

АРТИЩЕВ

Сергей Олегович

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

14.01.23 – урология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Курск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Братчиков Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Спивак Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Шкодкин Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии по курсу урологии федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.002.03 на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126; www.asmu.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.002.03

доктор медицинских наук



Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. По прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшие 50 лет на планете ожидается увеличение популяции количества мужчин старших возрастных групп, страдающих различными возраст-ассоциированными заболеваниями, к которым традиционно относится и весь спектр патологии предстательной железы, включая такое как аденому предстательной железы (АПЖ) (Faure Walker N. et al., 2020; Miller B. et al., 2020).

В настоящее время этиопатогенез АПЖ рассматривается с позиции интегративного подхода, который подразумевает важнейшую роль системных гормонально-метаболических нарушений в индукции и прогрессировании органных (локальных) нарушений гормонально-метаболического гомеостаза в предстательной железе, приводящих к формированию и прогрессированию АПЖ, что нашло свое отражение в современных теориях этиопатогенеза АПЖ (теория холестерина дисбаланса, теория субклинического хронического (цитокинового) воспаления, теория оксидативного стресса и т.д.) (Park S.G. et al., 2017; Horák P., 2019).

Таким образом, истинная частота и механизмы взаимодействия гормонально-метаболических нарушений, имеющих у больных АПЖ, в отечественной литературе остаются недостаточно изученными, а некоторые аспекты проблемы (например, роль коррекции дефицита витамина D как потенциальной опции профилактики прогрессирования АПЖ) в отечественной литературе остаются не изученными. Все выше сказанное послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования. Основными документами, регламентирующими объемы необходимого диагностического поиска и доказательных лечебных воздействий при АПЖ являются Рекомендации Европейского общества урологов «Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology Guidelines; Российские рекомендации «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (МКБ 10: N40, 2019) в которых констатируется, что «этиология АПЖ остается малоизученной, а к доказанным факторам риска развития заболевания относят только возраст и нарушения гормонального статуса мужчин».

Однако, во всех выше перечисленных рекомендациях отсутствуют указания на необходимость проведения у больных АПЖ каких-либо специальных исследований, направленных на объективизацию состояния их гормонально-метаболического статуса (в частности, никак не регламентирована необходимость проведения гормонального или биохимического лабораторного скрининга) и дальнейшую фармакотерапевтическую коррекцию выявленных системных

гормонально-метаболических нарушений на фоне проведения основных фармакотерапевтических, хирургических или малоинвазивных методов лечения заболевания. Кроме того, из клинических рекомендаций, изложенных в этих регламентирующих документах, можно сделать вывод, что специфической профилактики АПЖ до сих пор не разработано.

В этой связи следует констатировать, что данная тема в рамках традиционных урологических регламентированных подходов не может считаться окончательно разработанной, поэтому применение интегративного подхода к ее решению представляется целесообразным, логичным и обоснованным с учетом высокой распространенности и большого медико-социального значения АПЖ в общей структуре мужской заболеваемости.

Цель исследования. Улучшение диагностики и результатов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы с гормонально-метаболическими нарушениями.

Задачи исследования:

1. Выявить возможную взаимосвязь ключевых системных гормонально-метаболических нарушений (ожирение, инсулино-резистентность, дефицит тестостерона, дефицит витамина D) у больных АПЖ.

2. Изучить корреляции ожирения, инсулинорезистентности, дефицита тестостерона и витамина D с клинико-лабораторными и сонографическими параметрами АПЖ (степень выраженности СНМП/ноктурии, индекс качества жизни, объем предстательной железы, объем остаточной мочи, уровень общего ПСА крови).

3. Изучить частоту дефицита витамина D в общей популяции мужчин и у больных АПЖ и оценить эффективность и безопасность медикаментозной компенсации дефицита витамина D в отношении гормонально-метаболического статуса и локальных параметров предстательной железы.

4. На основе оценки полученных результатов предложить модель патогенеза АПЖ и разработать практические алгоритмы диагностики и тактики ведения больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями.

Научная новизна исследования. Предложена оригинальная модель патогенеза АПЖ, основанная на взаимодействии изученных системных гормонально-метаболических нарушений и их влияния на локальные параметры АПЖ.

В основе диагностики и лечения больных АПЖ должен доминировать междисциплинарный подход, в рамках которого наряду с традиционным объемом урологической диагностики и фармакотерапии, следует активно выявлять важнейшие гормонально-метаболические нарушения (ожирение, инсулино-

резистентность, дефицит тестостерона и витамина D) и одновременно с лечением основного заболевания корректировать обнаруженные изменения.

Показано, что ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и дефицит витамина D у больных АПЖ достоверно коррелируют между собой, усиливают негативные эффекты друг друга и выступают как независимые системные гормонально-метаболические факторы патогенеза и предикторы АПЖ.

Доказана целесообразность, высокая эффективность и безопасность медикаментозной компенсации дефицита витамина D у больных АПЖ с системными гормонально-метаболическими нарушениями.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в появлении новых данных о высокой частоте и достоверных корреляциях ключевых системных гормонально-метаболических нарушений (ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и витамина D) как между собой, так и с локальными параметрами предстательной железы, что позволило предложить оригинальную модель патогенеза АПЖ. Предложенная компенсация дефицита витамина D предопределяет не только позитивные простатические эффекты, но и снижает клинические проявления системных гормонально-метаболических нарушений, как важнейших факторов патогенеза АПЖ и предикторов ее более раннего формирования.

Практическая значимость работы заключается в разработке алгоритмов диагностики и лечения больных АПЖ с обоснованным и целесообразным объемом гормонально-метаболического экспресс-скрининга включающего: измерение окружности талии (диагностика ожирения); определение плазменных уровней глюкозы и инсулина (диагностика инсулинорезистентности); определение плазменного уровня 25(ОН)-витамина D (диагностика дефицита витамина D); анкетирование по опроснику AMS и определение плазменных уровней тестостерона и ГСПС с последующей коррекцией выявленных нарушений на фоне традиционной фармакотерапии основного заболевания.

