожилых мужчин испытывают значительные трудности при мочеиспускании, обусловленные увеличением предстательной железы. Многие женщины страдают недержанием мочи в той или иной степени, при этом с возрастом частота и тяжесть недержания мочи возрастают. Лишь 4% женщин обращаются к врачу [2, 3]. Это связано не столько с интимностью проблемы, сколько с отсутствием доступной информации о современных возможностях медицины. Своевременное обращение за медицинской помощью позволяет провести медикаментозную терапию и не допустить развития выраженных нарушений. К сожалению, из-за несвоевременного обращения к врачу, ибо связывают ухудшение мочеиспускания только с возрастом, у больных часто развиваются выраженные нарушения и различные осложнения.

Задача информирования непосредственно пожилых и их родственников об урологических проблемах, их потенциальной опасности, существующих методах лечения, необходимости своевременного и регулярного медицинского наблюдения является весьма актуальной. Необходимо изменить сложившееся у людей представление о недержании мочи как о «возрастной норме» [4, 6].

На базе поликлинического отделения Городского гериатрического медико-социального центра работает «Центр диагностики и лечения нарушений мочеиспускания» (далее Центр), где ведется прием пациентов с недержанием мочи

специалистом — микციологом. В своей структуре Центр имеет подразделения:

- телефонную горячую линию по вопросам гиперплазии предстательной железы,
- кабинет уролога,
- телефонную горячую линию по вопросам недержания мочи у женщин,
- кабинет приема женщин с недержанием мочи.

Современное состояние телефонизации в Санкт-Петербурге позволяет практически всем пожилым людям свободно общаться по домашнему телефону. Для многих этот метод общения остался единственно возможным. При этом большинство пациентов в состоянии при квалифицированном, целенаправленном опросе описать свои жалобы, рассказать о пройденном обследовании и лечении. Вполне возможно в телефонной беседе пожилого пациента со специально подготовленным специалистом выявить основные симптомы заболевания, степень нарушения мочеиспускания, заподозрить наличие осложнений и в итоге сориентировать пациента в плане необходимого обследования и возможного лечения.

Горячая телефонная линия, посвященная гиперплазии предстательной железы и недержанию мочи у женщин, совмещает в своей работе медицинскую справочную службу с телефоном доверия для пожилых пациентов и их родственников, чтобы достигнуть следующих целей:

1. Привлечь внимание населения к проблеме заболеваний предстательной железы у мужчин и недержания мочи у женщин.

2. Информировать население о данных заболеваниях, их симптомах, вероятных осложнениях, существующих методах диагностики и лечения.

3. Обеспечить квалифицированную рекомендацию (в том числе и по медикаментозному лечению) тем пациентам, которые не могут обратиться в настоящий момент по разным причинам к урологу, но страдают от выраженных симптомов нарушения мочеиспускания.

Ежедневно звонят десятки людей и получают ответ специалиста на все свои вопросы. Горячая линия работает по будням с 9 до 15 ч. В остальное время включен автоответчик, записывающий телефоны желающих задать вопросы.

Задачи центра. При организации Центра были поставлены следующие задачи, требующие своевременного решения:

1. Обеспечить плановое квалифицированное обследование, лечение и реабилитацию пожилых людей, страдающих нарушением мочеиспускания различной этиологии.

2. Осуществить гериатрическую оценку пациентов, изучить качество их жизни.

3. Информировать население о необходимости лечения нарушений мочеиспускания, формировать у пожилых людей четкие современные представления о здоровой старости.

4. Увеличить объем и повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

5. Обеспечить активное долголетие лиц пожилого возраста.

6. Внедрить в постоянную практику современные геронтологические, последние достижения урологии.

7. Информировать пациентов о современных средствах ухода, обучать пациентов и их родственников использованию необходимых средств.

8. Совершенствовать профессиональное мастерство сотрудников Центра.

Проводить исследования по вопросам нарушения мочеиспускания, влиянию этих нарушений на качество жизни пожилых людей.

Большая роль в работе центра принадлежит медицинским сестрам. Они полностью обеспечивают работу телефонной горячей линии, выпускники факультета высшего сестринского образования ведут приём женщин с нарушением мочеиспускания и готовят часть пациенток к консультативному приёму уролога. Возглавляет работу данного Центра выпускница этого факультета.

Постановка сестринского диагноза. После всех необходимых мероприятий по сбору информации, занесения в диспансерную карту анализов пациентки, определения всех ее проблем и установления приоритетной проблемы медсестра-микციолог ставит сестринский диагноз и заносит его в диспансерную карту женщины. В постановке диагноза «недержание мочи» медсестре не требуется дополнительная консультация с врачом-урологом, так как данный диагноз одинаков как при врачебном осмотре, так и при сестринском. Задачей микциолога является определить тяжесть заболевания и его формы, т. к. это имеет существенное значение при назначении дальнейшего лечения [7, 9].

Международный Комитет по борьбе с недержанием мочи выделил 4 типа недержания мочи: стрессовое, ургентное, рефлекторное, избыточное [10, 11], но на практике в чистом виде эти типы встречаются редко, и имеет место сочетание двух и более видов недержания мочи.

Стрессовое недержание мочи — недержание мочи при напряжении/физической нагрузке, смехе, кашле и др., что обычно связано с повышением абдоминального давления.

Ургентное недержание мочи — острое императивное недержание мочи при императивном позыве на мочеиспускание, связанное с нестабильностью мочевого пузыря и гипермоторным нарушением его функции.

Рефлекторное недержание мочи — рефлекторная потеря мочи благодаря аномальному повышению спинального рефлекса, без субъективного ощущения позыва на мочеиспускание.

Избыточное недержание мочи — выделение мочи из переполненного мочевого пузыря при отсутствии позыва на мочеиспускание — «истечение через край» когда сократительная активность детрузора отсутствует.

Планирование решения проблемы. Организацией и помощью пациентам с недержанием мочи занимаются в основном врачи хирургических специальностей. А они в основном нацелены на оперативное лечение. В гериатрической же практике, где большинство пациентов имеет множество сопутствующих заболеваний, к данному методу лечения прибегают только в случае острой необходимости, что при недержании мочи бывает крайне редко.

Всем больным перед оперативным лечением [5, 6] необходимо провести полноценное уроди-

намическое исследование и целенаправленное консервативное лечение, и только после его неэффективности проводить оперативную коррекцию.

В настоящее время в мире описано от 200 до 400 различных модификаций оперативного лечения недержания мочи у женщин, что свидетельствует о явно недостаточной их эффективности. Одним из основных мифов в урогинекологии был взгляд на проблему недержания мочи в связи с физическим напряжением у женщин (стресс-инконтиненция) (JCS), как на проблему в основном хирургическую. При этом стабильно неудачи при оперативном лечении составляют 25% [8].

В США абсолютное число врачей — сторонники консервативного метода лечения недержания мочи. В настоящее время консервативными методами можно излечить от недержания мочи до 90% женщин. При этом 50% излечиваются полностью, а у 35% состояние значительно улучшается [9].

Начинать надо с самых простых, не требующих материальных вложений мероприятий:

- 1) нормализация массы тела,
- 2) питьевой режим,
- 3) контроль мочеиспусканий,
- 4) налаживание диеты,
- 5) увеличение двигательной активности,
- 6) научиться управлять собственным телом,
- 7) тренировка интимных мышц.

И только после этого можно приступить к специальному лечению. Для того чтобы лечиться, нужно иметь самую серьезную личную мотивацию.

Тренинг интимных мышц. Даже образованные мужчины и женщины, которые слышали об огромном значении развития мышц промежности, не утруждают себя их тренировкой. Тренировка же этих мышц как в настоящем, так и в будущем помогает предупреждать и лечить многие нарушения функций тазовых органов и приводит к нормализации сексуальных функций, мочеиспускания и функции прямой кишки. Тренировка интимные мышцы необходимо по определенным правилам.

Итак, кто же должен лечить больных с недержанием мочи? Терапевты, гинекологи, невропатологи, урологи? Мне кажется, что помощь этим больным должны оказывать, по возможности амбулаторно, специально обученные специалисты — микциологи, подготовленные по нейрофизиоло-

гии, урогинекологии, знающие особенности гериатрии. При этом микциологический кабинет должен быть оснащен современным оборудованием как для диагностики, так и для реабилитации. Рациональнее создавать специальные микциологические центры, где все должно быть сосредоточено в одних руках. Пациент должен знать своего микциолога в лицо. Они должны быть настроены на длительное многомесячное, порой и многолетнее сотрудничество. Дисфункция мочевого пузыря, особенно в пожилом возрасте, — это не аппендицит, ее не вылечить однократным воздействием. Для этого необходим длительный курс лечения, который у большинства пожилых людей занимает всю оставшуюся жизнь.

Центры должны создаваться в обычных районных поликлиниках, в гериатрических отделениях, что будет способствовать приближению специальной помощи к больным. Из всего многообразия лечебных методов специалист — микциолог должен выбрать для пациента только тот, который ему более всего подходит, в том числе и по экономическим соображениям.

При лечении и реабилитации недержания мочи следует использовать принцип доминанты. В реабилитации это необходимо понимать следующим образом: применяется длительное, непрерывное, многогранное, целенаправленное воздействие на организм, что создает на уровне центров мочеиспускания в коре головного мозга стойкий очаг возбуждения, который способствует формированию условного рефлекса на мочеиспускание и «сторожевых центров», что приводит к нормализации микционного цикла и исчезновению недержания мочи.

Воздействие должно быть попеременным, кратковременным или импульсным, что мешает привыканию к воздействию различных физиотерапевтических методов и предотвращает кумуляцию лекарственных препаратов. На практике должен создаваться своеобразный «винегрет» различных методов воздействия, которые имеют однотипный механизм действия.

Недержание мочи — это не только гигиеническая проблема. Это выраженная медицинская, социальная, экономическая проблема, ведущая к постоянному напряжению: хронической усталости, недосыпанию — нет покоя ни днем ни ночью; нарушению психики — вплоть до суицида; нарушению сексуальных взаимоотношений — до развода; снижению социальной

активности — больной «прикован к унитазу»; к выраженным материальным затратам — стоимость лечения и прокладок и др. А в целом это резко сказывается на основном критерии здоровья человека — качестве его жизни. Проблему недержания мочи нужно решать безотлагательно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм диагностики и лечения недержания мочи у женщин. По материалам рекомендаций Международного Научного Комитета по диагностике и лечению недержания мочи (1 Международная конференция по недержанию мочи, Монако, 1998). (Русский Медицинский Журнал) - адаптированный перевод.
2. Пленум правления российского общества урологов. Материалы. Недержание мочи. Ярославль, 21-24 мая 2001 г.
3. Салов П.П. Энурез. Микционная недостаточность или нейрогенные дисфункции мочеиспускания днем и ночью. Все о недержании мочи от рождения и до глубокой старости. Таганрог: ТОТУ; 1999. 204 с.
4. Салов П.П. Недержание мочи у девочек и женщин, у мальчиков и мужчин, у пожилых людей. Изд. 2-е доп. Новосибирск; 2001. 128 с.
5. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Берников А.Н., Годунов Б.Н., Шамов Д.А. Диагностика недержания мочи при напряжении у женщин и операция TVT (свободная синтетическая петля). М.; 2000. 30.
6. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Дис... д-ра мед. наук. М.; 1997.
7. Петров В.Н. Инфекция мочевых путей у пожилых. СПб, 2003. 35 с.
8. Современные принципы фармакотерапии в гериатрической практике. Методическое пособие для врачей. СПб.; 2000.
9. Салов П.П., Недержание мочи или синдром микционной «недостаточности» Новокузнецк; 2002. 60.
10. Ballanger P., Rischmann P., Femele Urinary Incontinence. Europ. Urol. 1999; 36: 165 -174.
11. Resnick N.M. Geriatric incontinence. Geriatric urology. 1996; 5: 55-74.

Поступила 01.09.2005

УДК 616.65—002—008.6

ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН КАК ИНДИКАТОР ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

М.Б. Зингеренко, Л.М. Горилловский, Н.А. Ефименко

ГИУВ МО РФ, РМАПО, ГКБ № 60, Москва

Ключевые слова: простатический антиген, неоплазия, простата
Key words: prostate-specific antigen, neoplasia, prostate

Установлено, что биохимические нарушения за 4–5 лет предшествуют морфологическим изменениям и, следовательно, количественная оценка метаболизма в опухоли была бы существенным дополнением к методикам ранней диагностики, в том числе и рака предстательной железы [7, 9, 15].

Одним из методов оценки метаболизма опухолевой клетки является уровень так называемых «опухолевых маркеров» [5, 6, 19].

Пока не существует «идеальных» опухолевых маркеров (100% специфичность и 100% чувствительность), а количество предлагаемых для диагностики маркеров постоянно увеличивается,

поэтому наступило время критического осмысления с целью формирования стратегии их адекватного использования.

Рациональный подход к использованию этих тестов и взвешенность интерпретации результатов должны обеспечить рост клинической значимости определения опухолевых маркеров.

«Золотым стандартом» диагностики рака простаты считался простатический специфический антиген, определение которого помогало урологам в диагностике рака железы и оценке эффективности лечения, так как считалось, что антиген локализуется только в цитоплазме эпителиальных клеток предстательной железы и секретируется у мужчин клетками железистого эпителия нормальной, гиперплазированной и малигнизированной железы [1, 14]. Речь идет о так называемом общем антигене, находящемся в сыворотке крови как в свободном, так и в связанном (с белками) состоянии.

Простатический специфический антиген (сериноподобная фосфатаза) является мономерной молекулой, состоящий из одной полностью секвенированной полипептидной цепи (237 аминокислот) с пятью дисульфидными связями.

Установлено, что антиген является гликопротеином (33kd) с молекулярной массой, равной 34 000 D, состоящий на 93% из аминокислот и на 7% из углеводов, содержит до 7% N-связанных углеводов [18].

