

УДК 616.65-075
Н 19
54301

Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова

Ультразвуковая диагностика
предстательной железы
в современной
урологической практике

2-е издание



 **ВИДАР**

3 СТ - 4

УДК 616.65-075

Н 19

54301

Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова

Ультразвуковая диагностика
предстательной железы
в современной
урологической практике

2-е издание

Библиотечный штамп с неразборчивым текстом

54301

 **ВИДАР**

УДК 616.65-073.432.19+616.65-006-073.432.19
ББК 56.966.2-43+55.694.69-43
Н 19

Авторы:

доктор мед. наук, профессор, академик РАН Г.И. Назаренко – гл. 3,
гл. 6 (совместно с доктором мед. наук Е.Б. Клейменовой);
доктор мед. наук А.Н. Хитрова – главы 1–5

Назаренко Г.И., Хитрова А.Н.

Н 19 Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике / Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова. – 2-е издание. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2017. – 288 с.: ил. ISBN 978-5-88429-232-1

Методика трансректального ультразвукового исследования предстательной железы получила значительное распространение в нашей стране. Несмотря на обилие учебной литературы, у врачей сохраняются реальные сложности в освоении методики и трактовке эхографических изменений. Это связано со сложностью объемного восприятия зональной анатомии предстательной железы, а также с наличием определенных разночтений в существующих учебниках и монографиях.

Книга основана на обобщенном опыте современных и классических руководств, собственном опыте авторов, данных новейших исследований. Материал представлен в простом, наглядном, доступном для начинающего врача виде. В пошаговом режиме изложена технология трансабдоминального и трансректального исследования, диагностика различных заболеваний, биопсия предстательной железы с ультразвуковым наведением. Представлена инновационная методика локального лечения рака предстательной железы с помощью высокоинтенсивного фокусирующего ультразвука.

Приводятся новые, связанные с развитием технологий анатомических исследований данные, открывающие дополнительные возможности в оценке состояния предстательной железы и окружающих тканей применительно к нуждам оперирующих урологов и хирургов. Скрининг и диагностика заболеваний предстательной железы рассматриваются авторами с позиций доказательной медицины.

Предназначено для специалистов УЗИ, урологов, которых хотят освоить диагностику патологии предстательной железы, врачей других специальностей, которые читают ультразвуковые описания и заключения.

1-е издание вышло в 2012 г.

УДК 616.65-073.432.19+616.65-006-073.432.19
ББК 56.966.2-43+55.694.69-43

Иллюстрации (рисунки) А.В. Евсеева, канд. мед. наук, врача-микрохирурга
детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова

ISBN 978-5-88429-232-1

© Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., 2012, 2017
© Оформление. Издательский дом Видар-М, 2012, 2017

Оглавление

Список сокращений	7
Благодарности	8
Глава 1. Анатомия предстательной железы (А.Н. Хитрова)	9
1.1. Анатомия промежности	9
1.2. Анатомия предстательной железы	16
1.3. Зональная анатомия предстательной железы по J.E. McNeal	33
1.4. Ультразвуковая анатомия предстательной железы	39
1.4.1. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы	39
1.4.2. Трансректальное ультразвуковое исследование	42
1.4.3. Эхоструктура неизменной предстательной железы	50
1.4.4. Допплерографическое исследование неизменной предстательной железы	59
Список литературы	68
Глава 2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Основные принципы современной диагностики и лечения (А.Н. Хитрова)	70
2.1. Распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы	70
2.2. Факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы	70
2.3. Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы	71
2.4. Патоморфология доброкачественной гиперплазии предстательной железы	73
2.5. Прогрессирование и осложнения доброкачественной гиперплазии предстательной железы	78
2.6. Клиническая картина доброкачественной гиперплазии предстательной железы	79
2.7. Диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы	81

54301

2.8. Коротко о современных методах лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы	109
2.8.1. Тактика выжидательного наблюдения	109
2.8.2. Медикаментозное лечение	109
2.8.3. Хирургическое лечение	111
2.8.4. Минимально инвазивные методы лечения	113
2.9. Ультразвуковые прогностические критерии эффективности и безопасности различных видов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы	114
Список литературы	116

Глава 3. Ультразвуковая диагностика рака предстательной железы. Методы лечения с применением ультразвука в современной медицине (Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова)

Введение	119
3.1. Исследования простатспецифического антигена	120
3.2. Молекулярно-генетические маркеры рака предстательной железы	126
3.3. Пальцевое ректальное исследование	129
3.4. УЗИ и ТРУЗИ в первичной диагностике рака предстательной железы	131
3.4.1. Диагностика локализованного рака предстательной железы с помощью ТРУЗИ	135
3.4.2. Ультразвуковая доплерография в цветочкодированных режимах	145
3.4.3. Ультразвуковые методики с применением эхоконтрастных препаратов	148
3.4.4. Ультразвуковая эластография	151
3.5. Другие методы визуализации в первичной диагностике рака предстательной железы	153
3.6. Биопсия предстательной железы как завершающий этап первичной диагностики рака	154
3.6.1. Показания и противопоказания к проведению биопсии предстательной железы	154
3.6.2. Технология проведения биопсии предстательной железы ..	155
3.6.3. Эффективность биопсии предстательной железы	163
3.6.4. Осложнения биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем	163
3.6.5. Повторные биопсии	164

3.7. Патоморфологические заключения, или что нужно знать, чтобы понимать заключения гистологов	165
3.8. Классификация рака предстательной железы по стадиям и формированию групп риска	168
3.8.1. Определение стадии по результатам ПРИ	168
3.8.2. Определение стадии и прогноз заболевания по клинико-лабораторным и гистологическим данным	168
Клиническая и гистологическая классификация стадий рака предстательной железы	168
Прогностические критерии рака предстательной железы	170
Выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от группы клинико-анатомического риска	170
Оценка состояния лимфатических узлов в зависимости от группы клинико-анатомического риска	171
Определение категории М (наличие отдаленных метастазов)	172
3.8.3. Определение стадии и прогноз заболевания на основе визуализации	172
Стадия местного распространения опухоли (категория Т) на основе визуализации	172
Визуализация рецидива и динамическое наблюдение в процессе либо после проведенного лечения	182
Оценка лимфатических узлов на основе визуализации (категория N)	187
Метастазирование (категория M) на основе визуализации	188
3.8.4. Реалии и перспективы развития технологий визуализации в диагностике, определении стадии и лечении рака простаты	188
3.8.5. Коротко о лечении	193
Активное наблюдение	193
Хирургическое лечение	193
Лучевая терапия	196
Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы	200
Лечение биохимического рецидива	210
Лечение местнораспространенного и метастатического рака	210
Список литературы	212

Глава 4. Трансректальное ультразвуковое исследование как метод диагностики мужского бесплодия (А.Н. Хитрова)	223
Список литературы	233
Глава 5. Диагностика простатитов (А.Н. Хитрова)	234
5.1. Клиническая картина	234
5.2. Классификация простатитов	235
5.3. Этиология простатитов	235
5.4. Патогенез и патоморфология классических воспалительных простатитов	238
5.5. Диагностика простатитов	240
5.6. Коротко о лечении	259
Список литературы	259
Глава 6. Современная ранняя диагностика рака предстательной железы – благо или профессиональное «минное поле»? Или как диагностика клинически незначимого рака может испортить больному жизнь (Г.И. Назаренко, Е.Б. Клейменова)	261
6.1. Что такое гипердиагностика рака?	261
6.2. Предпосылки для гипердиагностики рака	263
6.2.1. Наличие резервуара болезни	263
6.2.2. Вмешательства, направленные на выявление резервуара болезни	263
6.2.3. Доказательства гипердиагностики рака по результатам научных исследований	264
6.3. Возможные варианты решения проблемы гипердиагностики рака	265
6.3.1. Совместное информированное принятие решения о необходимости скрининга или лечения на основе доказательной медицины	265
6.3.2. Генетические исследования	269
6.3.3. Другие подходы	270
Клинический пример	271
Список литературы	282

Список сокращений

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИ – доверительный интервал
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОР – относительный риск
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПРИ – пальцевое ректальное исследование
ПСА – простатспецифический антиген
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР – трансуретральная резекция
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЭК – энергетическое картирование
ЭКП – эхоконтрастный препарат
HIFU – High Intensity Focused Ultrasound (высокоинтенсивный фокусированный ультразвук)
NPV – Negative Predictive Value (предсказательная ценность отрицательного теста)
PPV – Positive Predictive Value (предсказательная ценность положительного теста)

Выражаем искреннюю благодарность за помощь в создании книги Вере Александровне Плотниковой, заведующей сектором анализа информации Медицинского центра Банка России, Евгению Александровичу Стецюку, доктору мед. наук, заведующему отделением гемодиализа Медицинского центра Банка России, Евсееву Александру Веньяминовичу, канд. мед. наук, врачу-микрохирургу детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова, всему коллективу издательства Видар.

Анатомия предстательной железы

1.1. Анатомия промежности

Промежность – это область между лобковым симфизом, точнее дугообразной связкой лобка спереди, верхушкой копчика сзади, седалищными буграми и крестцово-бугорными связками с боков. Промежность является нижней стенкой туловища, замыкающей малый таз снизу, через которую проходят мочеиспускательный канал (уретра), прямая кишка у мужчин, а также влагалище у женщин. Расположенная по срединной линии кожная складка – шов промежности, разделяет промежность на правую и левую половины.

Промежность имеет форму ромба и делится условной линией, соединяющей седалищные бугры, на две неравные треугольные области: переднюю – мочеполовую область (синонимы: мочеполовой треугольник, устаревшее название – мочеполовая диафрагма) и заднюю – заднепроходную область (синонимы: диафрагма таза, тазовое дно) (рис. 1.1, 1.2).

Через мочеполовую область проходит уретра. Мышцы мочеполового треугольника делятся на поверхностные и глубокие. Ультразвуковой луч или пункционная игла, следуя от кожи промежности к предстательной железе¹, проходит через следующие слои: кожа, подкожная клетчатка, поверхностная фасция, или фасция Колье, являющаяся продолжением поверхностной фасции передней брюшной стенки, поверхностные мышцы и их фасции. Далее следуют перинеальная мембрана, переходящая в постпростатический сфинктер (синонимы: поперечно-полосатый сфинктер, рабдосфинктер, произвольный сфинктер уретры, сфинктер уретры), разделяющая поверхностные и глубокие мышцы промежности, глубокая поперечная мышца промежности и ее фасции, бульбоуретральные железы (синоним: куперовы железы), уретра. К поверхностным мышцам относятся: поверхностная поперечная мышца промежности и парные: седалищно-пещеристая и лу-

¹ Предстательная железа – синоним: простата, далее в книге используются оба термина.

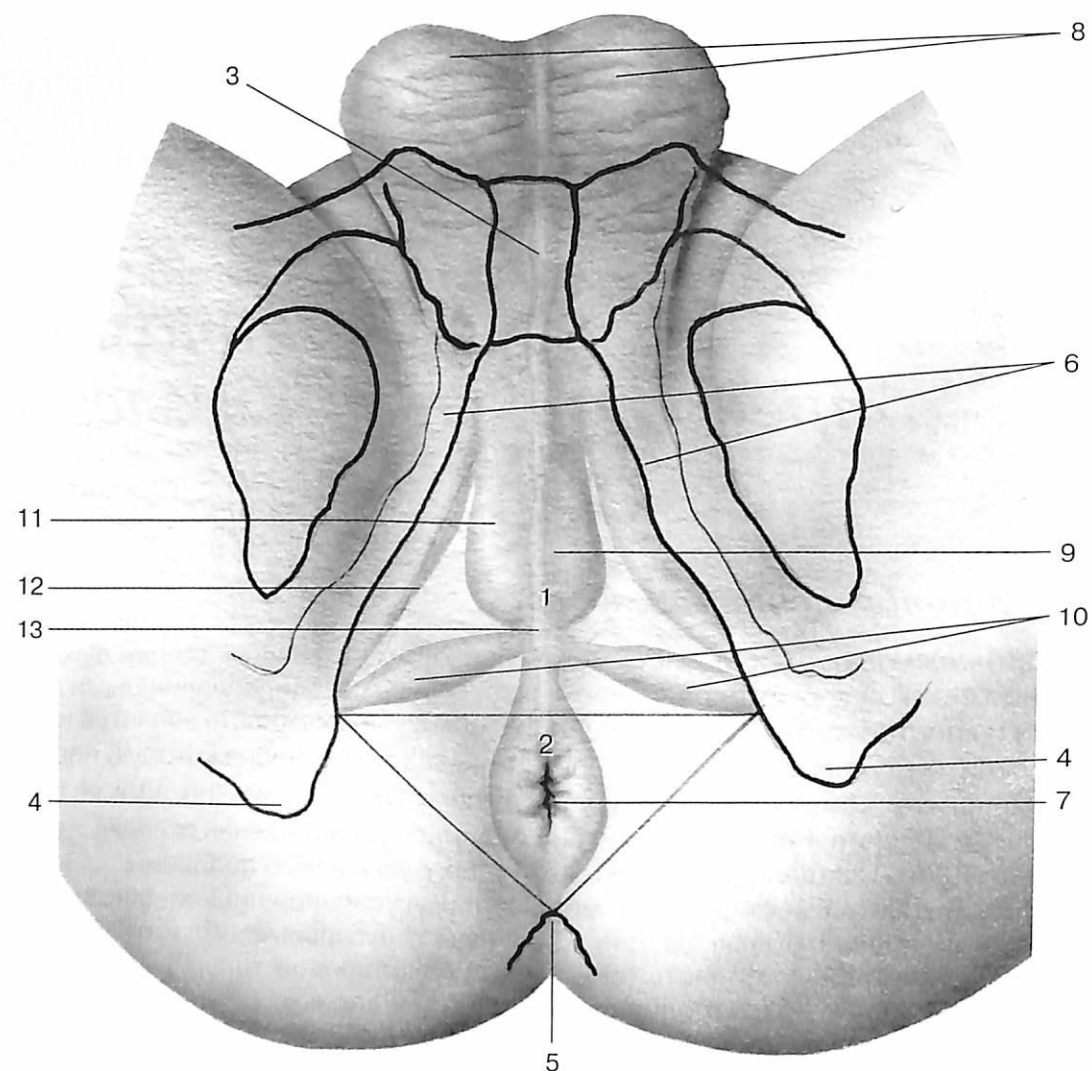


Рис. 1.1. Схема поверхностных слоев промежности с наложением изображения костных ориентиров. Промежность имеет форму ромба и разделяется условной линией, соединяющей седалищные бугры, на две неравные треугольные области: переднюю – мочеполовую (1) и заднюю – заднепроходную, или тазовое дно (2). Костными ориентирами промежности являются: 3 – симфиз лонных костей; 4 – седалищные бугры; 5 – копчик; 6 – подвздошные кости. В заднепроходной области имеется анальное отверстие (7). Мембранозная уретра скрыта мышцами промежности. Мошонка и половой член (8) перемещены вентрально. Кожный срединный шов (9) делит промежность на правую и левую половины. Поверхностная поперечная мышца промежности (10) визуально делит промежность на два треугольника. Луковично-пещеристая мышца (11) и седалищно-пещеристая мышца (12) относятся к поверхностным мышцам промежности. Сухожильный центр промежности (13) проецируется на кожу в виде небольшого углубления между анальным отверстием и мошонкой.

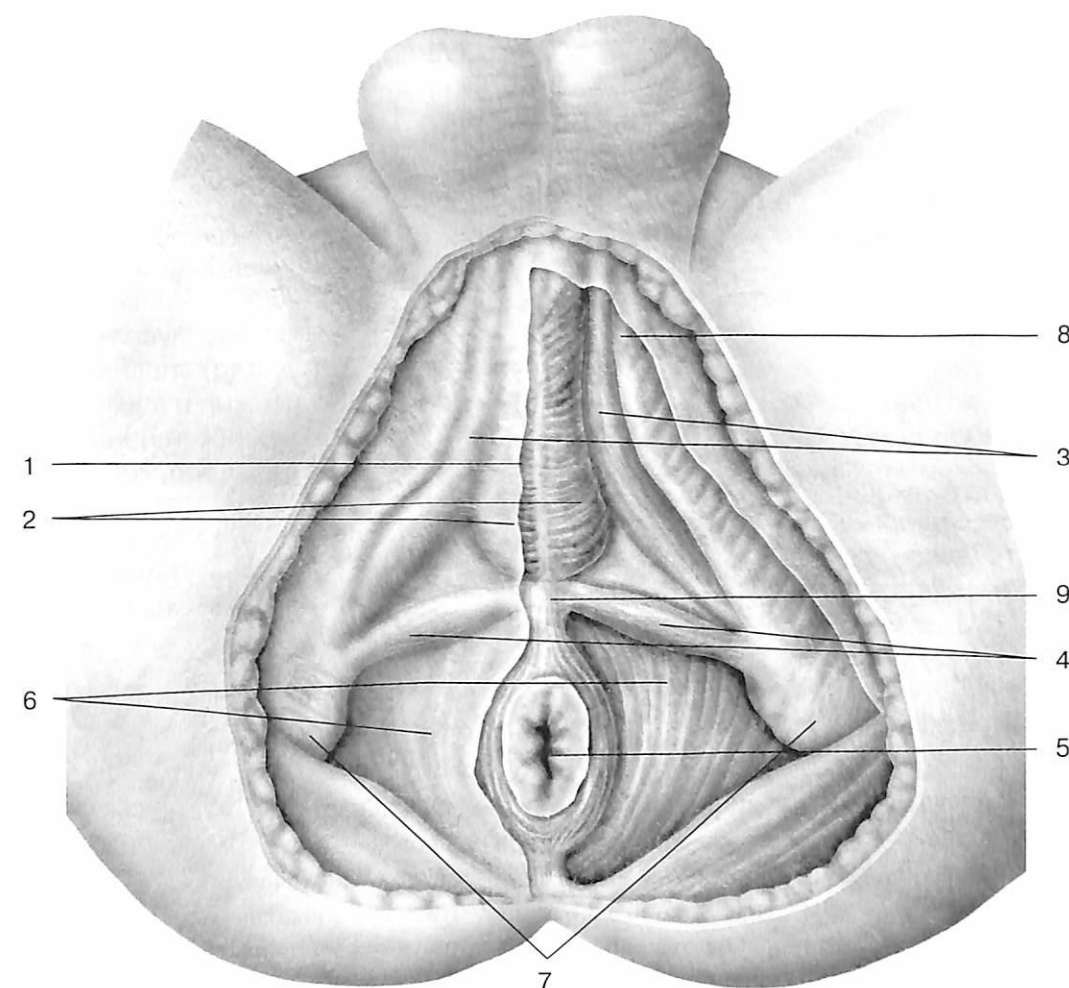


Рис. 1.2. Анатомический срез поверхностных мышц промежности. Удалены кожа, подкожная клетчатка, фасция Колье (слева). В данном срезе видны: 1 – фасция Колье справа от срединного шва; 2 – луковично-пещеристые мышцы; 3 – седалищно-пещеристые мышцы; 4 – поверхностные поперечные мышцы; 5 – анальное отверстие и наружный сфинктер анального отверстия; 6 – мышцы, поднимающие задний проход. Поверхностные поперечные мышцы промежности крепятся к седалищным буграм (7) и нижним ветвям лобковой кости (8), а с медиальной стороны вплетаются в сухожильный центр промежности (9).

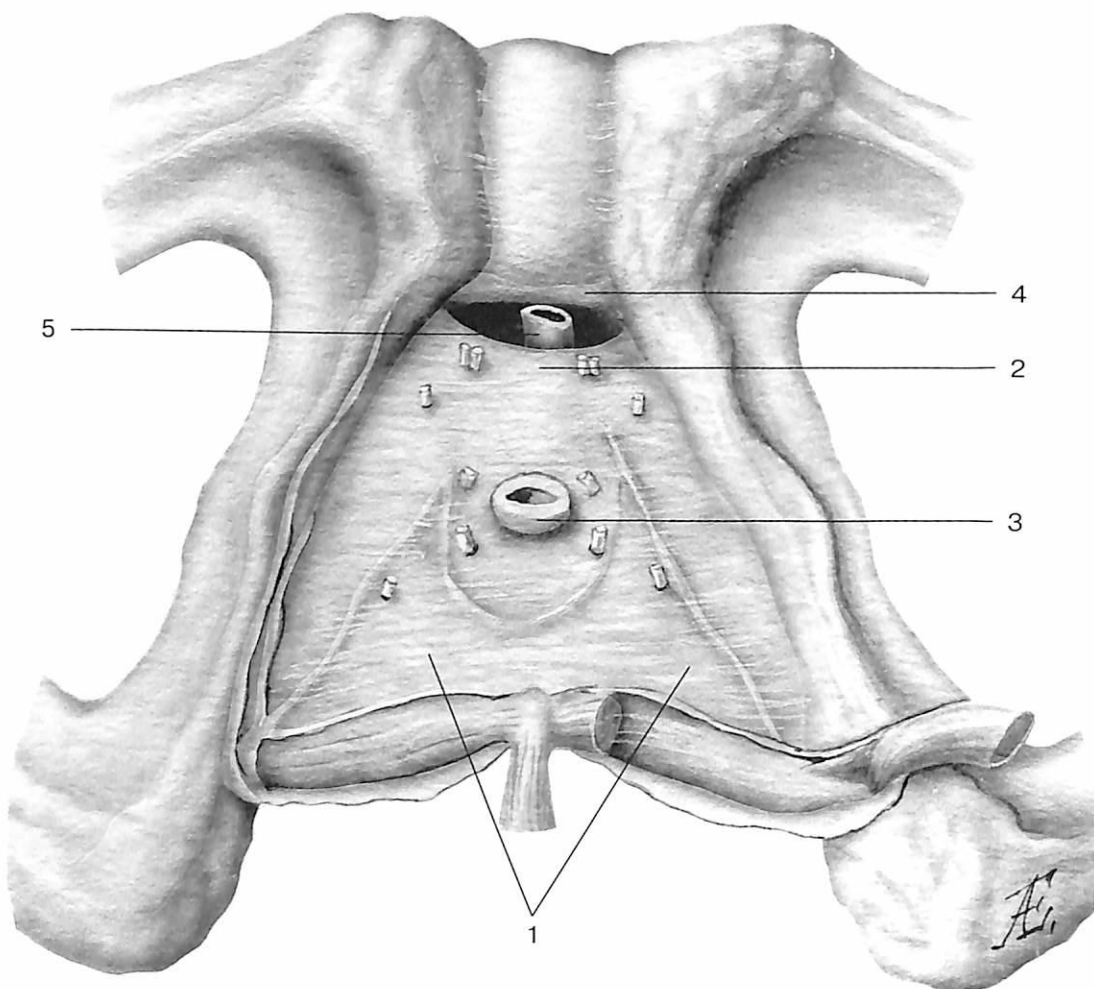


Рис. 1.3. Анатомический срез на уровне перинеальной мембраны (1), которая разделяет глубокие и поверхностные мышцы промежности. По краям фасция Колье и перинеальная мембрана срастаются, образуя спереди поперечную связку промежности (2), которая раскидана спереди от мембранозной части уретры (3), но не доходит до дугообразной связки лобка (4). В щель между двумя связками проходят поверхностные ветви дорсальной артерии и вены полового члена (5).

луковично-пещеристая мышца (см. рис. 1.1, 1.2). Поверхностные поперечные мышцы промежности крепятся к седалищным буграм и нижним ветвям лобковой кости, а с медиальной стороны вплетаются в сухожильный центр промежности. Седалищно-пещеристые мышцы окружают ножки полового члена, часть волокон направляется к тылу полового члена и переходит сухожильным растяжением в белочную оболочку. Луковично-пещеристая мышца начинается на боковой поверхности пещеристых тел и, встречаясь с одноименной мышцей противоположной стороны, по средней линии губчатого тела формирует шов. Мышцы способствуют извержению спермы

и мочеиспусканию. Снаружи поверхностные мышцы покрыты фасцией Колье, изнутри – перинеальной мембраной. Фасция Колье крепится к нижней ветви лобковой кости и к заднему краю перинеальной мембраны, натянутой между поверхностными и глубокими мышцами промежности (рис. 1.3).

К глубоким мышцам мочеполовой области относятся постпростатический сфинктер и глубокая поперечная мышца промежности. Между глубокой поперечной мышцей промежности, постпростатическим сфинктером, луковицей полового члена и луковично-пещеристой мышцей залегают бульбоуретральные железы, выделяющие вязкий секрет перед эякуляцией, нейтрализующий pH остаточной в уретре мочи и увлажняющий головку полового члена (рис. 1.4).

Верхняя и нижняя фасции промежности по сторонам срастаются с надкостницей нижних ветвей седалищных и лобковых костей, а под лобковым симфизом обе фасции срастаются друг с другом, в результате чего образуется поперечная связка промежности (*lig. transversum perinei*). Эта связка находится спереди от мембранозной части мочеиспускательного канала и не доходит до дугообразной связки лобка, благодаря чему между этими двумя связками остается узкая щель, через которую проходят тыльные (синоним: дорсальные) вены и артерии полового члена (см. рис. 1.2, 1.3).

NB! В современной анатомии не используется термин «мочеполовая диафрагма, или урогенитальная диафрагма». Ранее считалось, что субстратом мочеполовой диафрагмы является глубокая поперечная мышца промежности и ее фасции, на которой, подобно яблоку на столе, «покоится» предстательная железа, сквозь которую проходит уретра. В настоящее время установлено, что верхушка предстательной железы граничит только с постпростатическим сфинктером уретры, а глубокая поперечная мышца промежности совместно с передними пучками мышечной стенки прямой кишки прилежит к постпростатическому сфинктеру сзади, укрепляя заднюю стенку, непосредственно с верхушкой железы, однако, не соприкасаясь. Используется термин «перинеальная мембрана» (синоним: промежностная мембрана) для обозначения фасциального листка, разделяющего поверхностные и глубокие мышцы промежности и изнутри покрывающего луковицу полового члена, луковично-пещеристую мышцу, поднимающуюся вверх к постпростатическому сфинктеру. Последний онтогенетически является производной этой мембраны. Термин «мочеполовая диафрагма» хотя и используется в широкой практике, но является устаревшим [1].

Через **тазовое дно (диафрагму таза)** проходит прямая кишка. Мышцы диафрагмы таза представлены: правой и левой мышцами, поднимающими задний проход (синоним: леваторы – *m.m. levator ani*), правой и левой копчиковыми мышцами, наружным сфинктером заднего прохода (рис. 1.5). К простатоуретральному переходу сбоку тесно прилежат уплотненные части мышц, поднимающих задний проход, – лобково-уретральные мышцы, создающие петлю вокруг уретры. Произвольные сокращения этих мышц в совокупности с сокращением лобково-ректальных мышц (это еще одна

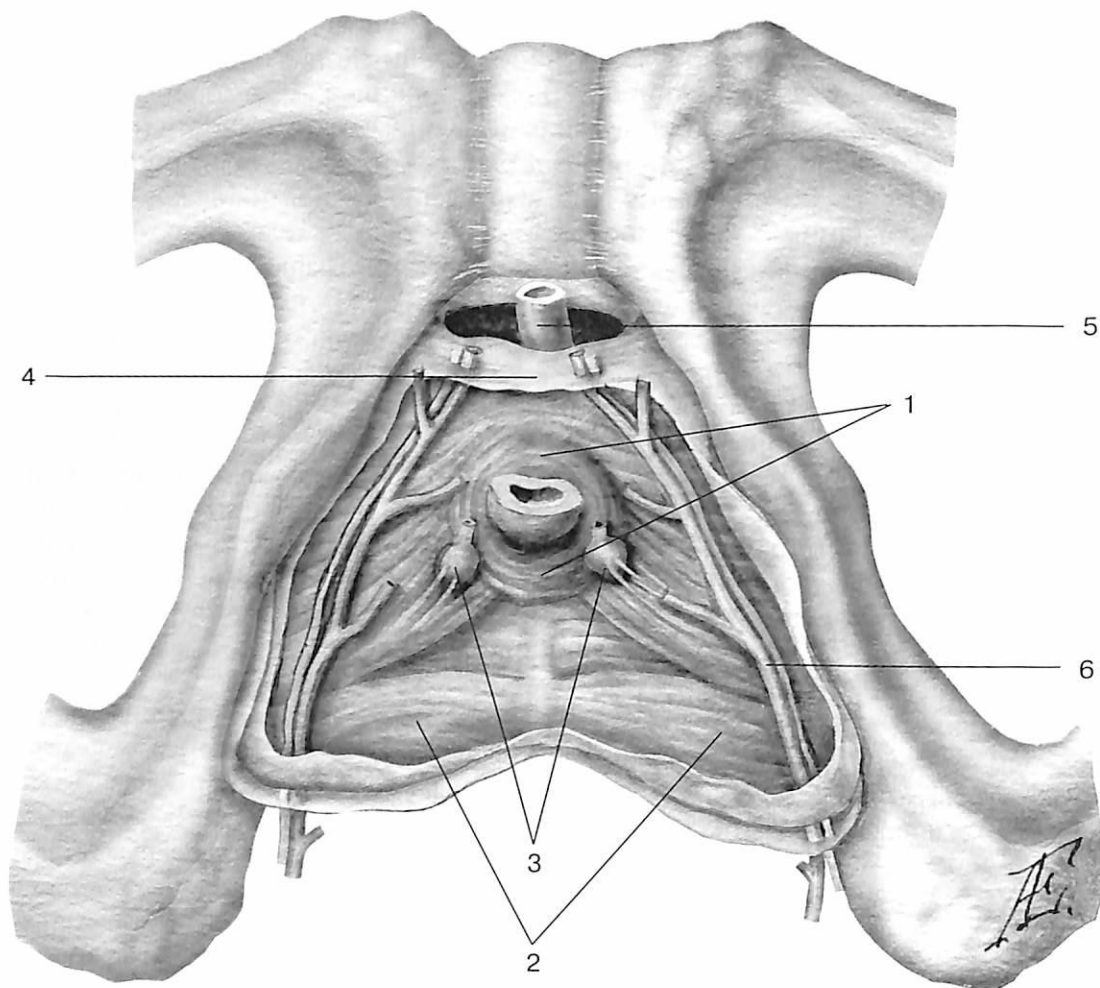


Рис. 1.4. Анатомический срез на уровне глубоких мышц промежности мочеполового треугольника. Представлены: **1** – сфинктер уретры; **2** – глубокие поперечные мышцы промежности; **3** – бульбоуретральные (куперовы) железы; **4** – поперечная связка промежности; **5** – поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена; **6** – внутренняя половая артерия.

часть леваторов) приводят к перемещению уретры вперед и вверх, что ведет к быстрой активной остановке мочеиспускания.