Методология и методы исследования. В диссертации использованы современные высокоинформативные методологические основы, которые содержат выводы российских и зарубежных авторов по изучаемой теме, включая сбор анамнеза, анкетирование по опросникам IPSS-QL и AMS, физикальное и специальное урологическое обследование. Поставленные нами задачи были решены с помощью методов клинического, лабораторного, биохимического, гормонального и инструментального обследования пациентов на базе амбулаторно-поликлинических отделений клиники урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных аденомой предстательной железы установлена достоверно более высокая частота сопутствующих системных гормонально-метаболических нарушений (дефицита витамина D – 84,3%, ожирения – 42,5%, инсулинорезистентности – 30,0%, дефицита тестостерона – 26,2%), по сравнению с мужчинами без АПЖ.

2. При сочетании АПЖ и гормонально-метаболических нарушений прослеживается положительная связь между окружностью талии и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,289$; $p<0,05$); достоверная положительная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,413$; $p<0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи ($n=60$; $r=-0,256$; $p<0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=-0,212$; $p<0,05$), что позволяет рассматривать ожирение, инсулинорезистентность, дефицит тестостерона и дефицит витамина D как важнейшие современные системные независимые гормонально-метаболические патогенетические факторы и предикторы АПЖ.

3. Высокая частота дефицита витамина D как в популяции мужчин без АПЖ (80,0%), так и у больных АПЖ (84,3%), а также наличие у больных АПЖ более тяжелого лабораторного дефицита витамина D обосновывают патогенетическую целесообразность раннего выявления и проведения медикаментозной коррекции дефицита витамина D, поскольку, согласно результатам настоящего исследования, медикаментозная компенсация дефицита витамина D у больных АПЖ в течение 12 месяцев позволяет добиться достоверного улучшения локальных параметров АПЖ с одновременным позитивным влиянием на системный гормонально-метаболический статус (в частности, на андрогенный статус (достоверное увеличение уровня общего тестостерона крови в среднем на 15,6% от исходного к концу терапии) и углеводный обмен (стабилизация имеющейся инсулинорезистентности (гиперинсулинемии)) без каких-либо побочных эффектов, с высоким уровнем комплайенса и простатической безопасности (достоверное снижение уровня общего ПСА крови на 36% от исходного), приводя к достоверному улучшению качества жизни больных АПЖ.

4. Диагностику и медикаментозную ликвидацию дефицита витамина D следует рассматривать как патогенетическую системную метаболическую терапию «первой линии» у всех D-дефицитных больных АПЖ с одновременной коррекцией других выявленных нарушений системного гормонально-метаболического гомеостаза на фоне стандартной фармакотерапии АПЖ.

Апробация и внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу Урологического центра ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина» (Москва) и урологического отделения БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10» МЗ РФ (г. Воронеж). Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ и кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский институт» МЗ РФ (г. Нижний-Новгород).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на XVIII Конгрессе Российского общества урологов и Российско-Китайском форуме по урологии (г. Екатеринбург, ноябрь 2018 г.); III Медицинском форуме «Актуальные вопросы медицины. Соловьиный край», заседание секции «Актуальные вопросы урологии и андрологии» (г. Курск, ноябрь 2018 г.); заседании Курского отделения Российского общества урологов (сентябрь 2019 г., февраль 2020 г.); на Межрегиональной научно-практической конференции «Аденома простаты, что нового в старом?» (г. Белгород, апрель 2019 г.); XIV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в Урологии – 2020» (Москва, февраль 2020 г.); на совместном заседании кафедр хирургических болезней № 2, общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии и урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, март 2020 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедр урологии, хирургических болезней № 2, общей хирургии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО КГМУ МЗ России 31 августа 2020 года (Протокол №12 от 31 августа 2020 года).

Степень достоверности результатов. Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений, комплексностью обследования и лечения больных и использованием современных и адекватных методов статистической обработки результатов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты кандидатских и докторских диссертаций, из них 3 статьи – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus. По результатам исследования опубликована одна монография.

Личный вклад автора в исследование. Автором лично составлены план и дизайн исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература. Самостоятельно проведен отбор пациентов, сбор материала и лечение участвующих в исследовании пациентов. Автором проведена статистическая обработка с интерпретацией полученных данных, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. В совместных публикациях с соавторами, доля автора составляет 75-90%.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 19 рисунками, включает в себя введение, обзор литературы, 4 главы собственных клинических исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список включает 221 литературный источник, из них – 43 отечественных и 178 зарубежных источников.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.23 – «урология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу работы положены клинические наблюдения, результаты комплексного обследования и медикаментозного лечения мужчин с АПЖ и сопутствующими гормонально-метаболическими нарушениями, выполненные в период 2017-2019 гг. в амбулаторно-поликлинических отделениях Клиники урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Общая численность обследованной когорты составила 190 мужчин (из них – 160 больных АПЖ, составивших основную группу исследования и 30 мужчин без АПЖ – контрольную группу).

Проведение исследования одобрено Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол заседания № 9 от 11 декабря 2017 г.). В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра у всех пациентов до момента включения в исследование было получено информированное согласие.

Во введении показана актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В первой главе проведен обзор отечественной и зарубежной литературы. Рассмотрены современные теории патогенеза аденомы предстательной железы, варианты взаимодействия ключевых гормонально-метаболических нарушений и патогенетическая роль ожирения, инсулинорезистентности, дефицита тестостерона и дефицита витамина D и его коррекции при аденоме предстательной железы

Во второй главе описан материал и методы исследования. Общая численность обследованной когорты в настоящем исследовании составила 190 мужчин (из них – 160 больных АПЖ, составивших основную группу исследования, и 30 мужчин без АПЖ, составивших контрольную группу исследования). Исследование носило текущий проспективный сплошной характер. Пациенты основной группы и мужчины контрольной группы набирались по мере обращения их на амбулаторный прием уролога.

Все пациенты, вошедшие в основную группу исследования и закончившие его, как и мужчины контрольной группы, были предварительно информированы о целях и задачах исследования, и каждый из них заполнил информированное согласие об участии в исследовании и использовании его персональных результатов исследования для дальнейшего статистического анализа.