Ген простатического антигена расположен на длинном плече хромосомы 19, имеет в своем составе 5 экзонов, 4 интрона и 2 запускающих участка, а также 3 нерасшифрованных конца. Одна из запускающих точек включает андрогенотетный участок, и повысить транскрипцию могут андрогены через андрогеновые рецепторы. Лишь клетки, имеющие стероидные рецепторы (MCF-7 и T47-D), способны продуцировать этот антиген.

Ген простатического антигена (*KLK3*) на 80% гомологичен человеческому железистому калликреин-гену (*KLK2*). Высокая гомологичность *KLK3* и *KLK2* позволяет предположить наличие перекрестной реакции с ПСА-антителами и, следовательно, ложное возрастание титра антигена сыворотки крови [4].

Антиген как химотрипсинподобная протеаза и как фактор роста для эпителиальных клеток при патологически высокой секреции является симости содержания антигена сыворотки крови от

одним из элементов инициации и прогрессии рака предстательной железы [3].

Несмотря на то, что антиген изучается более 25 лет, до настоящего времени однозначного мнения о его роли как в механизмах инициации и прогрессии, так и в ранней диагностике рака железы не существует.

Рассматриваемый антиген не обладает абсолютной специфичностью в отношении органа-продуцента и пола человека [16, 17]. Именно поэтому диагностическую и прогностическую ценность антигена как онкомаркера не следует ограничивать только одной патологией мужчин — опухолями предстательной железы, проведенный анализ позволяет рассматривать этот антиген для мужчин и женщин как онкофетальный маркер — индикатор нормальных и неопластических пролиферативных процессов в предстательной, молочной, слюнных и других железах, а также в легких и эндометрии.

Однако несомненна и относительная специфичность антигена для предстательной железы мужчин, так как содержание этого калликреина в ткани простаты и в семенной плазме в 10^6 – 10^8 раз больше, чем в сыворотке крови и в других органах мужчин и женщин. Поэтому, хотя термин «простатический специфический антиген» стал уже тривиальным и от него трудно отказаться, его целесообразно использовать в форме, ограниченной кавычками.

Нами исследована взаимосвязь антигена с андрогенами, факторами роста и его роль в развитии и прогрессии рака предстательной железы.

Синтез неактивного предшественника (261 аминокислота) происходит под контролем андрогенов, главным образом тестостерона и его активного метаболита — 5 α -дигидротестостерона, который в качестве индуктора взаимодействует с промоторной зоной гена простатического антигена [20, 21]. После трансляции в результате двойного N-концевого протеолитического процессинга образуется энзиматически активный антиген [3].

Кроме того, в предстательной железе экспрессия антигена и образование соответствующей мРНК происходит при условии стимуляции андрогенов [12].

Учитывая данные о влиянии андрогенов на продукцию антигена в клетках нормальной железы, интерес представляют исследования за уровнем андрогенов при аденокарциноме железы.

Таблица 1

Содержание простатического специфического антигена и 5 α -дигидротестостерона в аденокарциномах предстательной железы

Аденокарцинома	Фракции ПСА, нг/мл			5 α -ДГТ, нг/г ткани	мРНК ПСА в сыворотке
	ПСАобщ	ПСАсв	ПСАсвяз		
Аденокарцинома	140,1 \pm 13,1	0,19 \pm 0,04	16,9 \pm 1,1	6,7 \pm 0,9	+
локализованная	19,3 \pm 1,3	0,21 \pm 0,08	8,8 \pm 1,3	9,6 \pm 0,8	+
местно-распространенная	22,1 \pm 3,7	0,22 \pm 0,06	12,1 \pm 1,3	6,0 \pm 0,7	++
метастатическая	313 \pm 29	0,11 \pm 0,01	23,6 \pm 2,6	3,1 \pm 0,4	++++
высокодифференцированная	29,1 \pm 2,2	0,32 \pm 0,02	9,4 \pm 1,1	7,9 \pm 0,6	+
умеренно дифференцированная	33,7 \pm 2,8	0,2 \pm 0,03	14,8 \pm 1,8	5,4 \pm 0,3	+
низкодифференцированная	322 \pm 21	0,13 \pm 0,01	24,2 \pm 2,1	2,5 \pm 0,5	+++

Таблица 2

Содержание простатического специфического антигена в аденокарциноме предстательной железы в зависимости от наличия рецепторов андрогенов

Аденокарцинома	Фракции ПСА, нг/мл			Частота и средний уровень РА		
	ПСАобщ	ПСАсв	ПСАсвяз	РА ⁺		РА ⁻ %
				%	фмоль/мг белка	
Аденокарцинома	140,1 \pm 13,1	0,19 \pm 0,04	16,9 \pm 1,1	64,2	88,4 \pm 4,1	35,8
локализованная	19,3 \pm 1,3	0,2 \pm 0,08	8,8 \pm 1,3	75,0	156,4 \pm 13,2	25,0
местно-распространенная	22,1 \pm 3,7	0,22 \pm 0,06	12,1 \pm 1,3	68,2	102,2 \pm 11,1	31,8
метастатическая	313 \pm 29	0,11 \pm 0,01	23,6 \pm 2,6	38,1	67,7 \pm 5,8	61,9
высокодифференцированная	29,1 \pm 2,2	0,32 \pm 0,02	9,4 \pm 1,1	77,8	169,5 \pm 10,7	22,2
умеренно дифференцированная	33,7 \pm 2,8	0,2 \pm 0,03	14,8 \pm 1,8	70,0	111,3 \pm 8,6	30,0
низкодифференцированная	322 \pm 21	0,13 \pm 0,01	24,2 \pm 2,1	35,0	252,1 \pm 13,8	65,0

Примечание. ПСА – простатспецифический антиген. РА – рецепторы андрогенов.

Одновременно изучено содержание антигена, 5 α -дигидротестостерона и рецепторов андрогенов в 31 случае аденокарциномы предстательной железы.

Представленные в табл. 1 данные показали, что существует определенная прямая связь между уровнем антигена и метаболизмом андрогенов.

Изменения сывороточного антигена и соответствующей ему мРНК достоверно коррелируют с изменениями 5 α -дигидротестостерона ($r_{xy} = +0,812 \pm 0,005$, $p < 0,01$), при этом четко прослеживается динамика увеличения ПСА_{общ} и ПСА_{связ} с динамикой 5 α -дигидротестостерона, особенно для метастатических низкодифференцированных аденокарцином, т. е. 5 α -дигидротестостерон обладает максимальной способностью стимулировать синтез как мРНК антигена, так и антиген при наиболее неблагоприятных вариантах аденокарциномы железы.

В литературе имеются данные о том, что дигидротестостерон обладает максимальной способностью стимулировать синтез как мРНК простатического антигена, так и антиген [12, 28].

Более тонкие механизмы таких взаимодействий андрогенов и антигена становятся понятны, если проследить эффекты в зависимости от рецепторов этих гормонов (табл. 2).

Согласно табл. 2, имеется достоверная корреляция динамики антигена в зависимости от наличия или отсутствия рецепторов андрогенов ($r_{xy} = +0,88 \pm 0,01$, $p < 0,001$).

Представленные факты формируют концепцию о том, что андрогены, передавая сигнал в клетки железы, при наличии в них соответствующих рецепторов, взаимодействуют далее со стероидчувствительными элементами в промоторной зоне гена простатического антигена и включают или усиливают экспрессию этого гена [10, 11].

Поскольку синтезирующийся тканевый антиген является фактором роста для эпителиальных клеток, а также интенсифицирует анаболические и пролиферативные процессы в железе [8, 28], то обнаружение высокой экспрессии антигена, особенно в цитозольном экстракте клеток органа, может свидетельствовать об усилении митозов в железе, т. е. антиген в данном случае является индикатором пролиферативных, и особенно неопластических, процессов [27, 28].

Таким образом, установлено, что синтез простатического специфического антигена происходит под контролем андрогенов, главным образом 5α -дигидротестостерона, который в качестве индуктора взаимодействует с промоторной зоной гена антигена, при этом при патологическом увеличении продукции андрогена в железе происходит усиленный синтез простатического антигена.

Непосредственно в ткани железы антиген выполняет функцию аутокринного фактора роста для железистого эпителия с непрямым механизмом действия, через инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) [2, 24].

Инсулиноподобный фактор роста и связывающие его белки (БСИПФР) вместе с рецепторами для него составляют оригинальную систему полипептидов, ответственных за анаболические и митогенные эффекты в разных органах и тканях, на разных этапах онтогенеза, а также в опухолях предстательной железы.

В предстательной железе и семенной плазме имеются ИПФР типа I и II и белки-модуляторы (БСИПФР) типа 2–5 (основной – тип 3), связывающие, ингибирующие и консервирующие

ИПФР. В стромальных клетках железы образуется ИПФР-I (7,5кД), который паракринно действует на свои рецепторы в клетках железистого эпителия и стимулирует их размножение.

По литературным сведениям, необходимо рассмотреть механизм взаимодействия простатического антигена и ИПФР при аденокарциноме предстательной железы.

Исследования проведены в 33 случаях аденокарциномы железы (табл. 3).

Данные табл. 3 показывают, что по мере увеличения экспрессии антигена отмечается снижение БСИПФР-3 с одновременным увеличением инсулиноподобного фактора роста ($p < 0,001$) с четкой высокой корреляцией как с клинической стадией опухоли, так и со степенью ее дифференцировки (соответственно $g_{xy} = +0,79 \pm 0,01$ и $g_{xy} = +0,81 \pm 0,009$, $p < 0,01$).

Установлено, что антиген протеолитически разрушает БСИПФР-3, связывающий ИПФР-I, и поэтому активирует последний, который оказывает анаболическое и пролиферативное действие, а также обладает наибольшей митогенной активностью в отношении нормальных и раковых клеток предстательной железы и вовлекается в процесс их трансформации [3, 21, 23, 25].

Следовательно, антиген может быть фактором опухолевого роста для железистого эпителия железы путем разрушения белковосвязывающего комплекса ИПФР по мере развития аденокарциномы и снижения степени ее дифференцировки.

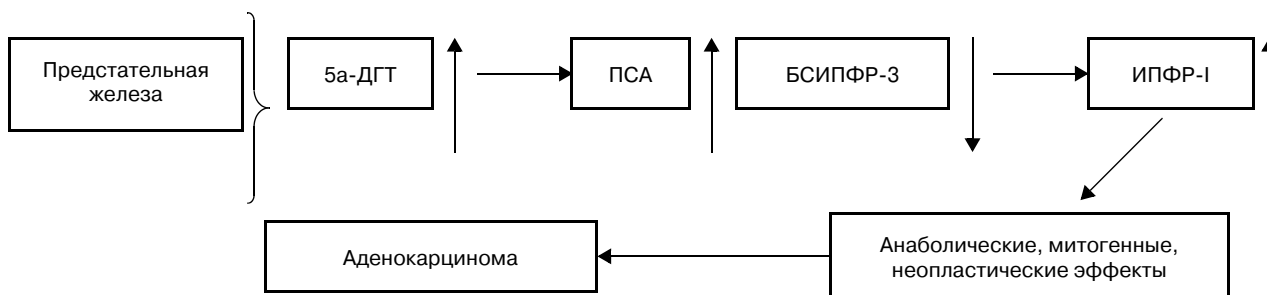
По данным литературы, угнетение синтеза ИПФР типа I и II или блокада их рецепторов снижает уровень простатического антигена и

Таблица 3

Содержание простатического специфического антигена и инсулиноподобного фактора роста в аденокарциноме предстательной железы

Аденокарцинома	Фракции ПСА, нг/мл			ИПФР, нгг/мл		
	ПСАобщ	ПСАсв	ПСАсвяз	ИПФР-I	ИПФР-II	БСИПФР-3
Аденокарцинома	140,1 ± 13,1	0,19 ± 0,04	16,9 ± 1,1	211 ± 12,1	405 ± 39	12,9 ± 1,7
локализованная	19,3 ± 1,3	0,2 ± 0,08	8,8 ± 1,3	130 ± 10	268 ± 13	10,1 ± 1,3
местно-распространенная	22,1 ± 3,7	0,22 ± 0,06	12,1 ± 1,3	330 ± 26	660 ± 44	80 ± 1,2
метастатическая	313 ± 29	0,11 ± 0,01	23,6 ± 2,6	811 ± 56	1288 ± 79	5,1 ± 0,7
высокодифференцированная	29,1 ± 2,2	0,32 ± 0,02	9,4 ± 1,1	111 ± 10	220 ± 26	17,2 ± 1,5
умеренно дифференцированная	33,7 ± 2,8	0,2 ± 0,03	14,8 ± 1,8	345 ± 33	766 ± 65	8,9 ± 0,7
низкодифференцированная	322 ± 21	0,13 ± 0,01	24,2 ± 2,1	935 ± 89	1267 ± 129	7,0 ± 0,6

Примечание. ПСА – простатспецифический антиген. ИПФР – инсулиноподобный фактор роста. БСИПФР – белки, связывающие ИПФР.



Схема

Таблица 4

Отношение концентрации инсулиноподобного фактора роста к уровню простатического специфического антигена при аденокарциноме и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, $M \pm m$

Показатели	Аденокарцинома	Доброкачественная гиперплазия	P
ИПФР-I/ПСА	11,2 ± 1,9	151 ± 22	<0,01
ИПФР-II/ПСА	23,4 ± 2,1	360 ± 32	<0,05

тормозит размножение простатических раковых клеток [13].

Учитывая изложенное, ряд авторов делали попытку использовать указанные взаимоотношения антигена и ИПФР для клинических целей, в частности для мониторинга рака предстательной железы путем вычисления соотношений этих показателей [10, 22].

Такие исследования нами выполнены у 19 больных аденокарциномой и у 16 – с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, средний возраст которых составил $60,9 \pm 5,3$ лет (табл. 4).