В центре соединения мочеполового треугольника и заднепроходной области, между прямой кишкой и мочеиспускательным каналом находится серповидной формы сухожильная структура, идущая в сагиттальной плоскости сверху от места формирования вниз до кожи (см. рис. 1.1, 1.2), называемая сухожильным центром промежности. **Сухожильный центр промежности** образован переплетением сухожилий наружного сфинктера заднего прохода, луковично-пещеристой мышцы, поверхностной поперечной мышцы промежности, передними волокнами мышц, поднимающих задний проход, глубокой поперечной мышцей промежности, мышцами по-

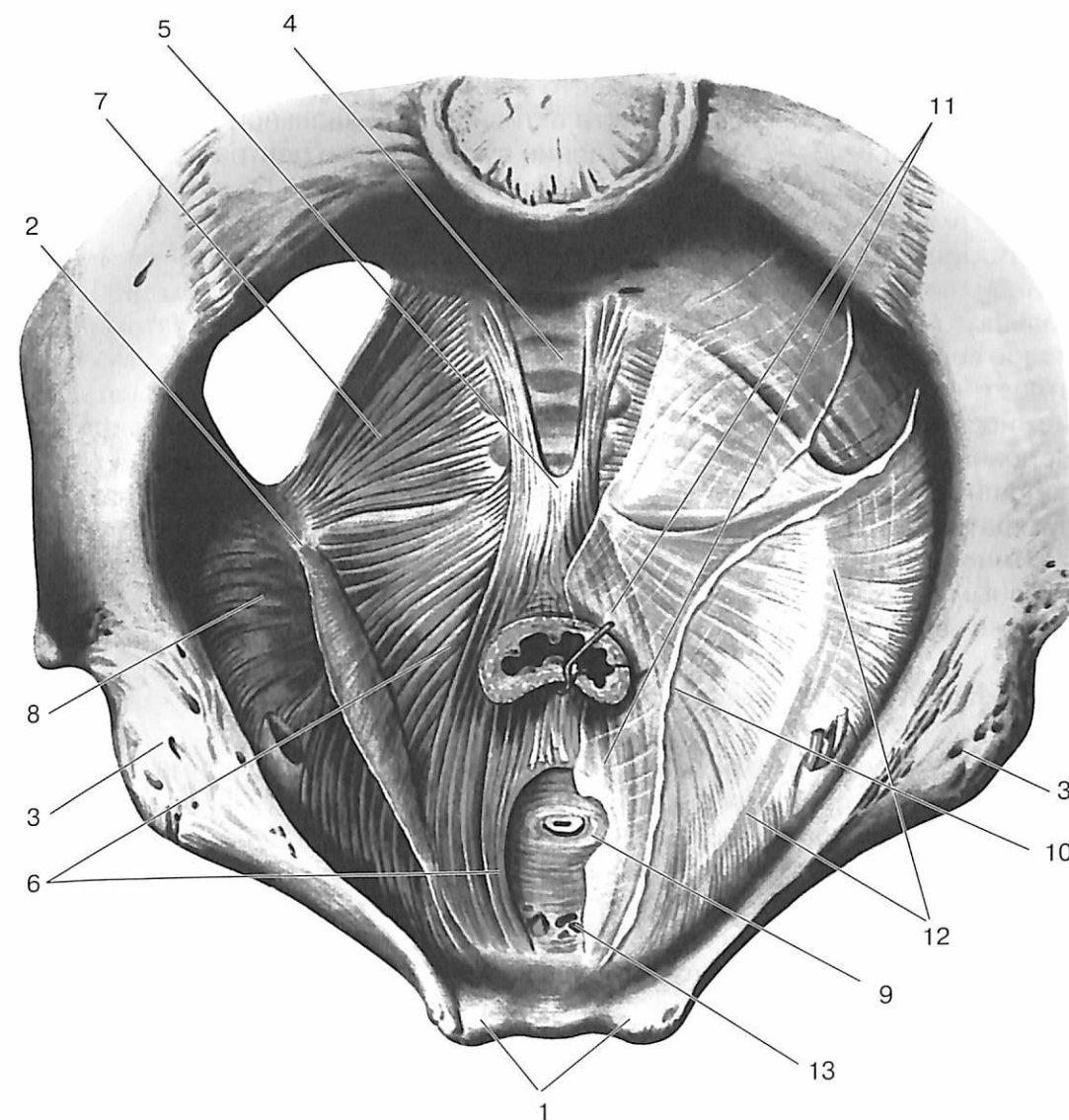


Рис. 1.5. Анатомический срез. Костные структуры таза, мышцы и фасции тазового дна (приводится по: Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека. М.: Медицина, 1996. Т.2. С. 228). Представлены: **1** – лонные кости; **2** – седалищные бугры; **3** – подвздошные кости; **4** – крестец; **5** – копчик; **6** – мышцы, поднимающие задний проход (*m. levator ani*); **7** – копчиковые мышцы; **8** – внутренняя запирающая мышца; **9** – сфинктер уретры; **10** – сухожильная дуга тазовой фасции; **11** – эндопельвикальная фасция; **12** – сухожильная дуга мышцы, поднимающей задний проход; **13** – поверхностные ветви дорсальной артерии и вены полового члена.

стпростатического сфинктера [2]. Основная функция сухожильного центра промежности – поддерживающая, однако некоторые авторы считают, что сухожильный центр участвует вместе с лобково-уретральными и лобково-прямокишечными мышцами в акте активной произвольной остановки мочеиспускания [1, 3–5, 7]. Повреждение сухожильного центра промежности в результате травмы, при проведении мультифокальной биопсии, хирургическом вмешательстве может привести к недержанию мочи.

Кровоснабжение промежности осуществляется за счет ветвей внутренней (глубокой) половой артерии, которая из полости таза выходит через большое седалищное отверстие, огибает седалищную ость, а затем через малое седалищное отверстие входит в седалищно-прямокишечную ямку, где отдает несколько крупных ветвей: нижнюю прямокишечную артерию, промежностную артерию и дорсальную артерию полового члена (см. рис. 1.4). Венозная кровь оттекает по одноименным венам во внутреннюю подвздошную вену. Лимфатические сосуды впадают в поверхностные паховые лимфатические узлы [6].

Иннервация промежности осуществляется ветвями полового нерва: по нервным волокнам нижних прямокишечных нервов, промежностных нервов, а также заднепроходно-копчиковых нервов – ветвями копчикового нерва [6].

1.2. Анатомия предстательной железы

Предстательная железа является небольшим, объемом примерно 20 см³ железистым и фиброзно-мышечным органом, охватывающим начальную часть мужской уретры. Являясь производным уретры, предстательная железа наполовину состоит из железистых клеток, на 1/4 – из фиброзных и 1/4 – из мышечных волокон. Строма располагается между протоками желез и разделяет железистое вещество на дольки. Каждая долька предстательной железы окружена кольцевыми и продольными пучками гладких мышц, образующими единую сократительную систему, которая обеспечивает быструю эвакуацию секрета из железы при эякуляции, а также препятствует истечению мочи во время эякуляции, вследствие чего моча и сперма не смешиваются. Предстательная железа является секреторным органом. Секрет предстательной железы содержит фибринолизин, амилазу, простатспецифический антиген (ПСА), калликреин, фибронектин, семеногелин, фосфолипиды, холестерол, цинк, кальций, другие белковые соединения, функции которых не изучены. Секрет предстательной железы, являясь первой фракцией эякулята, принимает участие в его разжижении, активизирует движение сперматозоидов, оказывает буферное, ферментативное и антимикробное действие.

Форма железы. Если попытаться оценить геометрическую форму предстательной железы, то она более всего приближается к перевернутому усеченному конусу, основание которого слегка наклонено вперед, а верхушка направлена вниз и вперед к мочеполовому треугольнику (рис. 1.6, 1.7). В основании предстательной железы выделяют два отдела: передний и задний, которые разделены глубокой, небольшой по протяженности попе-

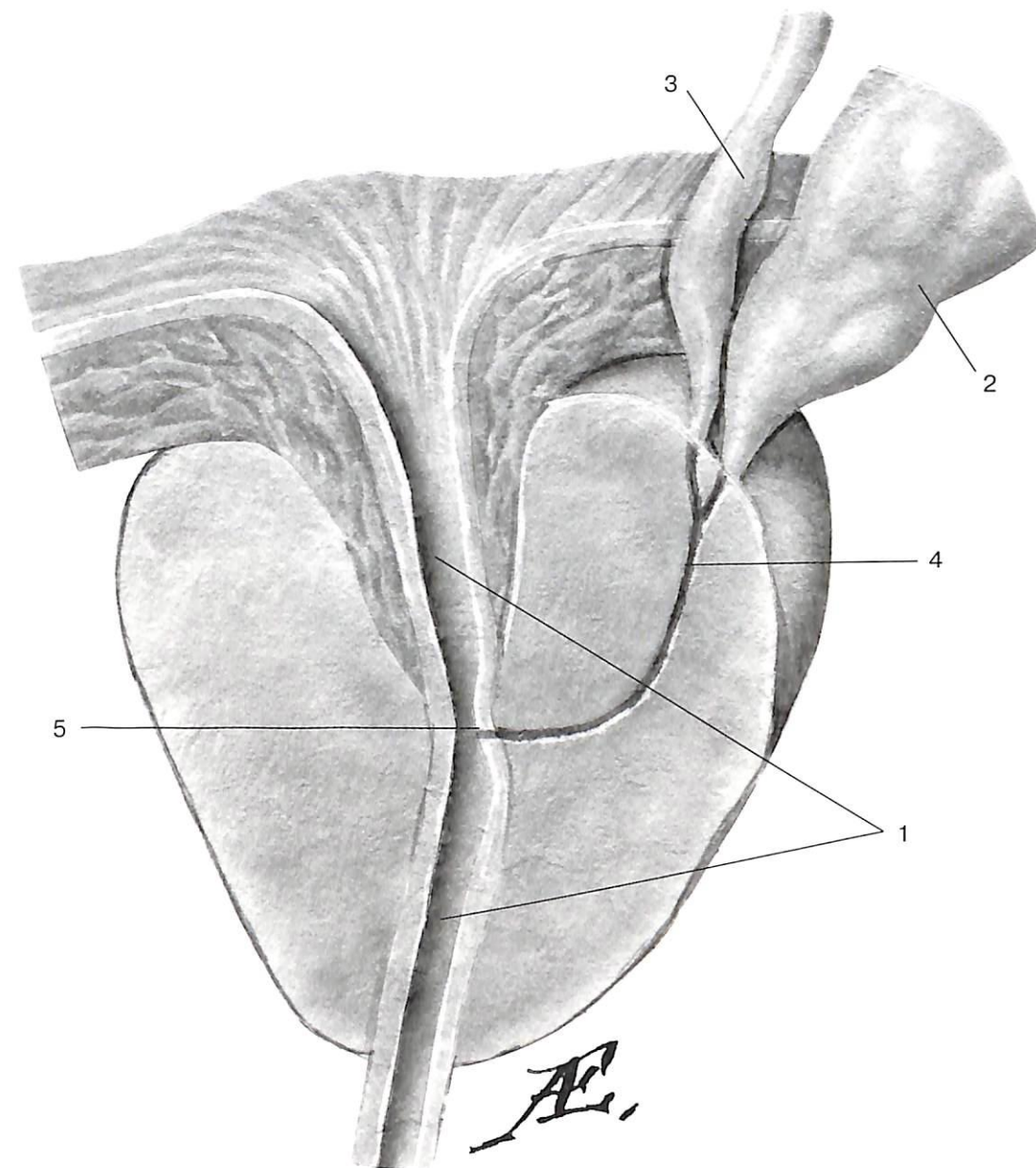


Рис. 1.6. Схематическое изображение предстательной железы: срез на уровне уретры (1). В бороздку между передним и задним отделами основания предстательной железы входят семенные пузырьки (2) и семявыносящие протоки (3), где, сливаясь, образуют семявыбрасывающие протоки (4), которые проходят в косовертикальном направлении к средней части уретры и открываются узкими отверстиями по бокам семенного бугорка (5).

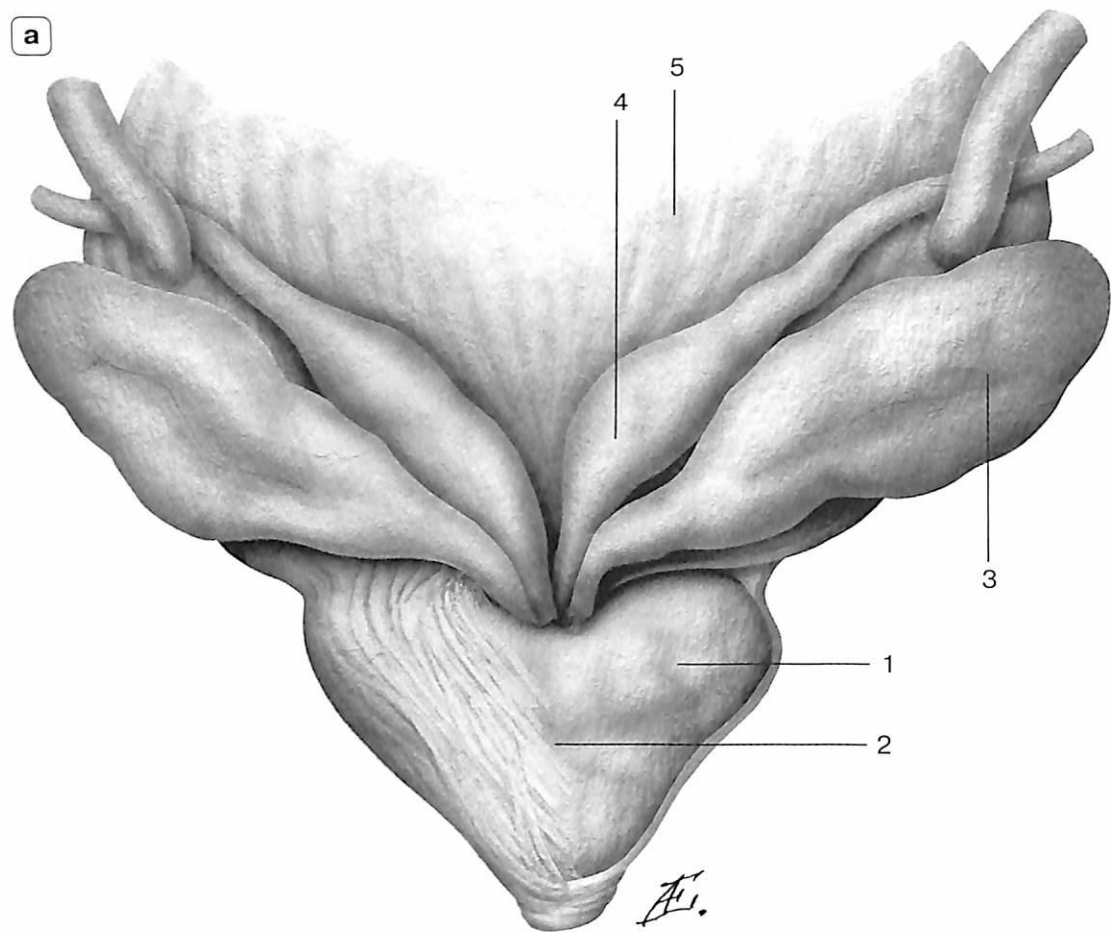


Рис. 1.7. Предстательная железа. **а** – вид сзади. По задней поверхности предстательной железы (1) определяется пологая и широкая междолевая борозда (2), которая позволяет урологам условно делить железу на правую и левую доли. Семенные пузырьки (3), ампулы семявыносящих протоков (4) прилежат к предстательной железе сверху и сзади. Предстательная железа находится под мочевым пузырем (5).

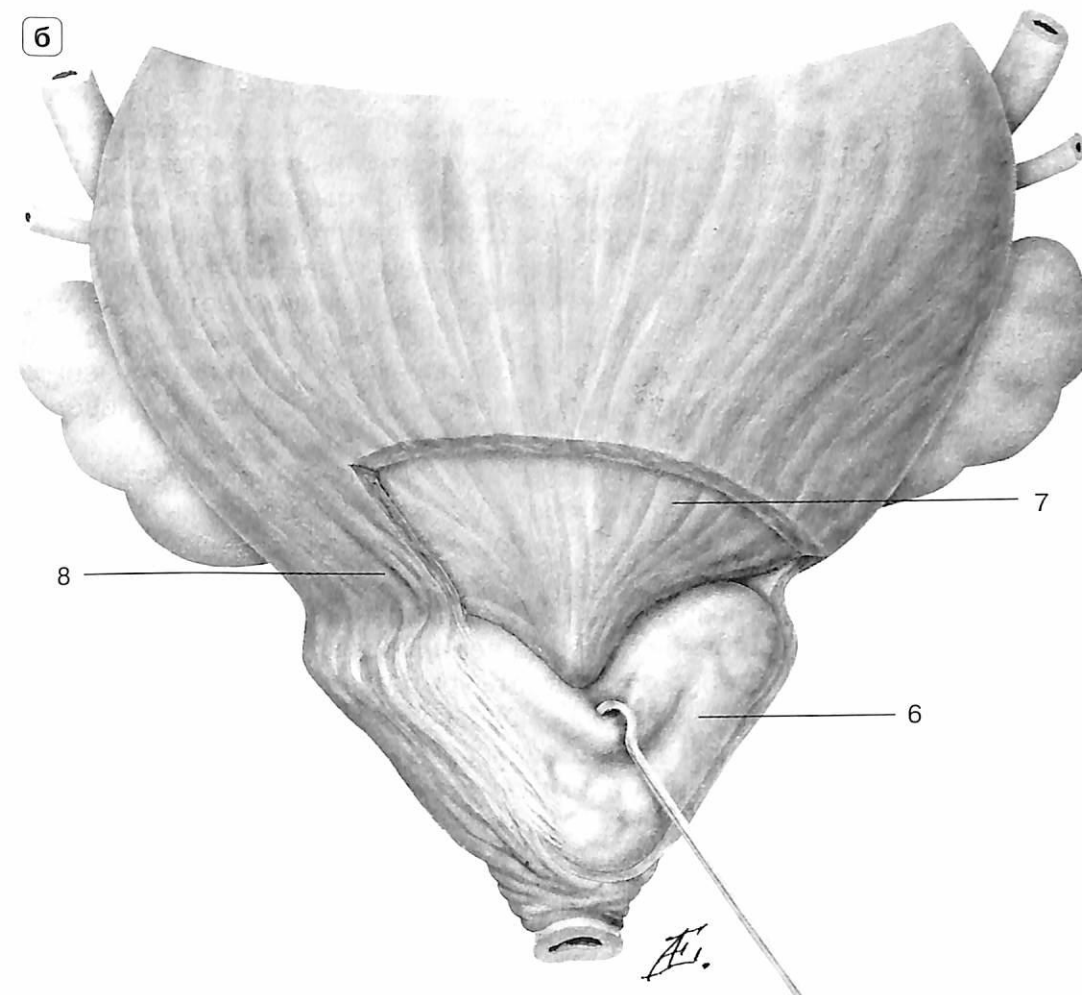


Рис. 1.7 (окончание). **б** – вид спереди. Предстательная железа (6) находится под мочевым пузырем (7). С мочевого пузыря на простату спускается тонкий гладкомышечный пласт волокон, называемый фартуком детрузора (8).

речной бороздкой. Передний отдел основания сращен с шейкой мочевого пузыря. К заднему, меньшему отделу прилежат нижние отделы семенных пузырьков и семявыносящих протоков, с которыми простата рыхло соединяется. В бороздку входят узкие выводные протоки **семенных пузырьков** и **семявыносящие протоки**, где происходит их слияние с образованием **семявыбрасывающих протоков (семявыбрасывающих трактов)**. По этой бороздке в процессе онтогенеза происходит инвагинация простатической капсулы и перипростатических тканей с распространением во внутренние отделы железы по ходу семявыбрасывающих протоков вплоть до семенного бугорка. При раке предстательной железы семявыбрасывающие тракты с окружающей их клетчаткой являются зоной анатомической слабости капсулы, в связи с чем их инвазия опухолью быстро приводит к экстракапсулярному распространению рака (см. рис. 1.6).

По задней поверхности железы определяется пологая и широкая междолевая борозда, что позволяет урологам делить предстательную железу на правую и левую доли, хотя по морфологическому строению обе доли одинаковы и подобное деление условно (см. рис. 1.7). Форма железы значительно изменяется с возрастом при развитии в ней гиперпластических процессов. Особенно варьирует форма верхушки железы (рис. 1.8–1.10). Верхушка может равномерно обхватывать уретру, тогда железа напоминает формой редьку или круглое яблоко. Однако чаще мембранозная уретра «утоплена» внутрь простаты за счет нависания верхушки над сфинктером циркулярно симметрично либо асимметрично, с одной или двух сторон.

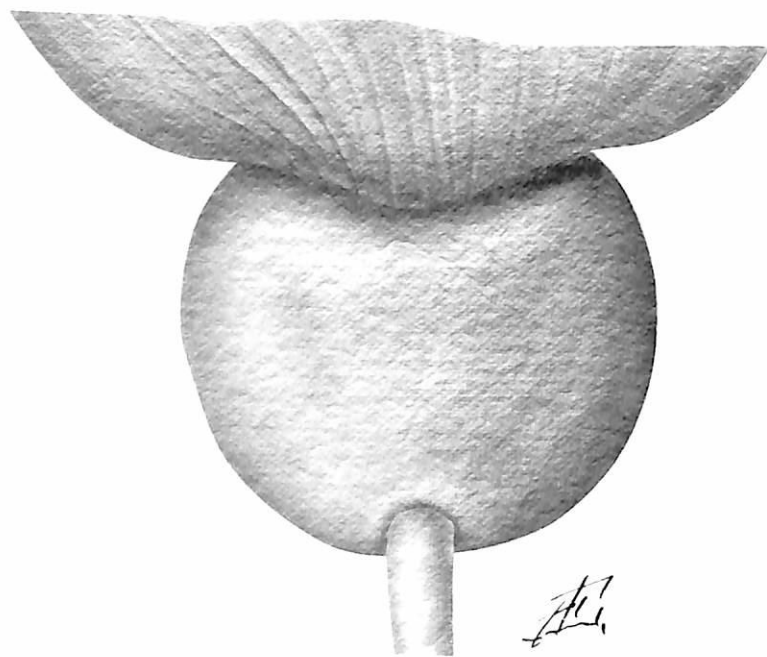


Рис. 1.8. Один из вариантов строения верхушки предстательной железы: верхушка равномерно обхватывает уретру; железа напоминает формой редьку или круглое яблоко.

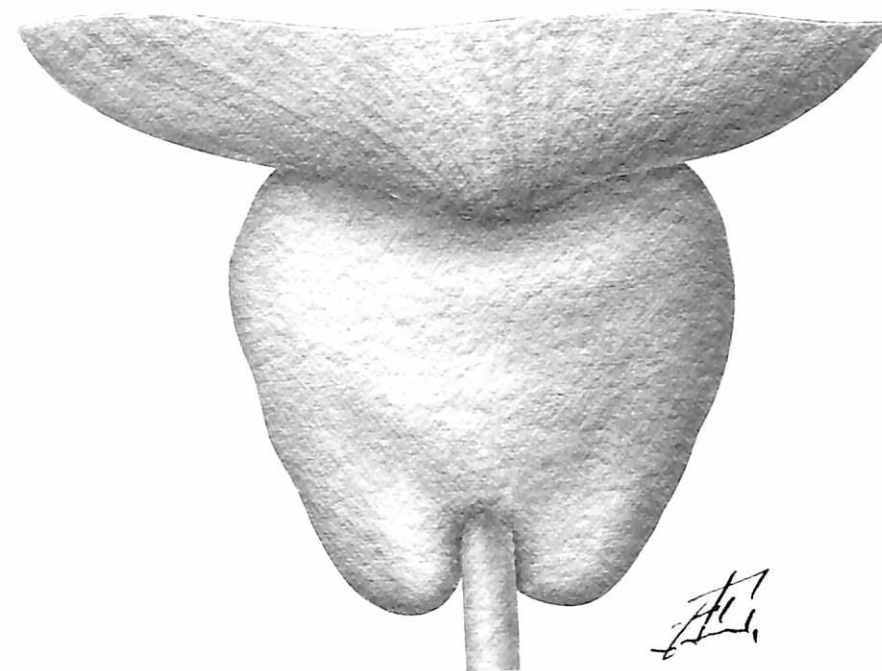


Рис. 1.9. Один из вариантов строения верхушки предстательной железы: мембранозная уретра «утоплена» внутрь простаты за счет нависания верхушки над уретрой симметрично с двух сторон.

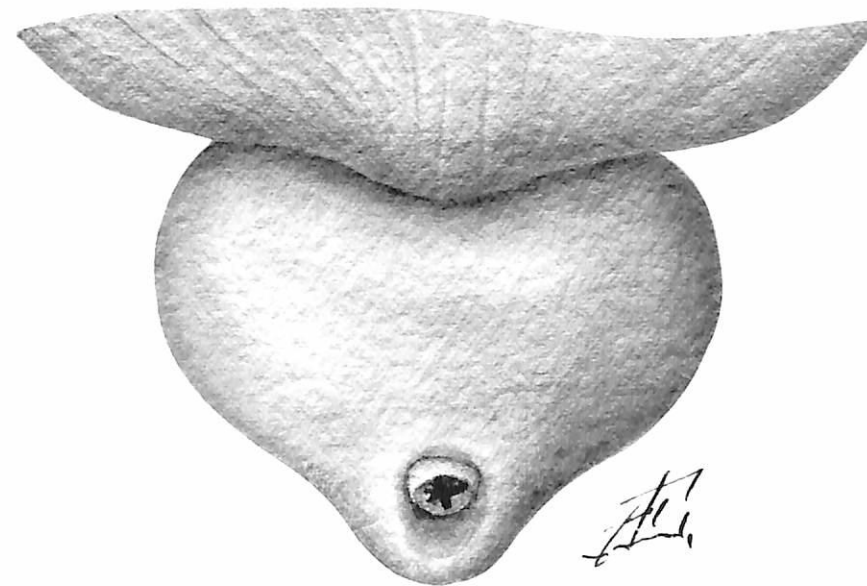


Рис. 1.10. Один из вариантов строения верхушки предстательной железы: мембранозная уретра перекрыта верхушкой асимметрично сзади.

В этих случаях железа напоминает формой болгарский перец или яблоко-антоновку.

NB! Форма верхушки, оцененная при трансректральном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ), определение длины «перекрытия» мембранозной уретры губками верхушки, расчет длины мембранозной уретры помогут хирургу на дооперационном этапе выбрать уровень рассечения уретры и вид анастомоза [7].

Топография предстательной железы. Стенки малого таза ограничивают лонные, подвздошные, седалищные кости, крестец и копчик (см. рис. 1.5). Лобковые кости спереди соединяются лобковым симфизом, укрепленным сверху верхней лобковой связкой, по нижнему краю – дугообразной связкой лобка (см. рис. 1.3, 1.4). Предстательная железа находится в среднем отделе малого таза, который расположен подбрюшинно и ограничен латеральным листком тазовой фасции, являющейся продолжением внутрибрюшной фасции. Предстательная железа находится под мочевым пузырем, между симфизом спереди и прямой кишкой сзади. Сзади и сверху к ней прилежат семенные пузырьки и семявыносящие протоки (см. рис. 1.7, а). С боковых сторон предстательную железу ограничивают мышцы, поднима-

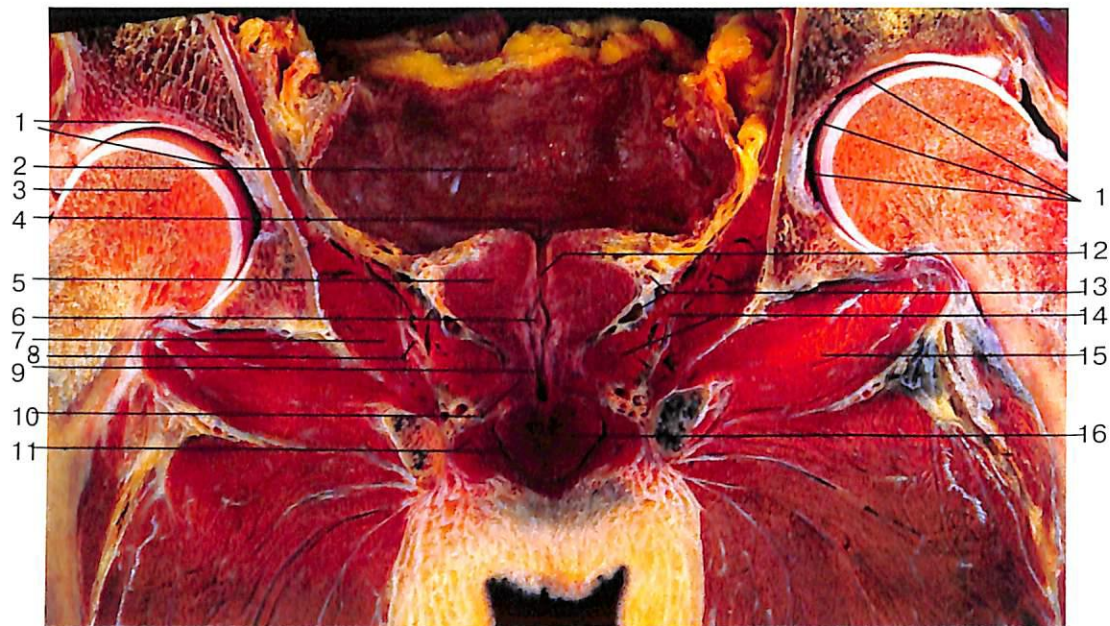


Рис. 1.11. Фронтальный анатомический срез малого таза на уровне простатической уретры [6]. 1 – суставная впадина тазобедренного сустава; 2 – мочевой пузырь; 3 – головка бедренной кости; 4 – внутреннее отверстие мочеиспускательного канала; 5 – предстательная железа; 6 – семенной бугорок; 7 – внутренняя запирающая мышца; 8 – седалищно-прямокишечная ямка; 9 – мембранозная часть уретры; 10 – постпростатический сфинктер (сфинктер уретры, рабдосфинктер); 11 – ножка полового члена и седалищно-кавернозная мышца; 12 – простатическая уретра; 13 – простатическое сплетение; 14 – мышца, поднимающая задний проход; 15 – наружная запирающая мышца; 16 – луковица полового члена.

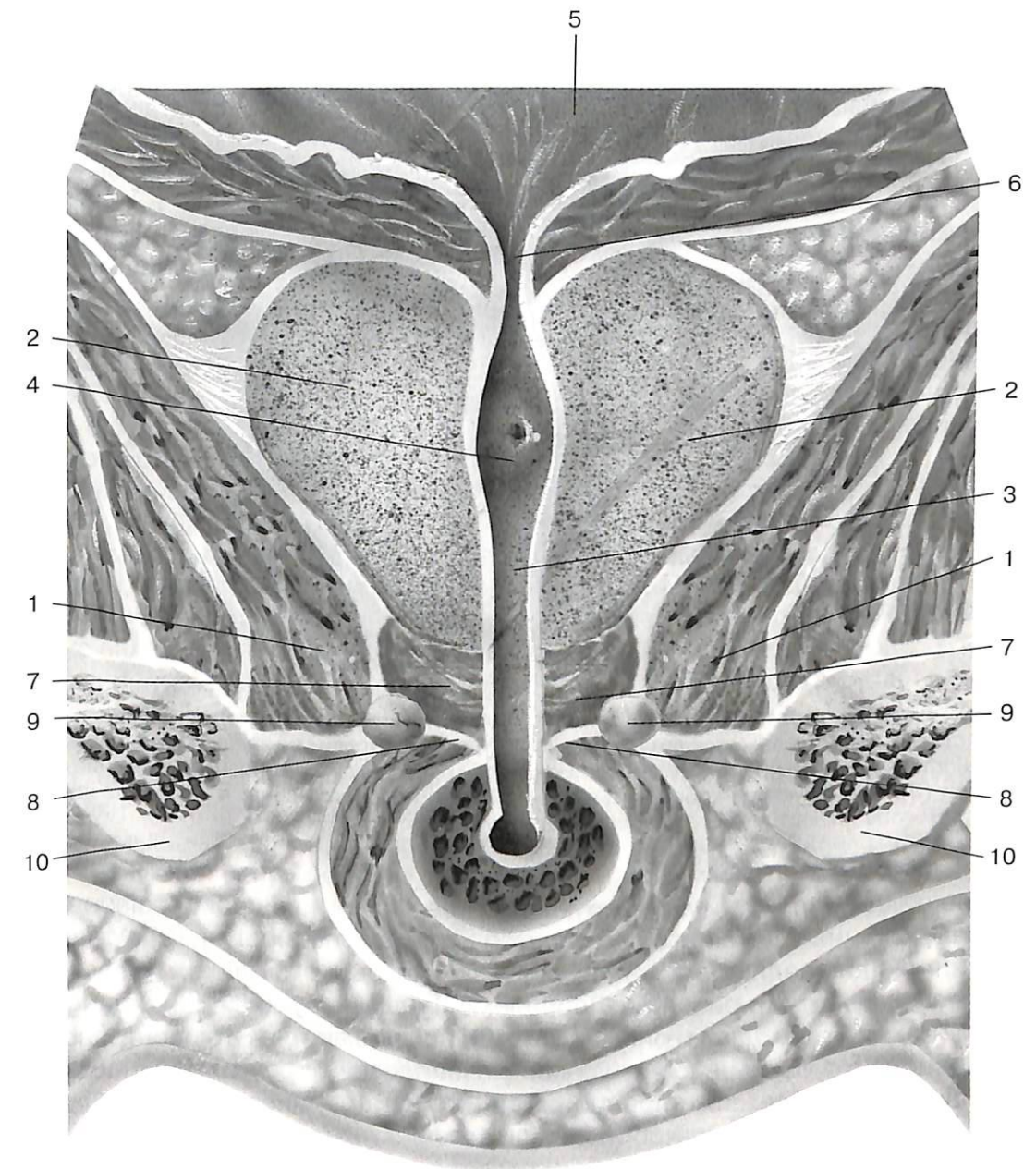


Рис. 1.12. Упрощенная схема, представляющая топографию предстательной железы. Мышцы, поднимающие задний проход (1), формируют незамкнутую спереди воронку, в которой находится предстательная железа (2). 3 – мочеиспускательный канал; 4 – семенной бугорок; 5 – мочевой пузырь; 6 – внутреннее отверстие мочеиспускательного канала; 7 – постпростатический сфинктер; 8 – перинеальная мембрана; 9 – куперовы железы; 10 – седалищные кости.