В обеих группах проводилось комплексное обследование по единому плану, целью которого была сравнительная оценка системного гормонально-метаболического статуса основной и контрольной групп. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Общий дизайн исследования.

Обе группы были сопоставимы по однородности возрастного показателя (таблица 1).

Таблица 1 – Возрастное распределение в группах исследования (n=190)

Возраст (лет)	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=160)	
	абс. (чел.)	%	абс. (чел.)	%
45-55	9	30,0	42	26,3%
55-65	10	33,3	54	33,7%
65-75	11	36,7	64	40,0%
Всего	30	100,0	160	100,0

Распределение больных АПЖ по выраженности СНМП/АПЖ и индексу качества жизни у них представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных АПЖ основной группы по степени выраженности СНМП/АПЖ и индексу качества жизни (QL) ($M \pm m$; n=160)

Степень выраженности СНМП/АПЖ по шкале IPSS–QL (баллы)	Индекс качества жизни (QL) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Абсолютное число больных	Доли в процентах от общего числа больных (%)
0-7 (легкие СНМП)	1,2 $\pm$ 0,6 (1-2)	78	48,8
8-19 (умеренные СНМП)	3,3 $\pm$ 0,3 (1-4)	61	38,1
20-22 (выраженные СНМП)	5,1 $\pm$ 0,2 (2-6)	21	13,1
Всего	2,9 $\pm$ 0,3 (0-5)	160	100,0

Общая характеристика методов исследования

Сбор анамнеза и жалоб

У всех пациентов перед началом обследования и лечения проводился сбор жалоб и анамнестических данных по общепринятым в медицине методикам.

Анкетирование по валидным опросникам

Для объективизации и оценки выраженности симптомов нижних мочевых путей, связанных с АПЖ (СНМП/АПЖ), а также качества жизни в связи с ними проводилось анкетирование по шкале суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS–QL). Для оценки возможных симптомов возрастного дефицита тестостерона у мужчин использовался опросник AMS (Aging Males Symptoms).

Общее физикальное клиническое обследование

Всем мужчинам проводилось общее физикальное клиническое обследование по стандартной методике с дополнительными исследованиями (измерение

окружности талии, выявление кожных маркеров инсулинорезистентности (черный акантоз крупных кожных складок, рецидивирующий кожный папилломатоз)) и дефицита тестостерона (гинекомастии).

Специальное урологическое исследование

Специальное урологическое обследование выполнялось всем мужчинам, включенным в исследование (оценка характера лобкового оволосения, осмотр и пальпация органов мошонки и полового члена, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы по общепринятой в урологии методике).

Лабораторные методы обследования

Лабораторная диагностика инсулинорезистентности осуществлялась на основании одновременного определения в плазме крови уровней глюкозы (глюкозооксидазным методом) и инсулина (методом радиоиммунного анализа, или РИА).

Лабораторная диагностика дефицита тестостерона проводилась на основании одновременного определения в плазме крови уровня общего тестостерона (методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J, Великобритания) и уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью автоматического анализатора Elecsys 2010 (Hoffmann–La Roche)) с последующим расчетом уровня свободного тестостерона по специальной расчетной формуле, доступной в специализированных Интернет–сервисах

Лабораторная диагностика дефицита витамина D проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» на основании определения в сыворотке крови методом усиленной хемилюминесценции концентрации неактивной формы 25(ОН)-витамина D как объективного общепринятого показателя адекватности D-статуса организма человека

Определение уровня общего ПСА в сыворотке крови проводилось методом иммунохимического анализа (ИФА) с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA) с использованием анализатора и тест-системы Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Сонографические методы обследования

Для тестирования референсных показателей здоровых мужчин (объем предстательной железы, ее структура, количество остаточной мочи), а также оценки исходных морфометрических параметров предстательной железы и мочевого пузыря и их динамики в ходе наблюдения и проведения фармакотерапии всем включенным в исследование мужчинам основной

и контрольной групп выполняли ТРУЗИ ректальным биплановым датчиком частотой от 5,5 до 7 МГц (ультразвуковой аппарат «Ultramark-9») и ультразвуковой комплекс Logiq 500 Proseries.

Фармакологические методы

В качестве препарата для фармакологической коррекции дефицита витамина D был выбран лицензированный в России по соответствующим показаниям препарат «Аквадетрим», который назначался на этапе стартовой терапии в суточной дозе 10 000 МЕ однократно, а после ликвидации лабораторного дефицита витамина D (плазменный уровень 25(ОН)-витамина D > 75 нмоль/л) – в профилактической дозе по 3 000 МЕ/сутки однократно в соответствии с российскими клиническими рекомендациями. Общая длительность назначения препарата витамина D «Аквадетрим» у D-дефицитных пациентов с АПЖ составила 12 месяцев, в течение которых оценивалась его эффективность и безопасность на основе периодического клинико-лабораторного и инструментального мониторинга.

Статистические методы обработки результатов

Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel-2007 и Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяется t–критерий Стьюдента. Для решения задач изучения влияния двух или большего количества условий на определенную случайную величину использовали различные статистические методики многофакторного анализа. Статистически значимой для всех показателей считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Особенности гормонально-метаболического статуса у мужчин без аденомы предстательной железы и у больных аденомой предстательной железы

В ходе исследования выявлена статистически достоверная более высокая частота системных гормонально-метаболических нарушений у больных АПЖ по сравнению со здоровыми мужчинами без АПЖ. Так, частота ожирения у больных АПЖ составила 42,5% против 23,3% у здоровых мужчин без АПЖ, т.е., в среднем в 1,8 раза чаще ($p < 0,05$) (рисунок 2). При этом частота ожирения и скорость его прогрессирования у больных АПЖ в более молодом возрасте (45-55 лет) оказалась достоверно выше в 1,8 раза (26,5% против 14,3%; $p < 0,05$) и в 2,7 раза,

соответственно, по сравнению с мужчинами аналогичного возраста контрольной группы без АПЖ ($p<0,05$).