Интегральные показатели в виде отношения концентраций ИПФР I и II типа к антигену в сыворотке крови больных достоверно ($p < 0,01$) были ниже (соответственно в 13 и 16 раз) при аденокарциноме, чем при гиперплазии железы, что можно использовать в мониторинге этих заболеваний.

Проведенный анализ данных о 5α-дигидротестостероне, простатическом специфическом антигене, инсулиноподобных факторах роста и связывающих их белках обобщен в виде схемы,

интегрирующей действие указанных факторов, обеспечивающих анаболические и митогенные эффекты в предстательной железе.

Прямые и опосредованные анаболические, митогенные и неопластические эффекты 5α-ДГТ, простатспецифического антигена и ИПФР на клетки предстательной железы. Стрелка, направленная вверх (↑), означает увеличение, стрелка, направленная вниз (↓), – уменьшение содержания указанного фактора.

Выявлена тенденция взаимодействия рассматриваемых факторов при аденокарциноме предстательной железы: увеличение синтеза 5α-дигидротестостерона индуцирует транскрипцию гена простатического антигена. Антиген как химотрипсинподобная протеаза катализирует распад БСИПФР-3, что активизирует ИПФР, которые и дают конечный эффект преимущественно на эпителиальных клетках.

Рассмотренная определенная диагностическая и прогностическая ценность антигена – онкомаркера при раке предстательной железы – не должна затушевывать следующее. Антиген как химотрипсинподобная протеаза и как фактор роста эпителиальных клеток при патологически высокой секреции является одним из элементов инициации и прогрессии рака железы, поэтому в профилактическом и лечебном плане перспективны препараты – ингибиторы антигена (ингибиторы транскрипции гена простатического антигена, антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы химотрипсинподобной активности), а также избирательные ингибиторы синтеза андрогенов, которые являются индукторами транскрипции гена простатического антигена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горилковский Л.М., Аверинова С.Г., Кашкадаева А.В., Дмитриева Г.Д., Габуния Р.И., Нечипай А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Радионуклидные нефроурологические исследования при заболеваниях предстательной железы у онкологических больных пожилого и старческого возраста. VI Европейский конгресс по клинической геронтологии. М. Клини. геронтол. 2002; 8(5): 13-14.
2. Горилковский Л.М., Трапезникова М.Ф., Шибяев А.Н., Миронова О.С., Любимова Н.В., Казанцева И.А., Кушлинский Н.Е. Эндотелиальный фактор роста сыворотки и простатспецифический антиген у пациентов с раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. VI Европейский конгресс по клинической геронтологии. М. Клини. геронтол. 2002; 8(5): 170-170.
3. Зезеров Е.Г. Простатический специфический мембранный антиген как новый высокоспецифический маркер рака предстательной железы. Клини. лаб. диагностика. 1999; 9: 19-20.
4. Лоран О.Б., Крохотина Л.В., Пушкарь Д.Ю., Валиев А.З., Распер П.И. Возможности использования показателей фракций PSA для ранней диагностики рака предстательной железы у здоровых мужчин старше 50 лет. Урол. и нефрол. 1999а; 1: 19-21.
5. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Родина И.А. и др. UBC, Tu M2-PR и Bone TRAP - новые опухолевые маркеры в онкоурологии. Клини. лаб. диагностика. 2004; 9: 4.
6. Тополчан О. Опухолевые маркеры. Окружная больница г. Пльзень, Чехия. Клини. лаб. диагностика. 1999; 8: 11.
7. Франк Г.А., Пугачев К.К., Шабалова И.П. и др. Антигенные маркеры в цитологической диагностике злокачественных новообразований человека. Арх. патол. 1990; 52(8): 70-75.
8. Borchert G.H., Melegos D.N., Tomlinson G. et al. Molecular forms of prostate-specific antigen in the serum of women with benign and malignant breast diseases. Brit. J. Cancer. 1997; 76: 1087-1904.
9. Brush J.P. Positron emission tomography in urological malignancy. Curr. Opin. Urol. 2001; 11(3): 175-179.
10. Catalona W.J., Ramos C.G., Carvalhal G.F. et al. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology. 2000; 55(6): 791-795.
11. Chapdelaine P., Paradis G., Tremblay R.R. et al. High level of expression in the prostate of a human glandular kallikrein mRNA related to prostate-specific antigen. FEBS Lett. 1998; 236: 205-208.
12. Clement J.A., Mukhtar A.J. J. Clin. Endocr. 1994; 78(6): 1536-1539.
13. Djavan B., Bursa B., Seitz C. et al. Insulin like growth factor (IGF-1), IGF-1 density and IGF-1/PSA ratio for prostate cancer detection. Urology. 1999; 54 (4): 603-606.
14. Dorr V.J., Williamson S.K., Stephens R.L. Evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 2529-2537.
15. Gunn P.H., Hennekens C.H., Stampfer M.J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. JAMA. 1995; 273: 289-294.
16. Kirschenbaum A., Pacheco E., Schuval B.J. et al. Lack of correlation between prostate-specific antigen density and prostatic shrinkage in response to finasteride therapy. World J. Urol. 1996; 14: 360-362.
17. Klee G.G., Dodge L.A., Zincke H. et al. Measurement of serum prostate-specific antigen concentration using IMx prostate specific antigen assay. J. Urol. (Baltimore). 1994; 151: 94.
18. Lilja H.J. Clin. Invest. 1985; 76: 1899-1903.
19. Littrup P.J., Goodman A.C., Mettlin C.J. et al. J. Urol. (Baltimore). 1994; 152: 1873-1877.
20. Mannello F., Sebastiani M., Amati S. et al. Clin. Chem. 1997; 43(8): 1448-1454.
21. Oesterling J.E., Suman V.J., Zincke H., Bostwick D.G. PSA-detected (clinical stage T-1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. Urol. Clin. N. Amer. 1993a; 20: 687-693.
22. Partin A.W., Carter H.B. The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. Urol. Clin. N. Amer. 1996; 23: 531-540.
23. Peehl D.M. Prostate specific antigen role and function. Cancer (Philad.). 1995; 75(7): 2021-2026.
24. Soloway M.S. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. Urology. 1996; 48: 260.
25. Steiner M.S. Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. J. Urol. 1995; 153: 1085-1096.
26. Thon W.F., Gadban F., Truss M.C. et al. Prostate-specific antigen density-A reliable parameter for the detection of prostate cancer? Wld. J. Urol. 1996; 14: 53-58.
27. Witherspoon L.R., Lapeyrolerie T. Sensitive Prostate Specific Antigen Measurements Identify Men With Long Disease-free Intervals and Differentiate Aggressive From Indolent Cancer Recurrences Within 2 Years After Radical Prostatectomy. The Journal of Urology. 1997; 157:1322-1328.
28. Zarghami N., Grass L., Diamandis E.P. Steroid hormone regulation of prostate-specific antigen gene expression in breast cancer. Brit. J. Cancer. 1997; 75: 579-588.

Поступила 01.09.2005

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ НЕЕ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М.Ф. Трапезникова, К.В. Поздняков

Москва

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы в Московской области, распространенность, вид операций
Key words: benign prostate hyperplasia, aged, surgery treatment, Moscow region

Отсутствие эпидемиологических данных о доброкачественной гиперплазии предстательной железы в Российской Федерации обуславливает важность российских эпидемиологических исследований (Аполихин О.И., 2002 г.). Имеются данные о пациентах с этой патологией, госпитализированных в урологические стационары страны и об объеме проводимого им оперативного лечения (Лопаткин Н.А., 2002 г.). Данные по Московской области представляют определенный интерес в связи с тем, что урологическая служба региона обладает лучшей в России обеспеченностью урологическими койками на 10 000 населения.

Проведен анализ работы урологических отделений 5 районов Московской области (Коломенский, Воскресенский, Егорьевский, Орехово-

Зуевский, Ногинский) за 2003 и 2004 гг. на основании отчетов заведующих отделениями. Для оценки динамики показателей также проанализированы данные за 2001 г. Определено количество поступавших в стационары пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, количество и удельный вес основных оперативных вмешательств по поводу данного заболевания.

Число пациентов с этой патологией и их соотношение в общем числе госпитализированных больных в этот период, основные оперативные вмешательства по районам в разные годы представлены в табл. 1–3.

Как видно из полученных данных, в процентном отношении доля пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы стабильна в разных районах независимо от года наблюдения и в среднем составляет 11,8–12,8% от общего числа госпитализированных больных. Оперативная активность имеет стойкую тенденцию к снижению – с 61,2 (2001) до 47,1% (2004), что, вероятнее всего, связано с более широким внедрением консервативных методов лечения гиперплазии железы, таких, как медикаментозная терапия и так называемые новые технологии (прежде всего термальные методы воздействия на предстательную железу) с соответственно меньшим количеством осложнений прогрессирования заболевания

Таблица 1

Больные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (n, %) от общего числа госпитализированных больных в разные годы

Район	2001	2003	2003
Коломенский	14,9 (208)	16,5 (216)	16,9 (201)
Воскресенский	14,4 (125)	15,9 (163)	13,1 (145)
Егорьевский	11,8 (83)	10,2 (101)	8,8 (96)
Орехово-Зуевский	10,2 (95)	11,5 (122)	10,6 (134)
Ногинский	11,3 (100)	9,8 (98)	9,7 (93)
Всего	12,6 (611)	12,8 (700)	11,8 (669)

Основные оперативные вмешательства и их распределение по районам и годам

Район	Цистостомия			Аденомэктомия			ТУРП		
	2001	2003	2004	2001	2003	2004	2001	2003	2004
Коломенский	68	77	53	73	63	55	17	24	24
Воскресенский	16	21	16	22	38	32	—	1	—
Егорьевский	46	43	28	13	23	18	—	—	5
Орехово-Зуевский	50	30	27	21	23	11	—	—	—
Ногинский	24	24	25	25	19	15	—	8	6
Всего	203	195	149	154	166	131	17	33	35

Примечание. ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы.

Таблица 3

Процентное соотношение вида оперативного лечения в районах в разные годы

Операции	Годы		
	2001	2003	2004
Цистостомия, п, %	203 (54,3)	195 (49,5)	149 (47,3)
Аденомэктомия, п, %	154 (41,2)	166 (42,1)	131 (41,6)
ТУРП, п, %	17 (4,5)	33 (8,4)	35 (11,1)
Количество операций, п, %	374 (100)	394 (100)	315 (100)
Число больных	611	700	669
Оперативная активность, %	61,2	56,3	47,1

(в частности, таких, как острая задержка мочи). Имеет тенденцию к уменьшению количества цистостомий как в определенных цифрах, так и в доле структуры оперативных вмешательств, причем открытая цистостомия уступает место троакарной (пункционной) цистостомии. Однако доля цистостомий среди всех операций еще достаточно велика и составляет на 2004 г. 47,3% (т. е. практически каждое второе оперативное лечение по поводу гиперплазии железы является цистостомией). Доля аденомэктомий остается неизменной (41,2–42,1%), нет значительных изменений и в количестве операций. Отмечается увеличение количества и, следова-

тельно, удельного веса трансуретральной резекции простаты среди всех оперативных вмешательств (с 4,5 до 11,1%), что связано прежде всего с внедрением данного метода лечения в практику здравоохранения районов.

При сравнении с данными по Российской Федерации, приведенными Н.А. Лопаткиным на X съезде урологов (2002 г.), доля пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в урологических стационарах составляет 13,8%, трансуретральная резекция железы выполняется у 7,8% больных, аденомэктомия – у 17,6%. В анализируемых районах Московской области (2004 г.) аденомэктомия выполняется у 19,6% больных, трансуретральная резекция – у 5,2% (что, к сожалению, связано с недостаточным техническим оснащением некоторых отделений).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о стабильном числе пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, поступающих в урологические стационары районов Московской области, и о закономерном снижении количества паллиативных операций, таких, как цистостомия, и возрастании количества эффективных малоинвазивных методов лечения (трансуретральная резекция железы).

Поступила 01.09.2005

РОЛЬ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В НЕОАНГИОГЕНЕЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Ефименко, Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко

ГИУВ МО РФ, РМАПО, ГКБ № 60

Ключевые слова: простатический специфический антиген, неоангиогенез, рак простаты
Key words: prostate-specific antigen, hyperplasia to neoplasia, prostate cancer

Многочисленные исследования показали, что важным этапом в прогрессии злокачественных опухолей является активация ангиогенеза [15].

Высокая экспрессия факторов ангиогенеза сопровождается глубокой инвазией, метастазами и неблагоприятным исходом заболевания [2].

Ангиогенез — это особый сложный многоэтапный процесс образования новых кровеносных сосудов при уже существующих, имеющий фундаментальное значение для роста и распространения злокачественных опухолей. Формирование новых микрососудов из существующих необходимо для роста, инвазии и метастазирования любой опухоли [3, 5].

Вновь образованные сосуды способствуют диффузии через сосудистую стенку питательных веществ, кислорода, а эндотелиальные клетки увеличивают синтез биологически активных веществ, в том числе факторов роста, цитокинов, которые оказывают паракринное влияние на опухолевые клетки [10].

Васкуляризация новообразований — их исключительно важный признак злокачественного фенотипа. На определенном этапе опухоль, достигнув величины 2–4 мм, для удовлетворения потребностей трансформированных клеток в питании сопровождается разрастанием и сосудисто-соединительной ткани, увеличиваются число и размеры сосудов в опухоли, с высокой достоверностью соответствуя интенсивности ее роста, инвазии и метастазирования [7, 9].

В последнее время в литературе появились публикации о возможных антиангиогенных свойствах простатического специфического антигена. В опытах *in vitro* показано, что антиген тормозит пролиферацию, миграцию и инвазию эндотелиальных клеток, а также блокирует действие ангиогенных факторов на эндотелий [11].