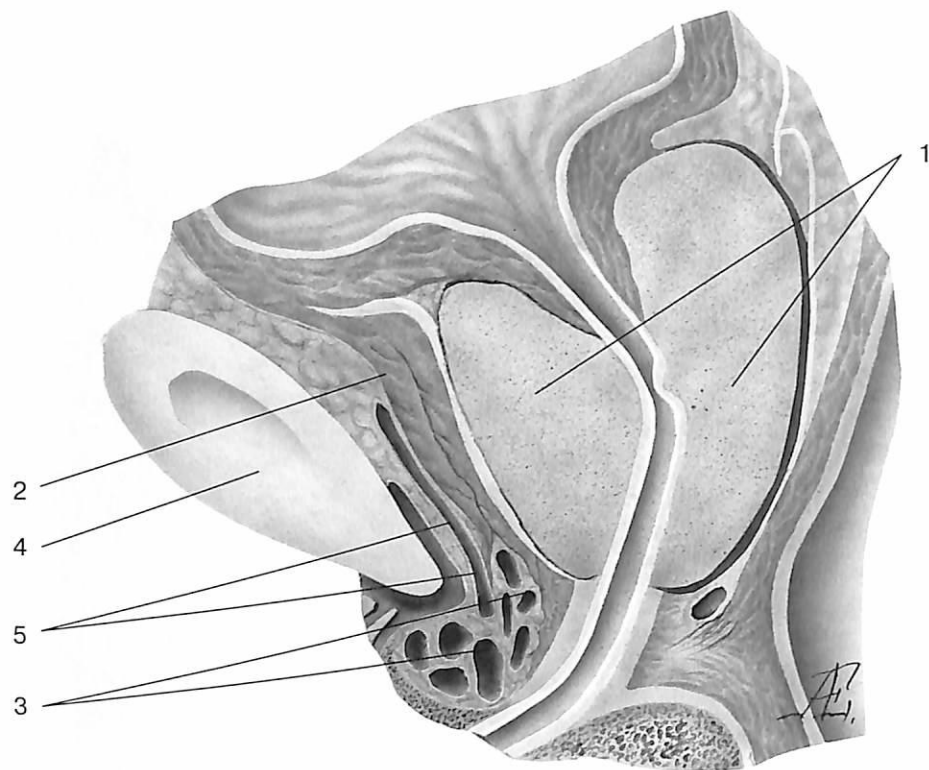


Рис. 1.13. Сагиттальный срез – схема по средней линии предстательной железы. **1** – предстательная железа; **2** – фартук детрузора. Между фартуком детрузора и передней поверхностью железы в прослойке жировой клетчатки располагается венозное сплетение Санторини (**3**), дренирующее кровь из дорсальной вены полового члена; **4** – симфиз лонной кости; **5** – поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена.

ющие задний проход и формирующие своеобразную широкую «воронку», в которой и находится предстательная железа (рис. 1.11, 1.12). Мышцы, поднимающие задний проход, вместе с копчиковыми мышцами формируют тазовое дно (см. рис. 1.5). Переднемедиальные пучки мышц, поднимающих задний проход (см. рис. 1.11, 1.12), не смыкаются. Это пространство выполнено глубокими структурами мочеполювого треугольника. В углу между нижними ветвями лонной кости натянута перинеальная мембрана, покрывающая снизу постпростатический сфинктер (см. рис. 1.3). Верхушка железы плотно охвачена мышцами постпростатического сфинктера, который является единственной частью промежности, непосредственно граничащей с предстательной железой снизу.

Спереди предстательная железа покрыта тонким слоем мышечных волокон, являющихся продолжением наружного гладкомышечного слоя детрузора (см. рис. 1.7, б). В англоязычной литературе этот слой носит название фартука детрузора. Фартук детрузора в свою очередь покрыт латеральным листком эндопельвикальной фасции. Между фартуком детрузора и перед-

ней поверхностью железы в прослойке жировой клетчатки располагается венозное сплетение (сплетение Санторини) (рис. 1.13), дренирующее кровь из дорсальной вены полового члена и имеющее широкие анастомозы с пузырным, простатическим, прямокишечным венозными сплетениями. Поверх этого сплетения лежат пузырно-лобковые связки, являющиеся утолщением латерального листка тазовой фасции. По задней поверхности мочевого пузыря на предстательную железу спускаются тонкие гладкомышечные пучки, являющиеся продолжением наружного слоя мышцы мочевого пузыря, аналогичные фартуку детрузора, которые называются пузырно-предстательной мышцей (см. рис. 1.7, а). Задняя поверхность железы соприкасается с нижним расширенным отделом прямой кишки, слегка вдаваясь в ее просвет. От ампулы прямой кишки железа отделена двумя тонкими листками брюшинно-промежностной фасции (так называемым апоневрозом Денонвиллье–Салищева, который начинается от дна брюшинного кармана в малом тазу, а внизу заканчивается на тазовом дне, в области сухожильного центра промежности).

Семенные пузырьки являются секреторными органами, вырабатывающими жидкость, которая смешивается с секретом яичек, поступающим по **семявыносящим протокам**, при этом поддерживается жизнеспособность спермы, снижается ее вязкость. Семенные пузырьки представлены в виде сложенной вдвое трубки с внутренними ячейками, расположенной в клетчатке над простатой по бокам от семявыносящих протоков (см. рис. 1.7, б). Передняя поверхность семенных пузырьков прилегает к дну мочевого пузыря, а задняя поверхность – к передней стенке прямой кишки. Длина семенного пузырька составляет около 5 см, наибольшая ширина – 2,5–3 см. Просвет семенных пузырьков выстлан слизистой оболочкой, образующей складки. Стенка семенного пузырька имеет трехслойную структуру (адвентиция, мышечный слой, слизистая оболочка). Семявыбрасывающие протоки образуются в глубине бороздки между передним и задним отделами основания предстательной железы путем слияния выводных протоков семенных пузырьков и семявыносящих протоков (см. рис. 1.6). Семявыбрасывающие протоки от места своего формирования в бороздке основания предстательной железы следуют в направлении сверху вниз и медиально к простатической части мочеиспускательного канала, где открываются отверстиями по бокам семенного бугорка у его основания (рис. 1.14). Структура стенки семявыбрасывающего протока также трехслойная.

Взаимоотношение органов малого таза и брюшины. При переходе с передней брюшной стенки на верхнюю и переднюю стенку мочевого пузыря брюшина образует поперечную пузырную складку, при пустом мочевом пузыре расположенную ближе к симфизу. Далее у мужчин брюшина покрывает часть боковых и задней стенок мочевого пузыря, семявыносящие протоки изнутри и верхушки семенных пузырьков (от основания предстательной железы брюшина отстоит на 1,0–1,5 см). Затем брюшина переходит на прямую кишку, образуя прямокишечно-пузырное пространство. В прямокишечно-пузырном пространстве могут определяться петли тон-

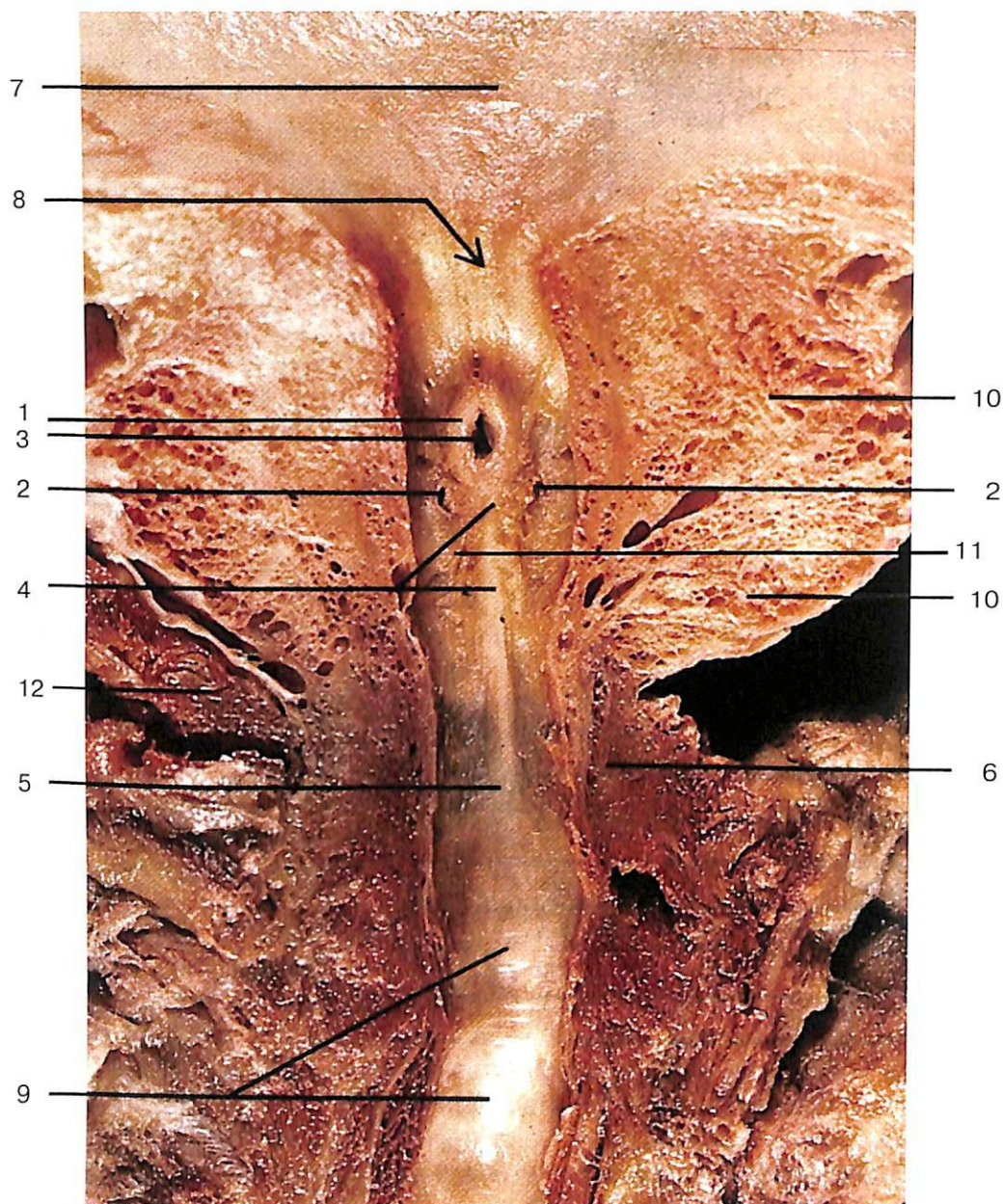


Рис. 1.14. Фронтальный анатомический срез предстательной железы на уровне мочеиспускательного канала [6]. 1 – семенной бугорок; 2 – отверстия семявыбрасывающих протоков; 3 – отверстие маточки предстательной железы; 4 – гребень уретры; 5 – мембранозная часть уретры; 6 – сфинктер уретры; 7 – мочевого пузыря; 8 – шейка мочевого пузыря и внутреннее отверстие уретры; 9 – височная часть уретры; 10 – ткань предстательной железы; 11 – отверстия выводных протоков желез предстательной железы, 12 – мышца, поднимающая задний проход.

кой кишки, поперечно-ободочная или сигмовидная кишка, однако в нижнюю, наиболее узкую щель прямокишечно-пузырного пространства кишки не проникают.

NB! При проведении биопсии органов малого таза у мужчин, как правило, риск повреждения брюшины и кишечника минимален, поскольку в нижнюю, наиболее узкую щель прямокишечно-пузырного пространства петли кишки не попадают, что выгодно отличает мужской малый таз. Однако жидкость или гной из брюшной полости в эту щель проникать могут [8].

Клетчаточные пространства среднего этажа малого таза. Все органы малого таза отделяются от стенок малого таза клетчаткой. Там, где органы лишены брюшинного покрова, их покрывает висцеральный листок тазовой фасции, но между фасцией и органом заключена клетчатка (за исключением мест сращения капсулы и фасций), содержащая нервы, лимфатические и кровеносные сосуды. Основными клетчаточными пространствами среднего этажа полости малого таза, где находятся простата, семенные пузырьки, мочевой пузырь, прямая кишка, являются: пристеночное, в котором проходят подвздошные сосуды, предпузырное (позадилобковое), содержащее сплетение Санторини, и позадипрямокишечное, ограниченное спереди прямой кишкой, сзади крестцом, снизу фасцией, покрывающей мышцу, поднимающую задний проход. Сверху данное клетчаточное пространство сообщается с забрюшинным пространством. В предпузырном пространстве могут развиваться: при переломах костей таза – гематомы, при повреждении мочевого пузыря – мочевиная инфильтрация, при повреждении предпузырной фасции – мочевиная инфильтрация передней брюшной стенки. При нарушении целостности предпузырной фасции вблизи внутренних подвздошных сосудов гной из околопузырного пространства может распространяться в клетчатку пристеночного пространства и в забрюшинную клетчатку подздошной ямки.

При гнойном процессе в позадипрямокишечном пространстве гной может распространяться вверх в забрюшинную клетчатку и вниз по волокнам и фасциальным листкам мышцы, поднимающей задний проход, в нижний этаж малого таза – в седалищно-прямокишечную ямку, где часто наблюдается его скопление [8].

Фасции и капсула предстательной железы. Предстательная железа покрыта фиброзной капсулой, окруженной фибромускулярным слоем гладкомышечных волокон, спускающихся с мочевого пузыря. Фибромускулярные волокна проникают в простату в качестве септ, разделяя ее на функциональные зоны.

Фасция таза является продолжением внутрибрюшной фасции. Фасция таза формирует латеральный и медиальный листки. Латеральный листок покрывает мышцу, поднимающую задний проход, сверху и снизу. Верхний листок носит название внутритазовой фасции (синоним: эндопельвикальная фасция – *f. endopelvina*). Эндопельвикальная фасция, являясь продолжением тазовой фасции, в свою очередь дает висцеральный (синоним: про-

статическая фасция) и париетальный (синоним: фасция мышцы, понимающей задний проход) листки. В месте отхождения висцерального листка внутритазовая фасция имеет уплотнение, которое называется сухожильной дугой таза (см. рис. 1.5). Висцеральный листок отходит от сухожильной дуги таза по переднебоковой поверхности предстательной железы (примерно на 2 и 11 часах условного циферблата) и покрывает простату, мочевой пузырь, семенные пузырьки и семявыносящие протоки. За счет уплотнения внутритазовой фасции формируются и парные лобково-предстательные связки. Этими связками фасциальный футляр предстательной железы крепится к лобковой кости. При проведении радикальной простатэктомии (РПЭ) вскрытие фасциального футляра обычно производится в месте отхождения висцерального листка внутритазовой фасции от сухожильной дуги (рис. 1.15); в тех случаях, когда железа имеет небольшой объем, сухожильная дуга и лобково-простатические связки хорошо видны. При больших объемах аденомы сухожильная дуга смещена латерально, лобково-простатические связки могут быть не видны. Поэтому для хирургов, планирующих РПЭ, важно на дооперационном этапе иметь представление об объеме и форме железы.

Фасции и связки выполняют каркасную функцию, фиксируют положение мочевого пузыря, предстательной железы, уретры, оказывая активное и пассивное противодействие внутривнутрибрюшному давлению, гравитации, поддерживают правильное анатомическое положение органов малого таза, выполняют барьерную функцию при возникновении очагов гнойного воспаления в малом тазу.

Лобково-промежностная мышца, которая формирует внутренний слой мышцы, поднимающей задний проход, прикрепляется к лобковой кости сзади от лобково-предстательной связки. Парные лобково-промежностные мышцы и лобково-предстательные связки окружают и поддерживают периуретральную зону в горизонтальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. Сохранение лобково-предстательных связок, лобково-промежностных мышц и сухожильной дуги таза позволяет значительно снизить процент больных с недержанием мочи после РПЭ [9].

Помимо перечисленных выше, фасции с заложенными в них мышечными пучками выполняют сфинктерные функции. Так, кроме поперечно-полосатых и гладких мышц постпростатического сфинктера уретры за начало или остановку микции отвечают лобково-предстательные связки, мышечные пучки лобково-предстательных мышц, а также ректоуретральные, ректоперинеальные мышцы, глубокая поперечная мышца промежности с фасциями, перинеальной мембраной, сухожильным центром промежности.

Фасции, формирующие футляр предстательной железы, расположены кнаружи от ее капсулы, однако в некоторых местах имеются зоны сращения фасций железы и капсулы.

Капсула простаты представлена слабо развитым пучком фиброзных и гладкомышечных волокон, сформированных из стромы самой железы. Капсула железы отсутствует в передних ее отделах (в области передней

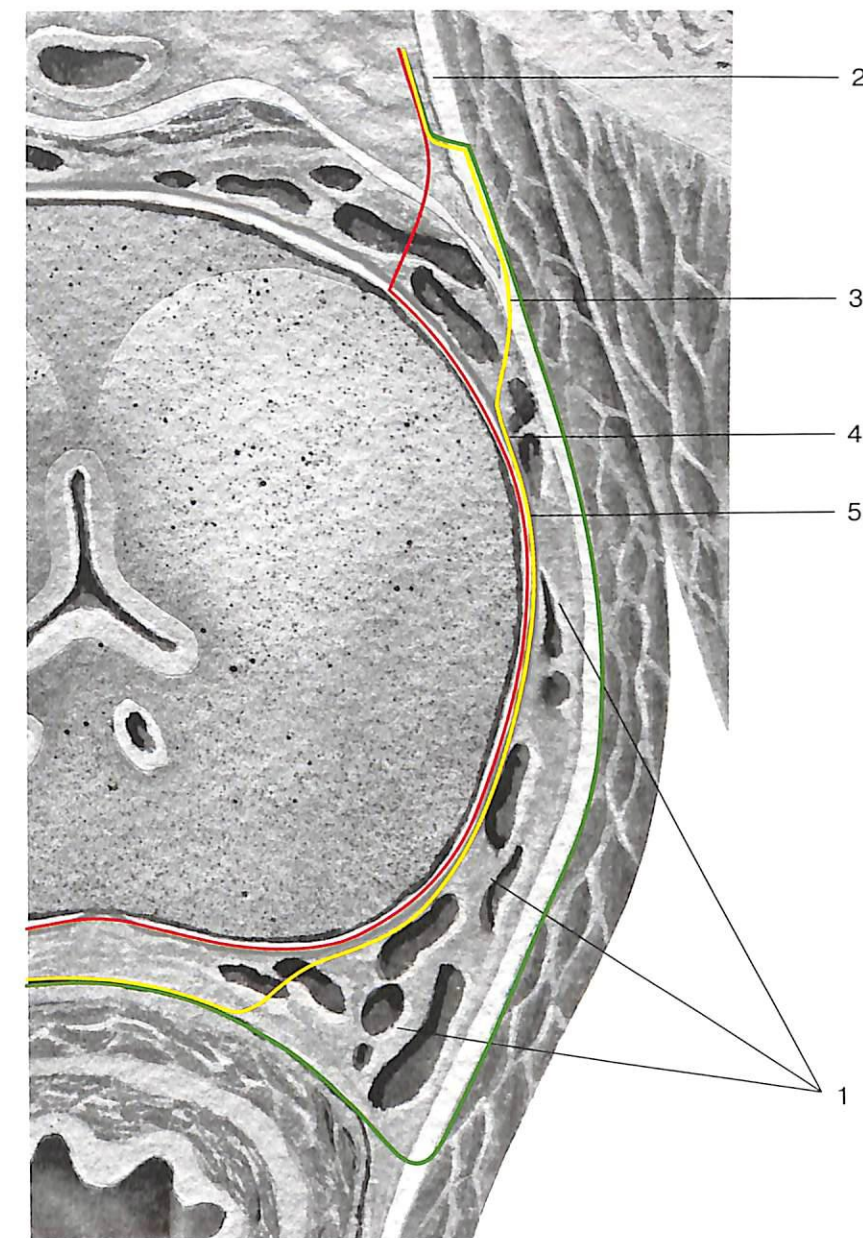


Рис. 1.15. Схема вариантов РПЭ: экстрафасциальная простатэктомия – зеленая линия расщечения. Проводится с захватом фасции мышцы, поднимающей задний проход. Наиболее абластична, но не позволяет сохранить нейроваскулярный пучок; внутрифасциальная простатэктомия (красная линия расщечения) с захватом только капсулы железы наименее абластична, так как на дооперационном уровне не всегда можно исключить экстракапсулярное распространение опухоли; межфасциальная простатэктомия с осторожной сепарацией волокон нейроваскулярного пучка позволяет сохранить нейроваскулярный пучок и безопасна по параметрам абластичности (желтая линия). 1 – нейроваскулярный пучок; 2 – фасция мышцы, поднимающей задний проход (париетальный листок эндопельвикальной фасции); 3 – сухожильная дуга таза; 4 – простатическая фасция (висцеральный листок эндопельвикальной фасции); 5 – капсула предстательной железы.

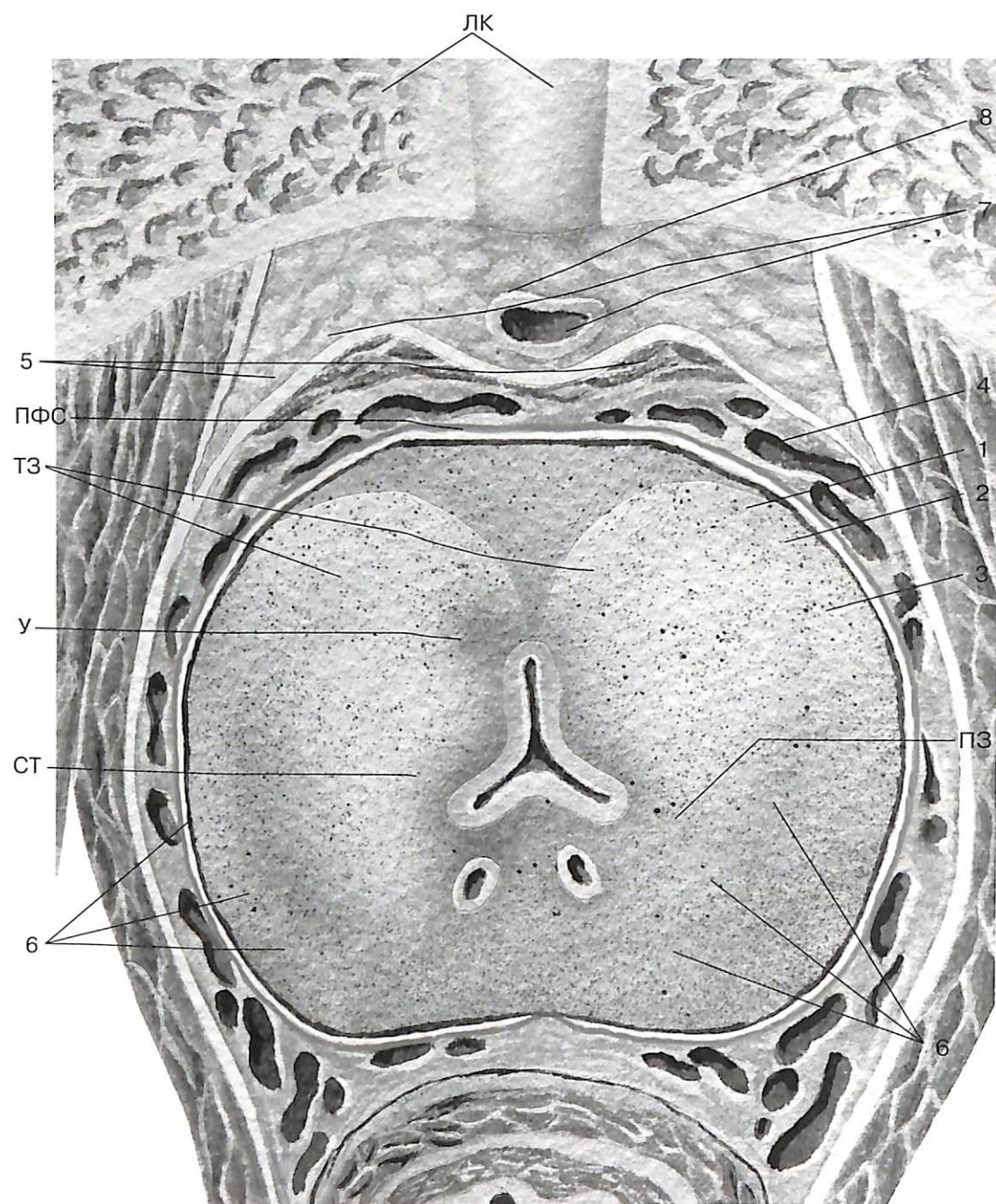


Рис. 1.16. Поперечный срез предстательной железы и ее фасциального футляра. **1** – капсула предстательной железы; **2** – простатическая фасция; **3** – фасция мышцы, поднимающей задний проход (париетальный листок эндопельвикальной фасции); **4** – сухожильная дуга таза; **5** – сплетение Санторини; **6** – нейроваскулярный пучок; **7** – фартука детрузора; **8** – поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена. **ПЗ** – периферическая зона предстательной железы; **СТ** – семявыбрасывающие тракты; **У** – уретра; **ПФС** – передняя фибромускулярная строма; **ТЗ** – транзитные (переходные) зоны; **ЛК** – лобковая кость.

Рис. 1.17. Анатомический препарат тазового неврального сплетения [7]. Нейроваскулярный пучок представляет собой тончайшую паутинку переплетающихся нервных структур и рядом расположенных сосудистых структур (стрелки) в пространстве между апоневрозом Денонвилье, задней и боковыми поверхностями предстательной железы (предстательная железа удалена).



фибромускулярной стромы и фартука детрузора, в области верхушки и основания) [10–12].

Соотношение капсулы и фасций предстательной железы может значительно варьировать: капсула может быть сращена с простатической фасцией, может вообще отсутствовать; в некоторых случаях капсула железы четко дифференцируется, а простатической фасции нет.

Передняя часть простатической фасции покрывает переднюю поверхность железы, фартука детрузора, сплетение Санторини между 10–11 и 1–2 часами условного циферблата и прикрепляется к передней поверхности железы (передней фибромускулярной строме) по средней линии (рис. 1.15, 1.16).

Кзади от сухожильной дуги образуется пространство (см. рис. 1.15, 1.16), ограниченное с медиальной стороны висцеральным листком фасции таза (простатической фасцией), с латеральной стороны – латеральным листком внутритазовой фасции, покрывающим *m. levator ani*, сзади – апоневрозом Денонвилье. Апоневроз Денонвилье сращен с капсулой простаты по средней линии сзади, однако в латеральных отделах сращения капсулы и апоневроза нет.

В этих пространствах справа и слева от средней линии, по задней, заднебоковой и частично по передней поверхности железы от семенных пузырьков до сфинктера уретры в жировой клетчатке между двумя листками тазовой фасции располагается обильное сплетение нервных волокон и сосудов (**нейроваскулярный пучок**) (рис. 1.17).

Взаимоотношения капсулы железы и эндопельвикальной фасции в области расположения нейроваскулярного пучка очень важны при планировании нервосберегающей простатэктомии. Эти взаимоотношения весьма вариабельны. Капсула простаты вместе с висцеральным листком эндопельвикальной фасции в месте расположения нейроваскулярного пучка в 52% случаев отделена от латерального листка эндопельвикальной фасции ареолой из жировой клетчатки, в которой находятся элементы нейроваскулярного пучка. В этом случае нейроваскулярный пучок в виде единого ствола не

идентифицируется. Он представлен тонкой паутинкой переплетающихся волокон, рассеянных в жировой клетчатке среди сосудов и лимфатических протоков по задней, боковой поверхности железы до уровня фасциальной сухожильной дуги (см. рис. 1.17). В 48% случаев капсула и висцеральный листок могут сливаться с латеральным листком эндопельвикальной фасции. Тогда прослойка жировой клетчатки определяется только в небольшом треугольнике по заднебоковой контуре простаты, при этом нейроваскулярный пучок может визуализироваться в виде единого стволика [10, 11].

Нейроваскулярный пучок. Нейроваскулярный пучок и сопровождающие его очень тонкие сосуды проходят вплотную к задней поверхности семенных пузырьков к основанию простаты в 4 мм от шейки мочевого пузыря и в 2 мм от мышцы, поднимающей задний проход, далее по задней поверхности простаты к верхушке. На уровне междолевой борозды волокон сплетения почти нет, в основном они концентрируются в ректопростатических латеральных углах (см. рис. 1.15–1.17) [13–16].

В области верхушки нейроваскулярный пучок расположен очень близко к уретре, объем пучка значительно меньше, волокна его разрознены. Расположены волокна диффузно по заднелатеральной и задней поверхности постпростатического сфинктера примерно от 2 до 10 часов условного циферблата. Задний и передний срединные швы свободны от невральных волокон [17–19].

После прохождения постпростатического сфинктера невральные волокна проникают в кавернозные тела, где иннервируют гладкомышечные клетки стенок сосудов и синусоиды полового члена.

Почему необходимо знать устройство фасциального футляра предстательной железы? Наиболее безопасной в онкологическом плане является экстрафасциальная простатэктомия (см. рис. 1.15). Однако данный вид операции подразумевает удаление нейроваскулярного пучка вместе с простатой и ее фасциальным футляром. Операцией, которая позволяет сохранить нейроваскулярный пучок и удалить железу вместе с капсулой, является интрафасциальная простатэктомия, однако этот вид операции менее абластичен из-за наличия сращений капсулы и простатической фасции по средней линии сзади, а также часто не диагностированной перед операцией экстракапсулярной инвазии. При проведении операции существует возможность случайного отрыва кусочка капсулы, что является потенциально опасным в плане опухолевой диссеминации. Более абластичной является интерфасциальная (между двумя листками эндопельвикальной фасции) простатэктомия [7]. Трансректальное исследование поможет определить вероятное сращение двух листков эндопельвикальной фасции у конкретного пациента, которое встречается у 48% пациентов, определить тип строения нейроваскулярного пучка и выбрать более подходящий вид оперативного пособия. Точное знание особенностей анатомических структур и их взаимоотношений при выполнении РПЭ позволяет оценить риск операционных осложнений, сохранить больному потенцию, контроль за мочеиспусканием и одновременно радикально выполнить операцию.

Строение предстательной железы. Через толщу предстательной железы проходят три трубчатые структуры: мочеиспускательный канал (синоним: уретра) и семявыбрасывающие протоки.

Уретра служит для выведения мочи при мочеиспускании, а также для выведения эякулята в процессе семяизвержения. Уретра проходит сверху вниз от основания к верхушке, в верхней трети отклоняется кпереди от вертикальной оси примерно на угол в 35°, образуя открытую кпереди дугу. Длина уретры составляет 3–4 см, диаметр – около 1 см. Это щелевидная трубка из мышечно-эластических элементов, выстланная изнутри слизистой оболочкой с расширением в средней части. Внутрипузырный отдел и верхнюю треть окружает развитый мышечный жом – **сфинктер мочевого пузыря (синонимы: препростатический сфинктер, произвольный сфинктер уретры, внутренний сфинктер уретры)**. В нерастянутом состоянии по всей длине уретры по задней стенке определяется складка слизистой – гребень уретры. В основании гребня с обеих сторон находятся бороздки – уретральные синусы, куда открываются протоки практически всех простатических желез. Сразу ниже угла уретры определяется ее расширение. В расширенной части по задней стенке находится веретенообразной формы семенной бугорок (см. рис. 1.14). На вершине семенного бугорка располагается щелевидный карман, погруженный в ткань железы, так называемая маточка предстательной железы, являющаяся рудиментом мюллерова протока. В мочеиспускательном канале выделяют слизистый, подслизистый, мышечный слой и адвентицию. В слизистом и подслизистом слоях расположены множественные мелкие слизистые и подслизистые железы. Мышечная оболочка уретры представлена слоем продольных гладкомышечных волокон, являющихся продолжением гладких мышечных волокон мочепузырного треугольника. Однако на всем протяжении эти волокна переплетаются с волокнами сфинктера мочевого пузыря, идущими сверху вниз, от мочевого пузыря до уровня семенного бугорка уретры, и волокнами постпростатического сфинктера, идущими снизу вверх. В слизистом и подслизистом слоях расположены периуретральные железы, гиперплазия которых приводит к формированию средней доли аденомы предстательной железы.