Несмотря на то, что в основной и контрольной группах не выявлено достоверных различий между абсолютными значениями плазменного уровня глюкозы (гликемией), у 30,0% больных основной группы установлен достоверно более высокий средний уровень инсулина крови по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), что позволило диагностировать у них на фоне нормогликемии лабораторный симптом гиперинсулинемии (инсулино-резистентность), наиболее часто встречающийся при ожирении (рисунок 2).

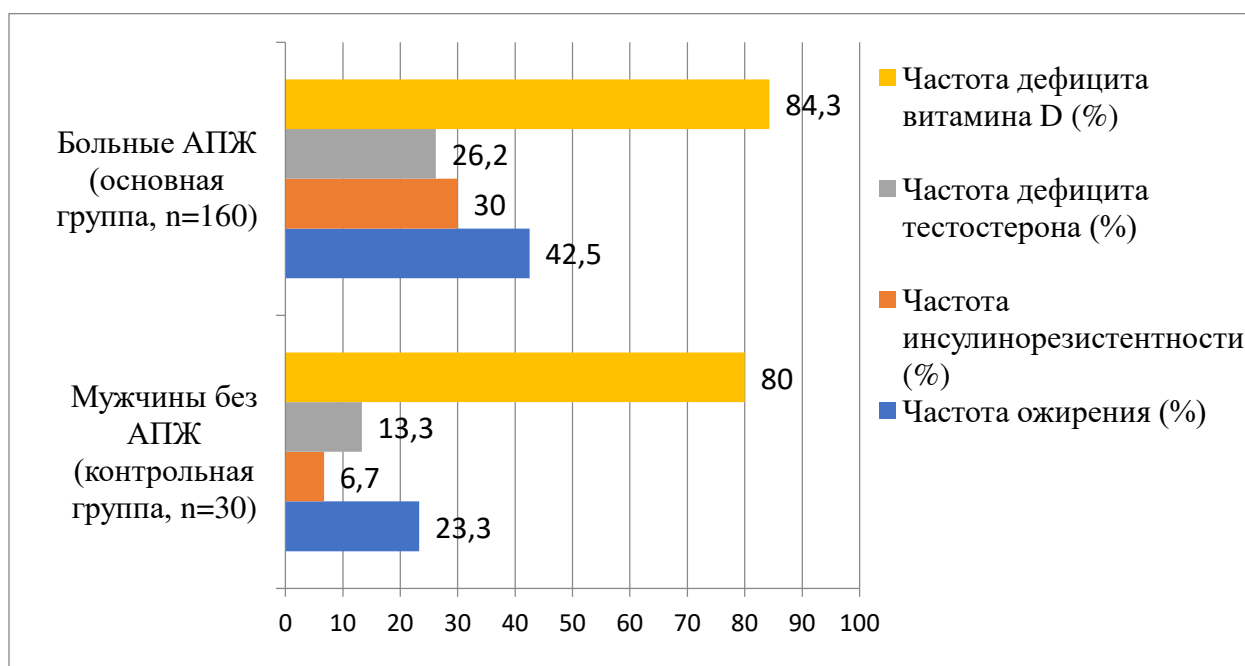


Рисунок 2 – Распределение в основной и контрольной группах по частоте выявленных системных гормонально-метаболических нарушений (в %).

Частота клинико-лабораторных признаков дефицита тестостерона у больных АПЖ оказалась достоверно в 2 раза выше аналогичного показателя мужчин контрольной группы без АПЖ (26,2% против 13,3%; $p<0,05$) (рисунок 2). Характерной особенностью дефицита тестостерона при АПЖ следует назвать его раннюю хронологическую манифестацию у 16,7% мужчин уже в среднем возрасте (45-55 лет), а наиболее тяжелые формы дефицита тестостерона у больных АПЖ встречались при ожирении.

Исследование также продемонстрировало крайне высокую частоту дефицита витамина D как в контрольной группе мужчин без АПЖ (80,0%), так и в основной группе больных АПЖ (84,3%) ($p<0,1$), которая с возрастом в обеих группах имела схожие тенденции к увеличению, однако, мужчины контрольной группы без АПЖ имели достоверно более компенсированный D-статус (более

высокие (в среднем в 2,2 раза) показатели плазменного уровня 25(ОН)-витамина D) по сравнению с больными АПЖ основной группы ($p < 0,05$) (рисунок 2).

У больных АПЖ и системными гормонально-метаболическими нарушениями выявлена достоверная отрицательная связь между окружностью талии и уровнем свободного расчетного тестостерона ($n=68$; $r=-0,265$; $p < 0,05$); достоверная положительная связь между окружностью талии и уровнем инсулина в крови ($n=68$; $r=+0,312$; $p < 0,05$) и достоверная положительная связь между уровнем 25(ОН)-витамина D и уровнем общего тестостерона крови ($n=135$; $r=+0,356$; $p < 0,05$).

2. Влияние системных гормонально-метаболических нарушений на локальные параметры аденомы предстательной железы

У больных АПЖ и системными гормонально-метаболическими нарушениями (основная группа) в отличие от больных, их не имевших, и мужчин контрольной группы в целом выявлялись достоверно худшие локальные параметры АПЖ ($p < 0,05$). Так, суммарный балл клинической симптоматики по шкале IPSS и частота ноктурии у больных АПЖ и системными гормонально-метаболическими нарушениями были на 80,0% и в 2,7 раза достоверно больше, соответственно, чем пациентов с АПЖ, их не имевших ($p < 0,05$), что сопровождалось более низким качеством жизни у них.