По данным литературы, снижение экспрессии простатического антигена опухолевыми клетками является пусковым моментом к прогрессирующему нарастанию количества микрососудов по мере дедифференцировки опухоли [1, 12, 14].

Внутриопухолевая микрососудистая сеть в предстательной железе определяется также при гистохимическом исследовании с помощью антител, однако однозначно роль повышенной плотности микрососудов в ангиогенезе рака предстательной железы, а также ее связи с простатическим антигеном, не оценивается [3].

Так, М. Silberman и соавт. (1997) выявили связь показателей ангиогенеза (антиген CD34) в опухолях предстательной железы с прогрессированием процесса, но не с показателем Gleason, равным 5–7. М. Bettencourt и соавт. (1998) не обнаружили связи ангиогенеза в опухоли предстательной железы с возрастом и расовой принадлежностью, однако отметили тесную зависимость между стадией опухолевого процесса и показателем Gleason.

Зависимость васкуляризации предстательной железы от степени дифференцировки опухоли

Количество внутриопухолевых сосудов	Корреляция, rxy		
	высокая	умеренная	низкая
2–5	0,516 ± 0,004; p > 0,05	0,633 ± 0,002; p > 0,02	0,892 ± 0,003; p > 0,01
5–12			
12–17			

М. Gettman и соавт. (1998) не нашли связи CD34 в процессе ангиогенеза с уровнем простатического специфического антигена.

Поэтому большинство авторов однозначно считают, что необходимы исследования, которые могут определить связь CD34 в ангиогенезе с уровнем этого антигена.

В связи с этим целью нашей работы было оценить взаимосвязь внутриопухолевого ангиогенеза с экспрессией простатического антигена клетками предстательной железы и его уровнем в сыворотке крови. Мы также хотели установить, могут ли какие-то из этих факторов обеспечить дополнительную информацию об аденокарциномах предстательной железы.

Материалом для исследования послужила полученная при радикальной простатэктомии ткань 23 больных, которым на основании клинических и гистологических данных был поставлен диагноз аденокарциномы.

Ангиогенез оценивали гистохимическим методом по количеству сосудов, положительно окрашенных антителами к CD34. CD34-антитела служат маркером для всех эндотелиальных клеток и обнаруживают большее число микрососудов в опухолевой ткани [4]. На рисунке антитела к простатическому антигену окрасили цитоплазму эпителиальных клеток, продуцирующих его, а антитела к CD34 определили эндотелиальные клетки, визуализируя микрососуды, неразличимые при обычной окраске гематоксилином и эозином, и таким образом помогли установить степень ангиогенеза, как количество микрососудов на единицу площади.

Мы обнаружили, что на не пораженных опухолью участках ткани сосуды располагались исключительно в строме между железами (см. рисунок а). В участках опухоли отдельные эндотелиальные клетки и целые сосуды проникали в эпителий желез (см. рисунок б, в).

В опухоли микрососуды обнаруживались непосредственно среди клеток опухолевых желез

(см. рисунок г). Для опухолевых сосудов было характерно патологическое ветвление, различный калибр, извитой ход, слепые карманы вместо концевых артериол.

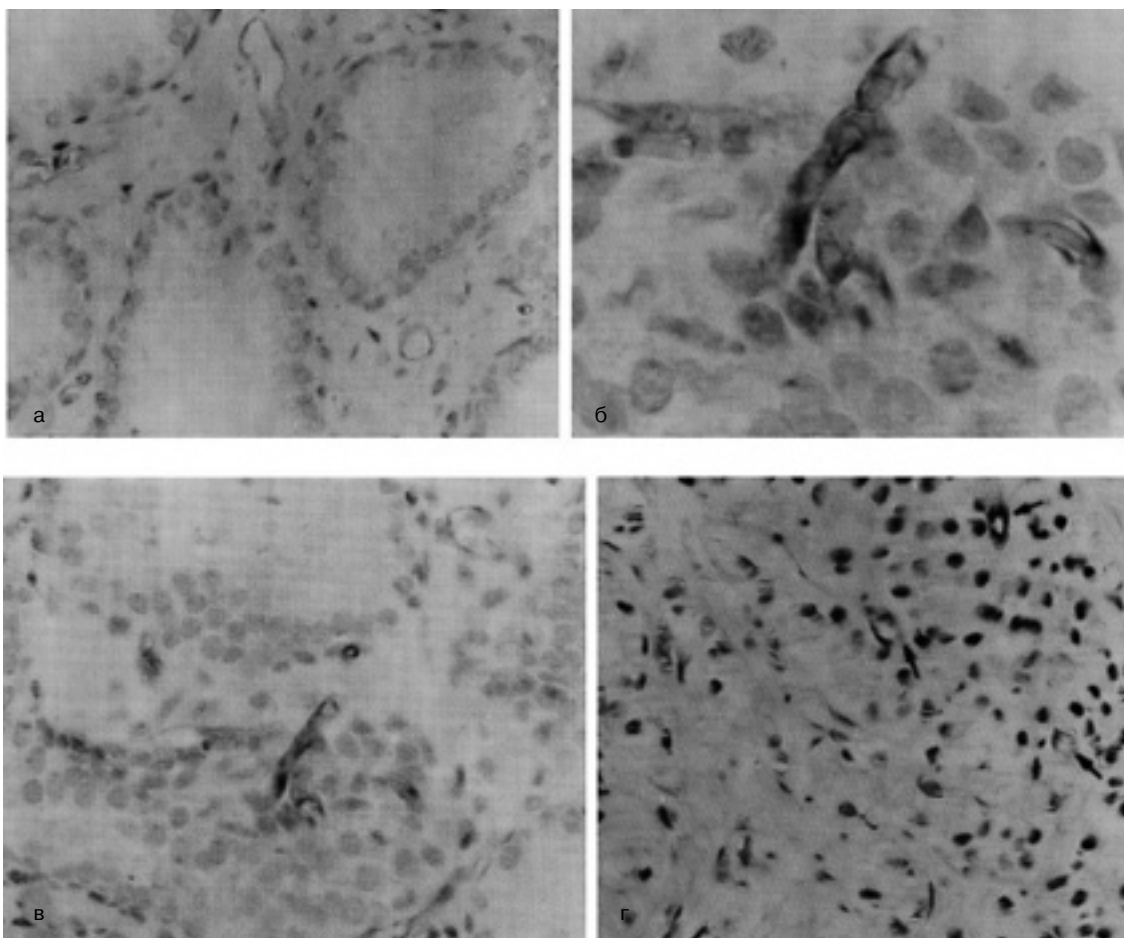
Следовательно, в аденокарциноме предстательной железы некапилляры образуются не только в строме опухоли, но и непосредственно среди эпителия опухолевых желез.

При подсчете количества микрососудов в эпителии опухолевых желез, который мы производили как среднее, вычисленное по трем полям зрения, для каждого образца, установлено, что в опухолях с высокой дифференцировкой их количество колебалось от 2 до 5, в опухолях умеренной дифференцировки — от 4 до 12 и в опухолях с низкой дифференцировкой — от 12 до 17 (таблица).

Следовательно, низкодифференцированная аденокарцинома в большей степени коррелировала с плотностью микрососудов опухоли, чем умеренно дифференцированная и высокодифференцированная. При этом окраска умеренно и низкодифференцированных аденокарцином показала снижение интенсивности экспрессии простатического специфического антигена. Эти данные подтверждают, что микроваскулярная инвазия и сама повышенная плотность микрососудов определяют распространение аденокарциномы за пределы органа.

При сопоставлении результатов экспрессии простатического антигена с характером ангиогенеза, оцениваемого по количеству сосудов, положительно окрашенных антителами к CD34, мы обнаружили, что в опухоли расположение микрососудов значительно отличается от такового в окружающей ткани предстательной железы: они формируются не только в строме опухоли, но и непосредственно среди эпителия опухолевых желез.

Обнаруженное нами характерное внутриопухолевое патологическое расположение сосудов помогает пролить свет и на вопрос о причинах



Расположение микрососудов в ткани предстательной железы (иммуногистохимия $\times 4000$): *a* – нормальная ткань железы; *б* – аденокарцинома высокодифференцированная; *в* – умеренно дифференцированная; *г* – низкодифференцированная.

повышения уровня простатического антигена в сыворотке при злокачественной трансформации клеток предстательной железы. В литературе эта причина объясняется диффузией антигена в строму и капилляры при нарушении базальноклеточного слоя [8, 13]. Тем не менее, высокая корреляционная связь между количеством внутриопухолевых сосудов, уровнем простатического специфического антигена сывороточного ($r_{xy} = +0,621 \pm 0,002$; $p > 0,02$) и в самой железе ($r_{xy} = +0,732 \pm 0,004$; $p > 0,01$) может свидетельствовать, что наряду с диффузией антигена в строму и капилляры, образование и прогрессирующее нарастание количества внутриопухолевых микрососудов по мере снижения дифференцировки опухоли может быть второй причиной увеличения антигена в сыворотке крови при раке железы.

Таким образом, индекс внутриопухолевой микрососудистой плотности с использованием CD34 может служить маркером активности ангиогенеза, так как тесно связан с ангиогенными пептидами и ферментами, вовлеченными в деградацию внеклеточного матрикса и базальных мембран сосудов, а также быть важным и независимым прогностическим фактором для установления клинико-патологической стадии болезни, что в принципе уже показано на опухолях другой локализации [6, 16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Мационис А.Э., Бушкова И.А., Медведева Л.А. Особенности ангиогенеза при раке предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2002; 1: 83-85.
2. Хадиева Е.Д. Новые методы морфологической диагностики опухолевых образований печени. Хирургия

- печени, желчных протоков и поджелудочной железы: Сб. научных докладов окружной конференции. Ханты-Мансийск; 2001. 49-51.
3. Bauer J.J., Connelly R.R., Sesterhenn I.A. et al. Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting risk for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 1997; 79: 952-962.
 4. Bettencourt M.C., Bauer J.J., Sesterhenn I.A. et al. Ki-67 expression is an independent prognostic marker of recurrence in patients with organ confined prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Urol.* 1996; 156: 1064-1068.
 5. Bischoff J. Cell adhesion and angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 1997; 100 (II, suppl.): S37-S39.
 6. Bostwick D., Bergstralh E. et al. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J. Urol.* 1994; 151: 1315-1320.
 7. Cheng L., Sebo T.J., Chevillat J.C. et al. p53 protein overexpression is associated with increased cell proliferation in patients with locally recurrent prostate carcinoma after radiation therapy. *Cancer.* 1999; 85(6): 1293-1304.
 8. Diamandis E.P. Prostate-specific antigen: a cancer fighter and a valuable messenger? *Clin. Chem.* 2000; 46(7): 896-900.
 9. Fidler I.J., Ellis L.M. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell.* 1994; 79: 185-188.
 10. Folkman J., Watson K., Ingber D. et al. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature.* 1999; 339: 58-61.
 11. Fortier A.H., Nelson B.J., Grella D.K., Holaday J.W. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1635-1640.
 12. Magklara A., Scorilas A., Stephan C. et al. Decreased concentration of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hk2) in malignant versus non-malignant prostatic tissue. *Urology.* 2000; 56(3): 527-532.
 13. Montironi R., Mazzucchelli R., Algaba F. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. *Virchows Arch.* 2000; 436(4): 297-304.
 14. Papadopoulos L., Sivridis E., Giatromanolaki A, and Koukourakis M. Tumor angiogenesis is associated with MUC1 overexpression and loss of prostate-specific antigen expression in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 1533-1538.
 15. Pasi K., Tapig V., Immo R., Jorma I. Increased cell proliferation activity and decreased cell death are associated with the emergence of hormone-refractory recurrent prostate cancer. *J. Pathol.* 1998; 183(1): 51-56.
 16. Toi M., Nacamura T., Mukaida I. et al. Relationship between epidermal growth factor receptor status and various prognostic factor in human breast cancer. *Cancer (Philad).* 2000; 65: 1980-1984.

Поступила 01.09.2006

ВНИМАНИЕ!!!

**В издательстве НЬЮДИАМЕД
ВЫШЛИ В СВЕТ НОВЫЕ КНИГИ**

- ✓ *Очерки по производственной и клинической трансфузиологии.*
Под ред. акад. А.И. Воробьева.
- ✓ *Ю.Н. Андреев. Многоликая гемофилия.*

УДК 616.6:615.254

ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

Н.И. Некрасова

ММА им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: гипогонадизм, пожилой возраст
Key words: hypogonadysm, aged

Известно, что гипогонадизм встречается приблизительно у 5 взрослых мужчин из 1000 (в большинстве стран Европы). Несмотря на достаточно яркие клинические проявления дефицита тестостерона у взрослых мужчин, к числу которых относятся снижение полового влечения, эректильная дисфункция, олигоспермия или азооспермия, снижение плотности костной ткани, регрессия вторичных половых признаков, потеря мышечной массы и мышечной силы, ухудшение настроения, они далеко не всегда распознаются клиницистами или приписываются другим заболеваниям [8, 16, 21]. Однако по мере накопления информации о важности роли андрогенов для развития, функционирования и здоровья мужского организма, дефицит тестостерона становится предметом все большего внимания, поскольку гипогонадизм у взрослых мужчин связан с вопросами здоровья, экономической целесообразности и качества жизни. У мужчин пожилого возраста на первый план выступают климактерические нарушения, диагностика и лечение которых представляет известные трудности, учитывая возрастную полиморбидность. Научные исследования, имеющие большое значение в клинической практике, дают все новые свидетельства пользы от применения заместительной терапии тестостероном у взрослых мужчин.