Стенки пустого мочеиспускательного канала образуют щель, которая в различных его участках имеет разную форму: в области постпростатического сфинктера – звездчатую, на уровне семенного бугорка, в средней части – подковообразную, в верхней трети – форму выпуклой кпереди дуги.

1.3. Зональная анатомия предстательной железы по J. E. McNeal

Развитие наиболее часто встречающихся заболеваний предстательной железы (доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), рака и простатита) связано с патоморфологическими изменениями в определенных зонах железы, впервые описанными гистологом и урологом

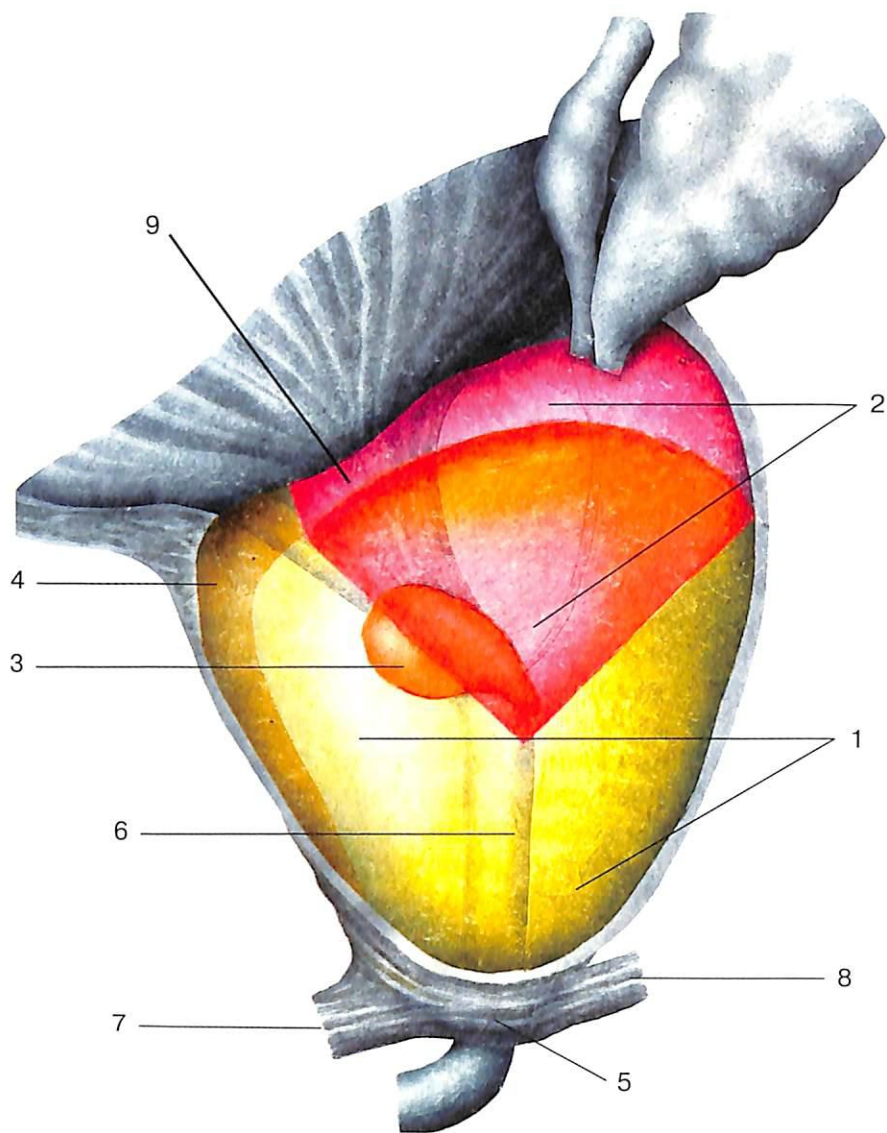


Рис. 1.18. Зональная анатомия предстательной железы (приводится по J.E. McNeal в нашей интерпретации). **1** – периферическая зона; **2** – центральная зона; **3** – переходные зоны; **4** – передняя фибромускулярная строма; **5** – постпростатический сфинктер; **6** – уретра; **7** – лобково-простатические связки; **8** – ректопростатические связки; **9** – сфинктер мочевого пузыря.

J.E. McNeal в 1981г. [20]. Знание врачом ультразвуковой диагностики зональной анатомии по J.E. McNeal способствует более точной топической и дифференциальной диагностике заболеваний простаты.

J.E. McNeal выделил в железе четыре фибромускулярные и четыре железистые зоны (рис. 1.18). Железистая ткань формирует **периферическую, центральную и переходные зоны**. Выделяется также **зона периуретральных желез**.

Периферическая зона составляет примерно 75% всего объема нормальной предстательной железы. Она окутывает задние и боковые отделы железы и простирается от основания до верхушки органа. Клетки периферической зоны предположительно происходят из мезодермального эмбрионального листка. Ацинусы желез периферической зоны (главных желез) мелкие, округлой формы, эпителий высокий цилиндрический, с негранулированной цитоплазмой. Протоки длинные, ветвящиеся, радиально сходятся к семенному бугорку. Рыхлые соединительнотканые элементы вокруг желез переплетаются с циркулярными мышечными волокнами. Быстрое сокращение этих волокон гарантирует выделение секрета желез при эякуляции.

Центральная зона представляет собой перевернутый конус, расположенный между уретрой и семявыбрасывающими протоками. Центральная зона составляет 25% железистой ткани, расположенной сзади от проксимального отдела простатической уретры, окружающей семявыбрасывающие тракты. Железы центральной зоны предположительно происходят из вольфовых протоков. Ацинусы желез центральной зоны (вставочных желез) большие, неправильной формы, эпителий низкий кубический, с гранулированной цитоплазмой. По сравнению с другими областями простаты секреторные клетки центральной зоны при микроскопии более темные, имеют более выпуклую цитоплазму и каждая клетка имеет сравнительно большое ядро. Поверхность покровного эпителия неровная за счет микрососочков на апикальной части цитоплазматической мембраны, через которые секрет клеток выделяется в просвет ацинуса. Выводные протоки этих желез короткие, степень ветвления выражена меньше.

Переходные зоны – это две небольшие шаровидные структуры, составляющие всего 5–10% железистого объема и расположенные в верхней трети простатической уретры чуть выше семенного бугорка, латерально от внутреннего сфинктера. Предположительно клетки переходных зон происходят из эндодермального зародышевого листка.

Примерно 1% всего объема железистой ткани составляют **периуретральные (слизистые) железы**, которые залегают в проксимальном сегменте простатической части мочеиспускательного канала. Секреторные клетки периуретральных желез, транзитной и периферической зон имеют меньшие ядра, которые равномерно расположены ближе к основанию. Цитоплазма этих клеток бледно окрашивается, и они имеют относительно ровную поверхность.

Фибромускулярные зоны по J.E. McNeal [20] это: **передняя фибромускулярная строма, сфинктер мочевого пузыря, гладкомышечные пучки уретры, постпростатический сфинктер**, волокна которого идут вверх по уретре и по поверхности железы, где переплетаются с волокнами сфинктера мочевого пузыря и передней фибромускулярной стромы.

Передняя фибромускулярная строма представлена тонкой пластинкой соединительной и мышечной ткани. Передняя фибромускулярная строма расположена по передней поверхности железы от основания простаты до ее верхушки. Эта зона не содержит железистой ткани и состоит из

соединительной ткани и продольных гладких мышечных волокон наружного слоя детрузора. По средней линии передняя фибромускулярная строма сращена с простатической фасцией. По направлению к верхушке железы волокна передней фибромускулярной стромы сливаются с волокнами постпростатического сфинктера.

Сфинктер мочевого пузыря (внутренний сфинктер уретры) начинается от шейки мочевого пузыря и идет до семенного бугорка. Это хорошо развитый слой, представленный продолжением циркулярных гладких мышечных волокон среднего слоя детрузора. Сфинктер регулирует поступление мочи из мочевого пузыря в уретру. У здоровых мужчин шейка мочевого пузыря и внутренний сфинктер закрыты. У лиц с нейрогенным мочевым пузырем шейка и сфинктер зияют.

Гладкие мышечные волокна, составляющие внутренний мышечный слой уретры, являются продолжением мышц треугольника мочевого пузыря.

Постпростатический сфинктер начинается сразу ниже верхушки простаты. Он тесно прилежит, но не связан с лобково-промежностными мышцами и мышцами тазового дна. Постпростатический сфинктер является производным перинеальной мембраны, распространяется снизу вверх от перинеальной мембраны, покрывающей луковицу полового члена и луковично-губчатую мышцу, к верхушке простаты, затем переходит на передние отделы простаты, где сливается с передней фибромускулярной стромой [7]. Задней поверхностью наружный сфинктер и верхушка простаты тесно прилежат к прямой кишке и глубокой поперечной мышце промежности. Отдельные гладкомышечные пучки стенки прямой кишки, а также глубокая поперечная мышца промежности поддерживают постпростатический сфинктер сзади [1].

Постпростатический сфинктер состоит из двух различных слоев мускулатуры. Наружный циркулярный слой, имеющий в поперечном срезе форму подковы, открытой кзади, или конуса, состоит из поперечно-полосатых мышечных волокон медленного типа, что предполагает пассивный контроль за мочеиспусканием. Волокна быстрого типа, заложенные в лобково-уретральных, лобково-промежностных и лобково-прямокишечных мышцах (пучки мышечно-фасциальных волокон от мышцы, поднимающей задний проход), обеспечивают быструю произвольную остановку микции [21–23]. Слой мышц сфинктера утолщен спереди и с боков и истончен по задней поверхности, где прерывается срединным задним сухожильным швом, который соединяется с фасцией простаты и мочевого пузыря и с сухожильным центром промежности снизу. Некоторые авторы считают, что сухожильный центр промежности участвует вместе с лобково-уретральными и лобково-прямокишечными мышцами в акте активной произвольной остановки мочеиспускания. Поэтому реконструкция этого сухожильного центра во время операции снижает риск развития недержания мочи [3–5].

Внутренний слой сфинктера состоит только из гладкомышечных и соединительнотканых волокон. Тем не менее, поскольку все слои сфинктера переплетаются, действия всех слоев синергичны [24].

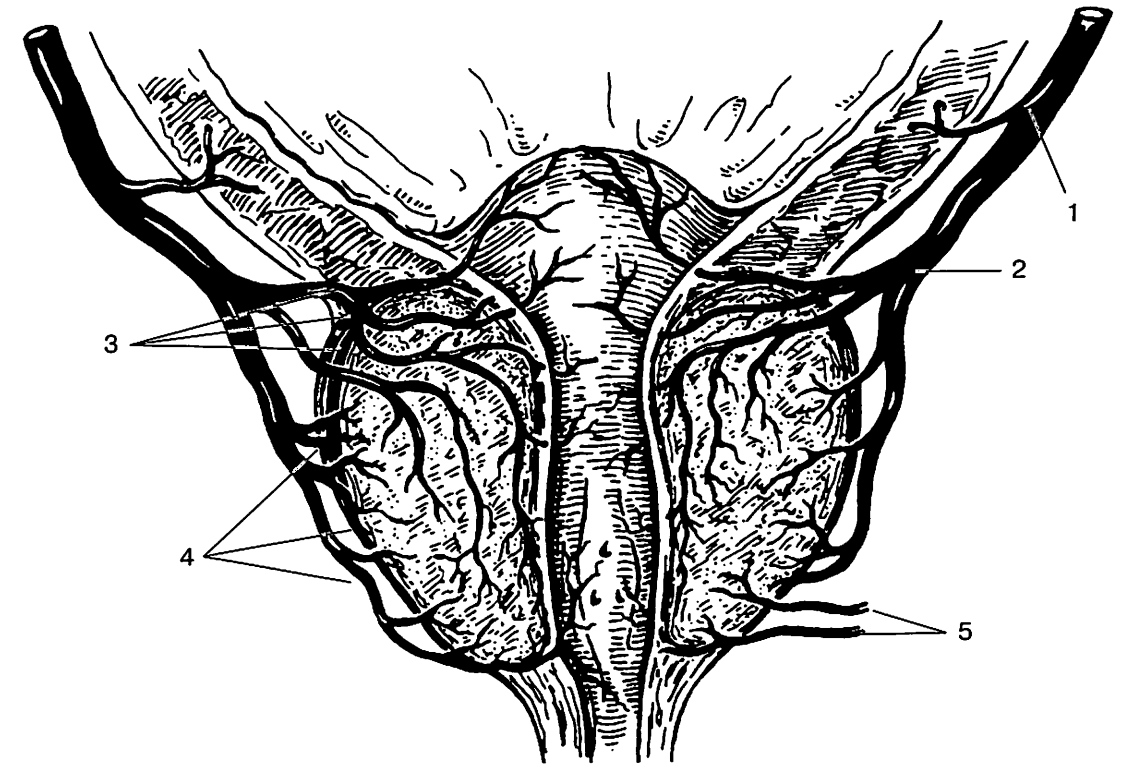


Рис. 1.19. Схема артериального кровоснабжения предстательной железы (Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia etc.: W.B. Saunders, 2002. V.1. P. 65). 1 – нижняя пузырная артерия; 2 – артерия предстательной железы; 3 – уретральные ветви артерии предстательной железы; 4 – капсулярные ветви артерии предстательной железы; 5 – добавочные ветви геморроидальных и срамных артерий.

Кровоснабжение предстательной железы происходит за счет ветвей, отходящих от нижних пузырных, средних геморроидальных артерий и от срамной артерии, ветвь которой – *a. prostatica* – связана с другими артериальными сосудами предстательной железы обширными анастомозами (рис. 1.19). В 4–75% случаев наблюдаются aberrantные и добавочные срамные артерии, берущие начало от обеих подздошных, верхней и нижней пузырных, запирающей артерий. Aberrantные и добавочные артерии в отличие от мелких передних и латеральных артерий, сопровождающих простатическое венозное сплетение, толщина которых не превышает 1 мм, могут визуализироваться достаточно толстыми стволиками в непосредственной близости к мочевому пузырю и предстательной железе, идущими по направлению к кавернозным телам полового члена. Варианты отхождения срамных артерий, кровоснабжающих кавернозные тела, нередко приводят к необходимости перевязки последних во время РПЭ. Это является одним из факторов, приводящих к эректильной дисфункции [25].

Венозный отток происходит в глубокую дорсальную вену полового члена, расположенную между мембранозным отделом уретры и верхушкой

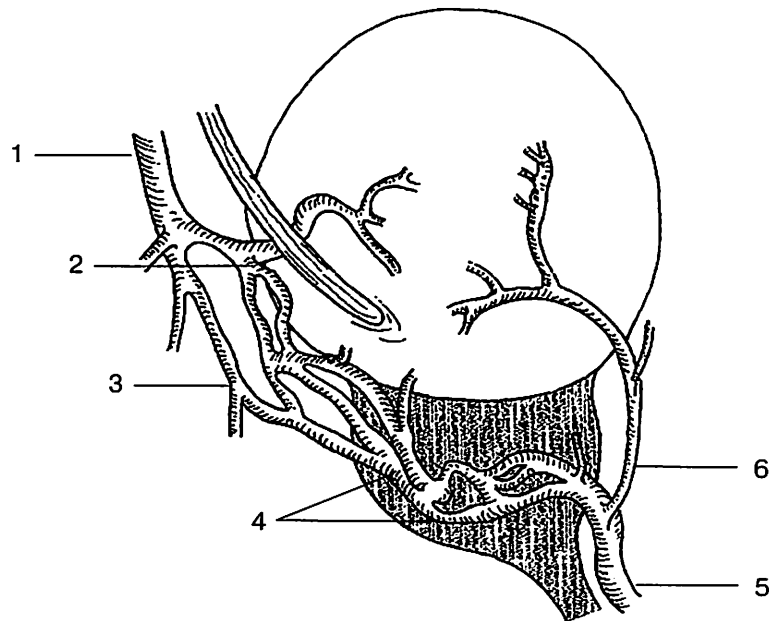


Рис. 1.20. Схема венозного оттока предстательной железы. 1 – внутренняя подвздошная вена; 2 – нижняя пузырная вена; 3 – геморроидальные вены; 4 – простатическое венозное сплетение; 5 – дорсальная вена полового члена; 6 – поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена.

предстательной железы. На этом уровне дорсальная вена разделяется на поверхностную ветвь, которая проходит между лобково-простатическими связками вверх по передней поверхности простаты к мочевому пузырю, а также правую и левую ветви, идущие в заднелатеральном направлении между двумя листками эндопельвикальной фасции. Латеральные ветви анастомозируют с простатическим венозным сплетением [26]. Простатическое венозное сплетение имеет широкие анастомозы с мочепузырным сплетением, задними мошоночными венами, а также с геморроидальным сплетением, с венами семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Все эти сплетения формируют внутреннюю подвздошную вену (рис. 1.20).

Лимфоотток осуществляется в направлении трех основных групп лимфатических узлов: наружных и внутренних подвздошных и крестцовых.

Наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы сопровождают одноименные артерии. Лимфатический отток осуществляется преимущественно во внутренние подвздошные лимфатические узлы. Крестцовые лимфатические узлы располагаются вдоль задней стенки мочевого пузыря по ходу срединной крестцовой артерии. Лимфатическая система предстательной железы связана с лимфатическими сосудами прямой кишки, мочеточников, семенных пузырьков, яичек.

Иннервация, обеспечивающая процессы эрекции, эякуляции, нормальной функции мочевого пузыря и уретрального сфинктера, осуществляется ветвями нижнего подчревного сплетения (симпатические ганглии $T_{x1}-L_{II}$),

тазового сплетения (симпатическими и парасимпатическими ганглиями S_{II-IV}) [27]. Простатическое сплетение, являющееся частью тазового сплетения, находится в фиброно-жировой ткани пространства, отграниченного фасцией Денонвилле сзади, фасцией мышцы, поднимающей задний проход, латерально, задней и боковой поверхностью предстательной железы, вплоть до 2 и 10 часов условного циферблата (см. рис. 1.20). Как уже отмечалось выше, несколько меньшая плотность невральная сети обнаруживается только в центре задней поверхности предстательной железы, что соответствует примерно 6 часам условного циферблата. Что касается функционального деления различных частей нейроваскулярного пучка, то единого мнения по этому вопросу нет.

Так, A.J. Costello и соавт. [13] в своей работе показали, что передняя часть нейроваскулярного пучка отделена от задней части примерно на 3 см на уровне основания простаты, на уровне средней части простаты эти части конвергируют и затем расходятся вновь к вершине простаты. Они же отметили, что передняя часть пучка иннервирует преимущественно мышцу, поднимающую задний проход. Нервные волокна, отвечающие за эректильную функцию и функцию мочевого сфинктера, находятся в задних отделах сплетения на уровне задних поверхностей верхушек семенных пузырьков. На основании предположения о том, что все волокна пучка отвечают за эректильную функцию, Y. Kaiho и соавт. [28] с помощью электростимуляции нервных волокон по латеральной поверхности предстательной железы от 1 до 5 часов условного циферблата удалось добиться повышения давления в кавернозных телах.

Тем не менее тщательная и осторожная сепарация семенных пузырьков во время операции, а также проведение везикулосохраняющих операций помогают снизить риск повреждения этих нервов и уменьшить частоту эректильной и сфинктерной дисфункции [14, 17].

NB! Знание строения и функции нейроваскулярного пучка важно не только для урологов, проводящих РПЭ, но также для врачей, выполняющих мультифокальную биопсию предстательной железы, специалистов, применяющих высокотехнологичные методики локального лечения рака предстательной железы: ультразвуковую абляцию или криодеструкцию предстательной железы.

1.4. Ультразвуковая анатомия предстательной железы

1.4.1. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы

Оборудование. Используется конвексный датчик 3,5 МГц (2–5 МГц) для трансабдоминальных исследований.

Подготовка пациента. Для исследования необходимо наполнение мочевого пузыря в объеме 200–250 мл.

Старайтесь убедить пациента и медицинских сестер в том, что излишнее переполнение мочевого пузыря приводит к его временной атонии и к большому количеству остаточной мочи, при этом возникает ложноположительный результат теста.

NB! Необходимости в приеме большого объема жидкости для проведения исследования нет, достаточно выпить 2–3 стакана воды и выждать время до появления отчетливого желания помочиться.

Основными показаниями к исследованию являются:

- ДГПЖ (наряду с этим до сих пор используется прежнее название – аденома предстательной железы). С помощью трансабдоминального исследования можно определить объем железы, наличие ДГПЖ, направление роста гиперплазированной ткани, объем остаточной мочи;

- острая задержка мочи (для проведения дифференциального диагноза преренальной или ренальной анурии и острой задержки мочи на фоне инфравезикальной обструкции);

- подозрение на абсцесс предстательной железы.

Относительными показаниями являются: подозрение на рак, простатит, бесплодие, неуточненные по локализации опухоли и воспалительные процессы малого таза. Более точно диагноз устанавливается с помощью ТРУЗИ.

Положение пациента: лежа на спине.

Методика проведения исследования: проводятся сагиттальные поперечные и продольные надлобковые срезы. Если быть точным, то получить чисто поперечные или продольные срезы при таком способе исследования невозможно, так как в любом случае приходится наклонять датчик вниз, в малый таз. При этом получают косопоперечные или косопродольные срезы. Далее косопоперечные и косопродольные срезы будем называть поперечными или продольными, хотя нужно помнить, что таковыми они являются только условно.

Форма железы. В поперечном срезе на уровне средних отделов нормальная железа имеет форму гипохогенного треугольника с закругленными углами, на уровне верхушки или постпростатического сфинктера – форму круга или овала, выделяющегося на фоне гиперэхогенной перипростатической клетчатки (рис. 1.21). В продольном (или косовертикальном) срезе железа имеет форму перевернутого усеченного конуса с приподнятым в заднем отделе основанием. Однако визуализация верхушки конуса в большинстве случаев затруднена, так как верхушка в нижних поперечных или в продольных срезах экранируется симфизом (рис. 1.22).

Контуры железы должны быть ровными и четкими. Капсула железы в виде гиперэхогенного ободка по периферии среза, как у печени или селезенки, не определяется. **Листки простатической и тазовой фасции, нерасширенные перипростатические вены не видны.**

NB! Точные измерения простаты возможны только при ТРУЗИ!

Рис. 1.21. Поперечный трансабдоминальный срез предстательной железы. Железа имеет форму треугольника с закругленными углами. Видны гипохогенные центральные отделы железы и более эхогенная периферическая зона. Симметрия железы относительно сагиттальной оси не нарушена. Контуры четкие и ровные. Внутренняя структура железы при данном акустическом доступе не определяется.

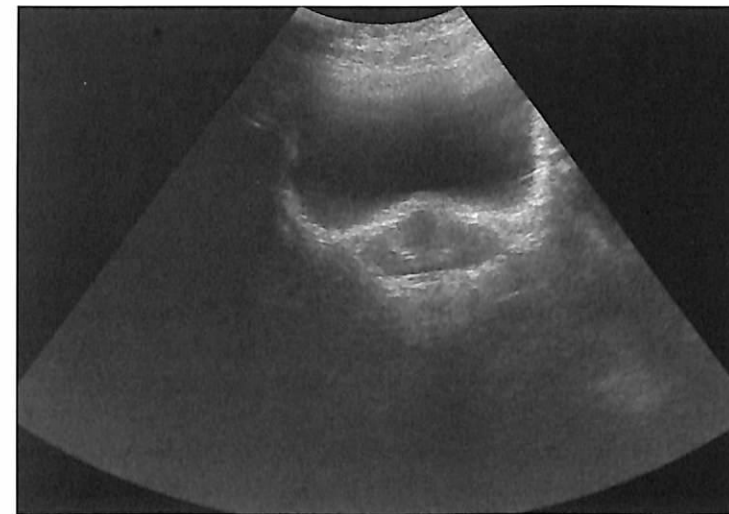
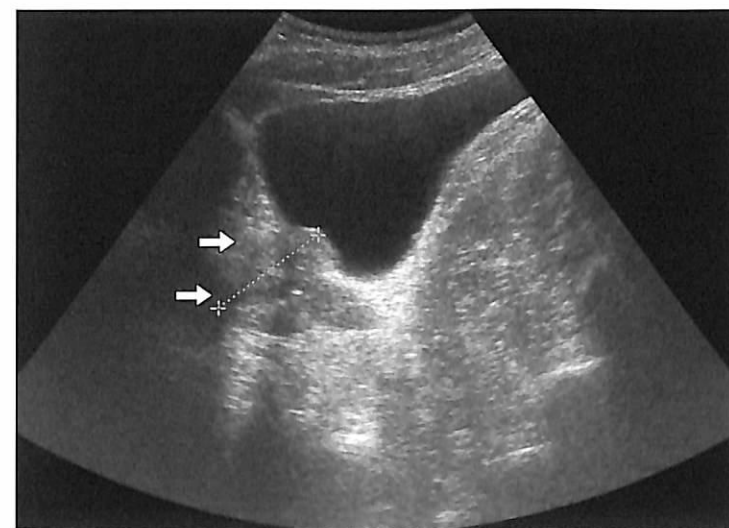


Рис. 1.22. Продольный срез предстательной железы. Нижняя граница железы – верхушка экранирована на тенью от лонной дуги (стрелки).



Измерения предстательной железы. Верхней отметкой для измерения вертикального размера следует считать наиболее высокую часть предстательной железы. Нижним ориентиром является верхушка простаты, которая, как правило, при трансабдоминальном исследовании экранирована костными структурами таза (см. рис. 1.22), поэтому измерения проводятся с небольшим отклонением датчика от сагиттальной плоскости (вертикальный размер может быть меньше истинного). Средние размеры, измеряемые в косопоперечном максимальном по площади срезе, в норме составляют 2,5 × 3, 5 × 3,5–4 см (передне-задний, поперечный, вертикальный размеры соответственно).

Эхоструктура железы четко дифференцируется только у худых пациентов. При аденоме простаты можно достаточно грубо подсчитать объем аденомы, поскольку в большинстве случаев даже при трансабдоминальном

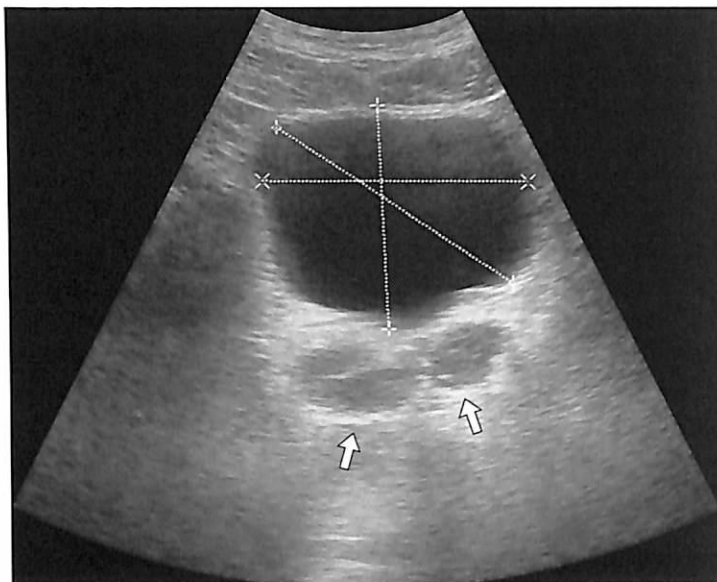


Рис. 1.23. Нормальные семенные пузырьки при трансабдоминальном УЗИ представлены гипоэхогенной подковообразной или овальной вытянутой структурой средней эхогенности (стрелки).

исследовании можно дифференцировать центральные и периферические отделы железы. Мелкие узлы опухоли, расположенные внутри железы, как правило, увидеть при трансабдоминальном исследовании невозможно, крупные же подкапсульные очаги рака создают заметную деформацию контура железы, при этом рак может быть заподозрен.

Неизмененные семенные пузырьки видны в высоких срезах (выше основания простаты) в виде однородной гипоэхогенной подковообразной структуры толщиной до 1 см (рис. 1.23).

Исследование заканчивается определением остаточной после микции мочи.

NB! Если мочевого пузырь до микции был перерастян, то результаты первого измерения остаточной мочи скорее всего будут недостоверными. Необходимо повторить исследование остаточной мочи после второй или третьей микции. Более точными являются измерения железы и определение ее эхоструктуры при трансректальном исследовании.

1.4.2. Трансректальное ультразвуковое исследование

ТРУЗИ используется:

- при повышении уровня ПСА свыше 3 нг/мл у мужчин 40–49 лет и свыше 4 нг/мл у лиц старших возрастных групп;
- при подозрении на рак предстательной железы по результатам пальцевого ректального исследования или трансабдоминального исследования;
- с целью наведения и мониторинга при проведении пункционной биопсии предстательной железы, криотерапии, брахитерапии, ультразвуковой абляции, дренирования абсцессов, кист простаты или клетчаточных пространств малого таза;

- с целью оценки распространенности локализованного рака предстательной железы перед РПЭ или другими вмешательствами;
- с целью динамического наблюдения при выявленном раке на фоне проводимого лечения;
- при подозрении на рецидив рака после РПЭ, ультразвуковой или криоабляции;
- при подозрении на абсцесс предстательной железы;
- при мужском бесплодии, олигоспермии (при пальпируемых семенных пузырьках и низком объеме эякулята), с целью выявления аномалий развития предстательной железы, семенных пузырьков, семявыбрасывающих трактов;
- при наличии болей в малом тазу, простатитах/простадии, наличии симптомов обструкции нижних мочевых путей или ирритативной симптоматики;
- с целью предоперационной разметки и планирования операции.

NB! Не рекомендуется использование ТРУЗИ в качестве единственного метода скрининга рака предстательной железы.

Ограничениями к исследованию являются: острый геморрой, острый проктит, которые могут создавать резкие болевые ощущения при введении датчика. В каждом подобном случае необходимость проведения ТРУЗИ рассматривается индивидуально. В случае крайней необходимости можно использовать местное или общее обезболивание.

Оборудование. Ультразвуковой аппарат с наличием специализированных датчиков для трансректального исследования. В настоящее время используются конвексные или биплановые датчики с конвексной и линейной сканирующими поверхностями. Наиболее часто используются конвексные внутриволостные датчики общего назначения (для трансректального или трансвагинального ультразвукового исследования). Частота датчиков варьирует от 5 до 16 МГц. Диаметр головки датчика также существенно различается у аппаратов разных фирм. Крайне желательно наличие встроенного в ультразвуковой аппарат **блока цветового и энергетического картирования**.

Перед исследованием лечащий врач обязан рассказать пациенту о сути предстоящего исследования, его преимуществах, возможных осложнениях, получить у пациента **информированное согласие**.

Подготовка пациента. Очистительная клизма для опорожнения ампулы прямой кишки в день исследования или накануне.

NB! Не надо готовить пациента с помощью фортранса. Для подготовки с помощью фортранса необходимо выпить 3 л готового раствора, что весьма затруднительно для пожилых людей; у некоторых пациентов это приводит к электролитному дисбалансу. При недостаточном приеме раствора фортранса в ампуле прямой кишки скапливается полужидкое содержимое кишечника и исследование становится невозможным!

Для проведения только трансректального исследования наполнение мочевого пузыря не требуется, однако не надо забывать, что любое исследование предстательной железы должны заканчиваться измерением остаточной мочи, для этого необходимо, чтобы после исследования у пациента было желание помочиться.

Крайне важна **психологическая подготовка** пациента к исследованию. У некоторых, особенно молодых, пациентов при проведении ректального датчика через анальный сфинктер возникает резкая болезненность, сопровождающаяся бледностью кожных покровов, холодным потом и тахикардией. Иногда достаточно объяснить пациенту, что размер датчика настолько невелик, что повредить им что-либо очень трудно, а страх пациента перед введением датчика вызывает дополнительный спазм анального сфинктера, что и является причиной болезненных ощущений. Перед исследованием необходимо максимально расслабить пациента, попросить его глубоко вдохнуть и введение датчика произвести в момент выдоха. Для облегчения введения датчика можно использовать гель с лидокаином.

NB! Перед использованием геля с анестетиком предварительно необходимо поинтересоваться: нет ли у пациента на него аллергии.

Положение пациента. Лежа на левом боку со слегка согнутыми и приведенными к животу ногами. Пациент должен быть максимально расслаблен, можно попросить пациента глубоко и спокойно дышать и введение датчика осуществлять в фазу выдоха.