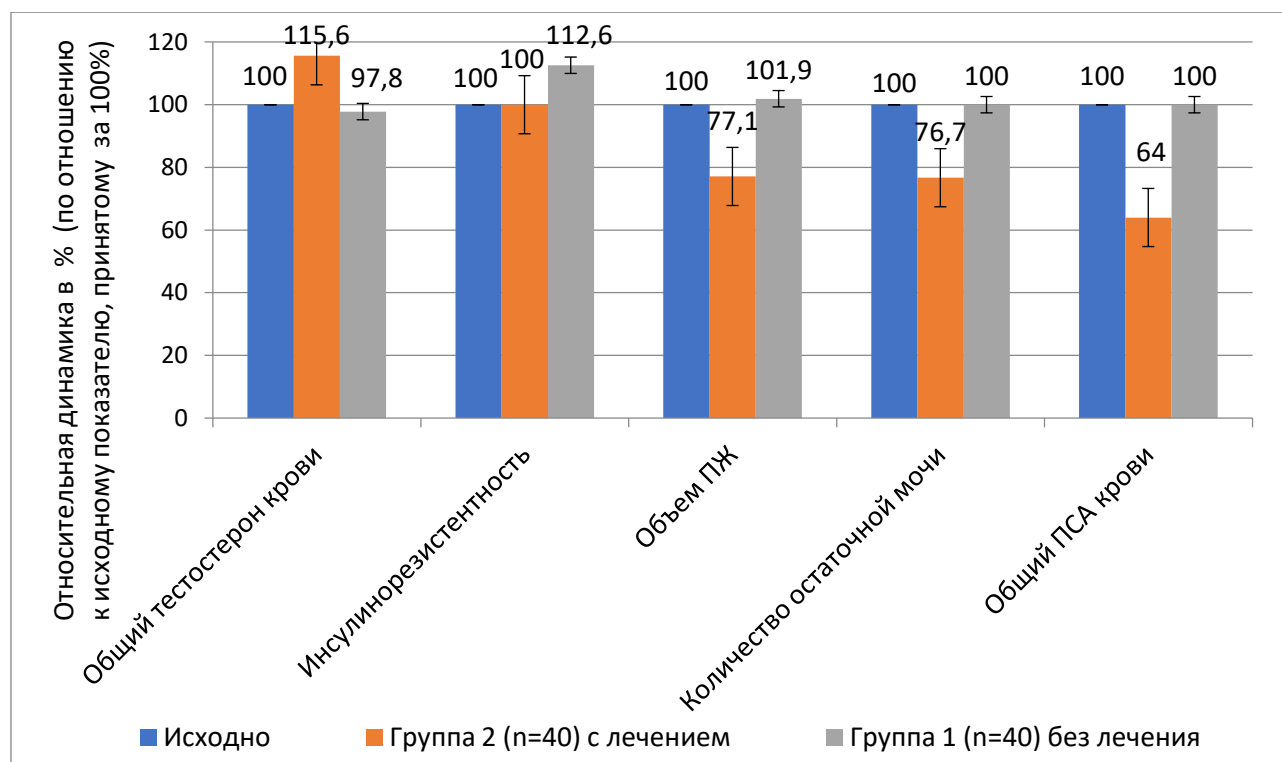
Кроме того, обращал на себя установленный факт более высокого (в 1,8 раза) уровня общего ПСА крови у больных АПЖ и гормонально-метаболическими нарушениями по сравнению с мужчинами без АПЖ контрольной группы и больными АПЖ без гормонально-метаболических нарушений, который, тем не менее, не превышал верхнего значения рефересного диапазона нормы ($p < 0,05$). У больных АПЖ и системными гормонально-метаболическими нарушениями средний объем предстательной железы оказался на 38,8%, а количество остаточной мочи – на 73%, соответственно, достоверно больше, чем у больных АПЖ без таковых, и в среднем в 2,5 и 6 раз больше, соответственно, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В ходе корреляционного мультифакторного анализа у больных АПЖ и системными гормонально-метаболическими нарушениями выявлены: достоверная положительная связь между окружностью талии и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,289$; $p < 0,05$); достоверная положительная связь между плазменным уровнем инсулина и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=+0,413$; $p < 0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи ($n=60$; $r=-0,256$; $p < 0,05$); достоверная отрицательная связь между плазменным уровнем 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы ($n=60$; $r=-0,212$; $p < 0,05$).

3. Влияние медикаментозной компенсации дефицита витамина D на гормонально-метаболический статус и локальные параметры аденомы предстательной железы

Сравнительный анализ влияния медикаментозной компенсации дефицита витамина D на показатели гормонально-метаболического статуса больных и локальные параметры АПЖ проведен в двух группах D-дефицитных больных АПЖ и системными гормонально-метаболическим нарушениями: группа 1 (n=40) не получала препарат витамина D и группа 2 (n=40) получала препарат витамина D в соответствии с описанным ранее дизайном фармакотерапевтической части исследования. У пациентов группы 1, не получавших лечение препаратом витамина D, к 12-му месяцу наблюдения выявлено дальнейшее прогрессирование дефицита витамина D (с достоверным уменьшением среднего значения плазменного 25(ОН)-витамина D с $16,3 \pm 0,2$ до $15,6 \pm 0,3$ нмоль/л, соответственно, или в среднем на 3,0%; $p < 0,05$), что сопровождалось прогрессирующим, хотя статистически недостоверным снижением уровня общего тестостерона крови по сравнению с его исходным уровнем (с $13,4 \pm 0,4$ до $13,1 \pm 0,5$ нмоль/л, соответственно, или в среднем на 2,2%; $p < 0,1$) и достоверным увеличением среднего уровня плазменного инсулина по сравнению с его исходным уровнем (с $17,4 \pm 0,8$ до $19,6 \pm 0,9$ мкЕд/мл, соответственно, или в среднем на 12,6%; $p < 0,05$), свидетельствовавшем о прогрессировании у D-дефицитных пациентов с АПЖ инсулинорезистентности. Напротив, на фоне постепенной ликвидации дефицита витамина D (нормализации плазменного уровня 25(ОН)-витамина D) у больных АПЖ группы 2, начиная с 6-го месяца приема препарата витамина D (с момента полной ликвидации лабораторного дефицита витамина D у всех пациентов), отмечались положительные изменения со стороны их гормонально-метаболического статуса, которые к 12-му месяцу терапии заключались в достоверном повышении уровня общего тестостерона крови на 15,6% от его исходного уровня до лечения ($16,0 \pm 0,3$ нмоль/л против $14,1 \pm 0,6$ нмоль/л, соответственно) ($p < 0,05$) и в стабилизации уровня плазменного инсулина (стабилизации инсулинорезистентности) ($p < 0,1$). Влияние терапии препаратом витамина D на окружность талии в обеих группах оказалось статистически не значимым ($p > 0,1$).