Физиологическое действие андрогенов

К эндогенным андрогенам относятся тестостерон и его более активный метаболит — дигидротестостерон. В разные периоды жизни они выполняют различные функции [13, 20, 21]. В период эмбрионального развития андрогены играют ключевую роль в дифференциации мужских половых органов — простаты, семенных пузырьков, пениса и мошонки. В пубертатный период андрогены отвечают за запуск процесса полового созревания [13, 20, 21]. Тестостерон необходим для стимулирования сексуального поведения и сексуальных функций, инициации образования спермы и развития мужских вторичных половых признаков: специфического оволосения тела (на лице, лобке, груди, в области подмышек), увеличения гортани и утолщения голосовых связок. Андрогены также вызывают скачок роста в подростковом периоде и возможную остановку роста вследствие закрытия эпифизарных зон роста.

В период зрелости андрогены необходимы для поддержания репродуктивных функций и вторичных мужских половых признаков [13, 20, 21]. Кроме того, тестостерон влияет на мышечную массу и силу, распределение жировой ткани, костную массу, эритропоэз, сперматогенез, а также на половое влечение и потенцию. Более того, андрогены могут оказывать неспецифическое влияние на общий метаболизм, настроение и самочувствие.

Таким образом, андрогены не только играют важнейшую роль в росте и развитии юноши, но и участвуют в поддержании здоровья мужчины в зрелые годы, определяют течение климактерического периода. Гормоны этой группы оказывают существенное физиологическое воздействие на многие органы и ткани, в том числе ткани органов размножения, половую функцию и поведение, систему кроветворения, мышцы, костные ткани, состояние кожного и волосяного покрова [2].

Несмотря на то, что биологическое воздействие андрогенов варьирует в зависимости от периода жизни, регуляция производства гормонов тестикулами и механизмы гормонального воздействия на разных этапах, начиная с ранних сроков эмбрионального развития и заканчивая преклонными годами, одинаковы.

Тестостерон — преобладающий андроген в плазме крови мужчины — вырабатывается преимущественно (95%) яичками из холестерина, а также в значительно меньших количествах — корой надпочечников. В свою очередь, предшественник тестостерона, холестерин, может вырабатываться *de novo* в клетках Лейдига либо получаться из липопротеинов плазмы. В яичках откладывается лишь незначительное количество тестостерона. Таким образом, полный оборот тестостерона в крови происходит около 200 раз в сутки, а ежедневный объем выделения тестостерона в плазму крови составляет приблизительно 6 мг [7].

Тестостерон транспортируется в плазме при помощи секс-стероидсвязывающего глобулина или в связанном с альбумином или другими белками виде; лишь небольшая часть его остается в свободной форме в динамическом равновесии со связанными фракциями [2]. Циркулирующий в плазме тестостерон по большей части преобразуется в дигидротестостерон в тканях-мишенях (в том числе в коже, печени, предстательной железе) под воздействием фермента 5α -редуктазы. Тестостерон также метаболизируется в эстрадиол при посредстве ароматазного ферментного комплекса в яичках, головном мозге и жировых тканях. Во многих тканях активность тестостерона зависит от его восстановления до дигидротестостерона, который также связывается цитозольными андрогеновыми рецепторами. В этот момент происходит транслокация стероид-рецепторного комплекса в ядро,

где он активирует транскрипцию и изменения на клеточном уровне, связанные с действием андрогенов [7, 21]. Производство тестостерона контролируется гипоталамо-гипофизарными гормонами [7]. Импульсные выбросы из гипоталамуса рилизинг-гормона ЛГ (ЛГРГ), который также называют гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГРГ), стимулируют выделение гипофизом лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Что касается основных воздействий этих гонадотропинов в мужском организме, то лютеинизирующий стимулирует производство тестостерона клетками Лейдига и способствует развитию яичек, а фолликулостимулирующий совместно с тестостероном регулирует сперматогенез и созревание сперматозоидов [2]. Кроме того, последний повышает активность лютеинизирующего гормона и синтез тестостерона [2, 20].

Выделение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов регулируется тестостероном посредством отрицательной обратной связи. Кроме того, выделение фолликулостимулирующего избирательно тормозится ингибином — полипептидом, который производят клетки Сертоли, находящиеся в яичках, и стимулируется активином [7].

Мужской гипогонадизм — это недостаток или отсутствие эндогенного тестостерона. Такие термины, как «недостаточность тестостерона» и «гипоандрогения» могут применяться в различных классификациях гипогонадизма и служат для более точного описания клинических проявлений, возникающих вследствие недостаточной стимуляции андрогензависимых функций.

Частота развития недостаточности тестостерона точно неизвестна. Поскольку существует множество ее форм, а клинические проявления подчас слабо выражены, гипогонадизм считается трудно диагностируемым заболеванием [8, 21]. Из примерно 4–5 миллионов мужчин, страдающих гипогонадизмом, в США лишь 5% постоянно получают заместительную терапию тестостероном [19]. В клинической практике симптомы гипогонадизма у мужчин часто маскируются другими жалобами, предъявляемыми пациентом, и не распознаются врачом [16]. Поэтому оценка частоты недостаточности тестостерона основывается на выявлении мужчин с гипогонадизмом, у которых имеются факторы риска.

Синдром Клайнфелтера, наиболее частая наследственная форма первичного гипогонадизма, обнаруживается у 1–2,5 из 1000 новорожденных мальчиков [8, 15]. Синдром Клайнфелтера имеет место у 35–50% мужчин с гипогонадизмом, нуждающихся в заместительной терапии андрогенами. В общей популяции гипогонадизм выявляется примерно у 5 из 1000 мужчин [8]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что эти оценки представляют собой лишь часть реально существующих случаев мужского гипогонадизма. Далеко не всегда регистрируются нарушения, связанные с возрастными изменениями продукции андрогенов.

Снижение уровня тестостерона было обнаружено у 20–50% мужчин с переломами бедренной кости, что свидетельствует о том, что частота приобретенных форм гипогонадизма существенно превышает частоту врожденных форм [6, 15]. Гипогонадизм является наиболее частой причиной вторичного остеопороза у мужчин, который, в свою очередь, является самой частой причиной заболеваемости, смертности и инвалидности из-за повышения риска переломов [11].

В общей популяции бесплодие как симптом или форма гипогонадизма присутствует у 5–10% мужчин, что свидетельствует о достаточно высокой частоте гипогонадизма [15]. Кроме того, нарушения эрекции разной степени наблюдается более чем у половины мужчин старше 40 лет в Соединенных Штатах, а эндокринные нарушения, преимущественно гипогонадизм, выявляются в 5–35% случаев в отдельных популяциях [3, 5].

Было проведено крупное исследование (n = 890), в котором определялась доля взрослых мужчин с пониженным уровнем общего (или

свободного) тестостерона в плазме. Исследование показало прогрессивное увеличение с возрастом частоты выявления низкого уровня общего тестостерона и индекса свободного тестостерона (ИСТ = Т/СССГ) по сравнению с уровнем в общей популяции мужчин от 20 до 40 лет. Частота гипогонадизма, определяемого низким уровнем общего тестостерона, составила 12,19, 28 и 49% у мужчин в возрасте 50–59, 60–69, 70–79 и 80–89 лет. Индекс свободного тестостерона был снижен у 9, 34, 68 и 91% мужчин в приведенных возрастных группах соответственно.

Этиология. Мужской гипогонадизм связан с недостаточной секрецией тестостерона. Дефицит тестостерона возникает при многих заболеваниях, включая связанные с патологией яичек (первичная тестикулярная недостаточность) и со снижением стимуляции функции яичек гонадотропином (гипогонадотропный гипогонадизм) [21].

Первичная тестикулярная недостаточность (первичный гипогонадизм) может возникать в результате генетических причин или аномалий развития (синдром Клайнфелтера) или вследствие приобретенных заболеваний (например, вирусный орхит). Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный гипогонадизм) связан с нарушениями гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси, имеющими наследственную (синдром Каллмена) или приобретенную (аденома гипофиза) природу. Кроме того, к недостаточности тестостерона могут приводить различные врожденные, хромосомные и приобретенные синдромы, их комбинации или другие состояния, природа которых до сих пор неизвестна (таблица) [4, 15, 16, 21].

Большинство форм гипогонадизма, диагностируемых у взрослых, являются приобретенными

Основные причины мужского гипогонадизма

Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм	Первичный или вторичный
Синдром Клайнфелтера (47, XXУ и его варианты) Крипторхизм Орхиты ВИЧ/СПИД Травма или лучевое поражение яичек Химиотерапия рака Недостаточность питания Миотоническая мышечная дистрофия	Синдром Каллмена (наследственный дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона) Опухоли гипофиза Опухоли турецкого седла Гемохроматоз Патология гипоталамуса или гипофиза Гипотиреоз Синдром Прадера–Вилли Выраженное ожирение	Пожилой возраст Тяжелые системные заболевания Профессиональные вредности Цирроз печени Серповидно-клеточная анемия Прием лекарственных препаратов Уремия

ми и наиболее часто развиваются вследствие ожирения, тяжелых системных заболеваний и приема некоторых лекарств [16]. У относительно большого количества мужчин гипогонадизм развивается и как результат других острых и хронических заболеваний, включая синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), серповидно-клеточную анемию, цирроз печени и почечную недостаточность (таблица).

Уровень тестостерона у мужчин могут снижать некоторые лекарственные препараты, в том числе кетоконазол, глюкокортикоиды, спиронолактон, эстрогены, прогестагены, аналоги ГРГ, циметидин, фенитоин, карбамазепин и флутэмид. Кроме того, уровень тестостерона в плазме может быть понижен у мужчин, употребляющих большое количество алкоголя, марихуану, героин и метадон [7].

Хотя более ранние данные были сомнительными, тем не менее в настоящее время доказано, что у мужчин наблюдается медленное и продолжительное (1–2% в год) снижение общего уровня тестостерона и его биодоступности начиная примерно с 30 лет [16]. Возрастные изменения в мужской репродуктивной системе развиваются медленнее, и они менее выражены, чем угасание функции яичников в период менопаузы у женщин. Первые изменения возникают на уровне яичек и включают снижение числа клеток Лейдига, снижение метаболической активности ферментов и уменьшение синтеза тестостерона в ответ на стимуляцию гонадотропином. Другими возможными причинами снижения общего уровня тестостерона и его биодоступности у мужчин старшего возраста являются хронические заболевания, прием лекарственных препаратов, изменения уровня циркулирующего секс-стероидсвязывающего глобулина, эпидемиологические факторы (например, курение и прием алкоголя) и возрастные изменения в гипоталамусе и гипофизе [12].

Клиническая картина. При физическом обследовании мужчин с гипогонадизмом, возникшим во взрослом состоянии, чаще всего не находят изменений, иногда могут обнаруживаться умеренная гинекомастия, уменьшение количества волос на лице и теле, яички при пальпации мягкие и небольших размеров [16, 21]. Таким образом, клиническая манифестация гипогонадизма зависит от возраста, в котором он возник,

а также от его причины, тяжести и длительности недостаточности тестостерона [21].

Возрастная недостаточность тестостерона может сочетаться с некоторыми физиологическими изменениями, включая снижение мышечной массы и силы, увеличение количества жировой ткани, снижение костной массы и повышение частоты остеопороза и переломов даже при незначительной травме, снижение либидо и повышение частоты нарушений эрекции, а также ухудшение самочувствия [16].

Дефицит тестостерона в препубертатном или раннем пубертатном периоде клинически проявляется отсутствием вторичных половых признаков, юношеским голосом, евнухоидным типом телосложения, гинекомастией.

У взрослых дефицит тестостерона приводит к уменьшению количества волос в подмышечных впадинах и на лобке, замедлению роста бороды и уменьшению частоты бритья, уменьшению мышечной массы, уменьшению размеров яичек и простаты, гинекомастии, остеопорозу, снижению гематокрита. Характерны также снижение либидо, нарушение эрекции, бесплодие, слабость, депрессия, потеря мотивации, раздражительность, вазомоторные нарушения.

Диагностика. Лабораторным признаком гипогонадизма является постоянно низкая концентрация тестостерона, обычно в сочетании с повышенным (первичный гипогонадизм) или пониженным (вторичный гипогонадизм) уровнем лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [9]. Нормальный уровень тестостерона в плазме взрослого мужчины составляет 300–1100 нг/дл [7].

Заместительная терапия тестостероном. Заместительная терапия тестостероном может рекомендоваться мужчинам, у которых развиваются состояния, связанные с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона. Основной целью заместительной терапии тестостероном является достижение концентрации тестостерона в плазме, максимально приближенной к физиологическим значениям у мужчин с нормальной функцией гонад [14]. В качестве этой терапии должны использоваться физиологические дозы тестостерона, а уровни тестостерона, дигидротестостерона поддерживаться в пределах нормальных значений. Кроме того, препараты должны быть безопасны, а лекарственная форма удобна для пациента. Было показано, что эк-

зогенный тестостерон, назначаемый мужчинам с гипогонадизмом для заместительной терапии, приводит к восстановлению массы тела и снижению объема жировой ткани [18]. Другими положительными эффектами заместительной терапии тестостероном являются повышение либидо и улучшение сексуальной функции, а также настроения и самочувствия [1, 18, 21].

Гипогонадизм в отсутствие лечения является фактором риска развития остеопороза у мужчин, а заместительная терапия тестостероном приводит к увеличению плотности костной ткани, что имеет немаловажное значение в пожилом возрасте. У детей введение экзогенных андрогенов вызывает ускорение роста, но может привести к непропорциональному созреванию костей. Прием андрогенов мальчиками до начала полового созревания в течение длительного времени может привести к закрытию эпифизарных зон роста и прекращению роста.

Было показано, что андрогены стимулируют выработку эритроцитов путем увеличения образования эритропоэтина.

При экзогенном введении андрогенов секреция эндогенного тестостерона может подавляться по механизму отрицательной обратной связи путем снижения выработки лютеинизирующего гормона. При приеме больших доз андрогенов также может подавляться сперматогенез в результате ингибирования секреции фолликулостимулирующего гормона.