Методика проведения исследования. Ректальный датчик, защищенный специальным резиновым колпачком, вводится в прямую кишку на глубину – 5–6 см. Сканирующая поверхность должна быть прижата к передней стенке прямой кишки для получения продольных, поперечных и косых срезов

Плоскости сканирования: сагиттальные поперечные, косопоперечные срезы с наклонами ректального датчика в краниокаудальном направлении и продольные срезы по ходу мочеиспускательного канала с последующим поворотом датчика справа налево и в противоположном направлении для получения парасагиттальных срезов. На рис. 1.24–1.26 представлено положение датчика, его сканирующей поверхности при поперечном, косопоперечном и продольном сканировании железы.

Измерения предстательной железы проводятся так же, как и при трансабдоминальном исследовании. В поперечном срезе производится измерение передне-заднего и поперечного размеров железы (рис. 1.27).

Верхней границей следует считать наиболее высокую часть предстательной железы: это может быть область вхождений семенных пузырьков в неизмененной простате с приподнятым задним отделом основания простаты, однако при развитии гиперпластических процессов – это может быть наиболее верхняя часть средней доли, наиболее высокая часть выбухающего в просвет мочевого пузыря узла ДГПЖ.

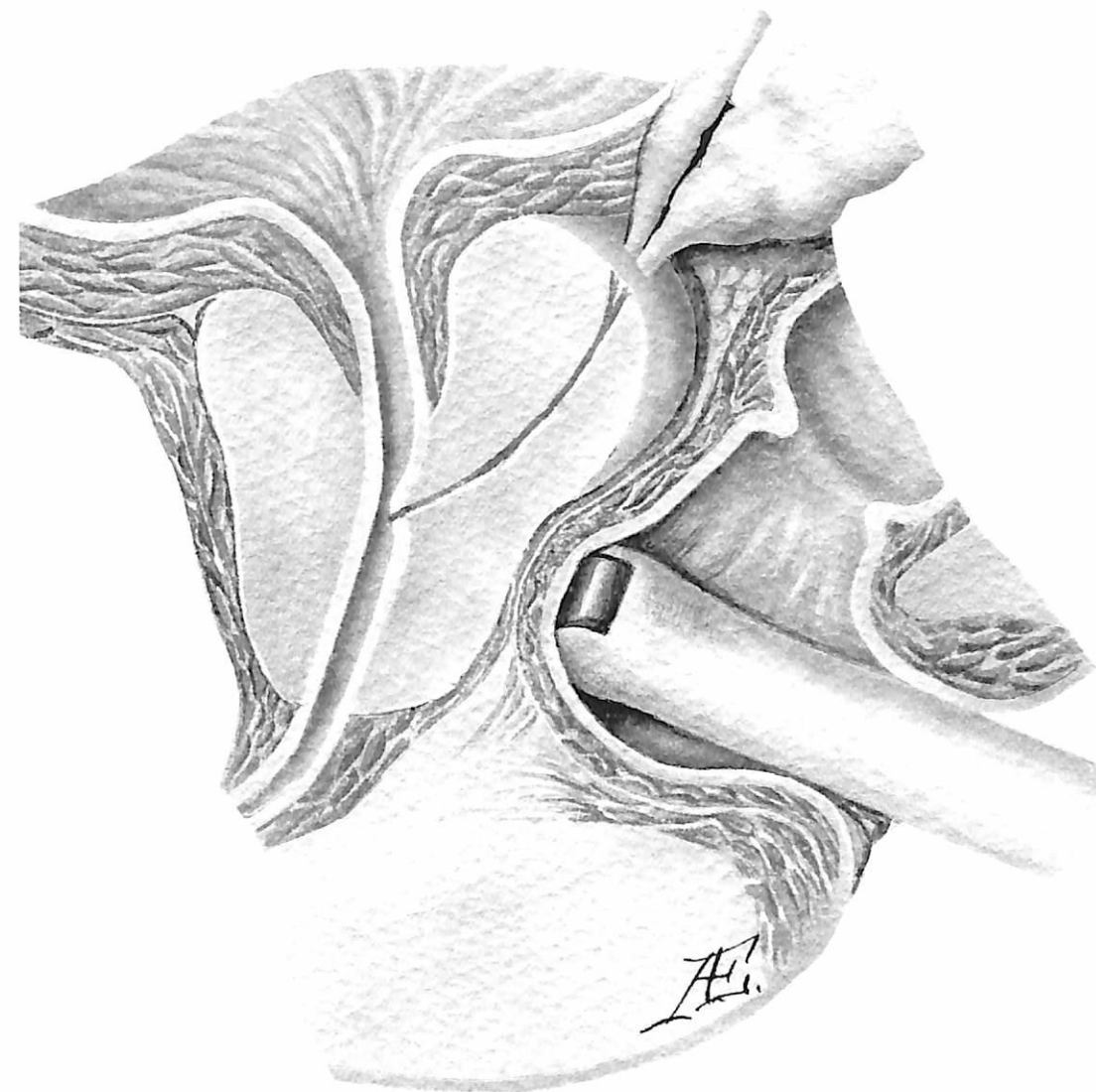


Рис. 1.24. Схема поперечного трансректального ультразвукового сканирования.

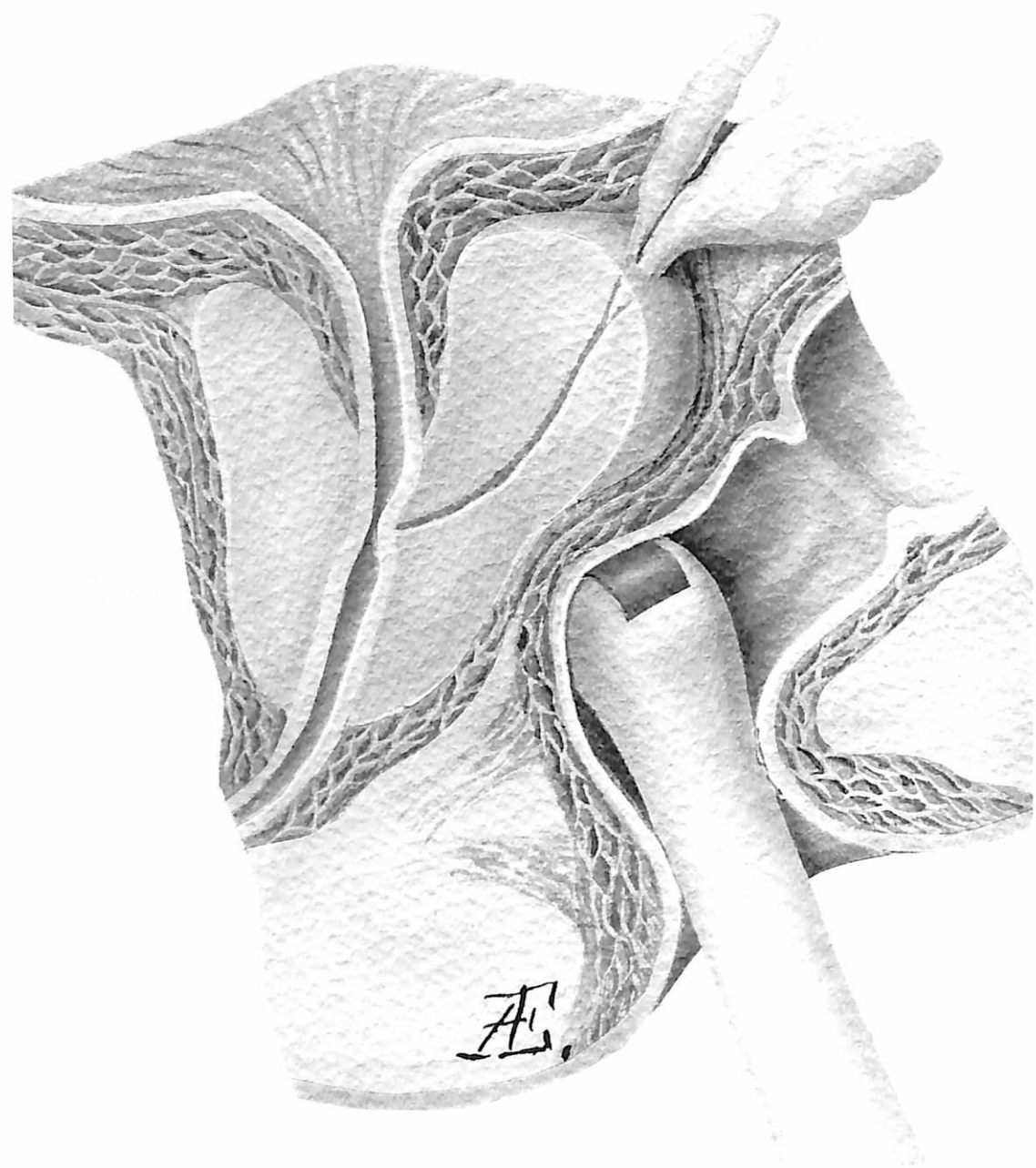


Рис. 1.25. Схема косоперечного трансректального ультразвукового сканирования.

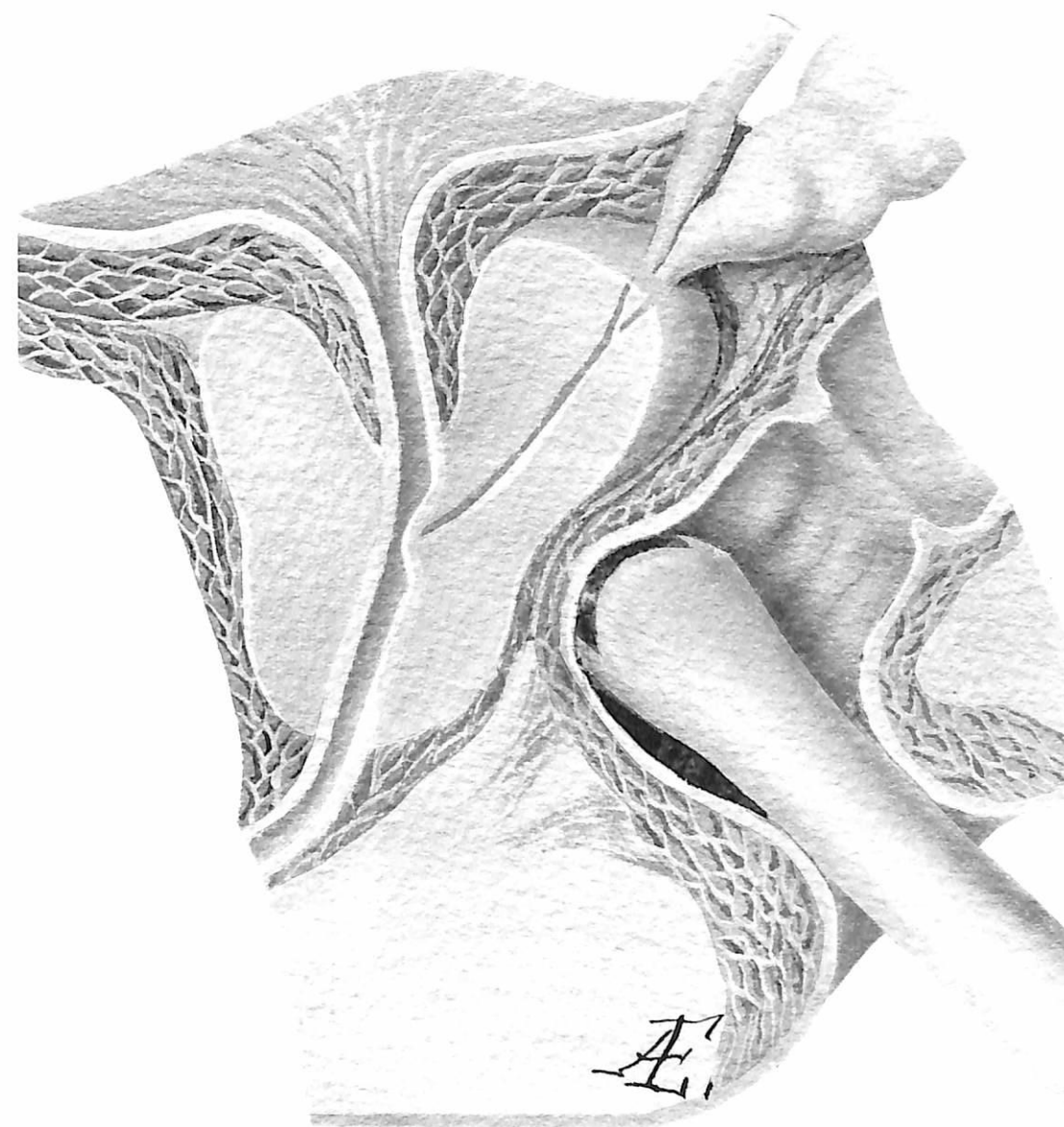


Рис. 1.26. Схема продольного трансректального ультразвукового сканирования.

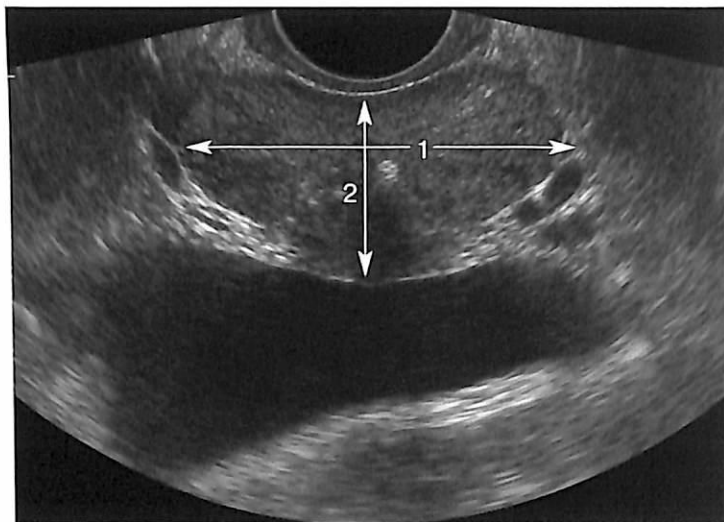


Рис. 1.27. ТРУЗИ. Поперечный срез предстательной железы немного выше семенного бугорка. В этом срезе производится измерение передне-заднего (1) и поперечного (2) размеров железы.

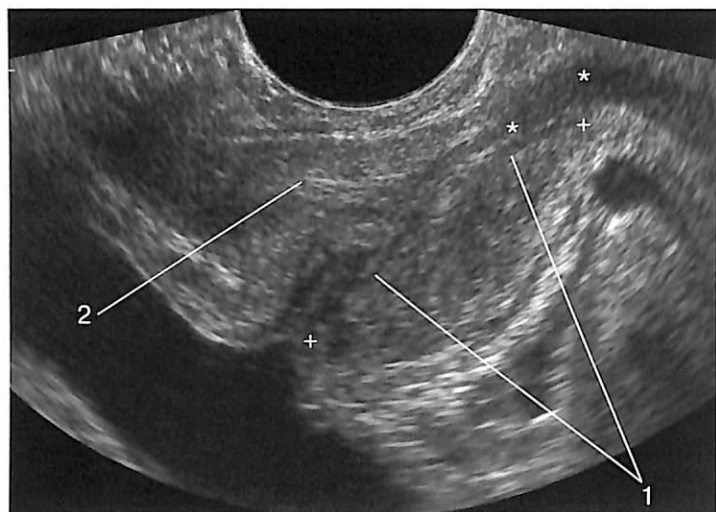


Рис. 1.28. ТРУЗИ. Продольный срез по уретре (1) и одному из семявыбрасывающих протоков (2). Верхней границей измерений является наиболее высокая точка предстательной железы (левый крестик), нижней границей – нижняя точка визуализируемой ткани верхушки (правый крестик). Расчет длины мембранозной уретры производится от точки выхода уретры из ткани железы (левая звездочка), при этом нижняя часть верхушки может немного нависать над местом выхода уретры из простаты, в данном случае так, как показано на рис. 1.10. Нижней границей является нижняя граница постпростатического сфинктера уретры (правая звездочка).

ТРУЗИ выгодно отличается от трансабдоминального исследования тем, что при трансректальном исследовании нет проблем с визуализацией верхушки железы и измерением продольного (вертикального) размера железы. **Нижней границей** простаты считается наиболее низко расположенная точка ее верхушки. Однако при расчете длины мембранозной уретры производится измерение от **места выхода** уретры из ткани предстательной железы (при этом нависающие губки верхушки могут быть ниже этой точки) до перинеальной мембраны (задней поверхности постпростатического сфинктера) (рис. 1.28).

Измерение объема железы.
Традиционно объем простаты рассчитывается по формуле измерения объема эллипсоида:

$$\begin{aligned} & \text{Верхненижний размер} \times \\ & \times \text{поперечный размер} \times \\ & \times \text{передне-задний размер} \times \pi/6. \end{aligned}$$

Наиболее точно измерить объем простаты можно с помощью формулы Симпсона.

Нахождение объемов неправильных тел с помощью формулы Симпсона

Если известны площади поперечных сечений $A_1 + A_2 + A_3 \dots$, разделенные интервалом шириной d для неправильного тела, ограниченного двумя параллельными плоскостями (как показано на рис. 1.29), то объем по формуле Симпсона будет составлять:

$$V = (d/3) \cdot [(A_1 + A_7) + 4(A_2 + A_4 + A_6) + 2(A_3 + A_5)].$$

Это легко сделать, выполнив магнитно-резонансную томографию (МРТ) в стандартных поперечных срезах. Однако реально получить строго поперечные срезы с заданным интервалом при УЗИ очень сложно, да это и не нужно; важно, чтобы все измерения проводились всегда одинаково, для того, чтобы можно было бы отследить динамику объема железы в процессе лечения или динамического наблюдения. М.К. Terris и Т.А. Stamey [29] производили сопоставления вычислений объемов предстательной железы по 15 формулам различных геометрических фигур до и после РПЭ. При этом наибольший коэффициент корреляции объемов, измеренных до и после операции, был получен при измерении по формуле вытянутого сфероида при небольших и средних размерах железы (до 80 г):

$$\pi/6 (\text{поперечный размер})^2 \times (\text{передне-задний размер}).$$

При массе железы свыше 80 г применяется формула измерения объема шара $\pi/6$ (поперечный размер)³.

В 2009 г. P.J. MacMahon и соавт. [30], сопоставляя объем предстательной железы, вычисленный по наиболее часто используемой в практике УЗИ формуле объема эллипсоида (длина \times высота \times ширина \times $\pi/6$), обнаружили, что этот объем на 17% больше объема железы, рассчитанного планиметрическим методом для больных, которым выполнялась брахитерапия. Как выяснилось, математическая формула, представляющая объем пулевидной формы (длина \times высота \times ширина \times $\pi/4,8$), наиболее достоверно соответствует объему большинства предстательных желез. Выведенная формула отличалась наибольшей точностью у предстательных желез объемом менее 55 см³.

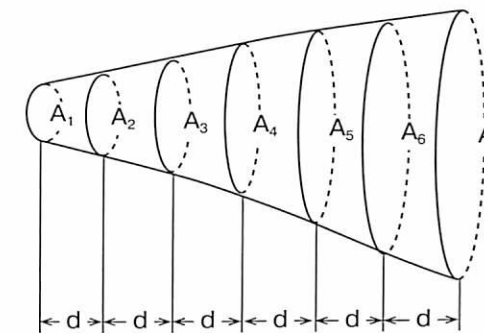


Рис. 1.29. Определение объемов неправильных тел с помощью формулы Симпсона. $A_1, A_2 \dots A_7$ – сечения фигуры в параллельных плоскостях с измеряемой площадью; d – заданный интервал между срезами (ширина шага).

Сложно сказать, насколько измерения предстательной железы после ее удаления более точны, чем планиметрические, поскольку ткани, потерявшие тонус в свежем препарате или, наоборот, сократившиеся в формалине, могут создавать отличия в измерениях железы *in vivo* и *in vitro*. В практике врача ультразвуковой диагностики более важна стандартизация исследований (в «Заключении» обязательно должны быть указаны три размера, тогда любой врач, проводящий последующие исследования, может посчитать объем в динамике по той формуле, которая больше подходит данному пациенту).

1.4.3. Эхоструктура неизменной предстательной железы

При ТРУЗИ эхоструктура железы может быть изучена достаточно подробно, хотя современные высокопольные магнитно-резонансные томографы с использованием контрастных веществ определяют структурные и функциональные изменения в железе, а главное в окружающих тканях, лучше. В настоящее время составляются атласы МРТ-анатомии, по которым, возможно, в ближайшем будущем студенты и доктора будут изучать нормальную анатомию этого органа и прилежащих структур. Внедрение ультразвуковых технологий в нашу страну тормозится отсутствием зарегистрированных эхоконтрастных препаратов, хотя, возможно, что и при внедрении их в нашу практику не удастся добиться информативности высокопольного магнитно-резонансного томографа. Однако не нужно забывать о сравнительной стоимости и доступности этих видов исследования. Поэтому ТРУЗИ в настоящее время относится к методам первого выбора и является наиболее распространенным высокоэффективным способом визуализации структуры железы.

При трансректальном исследовании:

- **гипоэхогенной** в предстательной железе выглядит мышечная ткань;
- **среднюю эхогенность** имеет ткань с преобладанием железистых элементов (эхогенность в нормальной железе может быть сопоставима с таковой нормальной паренхимы печени или селезенки);
- **гиперэхогенной** является фиброзная ткань, жировая ткань, резко повышенную эхогенность имеют кальцификаты, дающие также акустическую тень;
- **анэхогенными** в предстательной железе выглядят кисты, в окружающих тканях – скопления жидкости, просвет сосудов.

NB! Жидкость не всегда анэхогенна. Кровь может быть анэхогенной, гипоэхогенной, иметь смешанную эхогенность (чередование сгустков крови различной эхогенности в лизированной крови или сыворотке). Гнойное содержимое абсцесса скорее будет гипоэхогенно или иметь смешанную эхогенность.

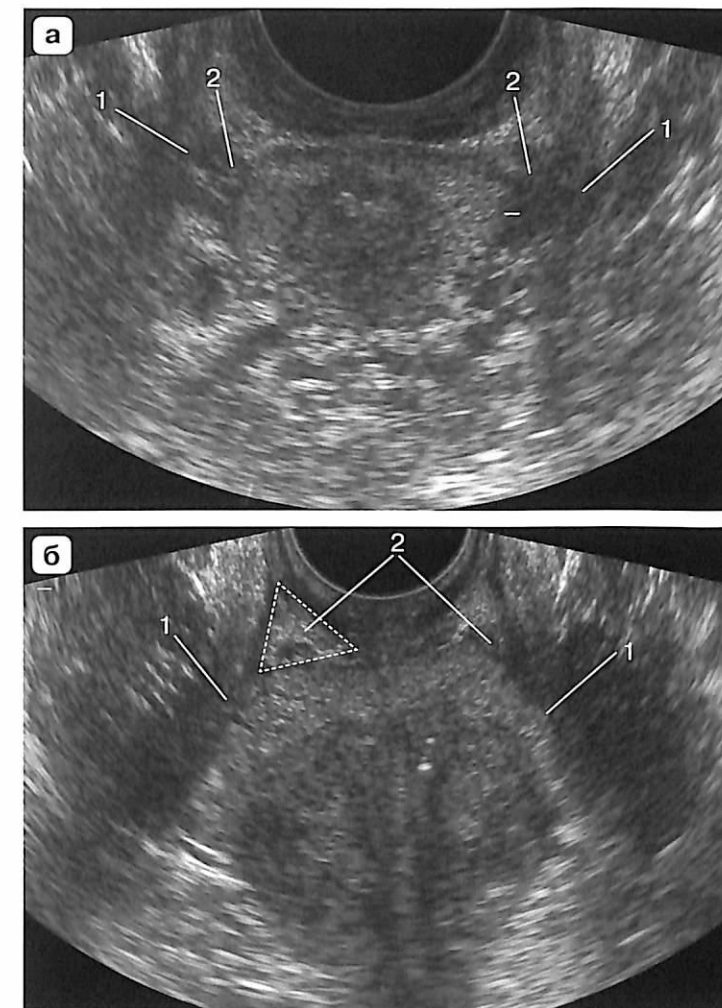
Рекомендуется начинать с поперечных срезов. Следует выбирать самый большой по площади срез (в нормальной железе этот срез находится чуть ниже шейки мочевого пузыря):

1. Провести измерения (передне-заднего и поперечного размеров).

Рис. 1.30. Эхограммы поперечного среза предстательной железы.

а – на уровне верхушки. Хорошо видны: парные мышцы, поднимающие задний проход (1), элементы сосудисто-нервного пучка (2), который на уровне верхушки располагается практически по всей ее поверхности между двумя листками эндопельвикальной фасции;

б – на уровне средней части предстательной железы. Хорошо видны: парные мышцы, поднимающие задний проход (1), элементы сосудисто-нервного пучка (2), сосредоточенные в основном в ректопростатических углах. Один из ректопростатических углов обведен белым пунктиром.



2. Оценить симметрию железы. В норме железа должна быть симметрична относительно сагиттальной оси, проведенной по шейке мочевого пузыря.

3. Капсула железы и висцеральный листок эндопельвикальной фасции в виде гиперэхогенного ободка не прослеживаются, поскольку капсула железы является продолжением мышечного каркаса самой железы. Однако капсула менее эхогенна, чем окружающая железу клетчатка, поэтому железа дифференцируется от клетчатки четко. Итак, граница простаты и клетчатки должна быть четкой.

4. Оценить состояние окружающих простату органов и тканей: мышц, поднимающих задний проход, и покрывающих их париетальных листков эндопельвикальной фасции (рис. 1.30), состояние стенки прямой кишки. Это важно при подозрении на местнораспространенный опухолевый процесс. В этом помогут не только визуальная оценка этих структур, но и пробы с легким механическим смещением этих органов относительно

друг друга. Очень осторожное смещение ректальным датчиком должно выполняться при попадании в ультразвуковой срез опухоли. При инвазии только капсулы железы смещение стенки кишки, а также леваторов относительно простаты не затруднено. При прорастании опухоли в париетальный листок эндопельвикальной фасции или в мышцу, апоневроз Деновилье и в стенку прямой кишки смещение затруднено или невозможно.

5. Определить тип строения нейроваскулярного пучка. При отсутствии сращения простатической фасции (висцерального листка эндопельвикальной фасции) и париетального листка эндопельвикальной фасции, покрывающего сверху мышцы, поднимающие задний проход, тончайшие волокна нейроваскулярного пучка распределены в жировой клетчатке между листками фасции по задней, боковой и даже передней поверхности железы до 10–11 часов условного циферблата слева и 1–2 часов справа (рис. 1.31). Сосудистые элементы располагаются почти по всей периферии среза простаты до сухожильной дуги таза. При сращении листков вышеуказанных фасций нейроваскулярный пучок сосредоточен в заднелатеральном синусе между листками фасции и может определяться в виде единого стволика. В последнем случае все сосудистые элементы будут сосредоточены в ректопростатическом треугольнике (рис. 1.32). Сращение двух фасций может означать, что проведение межфасциальной РПЭ невозможно.

6. Оценить состояние сплетения Санторини. Поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена на уровне сфинктера простаты имеет диаметр до 2–2,5 мм. Боковые ветви тоненькие, их толщина не превышает 1–2 мм; вены простатического сплетения считаются нерасширенными, если их диаметр не превышает 3 мм. Оценка состояния сплетения Санторини очень важна при предоперационном планировании, поскольку расширение вен является прогностическим фактором массивного интраоперационного кровотечения при проведении позадилоной РПЭ [31]. Правильно оценить диаметр вен сплетения можно на уровне постпростатического сфинктера или мембранозной уретры (рис. 1.33, 1.34).

Расширение вен простатического сплетения отмечается почти у 86% больных хроническим простатитом. Венозный застой проявляется увеличением диаметра вен, замедлением скорости кровотока и положительной пробой Вальсальвы при трансректальном ультразвуковом ангиосканировании. Моделирование конгестии в венах малого таза у кроликов путем перевязки *v. sacralis mediana* в условиях транзитной бактериемии приводит к развитию инфекционно-воспалительного процесса в органах мочеполовой системы, обусловлено венозной гиперемией, развитием микроциркуляторных и трофических нарушений [32].

7. Оценить строение верхушки железы, а также длину мембранозной уретры (см. рис. 1.28). Оценка длины мембранозной уретры важна при предоперационном планировании, поскольку правильно выбранное место рассечения уретры и вид анастомоза являются прогностическими факторами успешности операции и профилактики недержания мочи после операции.

Рис. 1.31. Поперечные эхографические срезы предстательной железы.

а – на уровне средней части. По периферии среза между двумя листками эндопельвикальной фасции располагаются сосудистые элементы (стрелки), которые переплетаются с тончайшими невральными волокнами. Невральные волокна не видны при ТРУЗИ, поэтому об их расположении мы можем судить только по расположению сосудистых элементов;

б – на уровне основания. В срез попала только центральная зона. На этом уровне также визуализируются сосуды (стрелки) между листками эндопельвикальной фасции, сопровождающие невральные волокна тазового сплетения.

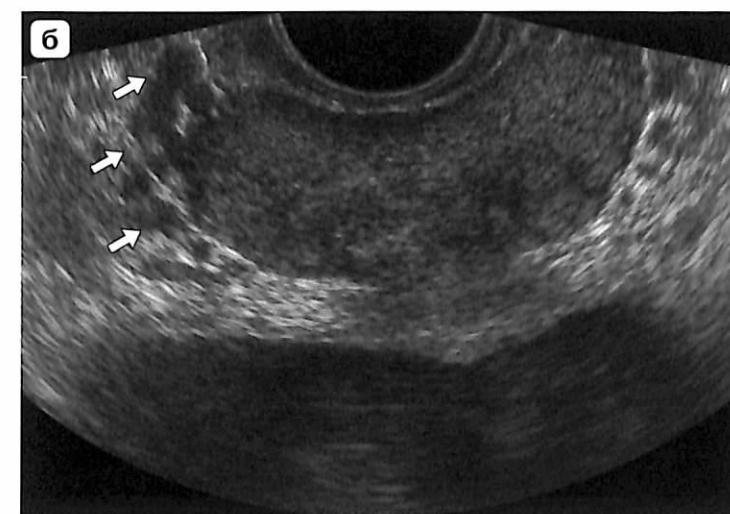
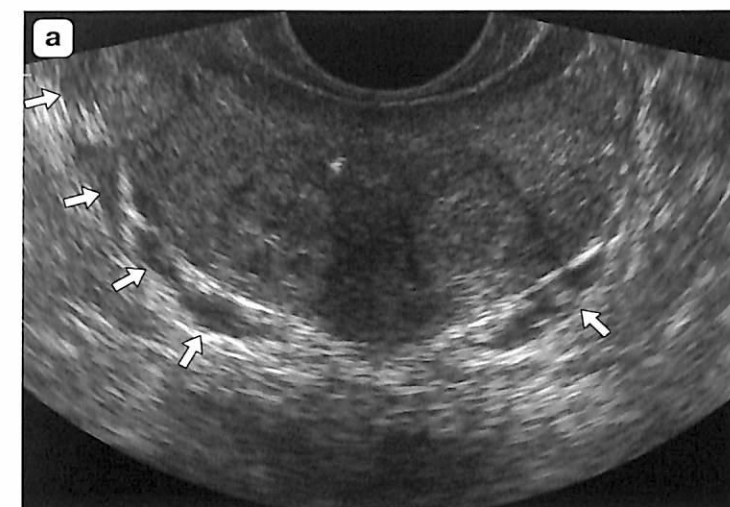
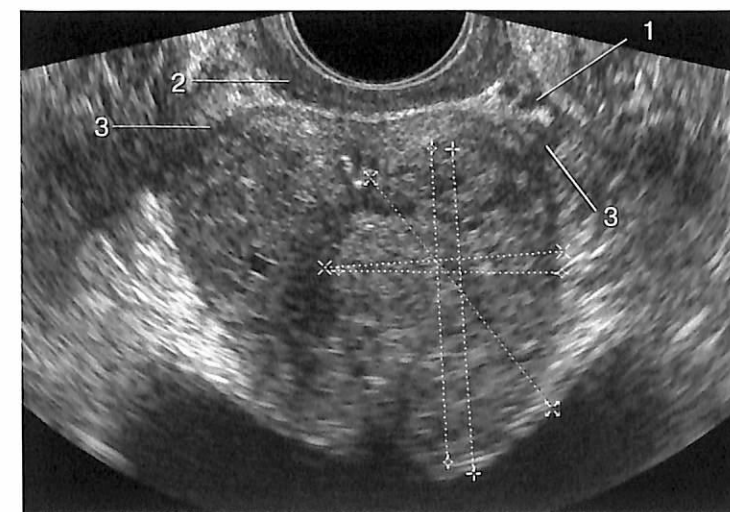


Рис. 1.32. На эхограмме поперечного среза простаты сосудистые элементы (1) сосредоточены в ректопростатических углах. 2 – стенка прямой кишки; 3 – мышцы, поднимающие задний проход.