В группе 1 в течение 12 месяцев на фоне прогрессирования системных гормонально-метаболических нарушений прогрессировала и АПЖ (средний годовой прирост ее объема по ТРУЗИ составил в среднем 1,9% (с $40,2 \pm 1,5$ см³ до $44,9 \pm 1,7$ см³, соответственно) ($p < 0,05$). Напротив, в группе 2 к 12-му месяцу терапии препаратом витамина D было отмечено достоверное уменьшение объема предстательной железы на 22,9% по сравнению с ее исходным объемом до лечения ($35,2 \pm 0,9$ см³ против $45,7 \pm 1,3$ см³, соответственно) ($p < 0,05$). При этом количество остаточной мочи у больных группы 2 к 12-му месяцу терапии было

в среднем на 23,3% достоверно меньше, чем аналогичный показатель группы 1 без лечения ($29,6 \pm 2,6$ мл против $38,6 \pm 2,4$ мл; $p < 0,05$) (рисунок 3).



Сокращение: ПЖ – предстательная железа.

Рисунок 3 – Сравнительная характеристика динамики гормонально-метаболического статуса и локальных параметров предстательной железы у больных АПЖ в зависимости наличия/отсутствия лечения витамином D ($n=80$).

За 12 месяцев терапии никаких колебаний уровня общего ПСА крови, подозрительных в отношении рака предстательной железы, не наблюдалось, при этом, уровень данного маркера у больных группы 2 оказался в среднем на 36,0% меньше аналогичного показателя группы 1 ($2,0 \pm 0,3$ нг/мл против $2,9 \pm 0,4$ нг/мл, соответственно; $p < 0,05$), что свидетельствовало о высоком уровне простатической безопасности лечения препаратом витамина D.

Улучшение гормонально-метаболического статуса и локальных параметров АПЖ у больных группы 2 в ходе компенсации дефицита витамина D через 12 месяцев с клинической точки зрения привело к достоверно лучшим показателям выраженности СНМП/АПЖ и индекса качества жизни QL по сравнению с больными подгруппы 1, при этом частота ноктурии в группе 2 достоверно уменьшилась с 30/40 (75,0%) до 19/40 (47,5%), т.е., в среднем на 27,5% от исходного ($p < 0,05$), в отличие от группы 1, в которой данные показатели к 12-му месяцу динамического наблюдения даже прогрессивно несколько ухудшились ($p < 0,1$).

4. Патогенетическое обоснование интегративного подхода к диагностике и ведению больных АПЖ и системными гормонально-метаболическими нарушениями

По результатам проведенного исследования предложена оригинальная модель гормонально-метаболического патогенеза АПЖ (рисунок 4).

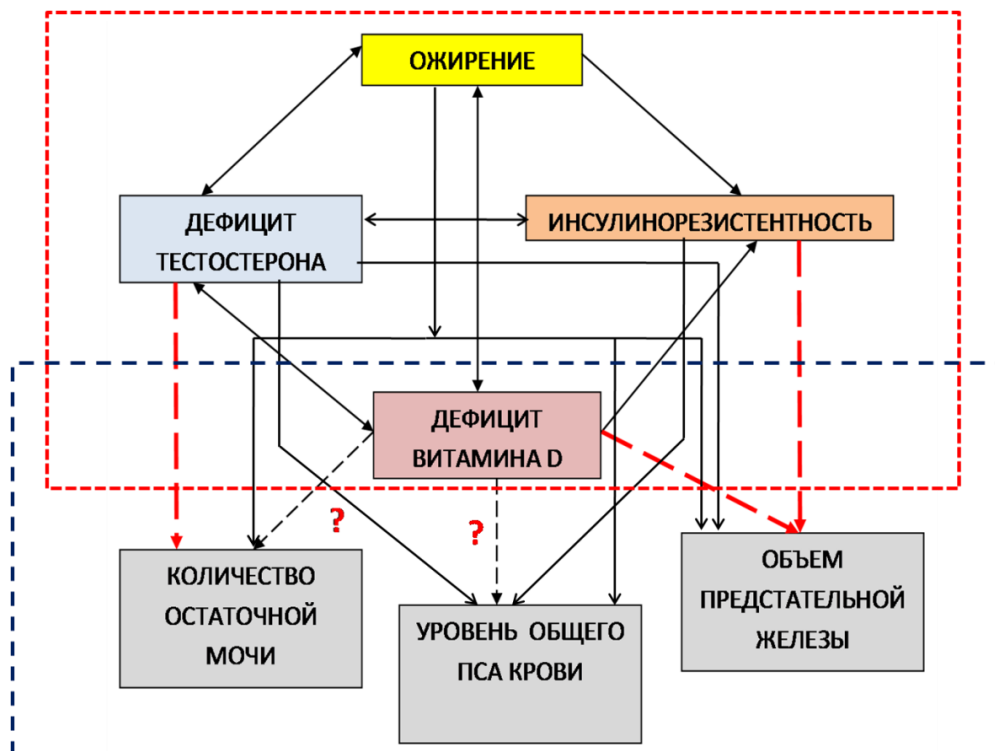


Рисунок 4 – Модель гормонально-метаболического патогенеза АПЖ по результатам исследования.

В данной модели черными сплошными стрелками различной направленности указаны уже изученные к настоящему времени в многочисленных исследованиях взаимосвязи между ожирением, инсулинорезистентностью, дефицитом тестостерона и дефицитом витамина D. Этими же стрелками выделены потенциальные механизмы влияния данных системных факторов на локальные параметры предстательной железы при АПЖ, также хорошо изученные в многочисленных исследованиях. Красными пунктирными линиями изображены взаимосвязи системных и локальных механизмов в патогенезе АПЖ, установленные в ходе настоящего исследования. Имеющиеся в схеме модели знаки вопросов в некоторых рассматриваемых механизмах соответствуют утверждениям, носящим предположительный характер (поскольку однозначно объективного и достоверного подтверждения их в ходе настоящего исследования получено не было), или они возникли уже в ходе проведения настоящего исследования, но в его цели и задачи не входили.