Препараты из группы андрогенов вызывают задержку азота, натрия, калия, фосфора и снижают экскрецию с мочой кальция. Известно, что андрогены стимулируют синтез белков и подавляют их катаболизм. Однако азотистый баланс улучшается только при достаточном поступлении калорий и белка. Данных по поводу эффективности андрогенов для ускорения сращения переломов или восстановления после операций в настоящее время недостаточно.

Лекарственные формы. Природный тестостерон при пероральном, сублингвальном или внутримышечном введении быстро всасывается и разрушается, и поддерживать его физиологический уровень достаточно трудно [21]. Поэтому для эффективной терапии андрогенами требуется либо лекарственная форма, которая обеспечивает постоянное выделение тестостерона, либо применение его синтетических аналогов. До того как на рынке появился АндроГель

(1% гель тестостерона), для заместительной терапии андрогенами в Соединенных Штатах применялись производные андрогенов для перорального приема, внутримышечное введение эфира тестостерона длительного действия и трансдермальный пластырь с тестостероном.

Формы для перорального приема. Для перорального или сублингвального приема используются некоторые 17 α -алкильные производные тестостерона (например, метилтестостерон, флюоксиместерон, оксандролон). Хотя они метаболизируются в печени медленнее, чем природный тестостерон, их необходимо принимать несколько раз в день, их андрогенные свойства низкие или варьируют, а концентрацию алкильных производных в плазме невозможно определить никакими методами [7, 18, 21]. Кроме того, алкилированные андрогены могут обладать гепатотоксичностью и из-за особенностей метаболизма могут повышать уровень липопротеинов низкой плотности и резко снижать уровень липопротеинов высокой плотности [21].

Внутримышечное введение. Для заместительной терапии широко применяются внутримышечные инъекции депо эфиров тестостерона (тестостерона энантат и тестостерона ципионат) в масляной суспензии [3, 19]. Этерификация тестостерона повышает его растворимость и замедляет высвобождение в кровоток. Инъекции могут назначаться 1 раз в 2–3 недели в обычной дозировке для взрослых 150–200 мг [21]. Эти препараты повышают уровень тестостерона в плазме до верхней границы нормы или немного выше в первые несколько дней после инъекции, который снижается до нижней границы нормы или немного ниже в конце интервала между введениями. Колебания уровня тестостерона в широких пределах могут приводить к колебаниям либидо и настроения и predisполагать к появлению акне, полицистемии и гинекомастии. Введение эфиров тестостерона должно, как правило, проводиться в клинике и может сопровождаться болезненностью в месте инъекции, кровотечением, образованием гематом или аллергическими реакциями на растворитель (кунжутное или хлопковое масло) [21].

Трансдермальный пластырь. Трансдермальный пластырь позволяет обеспечить медленное поступление тестостерона в кровоток, не требует применения производных тестостерона [18, 21]. Эти системы, выпускаемые в форме

пластыря, обеспечивают физиологический уровень тестостерона в плазме, имитируя циркадный ритм, наблюдаемый у здоровых мужчин. При этом не наблюдается колебаний, характерных для инъекционных форм. Однако многие мужчины считают трансдермальные системы доставки тестостерона неприемлемыми с косметической точки зрения; пластыри могут вызывать раздражение кожи, а также отклеиваться. Использование пластыря, который приклеивается на мошонку, приводит к некоторому повышению уровня дигидротестостерона, вероятно, вследствие высокого уровня фермента 5 α -редуктазы в коже мошонки, в результате чего усиливается метаболизм тестостерона [21]. Кроме того, из-за размера пластыря и необходимости еженедельной подготовки (например, бритье) кожи мошонки эта форма неудобна или неприемлема для некоторых мужчин [18, 21]. Если пластырь фиксируется на другой части тела, это позволяет избежать ряда технических проблем, однако часто вызывает местные кожные реакции. По данным клинических исследований, примерно у 50% мужчин, использующих пластырь с тестостероном, возникает эритема легкой или умеренной степени, а у 12% — чувство жжения в месте аппликации [21]. Было показано, что прерывание лечения из-за этих реакций или генерализованного дерматита при использовании трансдермальных систем имеет место у 10% пациентов, по данным клинических исследований, и у 30–50% — на практике [16].

Гели. Трансдермальный гель наносится один раз в день на кожу (обычно в области плеча, надплечья или живота). Терапия при помощи геля неинвазивна, безболезненна, нанесение геля может производиться в домашних условиях. Местные реакции при использовании геля минимальны [21]. Еще одним преимуществом геля является то, что он незаметен для окружающих. Тестостерон в виде геля всасывается с поверхности кожи и поступает в кровоток, при этом постоянная концентрация в плазме наблюдается в течение 24 ч. Пониженный уровень тестостерона возвращается к норме в течение трех дней лечения [17].

Гель нельзя наносить на область половых органов. Следует избегать контакта кожи с кожей другого человека, чтобы исключить передачу ему препарата. После нанесения геля рекомендуется вымыть руки с мылом. Пациентам также

рекомендуется прикрывать место нанесения геля одеждой, чтобы снизить вероятность передачи. У партнеров пациентов риск контакта с гелем несколько выше, поэтому их следует наблюдать на предмет выявления симптомов вирилизации [1].

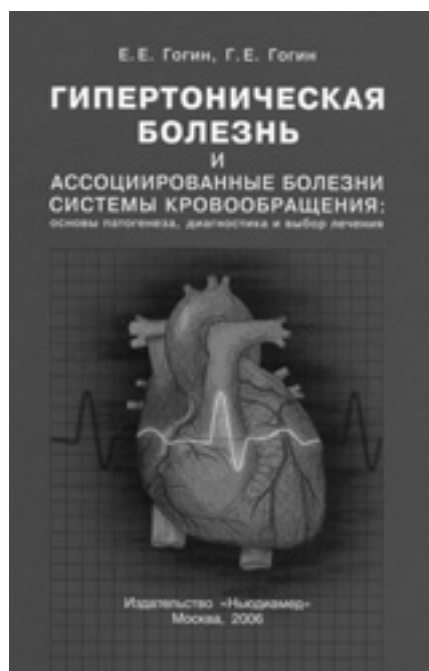
Таким образом, своевременная диагностика дефицита тестостерона, индивидуальный подбор эффективного препарата для заместительной терапии, дальнейшее наблюдение за больным обеспечат его хорошее самочувствие и достойное качество жизни независимо от возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hypogonadism Task Force. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. *Endocr. Pract.* 1996; 2: 440-453.
2. Tenover J.L. Male hormone replacement therapy including «andropause». *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* 1998; 27: 969-987.
3. Winters S.J. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch. Fam. Med.* 1999; 8: 257-263.
4. Handelsman D.J. Testosterone and other androgens: physiology, pharmacology, and therapeutic use. In: DeGroot L.J. et al., eds. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: W.B. SaundersCo; 1995: 2351-2361.
5. Wilson J.D. Androgens. In: Gilman AG, consulting ed; Hardman J.G., Limbird L.E., eds-in-chief Molmoff P.B., Ruddon R.W., eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York, NY: Pergamon Press, Inc., 1990: 1413-1430.
6. Mooradian A.D., Morley J.J.E., Korenman S.G.. Biological actions of androgens. *Endocr. Rev.* 1987; 8: 1-28.
7. Bagatell C.J., Bremner W.J. Drug therapy: androgens in men — uses and abuses. *New Engl. J. Med.* 1996; 334: 707-714.
8. Griffin J.E., Wilson J.D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co; 1998: 819-875.
9. Dobs A.S. Androgen therapy in AIDS wasting. *Baillifre's Metab. Oin Endocrinol.* 1998, 12. 379-390
10. Maas D., Jochen A., Lalonde B. Age-related changes in male gonadal function: implications for therapy. *Drugs Aging* 1997; 11. 45-60.
11. Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* 1994; 23: 749-772.
12. www.fda.gov/fdac/departs/196_upd.html, accessed on May 17, 2002.
13. Francis R.M. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin. Endocrinol.* 1999; 50: 411-414.
14. Katznelson L. Therapeutic role of androgens in the treatment of osteoporosis in men. *Baillifres. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 12: 453-470
15. Bouloux P-MG, Wass JAH. *Endocrinology*. In: Kirby R.S., Carson C.C., Webster G.D., eds. *Impotence: Diagnosis and Management of Male Erectile Dysfunction*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann Ltd; 1991: 44-54.

16. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994; 151: 54-61.
17. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D.F. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 724-731.
18. Nieschlag E., Behre H.M., Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E., Behre H.M., eds. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1998: 293-328.
19. Wang C., Swerdloff R.S. Androgen replacement therapy. *Ann Med.* 1997; 29: 365-370.
20. AndroGel Package Insert, Unimed Pharmaceuticals, Inc, a company of Solvay Pharmaceuticals, Inc.
21. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2839-2853.

Поступила 26.04.2006



ВНИМАНИЕ!!! НОВИНКА!!!

В издательстве НЬЮДИАМЕД
вышла книга авторов
Е.Е. Гоги́на, Г.Е. Гоги́на

"Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика, выбор лечения"

В книге на основе многолетнего клинического опыта рассмотрены особенности течения гипертонической болезни — «эссенциальной» гипертонии, вариабельной и изменчивой, но нозологически единой и патогенетически обособленной, освещен вклад отечественных терапевтических школ в изучение гипертонической болезни, проанализированы мировые достижения в разработке стандартов диагностики и лечения, успехи популяционной стратегии, обеспечившей ограничение пандемии артериальной гипертонии, развитие активных методов помощи при сопутствующей ей ишемической болезни и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в социально стабильных странах. Рассмотрены возможности эхокардиографии в объективизации изменений сердца и задачи раннего установления симптоматических (монопатогенетических) гипертоний. Большое место в книге отведено лечению гипертонической болезни — стандартному гипотензивному и индивидуально оптимизированному в соответствии со стадией и проявлениями болезни, сочетающему базисную патогенетическую терапию с курсовой симптоматической, которые обеспечивают вторичную профилактику осложнений.

Книга предназначена терапевтам, кардиологам, студентам и преподавателям медицинских вузов и биологических факультетов университетов.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 616.6–008.22–02: 616.83

**ПУНКЦИОННАЯ ЦИСТОСТОМИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКЕ МОЧИ, ВЫЗВАННОЙ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
ПРОСТАТЫ**

М.Ф. Трапезникова, С.Б. Уренков, К.В. Поздняков

Москва

Ключевые слова: острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия простаты, пункционная цистостомия, пожилые
Key words: acute retention of urine, benign prostatic hyperplasia, aged

Несмотря на то что в настоящее время для устранения острой задержки мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы предпочтение отдают более физиологичному методу дренирования мочевого пузыря – уретральной катетеризации (перемежающейся или постоянной), цистостомия имеет свои показания, при которых уретральное дренирование не только нецелесообразно, но и противопоказано. К таким случаям относятся: инкурабельное состояние больного, когда консервативные методы восстановления мочеиспускания не дали эффекта, а консервативное лечение невозможно; необходимости длительной (более 2 недель) подготовки больного к оперативному лечению; наличие воспалительных изменений в уретре или половых органах, повреждение уретры различного генеза. Широко распространенная ранее цистостомия уступила место менее травматичному троакарному способу. Однако выполнение троакарной цистостомии чревато такими интраоперационными осложнениями, как перфорация органов брюшной полости, особенно при наличии анатомических изменений, возникших после перенесенных ранее операций в этой области, повреждение средней доли простаты (в случае ее выраженной гипертрофии), слишком

«низкое» наложение стомы с последующим постоянным раздражением шейки мочевого пузыря дренажом и др. Чтобы предотвратить эти осложнения, в последние годы активно применяется троакарная (пункционная) цистостомия под контролем ультразвукового исследования.

Цель исследования: определить эффективность и безопасность пункционной цистостомии под контролем УЗИ у пациентов с острой задержкой мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Ретроспективно проанализированы истории болезни 22 пациентов, которым в урологической клинике МОНИКИ в период с 2001 по 2004 гг. была произведена пункционная цистостомия под контролем УЗИ по поводу острой задержки мочи, осложнившей гиперплазию предстательной железы. Средний возраст пациентов составил 69,4 лет (62–82 года). Средний объем простаты – 54,7 см³. У 4 пациентов ранее выполнялись оперативные вмешательства в области малого таза. Показанием для манипуляции была необходимость предоперационной подготовки (с целью коррекции состояния сердечно-сосудистой системы) сроком от 2 недель до 2 мес.

Манипуляцию выполняли под местной анестезией 0,5% раствором новокаина в перевязочном кабинете под сонографическим контролем при помощи ультразвукового диагностического комплекса «3535» (фирма «В & К Medical» Дания). Дренировали мочевой пузырь троакарным способом или по методу Сельдингера (диаметр трубки дренажа — 7–10 Ch.). Среднее время манипуляции составило 10 мин. В последующем в течение срока цистостомы периодически проводилось промывание дренажа раствором антисептиков с целью санации мочевого пузыря и профилактики обтурации дренажа мочевыми солями.

У всех пациентов отмечен удовлетворительный результат дренирования, подтвержденный УЗИ (отсутствие остаточной мочи, уретерогидронефроза). Интраоперационные осложнения не наблюдались. У 6 пациентов отмечалось нарушение оттока мочи (при стоме более месяца) в связи с отложением мочевых солей в дренаже. Пассаж мочи был восстановлен консервативными мероприятиями (промывание дренажа, проведение мягкой струны). Необходимость в ретроцистостомии ни в одном случае не возникла. В течение 2 недель — 2 мес все пациенты были избавлены от дренажа трансуретральной резекци-

ей предстательной железы с последующим восстановлением мочеиспускания. Заживал цистостомический свищ в течение первых суток послеоперационного периода.