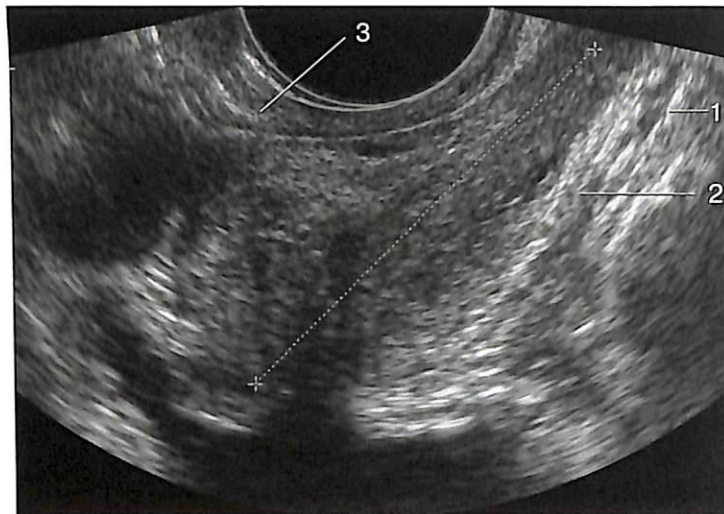


Рис. 1.33. Продольный эхографический срез предстательной железы. Необходимо проводить измерения сосудов сплетения Санторини на уровне постпростатического сфинктера. **1** – нерасширенная поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена; **2** – нерасширенный сосуд боковых ветвей сплетения Санторини; **3** – нерасширенные ветви геморроидального сплетения.



Рис. 1.34. Продольный эхографический срез предстательной железы в режиме ЭК. На уровне постпростатического сфинктера визуализируются: **1** – расширенная поверхностная ветвь дорсальной вены полового члена; **2** – расширенный сосуд геморроидального сплетения; **3** – расширенные ветви простатического сплетения.

8. При планировании брахитерапии, криодеструкции, лазерной абляции или фотодинамической терапии необходимо оценить объем железы и степень перекрытия ее лонной дугой, чтобы в процессе операции не упираться в кость [33].

9. Эхоструктура железы оценивается в соответствии с зональной анатомией J.E. McNeal [20]. Соотношение различных зон, относительное расположение основных элементов железы в разных срезах варьирует. Переходные зоны отделяются от остальной железистой ткани.

Если представлять себе расположение железистых зон в объеме, то все они концентрически расположены вокруг уретры (рис. 1.35). Первая – самая крупная часть – это периферическая зона, которая в подавляющем большинстве случаев является местом развития рака простаты. Она не замкнута спереди и больше напоминает серп в сагиттальном срезе, поскольку передняя

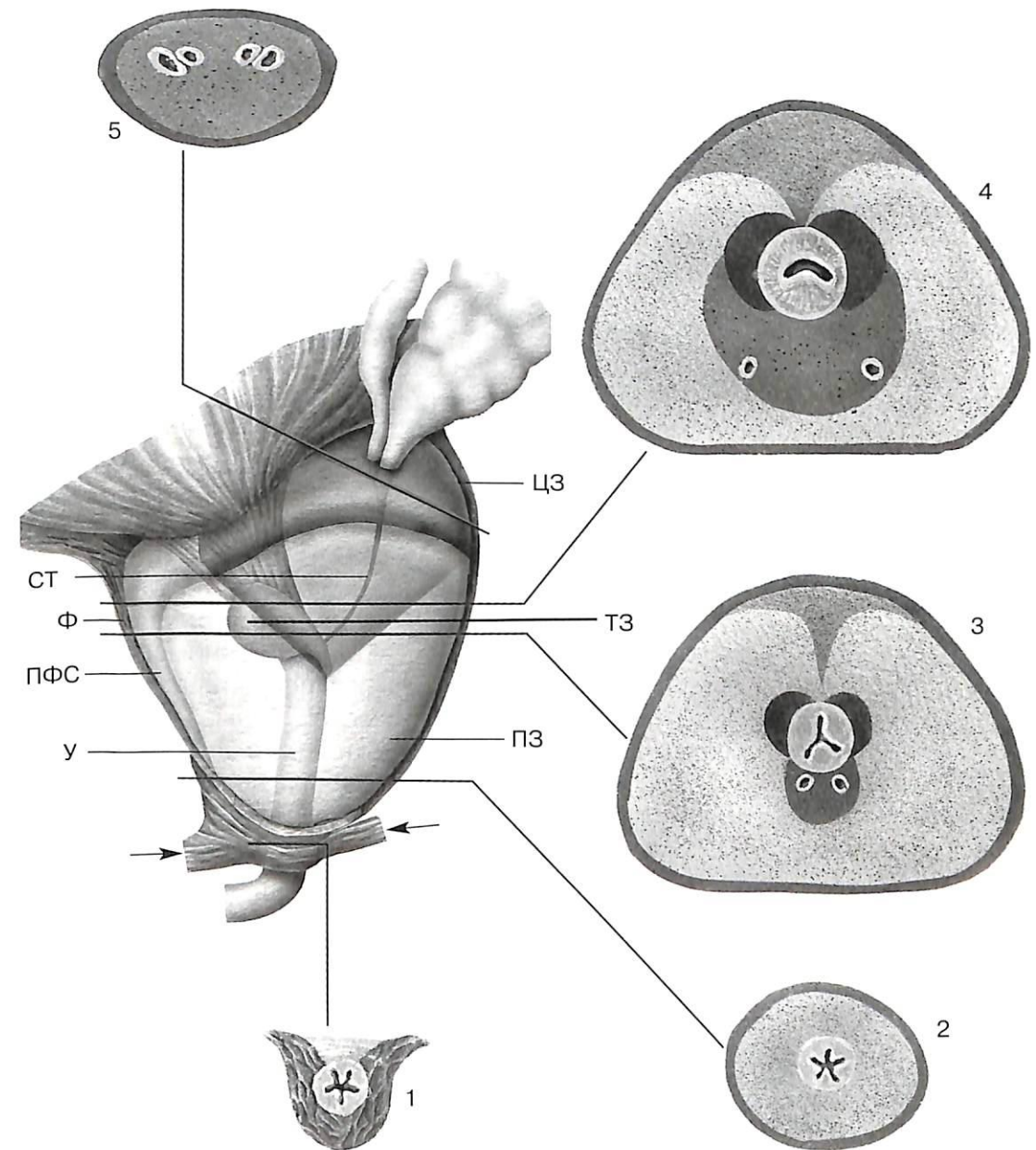


Рис. 1.35. Поперечные срезы предстательной железы (согласно зональной анатомии J.E. McNeal). **ПЗ** – периферическая зона; **ЦЗ** – центральная зона; **ПФС** – передняя фибромышечная строма; **ТЗ** – транзиторные (переходные) зоны; **У** – уретра; **СТ** – семявыбрасывающие тракты; **Ф** – фартек детрузора; лобково-простатические связки, лобково-промежностные мышцы, ректопростатические связки, поддерживающие уретру в определенных плоскостях, отмечены стрелками. Срез предстательной железы: **1** – на уровне постпростатического сфинктера; **2** – на уровне верхушки железы; **3** – на уровне семенного бугорка; **4** – выше семенного бугорка; **5** – на уровне основания простаты.

часть железы (примерно от 11 до 2 часов условного циферблата) железистых элементов не содержит, являясь сращенной с уретрой передней фибромускулярной зоной. Далее следует «воронка» центральной зоны. Верхушка ее расположена на уровне семенного бугорка, далее вверх она расширяется, охватывая уретру и семявыносящие протоки. Основание центральной зоны, обращенное вверх, имеет выпуклую форму и является наиболее высокой частью нормальной предстательной железы. Железы периферической и центральной зон открываются по всей длине уретрального синуса. Граница между центральной и периферической зонами условна, поскольку по эхоструктуре и экзогенности они не отличаются. К третьей железистой зоне относятся крошечные подслизистые железы (рис. 1.36), рассеянные в сфинктере уретры до уровня семенного бугорка. Четвертую железистую зону составляют небольшие по объему (всего 5% железистой ткани) переходные зоны. Переходные зоны представлены мелкими овоидными структурами по бокам от уретры на уровне семенного бугорка и чуть выше и также являются производными проксимального отдела уретры. Протоки периуретральных желез и переходных зон открываются только в проксимальном отделе уретры до уровня семенного бугорка. Все гиперпластические процессы развиваются именно в этих железистых зонах.

Итак: **в поперечных срезах (в преобладающем большинстве случаев получаются косопоперечные срезы), выполненных в нижних отделах железы, ближе к верхушке** большую часть среза занимает уретра с идущими вверх волокнами постпростатического сфинктера. Меньшую часть составляет железистая ткань периферической зоны. Центральная и переходные зоны на этом уровне не определяются (рис. 1.37). Поперечный срез сфинктера уретры получить сложно, так как движение датчика в каудальном направлении ограничено. Срез верхушки можно получить в поперечном срезе, но лучше верхушка и постпростатический сфинктер визуализируются в продольной плоскости. В срезе в верхней трети железы просвет мочеиспускательного канала представлен дугой, выпуклой к передней поверхности железы, на уровне семенного бугорка – перевернутой буквой Y, на уровне верхушки – звездчатой формы структурой (см. рис. 1.35).

В поперечных срезах, выполненных на уровне семенного бугорка выше впадения семявыбрасывающих протоков, можно видеть все зоны: центральная зона будет занимать очень небольшую часть среза. Центральная зона окружает уретру и семявыбрасывающие протоки и представлена перевернутым конусом с выпуклым основанием. Небольшую часть среза представляет вещество переходных зон; на этом уровне большая часть среза представлена периферической зоной. Передняя фибромускулярная строма видна узкой плащевидной структурой по передней поверхности железы (рис. 1.38, 1.39). **На срезах, выполненных на уровне шейки мочевого пузыря**, отлично визуализируется сфинктер мочевого пузыря, фартук детрузора; большую часть среза занимает конусовидно расширяющаяся кверху центральная зона. Гораздо меньшую часть среза по его задней и немного по боковой поверхности занимает периферическая зона (рис. 1.40).

Рис. 1.36. Продольный эхографический срез простаты. В подслизистом слое уретры визуализируются единичные гиперплазированные периуретральные железы (стрелки).

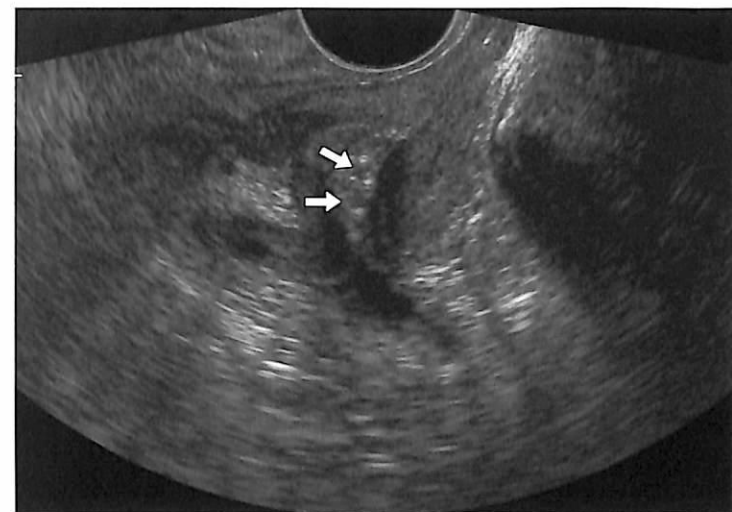
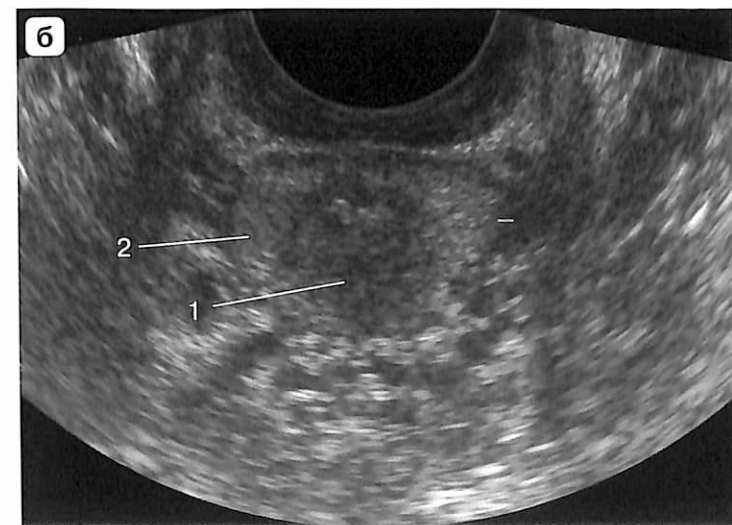
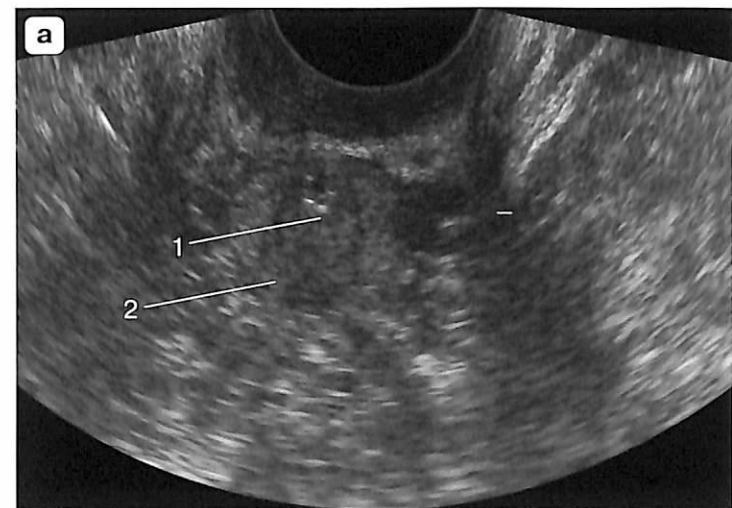


Рис. 1.37. Поперечный эхографический срез на уровне верхушки.

а – в основном визуализируются уретра (1) и немного железистой ткани периферической зоны (2);
б – в поперечном срезе чуть выше железистая ткань периферической зоны (2) визуализируется более толстым ободком вокруг уретры (1).



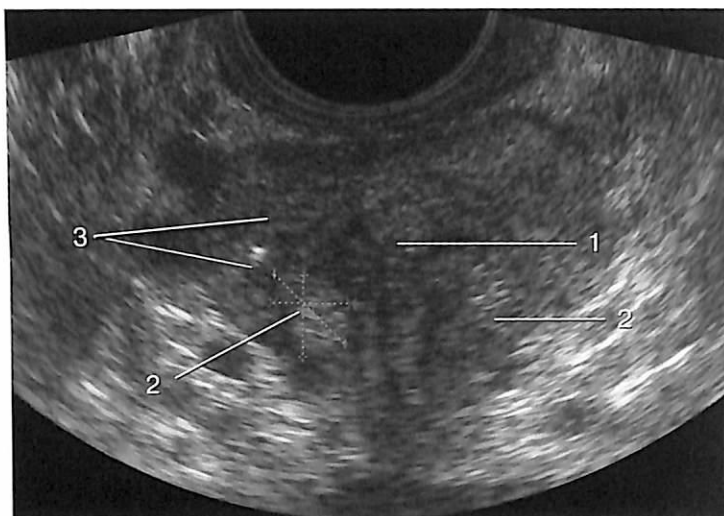


Рис. 1.38. Поперечный эхографический срез на уровне семенного бугорка. **1** – семенной бугорок; **2** – переходные зоны; **3** – центральная и периферическая зоны.

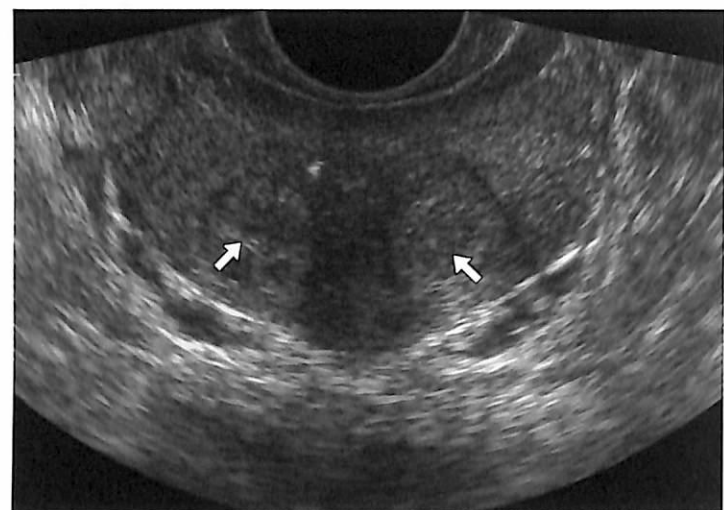


Рис. 1.39. Поперечный эхографический срез чуть выше семенного бугорка: переходные зоны (стрелки) визуализируются более четко, так как в данном срезе имеют большую площадь сечения. В данном срезе хорошо видна передняя фибромускулярная строма.

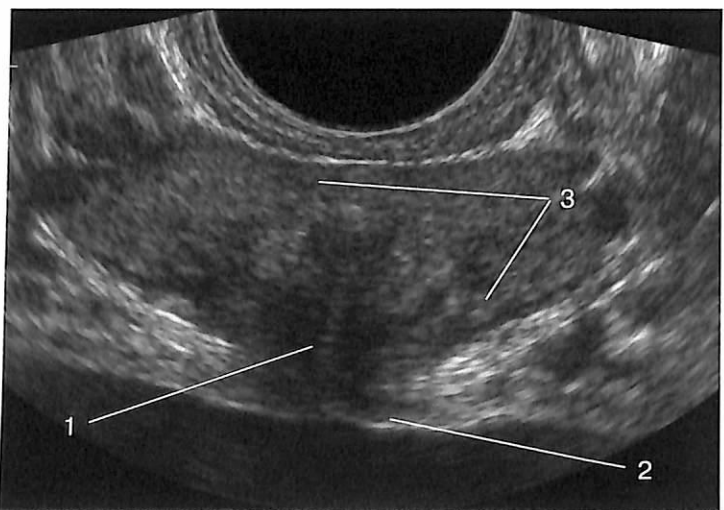


Рис. 1.40. Поперечный эхографический срез на уровне сфинктера мочевого пузыря. **1** – сфинктер мочевого пузыря; **2** – фартук детрузора; **3** – центральная и периферическая зоны.

При сканировании выше шейки мочевого пузыря весь срез занимает центральная зона. В бороздке между передним и задним отделом основания простаты видны сливающиеся семенные пузырьки и семявыносящие протоки (рис. 1.41). Обратите внимание, что в срезе на уровне основания простаты сливающиеся семенные пузырьки и семявыносящие протоки приближены к передней границе среза! В срезе выше основания простаты визуализируются семенные пузырьки (рис. 1.42). **Перерастянутые жидкостью при длительном половом воздержании семенные пузырьки могут содержать анэхогенные жидкостные включения** (рис. 1.43).

В продольных срезах в области шейки мочевого пузыря в срез попадает гипозоногенный сфинктер мочевого пузыря и фартук детрузора. Стенка уретры многослойна и представлена: слизистым (гиперэхогенным), подслизистым мышечным (гипозоногенными) слоями и адвентицией в виде гиперэхогенной линии. В продольном срезе на уровне шейки мочевого пузыря и уретры отчетливо визуализируется место впадения семявыбрасывающих протоков. При очень легком наклоне датчика вправо или влево в срез с уретрой попадает правый или левый семявыбрасывающий проток (рис. 1.44). Вокруг семявыбрасывающих протоков видны дополнительные гипер- и гипозоногенные структуры основания простаты – перипростатически ткани. Мелкие, негиперплазированные переходные зоны в срез «по уретре» не попадают, поскольку они находятся по бокам от уретры, однако при легком наклоне датчика вправо или влево эти зоны визуализируются в виде овоидных, слегка повышенной эхогенности или изоэхогенных структур (рис. 1.45). Объем переходных зон в норме не должен превышать 1 см³. При наклонах датчика вправо и влево визуализируются центральная и периферическая зоны, косопоперечный срез семявыбрасывающих протоков и семенных пузырьков. При повороте датчика на угол, превышающий 5 и 7 часов условного циферблата, визуализируются заднелатеральные поверхности, представленные в норме периферической зоной (рис. 1.46), капсулярно-фасциальный комплекс. В заднелатеральном углу можно видеть ареолу из жировой ткани между листками эндопельвикальной фасции и сосудистые элементы нейроваскулярного сплетения.

1.4.4. Допплерографическое исследование неизменной предстательной железы

Кровоснабжение предстательной железы осуществляется из нижних пузырных артерий (см. рис. 19). После отхождения от нижних пузырных артерий небольших ветвей к семенным пузырькам, основанию мочевого пузыря на уровне капсулы простаты в заднелатеральном ее отделе на уровне простатовезикального соединения происходит ее деление на две крупные группы простатических сосудов – уретральные и капсулярные ветви. Уретральные ветви идут прямо по ходу уретры и снабжают кровью периуретральные ткани и пространство возле шейки. Капсулярные ветви прободают капсулу железы, идут в радиальном направлении к центру, снабжая ткань наружных отделов железы.

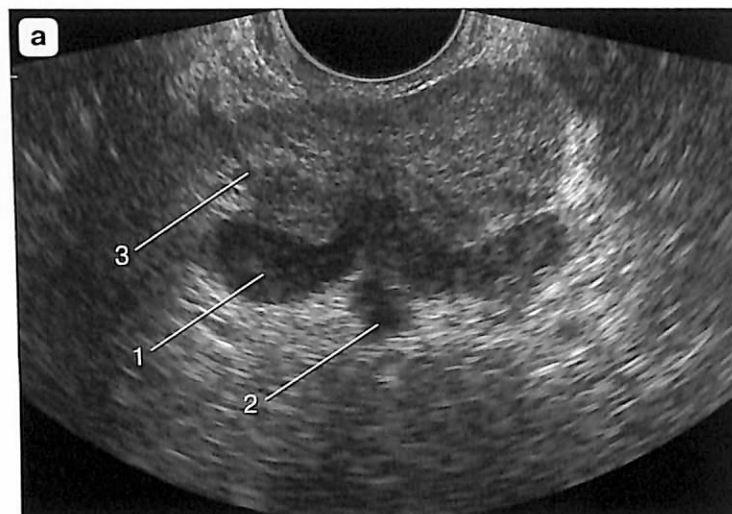


Рис. 1.41. Поперечный эхографический срез выше шейки мочевого пузыря. **а** – срез на уровне слияния семенных пузырьков (1) и семявыносящих трактов (2); **3** – ткань центральной зоны; **б** – срез чуть выше предыдущего. Визуализируются: **1** – семенные пузырьки; **2** – семявыносящие протоки; **3** – самый высокий (очень маленький по площади) срез конуса центральной зоны.

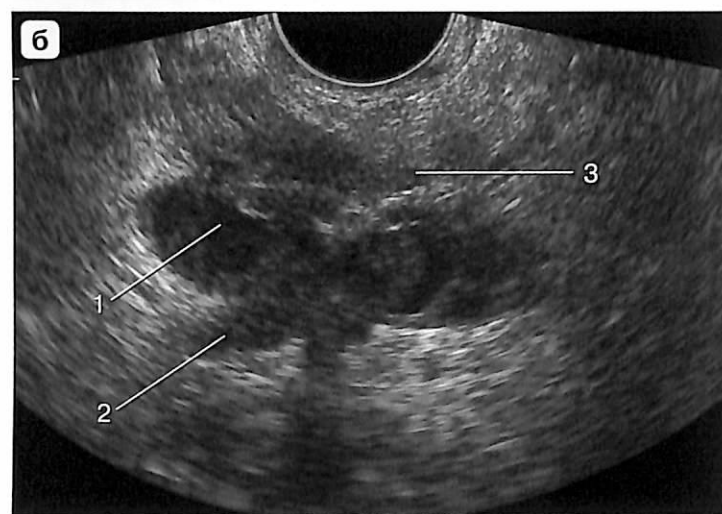


Рис. 1.42. Эхографический поперечный срез на уровне семенных пузырьков (стрелки). Предстательная железа в этом срезе уже не визуализируется.

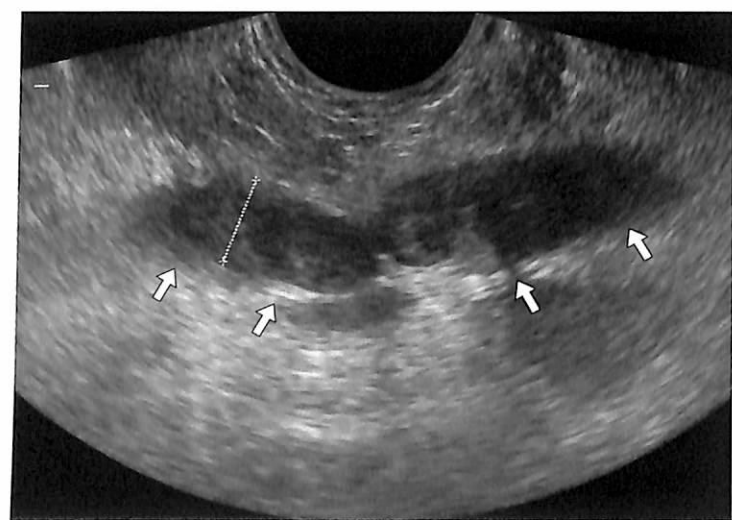
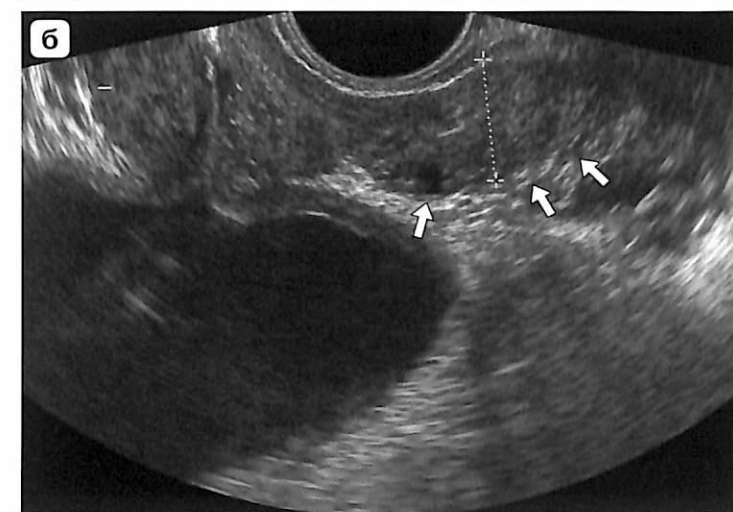
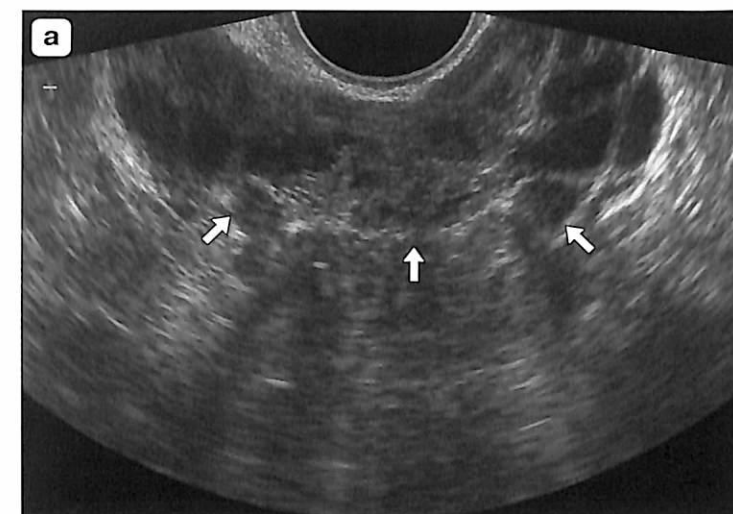


Рис. 1.43. Эхограммы перерастянутых жидкостью семенных пузырьков (стрелки). **а** – в поперечном срезе; **б** – в продольном срезе.