Совершенно очевидно, что для ответов на эти вопросы нужны дальнейшие доказательные исследования.

С целью максимальной оптимизации лечебно-диагностического поиска при АПЖ на фоне системных гормонально-метаболических нарушений на основании результатов проведенного исследования нами были разработаны предлагаемые для рутинной клинической практики оптимизированные алгоритмы диагностики и ведения больных АПЖ с гормонально-метаболическими нарушениями, основанные на междисциплинарном и интегративном принципах (рисунки 5, 6).



Рисунок 5 – Практический алгоритм оптимизированной диагностики гормонально-метаболических нарушений и скрининга у больных АПЖ.

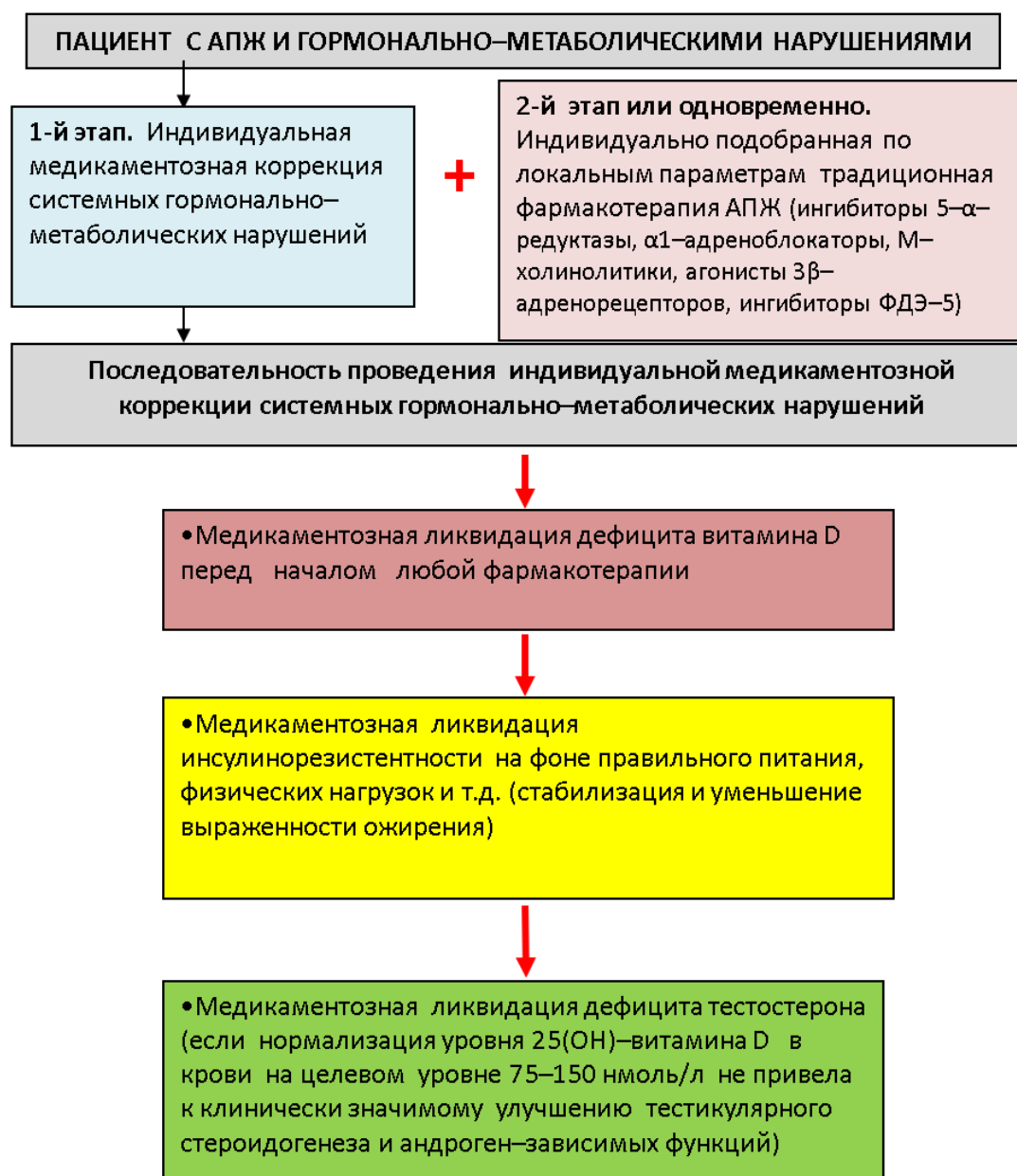


Рисунок 6 – Практический алгоритм оптимизированной диагностики гормонально-метаболических нарушений и скрининга у больных АПЖ.

ВЫВОДЫ

1. У больных АПЖ с высокой частотой наблюдаются фоновые системные гормонально-метаболические нарушения (дефицит 25(ОН)-витамина D – 84,3%, ожирение – 42,5%, инсулинорезистентность – 30,0% и дефицит тестостерона – 26,2%). При этом выявлены корреляционные связи между степенью выраженности ожирения и свободным тестостероном (отрицательная связь, $p < 0,05$), между степенью выраженности ожирения и сывороточным инсулином

(положительная связь, $p < 0,05$), между сывороточными уровнями 25(ОН)-витамина D и общего тестостерона (положительная связь, $p < 0,05$).

2. Установлены достоверные связи между ожирением, плазменными уровнями инсулина и 25(ОН)-витамина D и объемом предстательной железы; между уровнем общего тестостерона и количеством остаточной мочи; выявлялись более выраженные СНМП/ноктурия, более низкое качество жизни, более высокий уровень общего ПСА крови, более выраженный объем предстательной железы и остаточной мочи в отличие от больных АПЖ без гормонально-метаболической дискредитации.