Пункционная цистостомия под УЗ-контролем при острой задержке мочи, вызванной доброкачественной гиперплазией простаты, является высокоэффективным методом дренирования мочевого пузыря, практически лишенным каких-либо осложнений и минимально инвазивным. Показанием к применению метода является длительная (более 2 недель) предоперационная подготовка пациентов с острой задержкой мочи на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Ограничением для применения метода является длительное дренирование мочевого пузыря (более месяца) с возможной обтурацией дренажа мочевыми солями (из-за малого диаметра просвета дренажа). Метод не увеличивает продолжительность и сложность манипуляции по сравнению с общепринятой троакарной цистостомией, зато позволяет полностью избежать интраоперационных осложнений за счет визуального контроля за манипуляцией.

Поступила 01.09.2005

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА «ПРОЛИТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ*

Л.М. Горилковский, М.М. Доброхотов

Москва

Ключевые слова: биологически активная добавка, пролит, пожилой возраст
Key words: biological supplement, prolit, nephrolithiasis prevention, aged

Мочекаменная болезнь представляет клиническую проблему, известную со времен Гипократа. Заболевание преобладает у лиц в возрасте

от 20 до 40 лет, далее по распространенности следуют пожилые, превосходящие по числу заболеваемости у детей. Частота болезни в популяции составляет 2–3%. Мужчины болеют в 3 раза чаще женщин. Вероятность камней мочевых путей в течение жизни у мужчины составляет около

* На правах рекламы.

12%. Около 50% больных, у которых ранее были конкременты мочевых путей, подвержены рецидиву болезни в течение 10 лет. Во всех случаях подозрения на мочекаменную болезнь необходимо клиническое исследование мочи (эритроцитурия, изменение кислотности мочи, присутствие солей). При планировании лечения следует осуществлять бактериологическое исследование мочи, а также УЗИ и рентгенодиагностику. Рекомендованное для профилактики рецидива камнеобразования соблюдение питьевого режима, применение различных растительных сборов часто не достигают цели. Появились рекомендации принимать пищевые добавки определенного состава, эффективные для изгнания мелких конкрементов. В нашей стране получил распространение «Пролит», выпускаемый в Индонезии фирмой «ПТ Индастри Джаму Бородур», зарегистрированный и разрешенный к применению в России в качестве биологически активной пищевой добавки. Создатели «Пролита» предполагают его влияние на мало- или безболезненное отхождение мочевых камней, усиленную регенерацию уротелия после отхождения конкремента и противовоспалительное действие на мочевые пути.

С целью выяснения влияния БАД «Пролит» на отхождение мелких конкрементов представляло интерес изучить его лечебное действие у больных пожилого и старческого возраста. Сочетание всех положительных свойств «Пролита» свидетельствует о его возможном благоприятном лечебном воздействии при комплексном лечении мочекаменной болезни. По параметрам острой токсичности «Пролит» следует отнести к относительно безвредным биологически активным добавкам. У «Пролита» не выявлено отрицательного действия на кроветворение, сердечно-сосудистую систему, ЦНС и желудочно-кишечный тракт, «Пролит» не обладает мутагенными, иммунотоксическими и аллергизирующими свойствами.

Для клинического изучения «Пролит» представлен в виде капсул. Состав: почечный чай, стробилант курчавый, филлантус нирури, императа цилиндрическая, осот полевой, папайя, перец кубеба. Клиническое исследование проводили на базе Городской клинической больницы № 60, в урологическом отделении.

Целью исследования была оценка переносимости, безопасности и клинической эффектив-

ности биологически активной добавки «Пролит» в качестве монотерапии пациентов с мочекаменной болезнью.

Проведено открытое сравнительное исследование основной группы, получавшей «Пролит», и контрольной группы, получавшей традиционную терапию мочекаменной болезни.

Клинические исследования проведены у 30 больных мочекаменной болезнью в возрасте от 50 до 75 лет, из них 20 получали «Пролит», а 15 составили контрольную группу. В табл. 1–5 представлена характеристика больных, получавших «Пролит, контрольную группу составили больные с идентичными показателями.

При поступлении у обследуемых больных общий анализ мочи характеризовался незначи-

Таблица 1

Состав больных по полу

Пол	Число больных, %
Мужчины	13 (65)
Женщины	7 (35)

Таблица 2

Состав больных по возрасту

Возраст, годы	Число больных
50–59	7
60–69	9
70–75	4

Таблица 3

Распределение больных по клиническим признакам

Признаки	Число больных
Тяжесть и периодическая боль в поясничной области	18
Нарушение оттока мочи из верхних мочевых путей	11

Таблица 4

Распределение больных по локализации конкрементов (УЗ-диагностика)

Локализация конкремента	Число больных, %
Двусторонние камни почечных чашечек	8 (40)
Камни лоханки и чашечек правой почки	5 (25)
Камни лоханки и чашечек левой почки	6 (30)
Камень левого мочеточника	1 (5)

Таблица 5

Распределение больных по размеру конкрементов (УЗ-диагностика)

Размер конкремента, мм	Число больных, %
<5	8 (40)
5–10	7 (35)
11–13	5 (25)

Таблица 6

Сопутствующие заболевания

Заболевание	Число больных
ИБС, стабильная стенокардия	13
Гипертоническая болезнь	9
Язвенная болезнь желудка	3
Инсульт в анамнезе	1
Хронический бронхит	6

тельной ложной протеинурией, микрогематурией, минимальной лейкоцитурией, значительным солевым осадком.

По другим признакам клинической картины мочекаменной болезни больные распределились следующим образом (см. табл. 3, 4 и 5).

Всем больным выполнено ультразвуковое исследование мочевыделительной системы при помощи аппарата «АЛОКА 500» (Япония). По данным УЗ-диагностики определяли состояние почек, и при наличии конкрементов в почках выявлялись их характерные признаки (яркое эхопозитивное образование с акустической дорожкой) и расположение в чашечно-лоханочной системе.

При локализации камня в мочеточнике у 1 (5%) больного определялось умеренное расширение чашечно-лоханочной системы, как косвенный признак нарушенного камнем пассажа мочи.

Всем больным выполняли обзорный снимок мочевой системы для уточнения формы, размера и локализации конкрементов, а также экскреторную урографию для уточнения диагноза и определения состояния мочевых путей. На урограммах выясняли состояние чашечек, лоханки, отсутствие сужений лоханочно-мочеточникового сегмента.

Все больные имели различные сопутствующие заболевания вне обострения (табл. 6).

Больным исследуемой группы «Пролит» назначали внутрь по 5 капсул 3 раза в день во время еды. Продолжительность курса 30 дней.

Больные контрольной группы получали традиционную терапию: цистон по 2 таблетке 3 раза 1 мес, фитоллизин по схеме 1 мес, мочегонный сбор (почечный чай, брусничный лист) по схеме 1 мес.

Дополнительную терапию проводили по мере необходимости в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Критерии оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности «Пролита»:

– субъективные показатели (болевого синдрома, общее самочувствие, аппетит, повышение общего тонуса и др.);

– данные клинических анализов (общий анализ мочи);

– данные ультразвукового исследования (размер конкрементов, их самостоятельное отхождение);

– отсутствие обострения сопутствующих заболеваний;

– возникновение побочных явлений.

В пожилом возрасте чаще отмечается мочекаменная болезнь. Когда нет показаний к оперативному лечению, «Пролит» может быть эффективным. В процессе исследования отмечена его хорошая переносимость: не было побочных явлений, в том числе аллергических. Одновременно большинство больных отмечали улучшение самочувствия, повышение аппетита и общего тонуса. У всех больных исчезли соли из осадка мочи, а также микрогематурия и незначительная лейкоцитурия, тем самым подтверждены мочегонные, противовоспалительные и пластические свойства «Пролита».

При этом, как видно из табл. 7, терапия «Пролитом» устранила тяжесть и периодическую боль в поясничной области у 16 пациентов

Таблица 7

Эффективность «Пролита» по объективным показателям основных клинических признаков

Признаки	n	Эффективность, %
Отсутствие тяжести и периодической боли в поясничной области	16	80,0
Восстановление оттока мочи	10 (из 11)	90,9
Отхождение конкрементов с мочой	13	65,0

Таблица 8

Основные показатели эффективности «Пролита» и традиционного лечения (УЗ-контроль)

Показатели	«Пролит»	Контрольная группа
Отсутствие конкрементов	4 (20%)	1 (6,7%)
Уменьшение количества камней или их разрушение	9 (45%)	4 (26,7%)
Отсутствие уменьшения конкремента	7 (35%)	10 (66,6%)

(80%), у 10 из 11 (90,9%) восстановился отток мочи, у 13 (65%) самостоятельно отошли конкременты с мочой. Таким образом, эффективность по этим показателям достигла от 65–90,9%.

При анализе полученных данных показано, что на фоне приема «Пролита» общий положительный эффект составил 65% по сравнению

с 33,4% при традиционном лечении, что соответственно почти в 2 раза выше (табл. 8).

ВЫВОДЫ

1. Пролит показал высокую эффективность при применении его пациентам с мочекаменной болезнью.

2. Пролит хорошо переносят больные, в том числе пожилые и старые, его можно использовать как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения.

3. Рекомендуемая длительность курса лечения: по 5 капсул 3 раза в день во время еды в течение 4 недель.

4. Пролит рекомендуется для широкой медицинской практики в качестве биологически активной добавки в комплексном лечении и профилактике мочекаменной болезни.

Поступила 18.04.2006

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ДОБАВКА «ЗОЛОТОЙ КОНЕК» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОЖИЛЫХ*

Л.М. Горилловский, М.М. Доброхотов

Москва

Ключевые слова: биологически активная добавка, золотой конек, эректильная дисфункция
Key words: biological supplement, erectile dysfunction, golden horse, aged

Демографические исследования ВОЗ свидетельствуют о значительном увеличении числа лиц старше 60 лет в населении планеты. В связи с этим становится понятной исключительная актуальность вопросов, связанных со здоровьем, а также с качеством жизни пожилых и старых людей. Эрекция – нейроваскулярный феномен, связанный с гормональным контролем,

включающий артериальную дилатацию, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровеноокклюзионного механизма. Результаты научных и клинических исследований определили новые возможности в лечении эректильной дисфункции. Последние достижения фармакотерапии и неудачи реконструктивной сосудистой хирургии в отдаленном периоде значительно изменили подход к ее лечению. Эректильную дисфункцию определяют

* На правах рекламы.

как постоянную неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительной сексуальной активности. Эректильная дисфункция, как и расстройство эякуляции, либидо и оргазма, является составной частью проблемы сексуальных дисфункций. В структуре сексуальных расстройств эректильная дисфункция занимает ведущее место как по частоте, так и по социальной значимости.

Сексуальное здоровье — очень важная составляющая эмоционального и физического здоровья любого человека. Исследования последних лет свидетельствуют, что сексуальная активность является неотъемлемым элементом понятия «качество жизни». По данным ВОЗ, каждый 10-й мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый 3-й старше 60 лет вообще не способен выполнить половой акт. Распространенность эректильной дисфункции четко коррелирует с возрастом и составляет в 50 лет около 50%, в 60 лет — 60%, в 70 лет — 70%. Среди мужчин России эта дисфункция распространена несколько шире, чем у мужчин в индустриально развитых странах мира. Этому способствуют высокий травматизм, алкоголизм и курение низкокачественных сортов табака. Помимо этих причин, важным фактором риска является психологический стресс, который приводит к подавленному настроению, депрессии, снижению потенции у мужчин. Очень часто расстройство сексуальной функции — это не самостоятельная патология, а проявление различных нарушений в организме мужчины.

Эректильную дисфункцию обычно связывают с хроническими заболеваниями, в первую очередь с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и депрессией. Атеросклеротическое поражение сосудов может воспрепятствовать притоку крови в половой член. С ним связывают приблизительно 40% случаев эректильной дисфункции у мужчин в возрасте старше 50 лет. Она отмечается у 50% (от 25 до 75%) больных сахарным диабетом, независимо от его типа, но при строгой корреляции между дисфункцией и возрастом, а также тяжестью осложнений сахарного диабета. У мужчин с депрессией вероятность эректильной дисфункции колеблется в пределах от 25% при слабо выраженной депрессии до почти 90% при тяжелой. Эректильная дисфункция может быть связана и с такими болезнями, как хроническая почечная недостаточ-

ность (40%), печеночная недостаточность (25–70%), рассеянный склероз (71%), болезнь Альцгеймера (53%), и хронические обструктивные болезни легких (30%). Нередко причиной эректильной дисфункции становятся перенесенные оперативные вмешательства на предстательной железе, травма спинного мозга или тазовых органов, инсульт.

Достижения последних лет в лечении эректильной дисфункции — создание новых эффективных препаратов — блокаторов фосфодиэстеразы-5, принимаемых внутрь, вернули к половой жизни многих мужчин, которым раньше медицина не могла помочь. Но, к сожалению, прием этих препаратов у мужчин пожилого возраста ограничен из-за сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся противопоказанием к применению этих средств. Недостатком блокаторов фосфодиэстеразы-5 является их эпизодическое действие. Вызывая эрекцию, они не устраняют основную причину эректильной дисфункции. Неоспоримо важным является высокая стоимость этих препаратов.