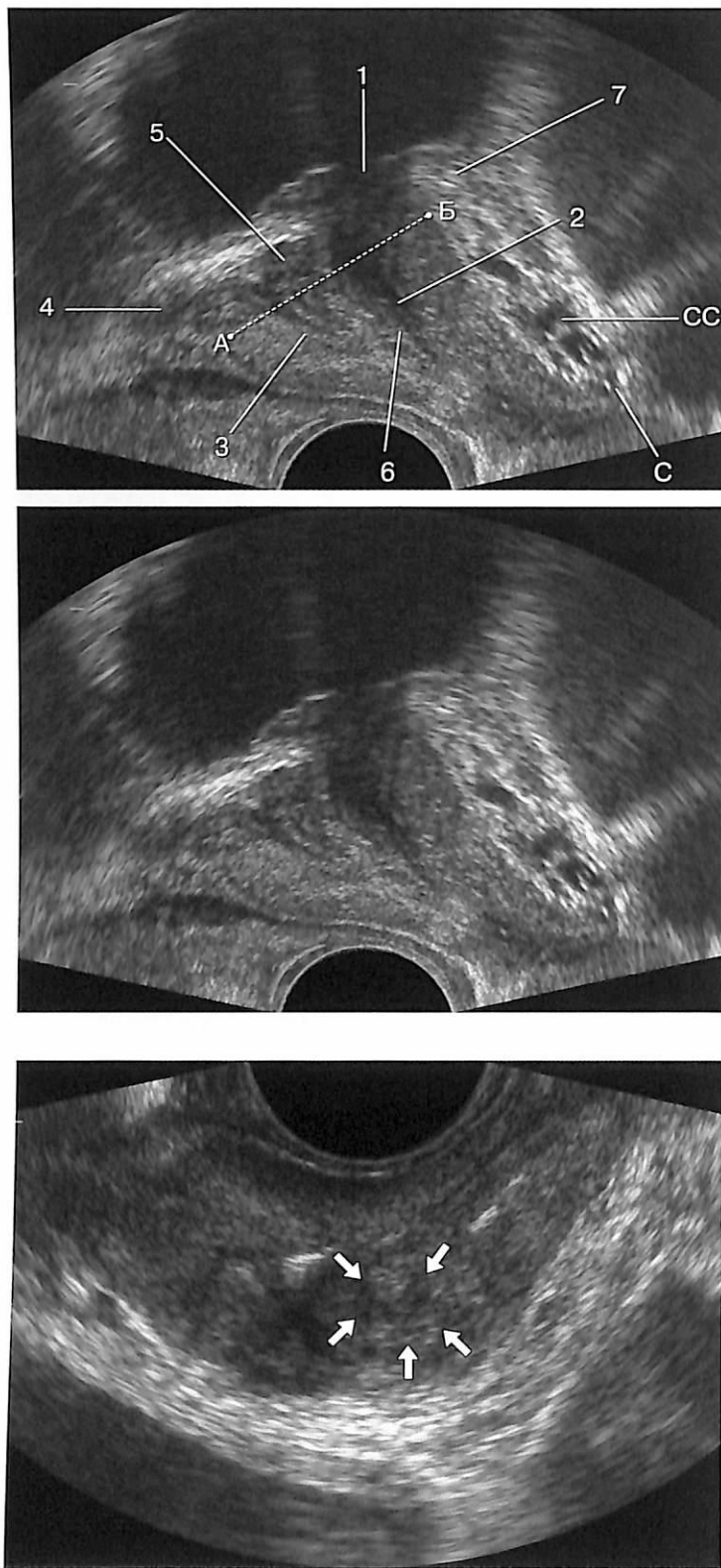
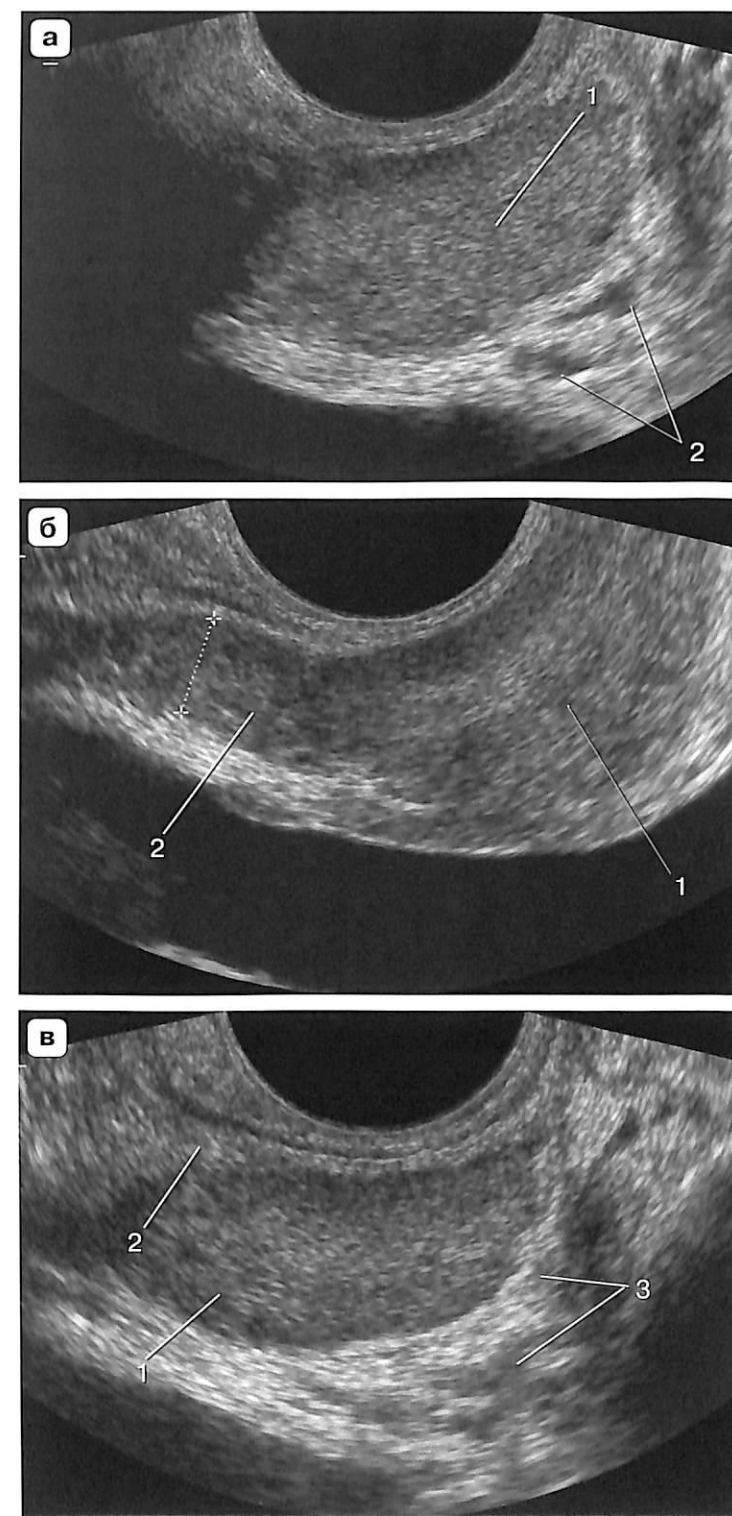


Рис. 1.44. Эхографический продольный срез на уровне уретры по ее боковому краю с одновременным изображением уретры и семявыбрасывающего тракта. Визуализируются: **1** – сфинктер мочевого пузыря; **2** – уретра; **3** – семявыбрасывающий тракт; **4** – семенной пузырек; **5** – семявыносящий проток; **6** – место слияния семявыбрасывающих протоков и уретры; **7** – фартук детрузора; **А–Б** – основание предстательной железы; **С** – верхушка предстательной железы; **СС** – сплетение Санторини. Ниже приведена нативная эхограмма (без обозначений).

Рис. 1.45. Эхографический срез в непосредственной близости от уретры. Едва визуализируется овальной формы негиперплазированная изоэхогенная переходная зона (стрелки).

Рис. 1.46. Эхографические парасагитальные срезы на уровне заднелатеральных отделов предстательной железы.

а – в срез попадают только ткань периферической зоны предстательной железы (**1**) и сосудистые элементы нейроваскулярного пучка (**2**); **б** – более латеральный срез. Видны ткань периферической зоны (**1**), и семенные пузырьки (**2**); **в** – самый латеральный, тонкий срез предстательной железы. Визуализируются только ткань периферической зоны (**1**), вены простатического сплетения (**2**), вены сплетения Санторини у верхушки железы (**3**).



Венозный отток из предстательной железы осуществляется в вены сплетения Санторини. Глубокая дорсальная вена полового члена на уровне мембранозной уретры делится на три ветви – поверхностную вену и правое и левое латеральные (простатические) венозные сплетения. Простатические венозные сплетения свободно анастомозируют со срамным, пузырным и запирающим сплетениями и вместе с разветвленной сетью других сплетений формируют нижнюю пузырную вену, которая впадает во внутреннюю подвздошную вену.

Показания к проведению исследования:

- подозрение на рецидив рака предстательной железы после простатэктомии;
- острые воспаления для исключения абсцесса;
- хронические воспалительные изменения с целью уточнения генеза простатита, а также выраженности склеротических изменений в железе;
- узловые образования в предстательной железе с целью дифференциального диагноза;
- возможные аномалии васкуляризации железы, венозного оттока, наличие которых может привести к интраоперационным и ранним послеоперационным осложнениям;
- динамическое наблюдение на фоне лечения рака, аденомы предстательной железы.

Подготовка пациента: очистительная клизма накануне исследования вечером или в день исследования.

Методика проведения исследования. Качество визуализации сосудистых элементов, их количество, возможность визуализации сосуда с низкими скоростями кровотока, безусловно, зависят от чувствительности ультразвукового аппарата. Васкулярная анатомия предстательной железы гораздо лучше представлена в режиме энергетического картирования (ЭК), направленного ЭК, чем при цветовом картировании, из-за возможности регистрации потоков с небольшими скоростями кровотока, меньшей зависимости от угла наклона датчика, отсутствия феномена искажения доплеровского спектра. Оптимальным динамическим диапазоном является диапазон 103–109 дБ, частота повторения импульса – 390–400 Гц. Устанавливается частотный фильтр для регистрации возможно низких скоростей кровотока порядка 3,5–5 см/с. Датчик, защищенный специальным резиновым колпачком, вводится в прямую кишку на глубину 5–6 см. При необходимости исследования пенетрирующих вен из геморроидального сплетения цветное или энергетическое картирование проводится практически на выходе датчика из прямой кишки (рис. 1.47).

Васкулярная ультразвуковая анатомия предстательной железы. При использовании аппаратов высокого класса в режиме ЭК без применения технологий трехмерной реконструкции и эхоконтрастных препаратов капсулярные артерии и вены в поперечных, косопоперечных срезах представлены точечными диаметром до 1 мм яркими дискретными сигналами (рис. 1.48). Наибольшее количество пенетрирующих капсулу сосудов визуализируется

Рис. 1.47. Эхографический срез венозного геморроидального сплетения на уровне анального канала в режиме ЭК.



Рис. 1.48. Поперечный эхографический срез предстательной железы в режиме ЭК. Капсулярные сосуды определяются в виде дискретных точечных сосудистых структур не более 1 мм в диаметре (стрелки).



у верхушки и основания железы (обычно – 2–4 сосуда) по заднелатеральному контуру (рис. 1.49). Уретральные сосуды идут от шейки мочевого пузыря к семенному бугорку. В косопоперечных срезах в режиме ЭК уретральные сосуды определяются в виде линейных, 2–4 не ветвящихся парауретральных структур, распространяющихся от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка, не доходящих до периферической зоны (рис. 1.50). При острых воспалительных процессах в железе сосуды визуализируются и по семявыбрасывающим трактам. По заднему, заднелатеральному и частично переднему контуру железы определяется скопление сосудистых элементов нейроваскулярного пучка (рис. 1.51).

Средние максимальные скорости кровотока в артериях предстательной железы составляют 8–13 см/с, в венах – 4–6 см/с. Среднее значение индекса резистентности, по данным К.Л. Локшина [34], равно 0,543–0,6;

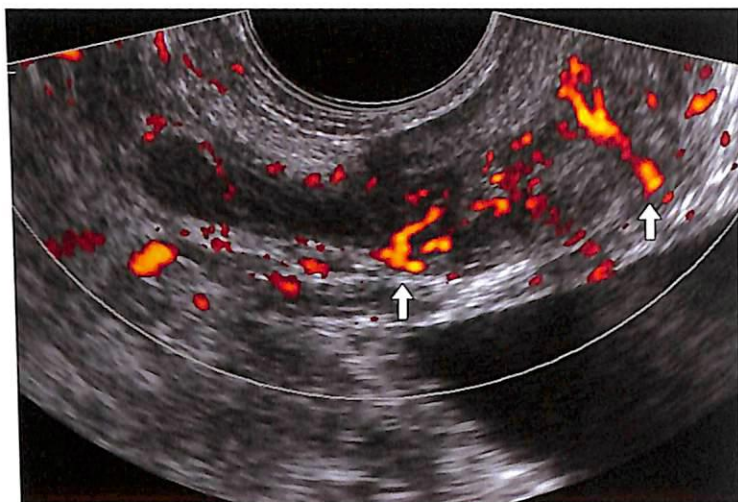


Рис. 1.49. Продольный эхографический срез предстательной железы в режиме ЭК. В области основания и средней части железы визуализируются проникающие капсулу сосуды (стрелки).

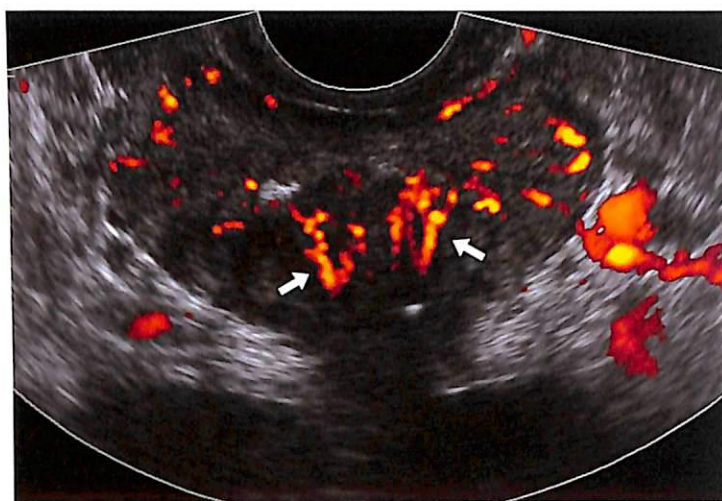


Рис. 1.50. Косоперечный срез предстательной железы. В данном срезе хорошо видны уретральные сосуды (стрелки).

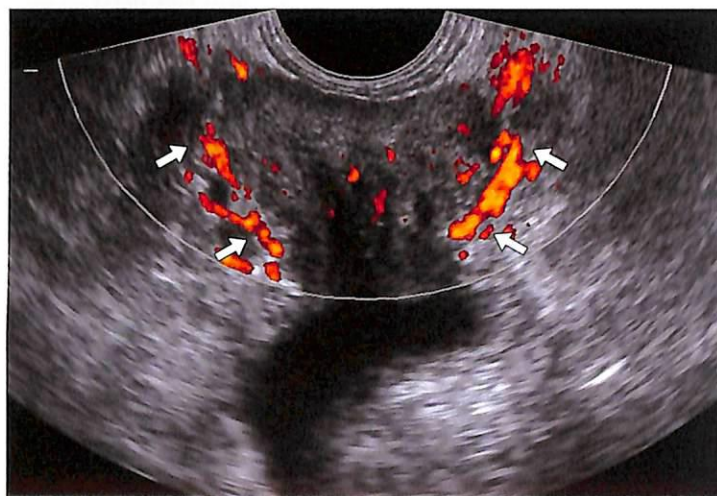
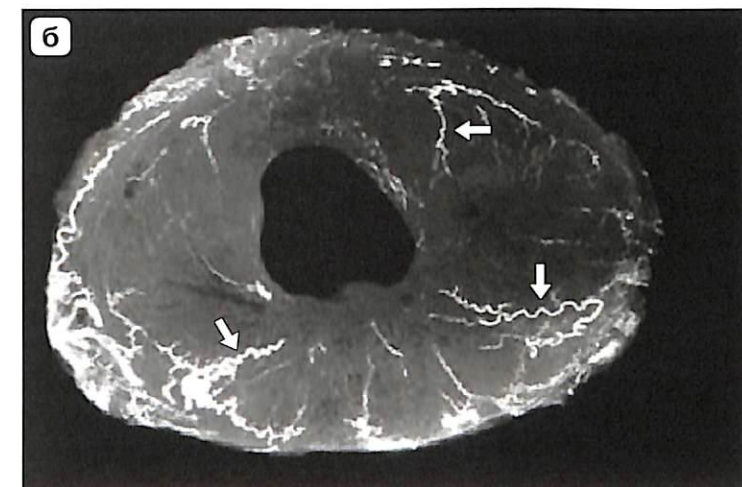
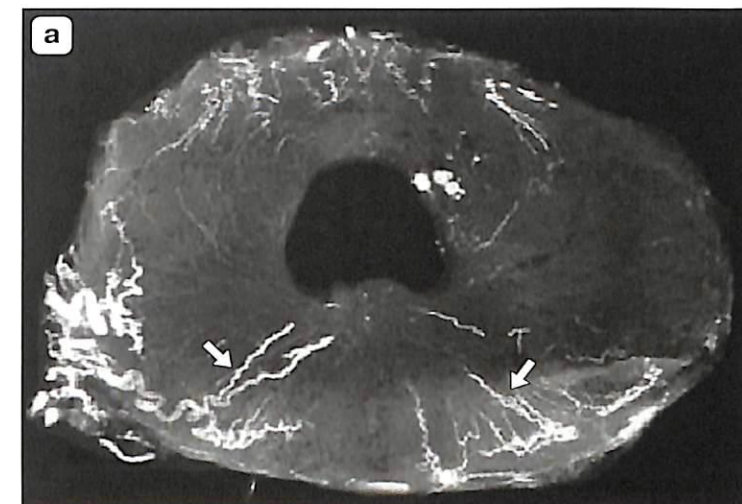


Рис. 1.51. Поперечный эхографический срез предстательной железы в режиме ЭК. На незначительном удалении от капсулы железы в ареоле из жировой клетчатки визуализируются элементы нейроваскулярного пучка (стрелки).

Рис. 1.52. Гистологический препарат предстательной железы с сосудистой заливкой Макропаком. **а** – срез на уровне семенного бугорка; **б** – срез выше семенного бугорка. Хорошо видны радиальные, конвергирующие к центру сосуды, которые в норме не визуализируются при ТРУЗИ (стрелки).



по данным А.К. Leventis и соавт. [35], индекс резистентности по капсулярным и уретральным ветвям составляет 0,76–0,78. В норме радиальные артерии и вены, идущие от капсулы к уретральным сосудам по ходу протоков железы, при эхографии в цветовых режимах не визуализируются. На макропрепарате предстательной железы с заливкой Макропаком (рис. 1.52) можно видеть расположение радиальных, конвергирующих к центру сосудов железы. Аналогичная доплерографическая картина наблюдается при острых простатитах вследствие резкого усиления паренхиматозного кровотока.

Расположение сосудистых элементов правой и левой долей в норме достаточно симметрично. Симметрия сосудистого рисунка является одним из наиболее важных показателей нормальной сосудистой архитектоники.

Список литературы

1. Zhai L.D., Liu J., Li Y.S. The Male Rectourethralis and Deep Transverse Perineal Muscles and Their Relationship to Adjacent Structures Examined with Successive Slices of Celloidin-Embedded Pelvic Viscera. *Eur. Urol.* 2011; 59: 415–421.
2. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, Elsevier, 2008.
3. Rocco F., Carmignani L., Acquati P. et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur. Urol.* 2007; 52: 376–383.
4. Rocco F., Carmignani L., Acquati P. et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 2006; 175: 2201–2206.
5. Rocco B., Gregori A., Stener S. et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2007; 51: 996–1003.
6. Роев И.В., Йокочи Ч., Лютъен-Дреколл Э. Большой атлас по анатомии: фотографическое описание человеческого тела. М.: ВНЕШСИГМА, 1997.
7. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J. et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *Eur. Radiol.* 2010; 57: 179–192.
8. Островерхов Г.Е., Бомаш Ю.М., Лубоцкий Д.Н. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. 648–655.
9. Tewari A., Bigelow K., Rao S. et al. Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: a novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. *Urology* 2007; 69: 726–731.
10. Kiyoshima K., Yokomizo A., Yoshida T. et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2004; 34: 463–468.
11. Ayala A.G., Ro J.Y., Babaian R. et al. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Path.* 1989; 13: 21–27.
12. McNeal J.E. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J. Urol.* 1972; 107: 1008–1016.
13. Costello A.J., Brooks M., Cole O.J. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *Br. j. Urol. Int.* 2004; 94: 1071–1076.
14. Schlegel P.N., Walsh P.C. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J. Urol.* 1987; 138: 1402–1406.
15. Tewari A., Takenaka A., Mtui E. et al. The proximal neurovascular plate and the tri-zonal neural architecture around the prostate gland: importance in the athermal robotic technique of nervesparing prostatectomy. *Br. J. Urol. Int.* 2006; 98: 314–323.
16. Takenaka A., Murakami G., Soga H. et al. Anatomical analysis of the neurovascular bundle supplying penile cavernous tissue to ensure a reliable nerve graft after radical prostatectomy. *J. Urol.* 2004; 172: 1032–1035.
17. Lunacek A., Schwentner C., Fritsch H. et al. Anatomical radical retropubic prostatectomy: 'curtain dissection' of the neurovascular bundle. *Br. J. Urol. Int.* 2005; 95: 1226–1231.
18. Eichelberg C., Erbersdobler A., Michl U. et al. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur. Urol.* 2007; 51: 105–111, discussion 110–111.
19. Ganzer R., Blana A., Gaumann A. et al. Topographical anatomy of periprostatic and capsular nerves: quantification and computerized planimetry. *Eur. Urol.* 2008; 54: 353–361.
20. McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2 (1): 35–49.
21. Myers R.P., Cahill D.R., Kay P.A. et al. Puboperineales: muscular boundaries of the male urogenital hiatus in 3D from magnetic resonance imaging. *J. Urol.* 2000; 164: 1412–1415.
22. Gosling J.A., Dixon J.S., Critchley H.O. et al. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator animuscles. *Br. J. Urol.* 1981; 53: 35–41.
23. Schroder H.D., Reske-Nielsen E. Fiber types in the striated urethral and anal sphincters. *Acta Neuropath.* 1983; 60: 278–282.
24. Burnett A.L., Mostwin J.L. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J. Urol.* 1998; 160: 1301–1306.
25. Secin F.P., Touijer K., Mulhall J., Guillonneau B. Anatomy and preservation of accessory pudendal arteries in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2007; 51: 1229–1235.
26. Muruve N.A. (ed.), Gest R. Prostate Anatomy Updated: Jul 11, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/1923122-overview#aw2aab6b5>
27. Mauroy B., Demondion X., Drizenko A. et al. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques. *Surg. Radiol. Anat.* 2003; 25: 6–15.
28. Kaiho Y., Nakagawa H., Saito H. et al. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. *Eur. Urol.* 2009; 55: 148–155.
29. Terris M.K., Stamey T.A. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J. Urol.* 1991; 145 (5): 984–987.
30. MacMahon P.J., Kennedy A.M., Murphy D.T. et al. Modified prostate volume algorithm improves transrectal US volume estimation in men presenting for prostate brachytherapy. *Radiology* 2009; 250 (1): 273–280.
31. Coakley F.V., Eberhardt S., Wei D.C. et al. Blood loss during radical retropubic prostatectomy: relationship to morphologic features on preoperative endorectal magnetic resonance imaging. *Urology* 2002; 59 (6): 884–888.
32. Васильева А.Ю. Роль конгестии мочевого венозного сплетения в патогенезе хронического простатита (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
33. Strang J.G., Rubens D.J., Brasacchio R.A. et al. Real-Time US versus CT Determination of Pubic Arch Interference for Brachytherapy. *Radiology* 2001; 219: 387–393.
34. Локшин К.Л. Допплерографическая оценка кровообращения предстательной железы при гиперплазии (диагностические и лечебные аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: MMA, 1999.
35. Leventis A.K., Shariat S.F., Utsunomiya T., Slawin K.M. Characteristics of normal prostate vascular anatomy as displayed by power Doppler. *Prostate* 2001; 46: 281–288.

Глава 2

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Основные принципы современной диагностики и лечения

2.1. Распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Существует четкая взаимосвязь между наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), установленной по данным аутопсии, и возрастом мужчин. Распространенность гистологически доказанной ДГПЖ увеличивается с возрастом с 8% у мужчин 31–40 лет до 40–50% у мужчин 51–60 лет и составляет свыше 80% у мужчин старше 80 лет [1]. Однако ставить знак равенства между частотой ДГПЖ, выявленной с помощью гистологического исследования, и ДГПЖ, установленной по клиническим проявлениям, нельзя. Если ориентироваться только на наличие клинических проявлений, то частота ДГПЖ у мужчин на 5, 6, 7 и 8-м десятке лет составляет всего 26, 33, 41 и 46% соответственно [2]. Если добавить к критериям отбора еще и объем железы со значениями более 30 см³, то в группе мужчин 55–74 лет распространенность ДГПЖ составит всего 19% [3].

2.2. Факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Афроамериканцы имеют более высокий риск увеличения объема всей простаты и переходных зон [4], значительно более выраженную клиническую симптоматику, чем люди белой расы (41% против 34%) [5]. Шансы азиатов быть прооперированными по поводу ДГПЖ, напротив, меньше, чем у людей белой и черной расы (ОР¹ 0,4; 95% ДИ² 0,2–0,8) [6].

¹ ОР – относительный риск, ² ДИ – доверительный интервал.

Также установлено, что увеличение риска развития ДГПЖ ассоциировано с повышенным уровнем ПСА, наличием сердечно-сосудистой патологии, с использованием β -блокаторов и снижением физической активности [7]. Эпидемиологические исследования, касающиеся взаимосвязи ДГПЖ с диетой, курением, применением кофеина, частотой половых сношений, приемом лекарств, проведением вазэктомий, дали отрицательные результаты.

2.3. Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Предстательная железа является гормонально-зависимым органом, находящимся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, а ее рост, развитие и функция прямо зависят от уровня тестостерона плазмы. Морфологическая дифференциация простатического эпителия также находится в строго определенной зависимости от обмена тестостерона. В связи с этим изменение гормональных соотношений в организме является исходным пунктом в патогенезе ДГПЖ, а ее возникновение рассматривается как следствие нарушения механизмов регуляции в функциональной системе гипоталамус–гипофиз–гонады–предстательная железа (рис. 2.1) [8].

Для развития ДГПЖ необходимо сохранение определенного уровня тестостерона в сыворотке, а также активности фермента 5- α -редуктазы (2-го типа), которая конвертирует тестостерон в активную форму – дигидротестостерон. Развитие эпителиальной гиперплазии происходит под действием андрогенов только в присутствии эстрогенов (см. рис. 2.1). Их биологическая роль в мужском организме заключается в стимулирующем влиянии на интерстициальные клетки половых желез, гладкую мускулатуру, соединительную ткань и эпителий, что важно для патогенеза ДГПЖ. У мужчин старшей возрастной группы выявлено достоверное увеличение концентрации эстрогенов в крови и в гиперплазированной ткани.

Тем не менее наличие определенного **уровня половых гормонов** является абсолютно обязательным, но недостаточным фактором для развития ДГПЖ [9, 10].

Так, при морфологических исследованиях гиперплазированной ткани простаты отмечается изменение количества и локализации **рецепторов к андрогену**. В нормальной железе рецепторы располагаются в клетках эпителия, в гиперплазированной железе их находят и в эпителии, и в строме железы. Кроме рецепторов к андрогену и эстрогенам, в ткани выявляются и другие рецепторы, например к прогестерону, глюкокортикоидам, гормону роста, инсулину. Их значение до конца не ясно [9]. Выявлено увеличение количества глобулина, связывающего половые гормоны, концентрации простагландинов, лейкотриенов [11, 12].

Существует предположение, основанное на исследованиях факторов роста, что простата с возрастом возвращается к этапу эмбрионального развития. Выявлено, что в гиперплазированной ткани происходит увеличение

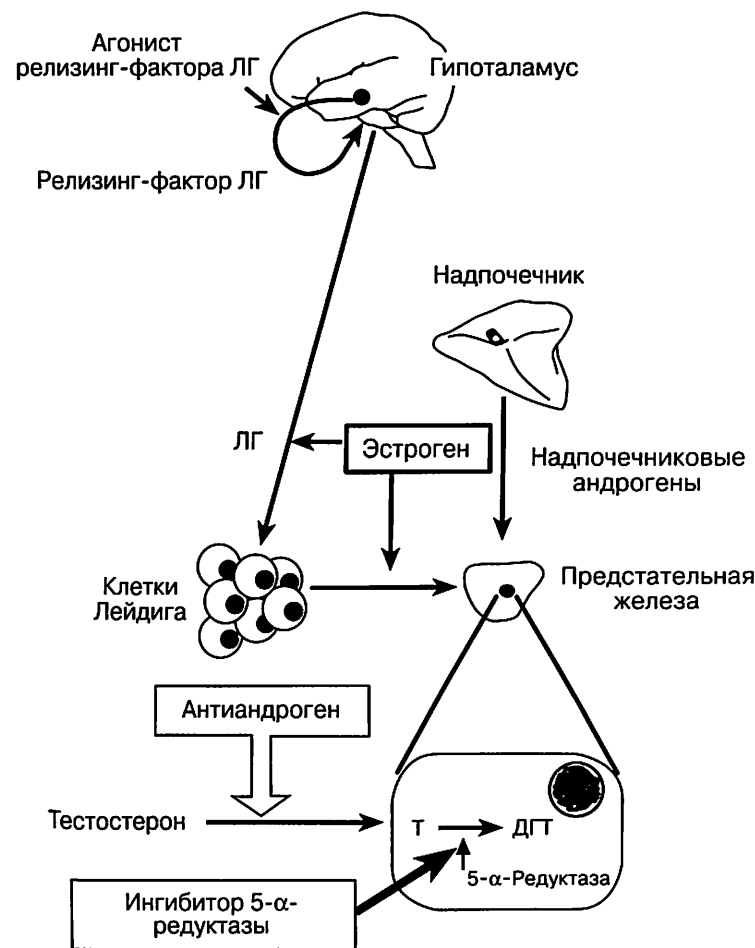


Рис. 2.1. Схема контроля андрогенной продукции гипоталамо-гипофизарной системой. На схеме также указаны точки приложения современных фармакологических препаратов, тормозящих развитие ДГПЖ. ЛГ – лютеинизирующий гормон, Т – тестостерон, ДГТ – дигидротестостерон.

эпителиального фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста α , инсулиноподобного фактора роста (II). Большинство из этих факторов роста стимулируют пролиферацию стромальных клеток. Однако процессы их пролиферации и апоптоза находятся в динамическом равновесии, которое обеспечивается балансом влияния стимулирующих и ингибирующих факторов. Эпидермальный фактор, трансформирующий фактор роста α и основной фактор роста фибробластов стимулируют пролиферацию стромальных элементов с последующей пролиферацией эпителиальных клеток; трансформирующий фактор роста β оказывает ингибирующее действие. Баланс поддерживается необходимым уровнем андрогенных стероидов. Сбой в системе регуляции нормального роста и апоптоза ведет к гиперплазии железы [9, 13–20].

В качестве одной из гипотетических причин развития ДГПЖ M.G. Sanda и соавт. [21] по результатам исследований на животных называют увеличение количества стволовых клеток базального слоя эпителия.

Проводились исследования влияния генетических факторов на риск развития ДГПЖ. Исследователи из Миннесоты доказали, что относительный риск развития выраженной клинической симптоматики ДГПЖ у лиц с семейным анамнезом составляет 1,3 (95% ДИ 1,1–1,7); исследования с однойцевыми близнецами показали, что наследственный фактор является более важной детерминантой ДГПЖ, чем возраст, объем переходных зон или объем всей предстательной железы [22, 23].

Таким образом, патогенез ДГПЖ является многофакторным, недостаточно изученным процессом, поскольку ни один из известных на сегодняшний день факторов по отдельности не способен привести к заболеванию.

2.4. Патоморфология доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Процесс гиперплазии происходит в основном в переходных зонах и периуретральных железах. На рис. 2.2–2.4 приводится схематичное изображение последовательных морфологических изменений при гиперплазии желез переходных зон (в поперечных и продольных срезах) и гиперплазии подслизистых и периуретральных желез с различным направлением роста узлов.

Установлено, что первичные очаги пролиферации возникают в строме переходных зон с вторичной пролиферацией железистого эпителия. Если в нормальной предстательной железе соотношение строма/эпителий составляет примерно 2 : 1, то в случае развитой аденомы преобладают стромальные элементы в пропорции 5 : 1. При этом эпителий при различных ее вариантах составляет 27%, а строма – 49–86%. Процесс гиперплазии эпителия начинается с образования структуры, состоящей из 2–3 плотно прилегающих друг к другу железок [24]. В прилежащих отделах органа можно обнаружить относительно сохраненные железы. Вместе с тем стромальные элементы, окружающие вновь образованную структуру, уплотняются, гладкомышечные элементы стромы замещаются грубоволокнистой соединительной тканью. По мере увеличения количества железистых структур формируется пролиферативный центр с радиальной тяжистостью, формирующей по периферии узла псевдокапсулу. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса вокруг пролиферативных центров появляются новые фокусы пролиферации – дочерние центры. Соединительнотканная перестройка приводит к нарушению оттока секрета из ацинусов желез, что в свою очередь ведет к их кистозной дегенерации и формированию конкрементов в протоках. Железистые клетки уплощаются и атрофируются [24].

Наиболее активно пролиферируют ацинарные клетки переходных зон и подслизистые железы. Проллиферация клеток центральных зон происходит менее активно, а главных желез – крайне редко [24].

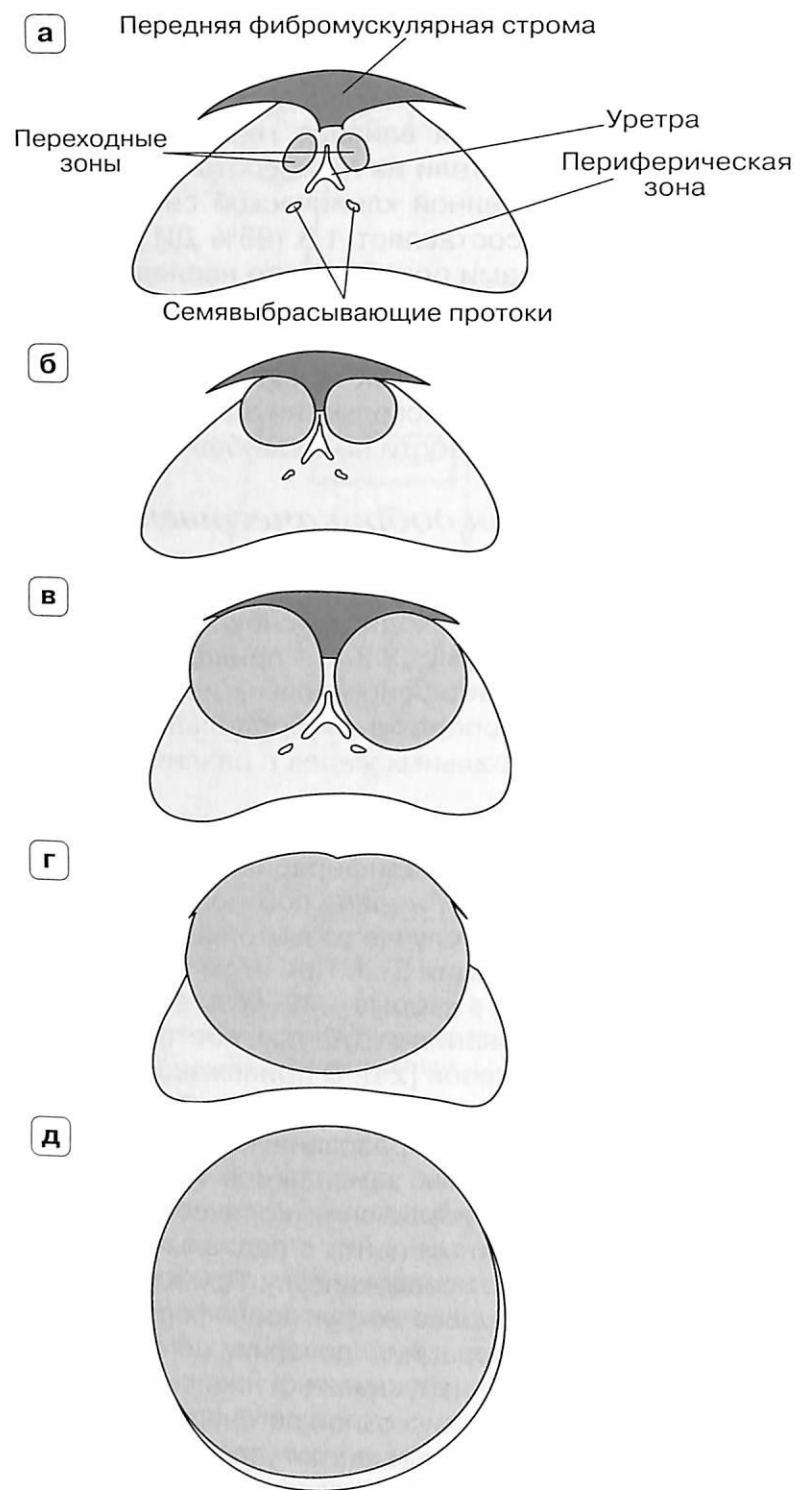


Рис. 2.2. Схематическое изображение последовательного увеличения переходных зон при ДГПЖ (а–д). Поперечные срезы предстательной железы.