3. Показано, что медикаментозная терапия дефицита 25(ОН)-витамина D в течение 12 месяцев приводит к достоверному уменьшению выраженности СНМП/ноктурии, уменьшению объема предстательной железы и остаточной мочи, увеличению уровня общего тестостерона на 15,6% и стабильной регрессии инсулинорезистентности.

4. Представлена собственная гипотеза патогенеза, основанная на влиянии системных гормонально-метаболических факторов на развитие и прогрессирование аденомы предстательной железы и в этой связи разработаны алгоритмы ведения больных, предполагающие одновременную коррекцию гормонально-метаболических нарушений и проведение стандартной терапии АПЖ, что позволило уменьшить частоту noctурии на 27,5%, объем предстательной железы на 22,9% и количество остаточной мочи на 23,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. АПЖ с позиций современной урологии должна рассматриваться как системное гормонально-метаболическое возраст-ассоциированное прогрессирующее заболевание, имеющее тенденции к своему существенному омоложению.

2. Высокая частота и патогенетическая роль системных гормонально-метаболических нарушений при АПЖ диктуют практическую необходимость включения в протоколы диагностики экспресс-скрининг гормонально-метаболического баланса организма у всех первичных больных АПЖ, начиная с 45 лет.

3. В амбулаторной урологической практике необходимо применение оптимального объема гормонально-метаболического экспресс-скрининга, включающего: измерение окружности талии (диагностика ожирения); выявление кожных маркеров (черный акантоз/рецидивирующий кожный папилломатоз); определение плазменных уровней глюкозы и инсулина (диагностика

инсулинорезистентности); определение плазменного уровня 25(ОН)-витамина D (диагностика дефицита витамина D); анкетирование по опроснику AMS и определение плазменных уровней общего тестостерона и ГСПС с последующим расчетом показателя свободного тестостерона (диагностика дефицита тестостерона).

4. Лабораторная диагностика и последующая медикаментозная ликвидация дефицита витамина D должна рассматриваться как фундаментальная метаболическая терапия «первой линии» у всех D-дефицитных больных до проведения всех других вариантов фармакотерапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Братчиков, О.И. Эффективность различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы в зависимости от андрогенного статуса / О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова, В.В. Елагин, С.О. Артищев // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 21-27.
2. Лещенко, И.Г. Системный подход при выполнении изолированных и симультанных операций больным старших возрастных групп с аденомой простаты / И.Г. Лещенко, О.И. Братчиков, О.Г. Яковлев, И.В. Шатохина, Е.А. Шумакова, С.О. Артищев // Урология. – 2017. – № 3. – С. 33-39 (Scopus).
3. Братчиков, О.И. Дефицит витамина D, метаболический синдром и аденома предстательной железы: современные эпидемиологические тренды и патофизиологические механизмы взаимодействия / О.И. Братчиков, С.О. Артищев, И.А. Тюзиков // Урология. – 2018. – № 4. – С. 179-185 (Scopus).
4. Братчиков, О.И. Симптомы со стороны нижних мочевых путей, вызванные аденомой предстательной железы: результаты лечения в зависимости от андрогенного статуса / О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова, В.В. Елагин, С.О. Артищев // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 51-58.
5. Братчиков, О.И. Роль ожирения в патогенезе аденомы предстательной железы / О.И. Братчиков, С.О. Артищев, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова // Урология. – 2020. – № 2. – С. 96-101 (Scopus).

6. Братчиков, О.И. Частота и возможности коррекции дефицита витамина D у мужчин с аденомой предстательной железы (пилотное исследование) / О.И. Братчиков, С.О. Артищев, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова // XVIII конгр. Рос. общества урологов и Российско-китайский форум по урологии. Материалы конгр. 8-10 нояб. 2018 г. – Екатеринбург, 2018. – С. 297-298.
7. Артищев, С.О. Медикаментозная компенсация витамина D как эффективная патогенетическая фармакотерапевтическая опция при аденоме предстательной железы: тезисы / С.О. Артищев // Молодежная наука и современность : материалы 84-ой Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых (Курск, 24-25 апреля 2019 г.). – Курск, 2019. – Т. 1. – С. 276-278.
8. Братчиков, О.И. Системные гормонально-метаболические механизмы патогенеза аденомы предстательной железы / О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, С.О. Артищев; ред.: С.П. Даренков, Н.Ф. Сергиенко; Курский гос. мед. ун-т. – Курск: Изд-во КГМУ, 2019. – 150 с.: ил., схемы, табл. – Библиогр.: с. 119-150. – ISBN 978-5-7487-2318-3.
9. Братчиков, О.И. Результаты медикаментозной коррекции дефицита витамина D у больных доброкачественной гиперплазией простаты/ О.И. Братчиков, С.О. Артищев, И.А. Тюзиков // Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020: XIV Всерос. науч.-практ. конф. 6-7 февр. 2020г. – Москва.- 2020. – С. 27-29.
10. **Bratchikov, O.I. Optimization of diagnostics and management of patients with prostate adenoma with hormonal and metabolic disorders on the basis of integrative approach / O.I. Bratchikov, I.A. Tyuzikov, S.O. Artishchev // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Vol. 5, № 4. – P. 57-67. – UDC: 615.331 DOI 10.3897/rrpharmacology.5.49414.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПЖ	– аденома предстательной железы
ГСПС (СССТГ)	– глобулин, связывающий половые стероиды (секс-стероид-связывающий глобулин)
ИФА	– иммунохимический анализ
МС	– метаболический синдром
ОЗМ	– острая задержка мочеиспускания
ПЖ	– предстательная железа
ПРИ	– пальцевое ректальное исследование
ПСА	– простатический специфический антиген
РИА	– радиоиммунный анализ
СНМП	– симптомы нижних мочевых путей
СНМП/АПЖ	– симптомы нижних мочевых путей/ аденома предстательной железы
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
AMS	– шкала оценки симптомов возрастного гипогонадизма
ECLIA	– электрохемилюминесцентная детекция
IPSS-QL	– Международная шкала простатических симптомов и качества жизни пациентов
QL	– индекс качества жизни.