В настоящее время широко применяются биогенные стимуляторы, которые восстанавливают разные функции организма, в том числе эректильную. Несмотря на невысокую стоимость, они вызывают положительный и длительный эффект в лечении эректильной дисфункции. В нашей стране получил распространение «Золотой Конек», выпускаемый в Индонезии компанией «Иконг Фармацевтикал Индустри Ко.», зарегистрированный и разрешенный к применению в России в качестве биологически активной пищевой добавки. С целью выяснения влияния БАД «Золотой Конек» на стимуляцию половой функции, представляло интерес изучить лечебное действие препарата у больных пожилого возраста, страдающих эректильной дисфункцией на фоне расстройств мочеиспускания, обусловленных хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Для клинического изучения БАД «Золотой Конек» представлен в виде капсул в составе: корень женьшеня, морской конек, листья шелковичного дерева курчавого, кошачий ус (почечный чай), осот короткоушковый. Клиническое исследование проводили на базе Городской клинической больницы № 60 Москвы, в урологическом отделении, с 1 ноября 2004 г. по 31 января 2005 г. Цель данного исследования — оценить переносимость, безопасность и клиническую эффективность биологически активной добавки «Золотой

Конек» в качестве монотерапии у пациентов с эректильной дисфункцией на фоне расстройств мочеиспускания, обусловленных хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Проведено открытое сравнительное исследование основной группы, где пациенты получали «Золотой Конек», и контрольной, пациенты которой получали традиционную терапию при эректильной дисфункции. Для исследования взяли больных с клинически диагностированной эректильной дисфункцией — 40 пациентов с эректильной дисфункцией в возрасте от 50 до 75 лет. Из них 20 человек получали «Золотой Конек», а 20 составили контрольную группу. В табл. 1–5 представлена характеристика больных, получавших «Золотой Конек». В контрольную группу включили больных с идентичными показателями. Все пациенты наблюдались в стационаре и амбулаторно. В процессе обследования по поводу урологического заболевания (хронический простатит или доброкачественная гиперплазия железы) была выявлена эректильная дисфункция (табл. 2).

Четверо (20%) больных отмечали ослабление эрекции после перенесенного оперативного лечения по поводу доброкачественной гиперплазии железы (трансуретральная резекция, открытая простатэктомия) в течение 4–6 лет после операции. По другим клиническим проявлениям эректильной дисфункции больные распределились следующим образом (табл. 3).

Таблица 1

Состав больных по возрасту

Возраст, годы	Число больных, %
50–59	6 (30)
60–69	12 (60)
70–75	2 (10)

Таблица 2

Заболевания простаты с эректильной дисфункцией

Болезнь	Число больных, %
Хронический простатит	13 (65)
ДГПЖ	7 (35)

Основными симптомами у пациентов были: снижение сексуальной активности, качества эрекции, укорочение полового акта и притупление чувства оргазма. Степень нарушения эрекции определяли суммой набранных баллов по шкале ПЕФ. Обследование пациентов выявило ведущие патогенетические факторы эректильной дисфункции в каждом случае. По показаниям определяли гормональный профиль, изучали неврологический статус и др. (табл. 4).

У большинства больных было сочетание нескольких этиологических факторов, что закономерно в пожилом возрасте. Практически у всех больных наблюдалась различной выраженности психическая реакция в виде депрессивно-ипохондрических проявлений. Все больные имели различные сопутствующие заболевания вне обострения (табл. 5).

Таблица 3

Характеристика клинических симптомов

Симптомы	Число больных, %
Слабость эрекций и урежение половых актов	20 (100)
Ослабление сексуальных желаний и интереса к сексу	7 (35)
Ослабление оргастических ощущений	14 (70)
Неуверенность в себе и пониженное настроение	11 (55)
Снижение числа спонтанных эрекций или их отсутствие	17 (85)
Снижение продолжительности полового акта	19 (95)
Синдром быстрого семяизвержения	2 (10)

Таблица 4

Этиологические факторы эректильной дисфункции

Этиологический фактор	Число пациентов, %
Гипертоническая болезнь	7 (35)
Распространенный атеросклероз сосудов	7 (35)
Ишемическая болезнь сердца	18 (90)
Хроническая алкогольная интоксикация (токсическая ангио- и нейропатия)	4 (20)
Сахарный диабет (диабетическая ангио и нейропатия)	5 (25)
Психические расстройства (астено-депрессивные и астено-ипохондрические состояния)	11 (55)
Прием (до начала лечения) лекарств, тормозящих эрекцию (гипотензивные препараты)	7 (35)

Таблица 5

Сопутствующие заболевания

Заболевание	Число больных
Мочекаменная болезнь	5
Хронический пиелонефрит	4
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5
Хронический панкреатит	3
Желчнокаменная болезнь	8
Инсульт в анамнезе	2
Хронический бронхит	11
Варикозная болезнь нижних конечностей	7

Больным исследуемой группы «Золотой Конек» назначали внутрь по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Продолжительность курса 30 дней. Пациенты контрольной группы получали традиционную терапию: 1) импаза по 1 таблетке 1 раз в день 1 мес, 2) простанорм по 0,5 чайной ложки 3 раза 1 мес, 3) омник по 40 мг утром 1 мес. Дополнительную терапию проводили по мере необходимости в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Критерии оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности БАД «Золотой Конек»:

- субъективные показатели (повышение сексуальной активности, качества эрекции, увеличение продолжительности полового акта, усиление оргазмических ощущений, улучшение общего самочувствия, аппетита, повышение общего тонуса и т. д.);
- отсутствие обострения сопутствующих заболеваний;
- возникновение побочных явлений.

В пожилом возрасте повышается риск эректильной дисфункции, особенно на фоне расстройства мочеиспускания, обусловленного хроническим простатитом или доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В тех ситуациях, когда больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями противопоказан или экономически невозможен прием блокаторов фосфодиэстеразы-5 (виагра), «Золотой Конек» может быть очень эффективным. В процессе исследования отмечена хорошая переносимость: не было побочных явлений, в том числе аллергических. Одновременно большинство больных отмечали улучшение самочувствия, повышение аппетита и усиление общего тонуса, а также усиление эрекции и увеличение числа половых

Таблица 6

Основные показатели эффективности «Золотого Конька» в сравнении с традиционным лечением

Показатели	«Золотой Конек»	Контрольная группа
	n, %	n, %
Усиление эрекции и увеличение числа половых актов	19 (95)	18 (90)
Появление сексуальных желаний и интереса к сексу	19 (95)	18 (90)
Усиление оргазмических ощущений	14 (70)	11 (55)
Появление уверенности в себе и повышение настроения	11 (55)	9 (45)
Увеличение числа спонтанных эрекций	13 (65)	8 (40)
Увеличение продолжительности полового акта	17 (85)	13 (65)
Усиление быстрого семяизвержения	2 (10)	1 (5)

актов, удлинение полового акта, уверенность в себе и повышение настроения, при этом, как видно из табл. 6, терапия «Золотым Коньком» привела к усилению эрекции и увеличению числа половых актов у 19 пациентов (95%), у 14 (70%) отмечались усиление оргазмических ощущений, уверенность в себе и повышение настроения у 11 (55%). Таким образом, эффективность по этим показателям достигала 55–95%.

При анализе полученных данных доказано, что на фоне приема «Золотого Конька» общий положительный эффект составил 77,5% по сравнению с 64,1% при традиционном лечении, что соответственно почти в 1,2 раза выше.

ВЫВОДЫ

1. «Золотой Конек» высокоэффективен у пациентов с эректильной дисфункцией на фоне расстройства мочеиспускания, обусловленного хроническим простатитом или доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

2. «Золотой Конек» хорошо переносится больными, в том числе пожилыми, и может быть использован как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения.

3. Рекомендуемая длительность курса лечения: по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 4 недель.

4. «Золотой Конек» рекомендуется для широкой медицинской практики в качестве биологически активной добавки в комплексном лечении и профилактике эректильной дисфункции.

Поступила 18.04.2006

SUMMARY

N.K. Dzeranov, V.N. Sinukhin, K.A. Baybarin,
V.R. Shaduri, E.N. Stepanova

Immune State of Senile Patients After Nephrolithiasis Surgery Treatment

FGU SRC of Urology, Moscow

We have analyzed the data of cell and humeral immunity of senile patients with nephrolithiasis (mean age 66,8 years old) during the surgery and distance lytotrypsy. As the result we show that surgery treatment may lead to secondary immune-deficient state, which may also cause matter and inflammation response.

ВНИМАНИЕ!

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ!

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
(оценка, выбор медицинских технологий
и управление качеством медицинской помощи)**

**Под ред. профессора П.А. Воробьева
Издательство «НьюДиамед»**

Как правильно считать деньги, всегда ли дешевое — дешево, а дорогое — дорого, что такое соотношение затраты/эффективность, как правильно составить формуляр больницы, как рационально подобрать лекарство больному, что такое фармаэкономика и формулярная система — ответы на эти и другие вопросы Вы найдете в этой книге.

Монография-размышления о качестве медицинской помощи, современном состоянии здравоохранения, рациональных путях развития.

Книга адресована практическим врачам, главным врачам, начмедам, клиническим фармакологам, членам формулярных комиссий.

По вопросу приобретения обращаться по адресу: 115446, Москва, Коломенский проезд, 4, ГКБ №7, Издательство «НьюДиамед», тел./факс: 118-74-74,

E-mail: mtpndm@dol.ru, www.zdravkniga.net, www.zdrav.net, www.rspor.ru.

ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ ПРОФЕССОР
АНАТОЛИЙ ПАВЛОВИЧ ФРУМКИН

Л.М. Горилловский 3

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ИММУННЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА

Н.К. Дзеранов, В.Н. Синюхин, К.А. Байбарин,
В.Р. Шадури, Е.Н. Степанова 7

ЛЕКЦИИ

МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ АНДРОГЕНОВ ПРИ РАКЕ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРИМЕНЕНИЕ
ИНГИБИТОРОВ 5 α -РЕДУКТАЗЫ В ЕГО ЛЕЧЕНИИ

М.Б. Зингеренко, Л.М. Горилловский 11

ЛЕКЦИИ

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ
ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА

В.В. Борисов 19

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ИЗБАВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
ОТ ЦИСТОСТОМИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА,
НАЛОЖЕННОГО ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ
МОЧИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Ф. Трапезникова, Г.В. Голубев, К.В. Поздняков . . . 25

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ПРОСТАТИЧЕСКОГО
СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В ДИАГНОСТИКЕ
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко 27

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПОЖИЛЫХ
И СТАРЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

В.В. Ефимова 34

EDITORIAL

HONORED SCIENTIST, PROFESSOR
NATOLY PAVLOVICH FRUMKIN

L.M. Gorilovsky 3

ORIGINAL ARTICLE

IMMUNE STATE OF SENILE PATIENTS
AFTER NEPHROLITHIASIS SURGERY
TREATMENT

N.K. Dzeranov, V.N. Sinukhin, K.A. Baybarin,
V.R. Shaduri, E.N. Stepanova 7

REVIEW

METHABOLISM AND ROLE OF ANDROGENS IN
PROSTATE CANCER, INHIBITORS OF 5 α -REDUCTASE
USE IN PROSTATE CANCER TREATMENT

M.B. Zingerenko, L.M. Gorilovsky 11

LECTURE

PHARMACOTHERAPY
OF PROSTATE
HYPERPLASIA
OF AGED PATIENTS

V.V. Borisov 19

PRACTITIONERS ASSISTANCE

RESCUE OF BENIGN
PROSTATE HYPERPLASIA
AGED PATIENTS
FROM CYSTOSTOMIC DRAINAGE
DURING URINE DELAY

M.F. Trapesnikova, G.V. Golubev, K.V. Pozdnyakov . 25

MOLECULAR FORMS OF PROSTATE-SPECIFIC
ANTIGEN IN PROSTATE
CANCER DIAGNOSIS

L.M. Gorilovsky, M.B. Zingerenko 27

QUALITY OF LIFE INCREASING
OF AGED ENURESIS PATIENTS

V.V. Efimova 34

ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН
КАК ИНДИКАТОР ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ
И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

М.Б. Зингеренко, Л.М. Горилловский, Н.А. Ефименко . . . 37

THE ROLE OF PROSTATE ANTIGEN
AS THE INDICATOR OF NEOPLASIA
AND PROLIFERATION
IN PROSTATE

M.B. Zingerenko, L.M. Gorilovsky, N.A. Efimenko . . . 37

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
ПО ПОВОДУ НЕЕ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М.Ф. Трапезникова, К.В. Поздняков 43

THE SPREAD OF BENIGN
PROSTATE HYPERPLASIA
AND ITS SURGERY TREATMENT
IN MOSCOW REGION

M.F. Trapesnikova, K.V. Pozdnyakov 43

РОЛЬ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО
АНТИГЕНА В НЕОАНГИОГЕНЕЗЕ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Ефименко, Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко . . . 45

THE ROLE OF PROSTATE ANTIGEN
IN NEOANGIOGENESIS
IN PROSTATE CANCER

N.A. Efimenko, L.M. Gorilovsky, M.B. Zingerenko . . 45

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

MEDICINES AND REMEDIES

ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

MALE HYPOGONADISM

Н.И. Некрасова 49

N.N. Nekrasova 49

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

LETTERS TO THE EDITOR

ПУНКЦИОННАЯ ЦИСТОСТОМИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКЕ МОЧИ, ВЫЗВАННОЙ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

CYSTOSTOMY CONTROLLED
BY ULTRASOUND
IN URINE DELAY OF BENIGN PROSTATE
HYPERPLASIA PATIENTS

М.Ф. Трапезникова, С.Б. Уренков, К.В. Поздняков . . . 56

M.F. Trapesnikova, S.B. Urenkov, K.V. Pozdnyakov . 56

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА «ПРОЛИТ»
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ
МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ

BIOLOGICAL SUPPLEMENT «PROLIT»
IN COMPLEX NEPHROLITHIASIS PREVENTION
AND TREATMENT

Л.М. Горилловский, М.М. Доброхотов 57

L.M. Gorilovsky, M.M. Dobrokhотов 57

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ДОБАВКА «ЗОЛОТОЙ
КОНЕК» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПОЖИЛЫХ

BIOLOGICAL SUPPLEMENT «GOLDEN HORSE»
IN COMPLEX TREATMENT AND PREVENTION
OF ERECTIVE DYSFUNCTION
OF AGED PATIENTS

Л.М. Горилловский, М.М. Доброхотов 60

L.M. Gorilovsky, M.M. Dobrokhотов 60

SUMMARY 64

SUMMARY 64