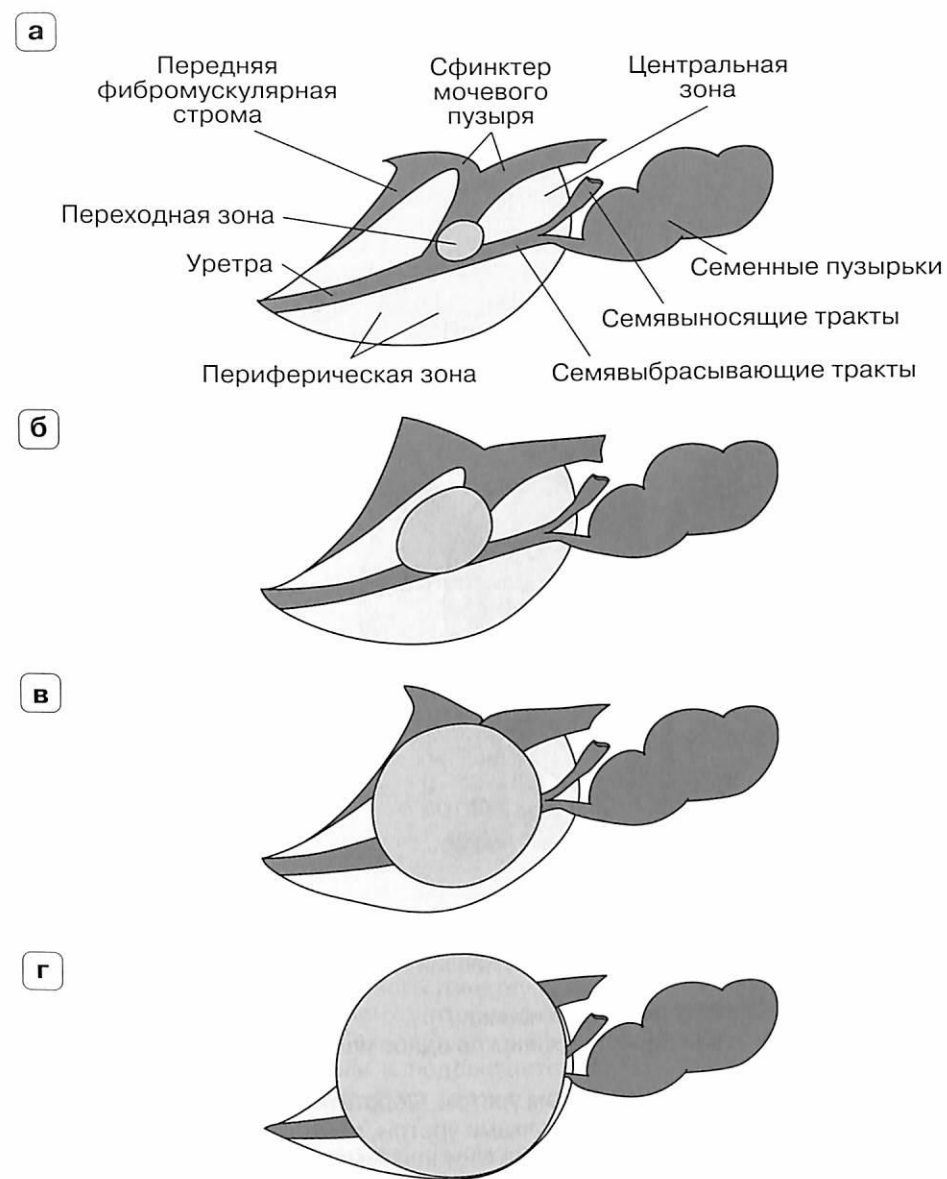


Рис. 2.3. Схематическое изображение последовательного увеличения переходных зон при ДГПЖ (а–г). Продольные срезы предстательной железы.

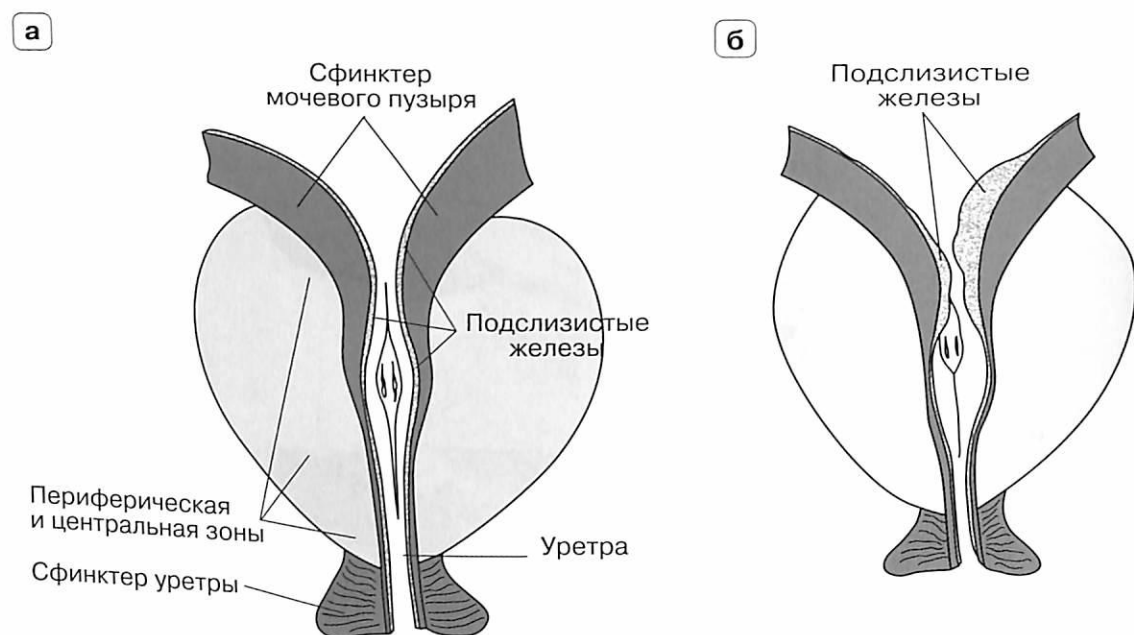
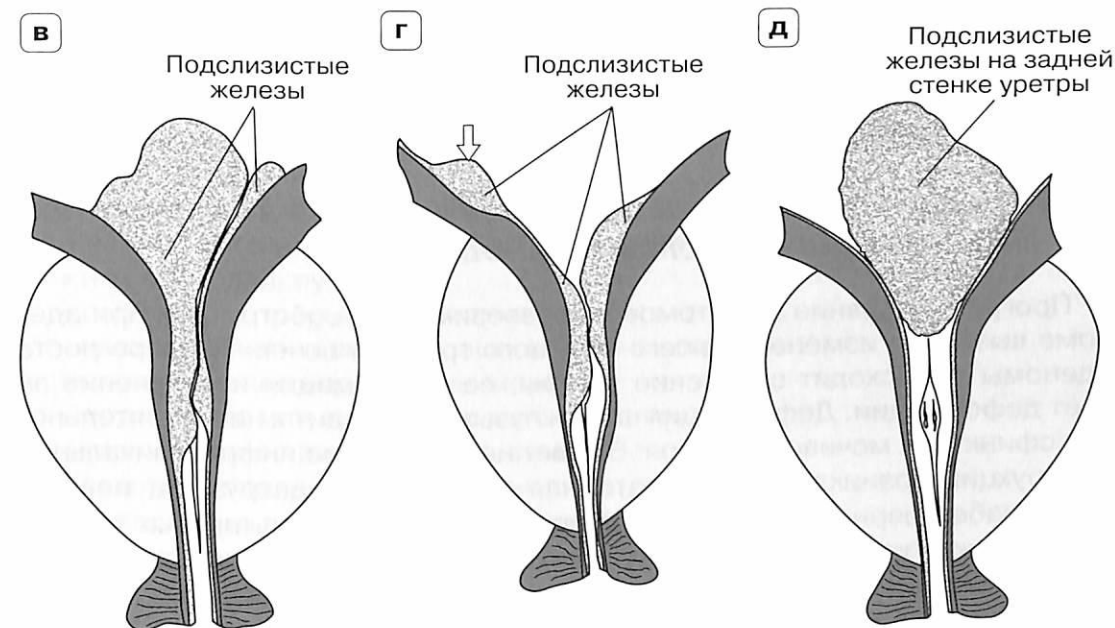


Рис. 2.4. Схематическое изображение гиперплазии слизистых и подслизистых желез с различным направлением роста.

а – расположение подслизистых желез в норме;

б – асимметричный рост подслизистых желез по одной из стенок уретры с ее деформацией и уменьшением просвета;

в – асимметричный рост по обеим стенкам уретры. Обратите внимание на то, что рост подслизистых желез ограничен мышечными пучками уретры, поэтому наиболее часто рост узлов происходит «в просвет» мочевого пузыря. За счет несимметричной гиперплазии значительно меняется ход уретры;



г – гиперплазия подслизистых желез по обеим стенкам с образованием отдельного узелка в подслизистом слое мочепузырного треугольника (стрелка). Подобные узелки в подслизистом слое мочевого пузыря приходится дифференцировать с опухолью мочевого пузыря. В отличие от гиперэхогенных разрастаний слизистой при раке мочевого пузыря узелки гиперплазии расположены в подслизистом слое, имеют овальную правильную форму, гипозоногенны, однородны. Этот узелок может быть ошибочно принят за опухоль мочевого пузыря;

д – изолированный рост подслизистых желез по задней стенке уретры с формированием классической «средней доли».

Сопутствующее воспаление при ДГПЖ наблюдается в 96,7% случаев. Это, как правило, интерстициальное воспаление с гнойным экссудатом. Продуктивное воспаление в предстательной железе встречается при ДГПЖ в виде интерстициального процесса или периканаликулярной воспалительной инфильтрации. Часто фокусы воспаления чередуются с полями соединительной или грануляционной ткани, что указывает на интермиттирующее воспаление [24].

При железистой гиперплазии встречаются различные варианты **атипической гиперплазии**. Пациенты, у которых обнаруживается **атипическая форма гиперплазии, являющаяся факультативным предраком, входят в группу риска развития рака предстательной железы, им показана повторная биопсия простаты через 3 мес** [24].

2.5. Прогрессирование и осложнения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Прогрессирование симптомов инфравезикальной обструкции при аденоме вызывает изменения всего мочевого тракта и почек. По мере роста аденомы происходит сдавление уретры, ее деформация и удлинение за счет деформации. Деформация шейки пузыря приводит к несостоятельности сфинктера мочевого пузыря. В ответ на нарастание инфравезикальной обструкции возникает компенсаторная гипертрофия детрузора, появляется трабекулярность за счет утолщения и выбухания мышечных пучков. Затем между трабекулами образуются псевдодивертикулы, чаще множественные, мелкие (до 1 см), но иногда достигающие значительных размеров.

При длительном повышении внутрипузырного давления происходит нарушение оттока мочи из верхних мочевых путей, что приводит к возникновению пузырно-мочеточниковых, пузырно-лоханочных рефлюксов и пиелонефритов. Мочеточники расширяются, удлиняются, становятся извилистыми, развивается уретерогидронефроз с исходом в хроническую почечную недостаточность.

ДГПЖ часто сопровождается хроническим простатитом, предпосылками которого являются конгестия за счет сдавления протоков и венозный стаз. Выявление и лечение хронического простатита необходимы на этапе предоперационной подготовки.

Еще одним осложнением ДГПЖ является макрогематурия. Ее источником становятся варикозно расширенные вены шейки мочевого пузыря.

Камни в мочевом пузыре при ДГПЖ образуются вследствие нарушения опорожнения мочевого пузыря. Они могут быть единичными или множественными и обычно в отличие от камней почек имеют правильную округлую форму.

Частым осложнением аденомы простаты является острая задержка мочи, которая может наблюдаться на любой стадии заболевания. Иногда вследствие снижения сократительной способности детрузора, но чаще острая задержка мочи наступает при еще достаточно сохранной функции

детрузора после переохлаждения, нарушения диеты, приема алкоголя, несвоевременности микции, стресса, приема некоторых медикаментозных средств. Эти ситуации могут быть обусловлены как отеком железы, так и перераздражением α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и уретры с резким повышением их тонуса [24].

2.6. Клиническая картина доброкачественной гиперплазии предстательной железы

В клинической картине ДГПЖ различают симптомы, связанные с патологическими изменениями в нижних мочевых путях, симптомы, обусловленные вторичными изменениями в почках, верхних мочевых путях и осложнениями заболевания.

Клинические симптомы ДГПЖ обычно проявляются к 50 годам. **Наиболее частыми симптомами ДГПЖ являются:**

- ночная поллакиурия;
- слабая или прерывистая струя мочи;
- частые повелительные позывы на мочеиспускание;
- императивное недержание мочи;
- подтекание или выделение мочи каплями;
- натуживание при мочеиспускании;
- чувство неполного опорожнения;
- увеличение длительности мочеиспускания;
- парадоксальная ишурия.

Симптомы раздражения (ирритации) связаны с **нестабильностью детрузора пузыря**, возникающей в результате развития вторичной гиперактивности сфинктера мочевого пузыря и уретры за счет раздражения α -адренорецепторов на фоне перерастяжения мочевого пузыря. Симптомами раздражения являются учащенное мочеиспускание малыми порциями, частые позывы на мочеиспускание и императивное мочеиспускание, ночная поллакиурия. Остальные симптомы (**симптомы обструкции**) обусловлены **механическим сдавлением и деформацией уретры, шейки мочевого пузыря**.

Необходимо, однако, иметь в виду, что симптомы ирритации и обструктивные симптомы могут наблюдаться также при целом ряде других заболеваний, именно поэтому трансректальное исследование предстательной железы и уретры является обязательным в случае сомнений в диагнозе.

У подавляющего числа мужчин пожилого и старческого возраста (это примерно 80–84%), предъявляющих жалобы на учащенное и затрудненное мочеиспускание, вялую струю мочи и императивные позывы к мочеиспусканию, при выявлении увеличения предстательной железы в ходе пальпации и ультразвукового исследования (УЗИ) диагноз не вызывает сомнения. Однако у 16–20% больных подобные симптомы не связаны с гиперплазией простаты. Поэтому любое несоответствие между симптомами, анамнезом и результатами объективных методов заставляет специалиста усомниться в правильности диагноза.

Обструктивный симптом при ДГПЖ дифференцируется с инфравезикальной обструкцией на фоне:

- стриктуры уретры,
- склероза шейки мочевого пузыря,
- склероза предстательной железы,
- рака предстательной железы,
- сфинктерно-детрузорной диссенергии, обусловленной нейрогенными причинами (травматическими и ишемическими миелопатиями, рассеянным склерозом и др.).

Ирритативный синдром при ДГПЖ дифференцируется с дизурией на фоне:

- мочевого инфекции,
- простатита,
- гиперрефлексии детрузора, вызванной нейрогенными причинами (при травматических и ишемических миелопатиях, рассеянном склерозе, церебральном атеросклерозе, паркинсонизме, дегенеративных заболеваниях позвоночника), а также пернициозной анемии и сахарного диабета,
- рака мочевого пузыря,
- инородного тела (например, камня мочевого пузыря или камня в нижней трети мочеточника).

Данная симптоматика часто объясняется наличием обструкции за счет ДГПЖ, и пациенты подвергаются неоправданному оперативному лечению.

Клиническая классификация. Наиболее распространенной, но устаревшей клинической классификацией ДГПЖ является классификация Гюйона, созданная автором в 1893 г. и принятая в России в модифицированном виде на съезде урологов в Курске в 1993 г. Согласно этой классификации, в клиническом течении ДГПЖ различают три стадии: компенсации, субкомпенсации и компенсации.

В I стадии у больных возникают расстройства мочеиспускания при полном опорожнении мочевого пузыря и отсутствии существенных изменений со стороны верхних мочевых путей и почек.

Во II стадии значительно нарушается функция мочевого пузыря и появляется остаточная моча. Состояние почек и верхних мочевых путей определяется степенью декомпенсации детрузора.

В III стадии развивается полная декомпенсация функции мочевого пузыря и наблюдается парадоксальная ишурия. Отмечается выраженное расширение верхних мочевых путей и прогрессивное нарушение функции почек вследствие обструктивной уропатии.

В классификации В. Валеншика, приведенной нами ниже, уже учитываются как объективные признаки обструкции, так и клиническая симптоматика [25].

Стадия I. У пациентов выявляется увеличение простаты, практически бессимптомное либо с незначительной симптоматикой, без признаков обструкции мочевых путей. Таким пациентам предлагается тактика выжидательного наблюдения.

Стадия II. Клиническая симптоматика выражена, однако обструктивная составляющая невелика. Этим пациентам предлагается лекарственная терапия.

Стадия III. У пациентов выявляется выраженная обструкция мочевых путей (максимальная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии не превышает 10 мл/с, объем остаточной мочи составляет более 100 мл). Пациентам предлагается трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы.

Стадия IV. У пациентов выявляются осложнения ДГПЖ, такие как хроническая задержка мочи, камни в мочевом пузыре и др. Эти пациенты однозначно нуждаются в хирургическом лечении.

Однако в результате недавних исследований было установлено, что нет прямой зависимости между тяжестью клинических проявлений ДГПЖ и объемом остаточной мочи, а также степенью инфравезикальной обструкции. В связи с этим предпринимаются попытки создать классификацию, в которой независимо учитывались бы все ведущие клинические характеристики: симптоматика (в баллах IPSS), показатель качества жизни больного (в баллах QOL), максимальная скорость потока мочи (в мл/с), объем остаточной мочи (в мл), объем предстательной железы (в мл), показатель уретрального сопротивления, определяющий степень инфравезикальной обструкции, а также сократительную способность детрузора, устанавливаемые с помощью комбинированного уродинамического обследования.

2.7. Диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Примерно у 70% мужчин в возрасте 70 лет есть гистологические признаки ДГПЖ, но только 20–25% мужчин этого возраста выполняется оперативное лечение. В современной урологической практике наибольшее значение уделяется анамнезу и жалобам больного, а не инструментальным методам исследований.

Для сбора анамнеза и уточнения жалоб больного используются различные **опросники** как при первичном посещении врача, так и в процессе динамического наблюдения. Наличие и выраженность симптомов ДГПЖ оцениваются в балльной системе, что позволяет объективизировать динамику ДГПЖ во времени при выборе тактики выжидательного наблюдения или при проведении лечения. Наиболее распространенными в Европе и России являются опросники «International Prostate Symptom Score» (IPSS; русскоязычный эквивалент «Интернациональный индекс клинической симптоматики простаты») и «Quality Of Life due to urinal problems» (QOL; русскоязычный эквивалент «Индекс качества жизни вследствие расстройств мочеиспускания»). При этом выраженность процесса в симптомопоказателях IPSS (S0–35) с числом баллов от 0 до 7 расценивается как незначительная, от 8 до 19 – умеренно выраженная, а при 20–35 – как выраженная. Градация качества жизни (QOL) от 0 до 6 баллов (L0–6) варьирует от «прекрасного» до «очень плохого».

Далее производится **пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы**, прежде всего для исключения «пальпаторного» рака простаты и определения объема аденомы. В России согласно «Стандартам оказания медицинской помощи больным ДГПЖ» [26] оценка объема простаты и объема остаточной мочи производится при трансабдоминальном УЗИ.

Количество остаточной мочи у одного и того же больного с аденомой предстательной железы может варьировать в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря.

На фоне перерастяжения мочевого пузыря возможно появление остаточной мочи даже у тех больных, у которых она отсутствовала ранее. В случае выявления значительного объема мочи (более 100 мл) исследование рекомендуется повторить через некоторое время при нормализации тонуса детрузора и возвращении темпа диуреза к норме.

В стандарты обследования также включены: **анализ мочи, анализ крови для определения уровня простатспецифического антигена (ПСА).**

Пациентам с умеренно выраженной симптоматикой (индекс IPSS <7) рекомендуется изменение образа жизни, у них применяется тактика выжидательного наблюдения. Пациентам с умеренно выраженной и выраженной клинической симптоматикой предлагаются все возможные виды лечения – от изменения образа жизни и выжидательного наблюдения, лекарственного, минимально инвазивного лечения до хирургического вмешательства.

Существуют небольшие различия в отношении к дополнительным или факультативным методам исследований между западной и российской урологическими школами. Так, в рекомендациях Канадской и Американской урологических ассоциаций только **при наличии показаний** проводятся: урофлоуметрия, измерение уровня креатинина, суточного диуреза, остаточной мочи, исследование сексуальной функции с помощью специального опросника. Даже анализ мочи назначается только при выраженности ирритативных симптомов. В рутинной практике у типичных пациентов с ДГПЖ и симптомами инфравезикальной обструкции и ирритации при первичном обращении **не рекомендуются**: цистоскопия, исследование уродинамики, использование лучевых методов диагностики, УЗИ, биопсия простаты (при условии нормальных значений ПСА). Однако эти исследования назначаются при наличии показаний, например в случае неясности диагноза, появления гематурии, патологических изменений при ПРИ, плохом ответе на терапию и (обязательно!) при планировании хирургического вмешательства.

В отечественных стандартах медицинской помощи УЗИ (трансректальное УЗИ – ТРУЗИ) и урофлоуметрия относятся к рекомендуемым методам диагностики [26].

Урофлоуметрия – широко распространенный метод с использованием «электронного унитаза». Пациент мочится в специальную трубку, соединенную с измерительным прибором. Определяется целый ряд параметров: время мочеиспускания, время потока мочи, время до достижения максимальной скорости потока мочи, максимальная скорость потока мочи

(Q_{max}), средняя скорость потока мочи (Q_{ave}), выделенный объем мочи. Наиболее важным параметром является показатель максимальной скорости потока мочи.

Информация отображается в виде графика скорость–время. Однако при наличии низких скоростей потока мочи перед врачом встает вопрос: является ли причиной истинная обструкция вследствие сдавления уретры гиперплазированной тканью, стриктурой уретры или имеет место повышение активности сфинктеров уретры (гиперактивность α -адренорецепторов сфинктеров в ответ на перерастяжение мочевого пузыря)?

В сложных случаях проводятся дополнительные **уродинамические исследования: цистометрия наполнения и определение отношения давление/поток (урофлоуметрический индекс).**

Цистометрия является методом регистрации взаимоотношений давления и объема во время наполнения мочевого пузыря. Этот уродинамический метод обследования позволяет оценить аккомодационную способность мочевого пузыря к увеличению его объема, выявить нарушения регуляции центральной нервной системой детрузорного рефлекса и определить сенсорные свойства мочевого пузыря.

Наполнение мочевого пузыря и измерение внутрипузырного давления осуществляется либо с помощью введенного по уретре катетера (двухпросветный уродинамический катетер), либо через надлобковый катетер. Датчик для измерения давления располагается на уровне верхнего края лонного сочленения. Одновременно с наполнением и регистрацией внутрипузырного давления в прямую кишку вводится баллон-катетер для измерения внутрибрюшного давления. Кроме того, цистометрия может сочетаться с измерением внутриуретрального давления и электромиографией сфинктера уретры. Стандартная цистометрия выполняется со скоростью наполнения мочевого пузыря, не превышающей 20 мл в минуту (согласно стандартам по выполнению комплексных уродинамических исследований Международного общества по континенции (ICS), 2002 г.) [27].

Оцениваются следующие параметры: объем остаточной мочи, давление при максимальной цистометрической емкости, внутрипузырное давление во время фазы наполнения (в норме давление повышается незначительно), детрузорное давление, которое вычисляется по формуле $P_{det} = P_{ves}$ (внутрипузырное давление) – P_{abd} (внутрибрюшное давление), эластичность мочевого пузыря представляет собой ΔV (объема мочевого пузыря), разделенный на ΔP_{det} (детрузорное давление), возможность произвольного сокращения детрузора для определения контрактильной способности детрузора, способность к произвольному подавлению детрузорного сокращения. Если прирост внутрипузырного давления при наполнении мочевого пузыря до 300 мл не превышает 15 см вод. ст., а давление при максимальной цистометрической емкости – 25 см вод. ст., риск развития ретенционных осложнений со стороны верхних мочевых путей небольшой, даже несмотря на наличие остаточной мочи. У мужчин с объемом остаточной мочи выше 300 мл и увеличением внутрипузырного давления в фазу наполнения мочевого пузыря, превышающим 20 см вод. ст., имеется высокий (более 50%) риск развития уретерогид-

ронефроза. Внутрипузырное давление покоя в норме составляет 5–15 см вод. ст. (лежа), 15–40 см вод. ст. (сидя), 30–50 см вод. ст. (стоя); первый позыв к мочеиспусканию в норме возникает при наполнении мочевого пузыря до 50–400 мл. Цистометрическая емкость мочевого пузыря у больных со сморщенным пузырем всего 100–150 мл, в то же время у пациентов с декомпенсированным детрузором может составлять до 1500 мл.

Нормальная функция детрузора в течение фазы наполнения подразумевает отсутствие значительного повышения внутрипузырного давления (аккомодация) и произвольных детрузорных сокращений (более 5 см вод. ст.), несмотря на провокационные тесты. Нормальный тип реакции мочевого пузыря (норморефлекторный) характеризуется появлением первого позыва на мочеиспускание при заполнении пузыря до 100–150 мл при внутрипузырном давлении 7–10 см вод. ст. и резко выраженного позыва при заполнении до 250–350 мл и внутрипузырном давлении 20–35 см вод. ст.

Гиперактивность детрузора характеризуется наличием произвольных детрузорных сокращений в фазу наполнения мочевого пузыря (спонтанных, либо спровоцированных), которые не могут быть полностью прекращены волевым усилием пациента. При отсутствии известного неврологического заболевания или перенесенной травмы позвоночника нарушение функции мочевого пузыря, проявляющееся нестабильностью детрузора, определяется как идиопатическая гиперактивность детрузора. **Нейрогенная гиперактивность детрузора** связана с нарушением функции мочевого пузыря вследствие потери неврологического контроля над детрузорным рефлексом. К сожалению, причина гиперактивности детрузора не может быть установлена по результатам цистометрии.

В современных российских рекомендациях по обследованию больных с ДГПЖ говорится о **комбинированном уродинамическом исследовании отношения давление/поток** как единственном способе, позволяющем дифференцировать причины низких показателей максимальной скорости потока мочи, т.е. дифференцировать нарушение сократительной функции детрузора, сфинктерно-детрузорную диссенергию (в сочетании с электромиографией сфинктера уретры) и истинную инфравезикальную обструкцию [28, 29].

Исследование отношения давление/поток – метод определения взаимоотношений между скоростью потока мочи и давлением в мочевом пузыре при мочеиспускании путем их регистрации во время опорожнения мочевого пузыря. Метод является инвазивным и должен выполняться в соответствии со стандартами ICS [27]. С помощью специальных датчиков давления и электромиографических датчиков регистрируются изменения внутрипузырного, внутрибрюшного давления (специальный баллон вводится в прямую кишку) и сфинктерной активности. Скорость потока мочи регистрируется урофлоуметром. Помимо обычных скоростных показателей потока, определяется целый ряд параметров внутрипузырного давления: премиксионное давление, давление открытия, время открытия, максимальное и минимальное давление во время потока, давление при максимальной скорости, давление закрытия и другие показатели.

Таблица 2.1. Формулы расчета нормального и обструктивного уретрального сопротивления

Уретральное сопротивление	
Нормальное, если:	$p_{detQmax} - 2 Q_{max} < 20$
Сомнительное, если:	$20 \leq p_{detQmax} - 2 Q_{max} \leq 40$
Обструктивное, если:	$p_{detQmax} - 2 Q_{max} > 40$
Давление выражается в см вод. ст., а скорость потока мочи – в мл/с	
$p_{detQmax}$ – давление при максимальном потоке мочи	
Q_{max} – максимальная скорость потока мочи	

Таблица 2.2. Формулы определения нормальной и сниженной сократительной функции детрузора

Сократительная способность детрузора	
Снижена, если:	$p_{detQmax} + 5 Q_{max} < 100$
Нормальная, если:	$100 \leq p_{detQmax} + 5 Q_{max} \leq 150$
Очень хорошая, если:	$p_{detQmax} + 5 Q_{max} > 150$
$p_{detQmax}$ – давление при максимальном потоке мочи	
Q_{max} – максимальная скорость потока мочи	

В стандартах по выполнению комплексных уродинамических исследований Международного общества по континенции (ICS) (2002 г.) [27] рекомендуются определенные формулы расчета уретрального сопротивления для выявления истинной инфравезикальной обструкции (табл. 2.1) и сократительной способности детрузора (табл. 2.2).

NB! Исследование давление/поток – это единственный способ, позволяющий отделить пациентов с низкой максимальной скоростью потока, обусловленной нарушением функции детрузора, от пациентов с истинной инфравезикальной обструкцией. При этом низкие показатели объемной скорости мочеиспускания на фоне высокого внутрипузырного давления свидетельствуют о наличии инфравезикальной обструкции. С другой стороны, сочетание низкого внутрипузырного давления с относительно высокими цифрами максимальной скорости потока мочи указывает на не-обструктивный характер нарушения мочеиспускания [9].

Методики комбинированных уродинамических исследований позволяют определить тактику лечения больных с ДГПЖ [29]. Однако эти методики инвазивные, требуют наличия специальной калиброванной аппаратуры, обученного персонала, соответствия процедуры проведения определенным стандартам качества уродинамических исследований. Поэтому в настоящее время О.Б. Лоран и соавт. [28] предлагают измерение **эффективного объема мочи** (это тот объем, который пациент может выделить при возникновении позыва на микцию) в течение суток с одновременным измерением скорости потока. Выделяют две степени нарушений: I степень – характеризуется количеством мочеиспусканий в объеме до 100 мл, не превышающем 70% от общего количества мочеиспусканий; II степень – больше 70%. Расчетная шкала урофлоуметрического мониторинга предусматривает зоны «нормального», «обструктивного», «сомнительного» мочеиспускания.

ТРУЗИ. Согласно последним рекомендациям Канадской и Американской урологических ассоциаций [30, 31], УЗИ и ТРУЗИ не рекомендованы в качестве метода первичной диагностики у пациентов с типичными признаками ДГПЖ. Однако эти исследования широко используются для исключения других причин ирритативной и обструктивной симптоматики помимо ДГПЖ. УЗИ (ТРУЗИ) назначается при наличии показаний, например в случае неясного диагноза, появления гематурии, при патологических изменениях при ПРИ, плохом ответе на терапию или при планировании хирургического вмешательства.

В РФ согласно приказу Минздравсоцразвития РФ №747 от 07.11.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гиперплазией предстательной железы» [26] независимо от стадии заболевания при обращении больного к врачу 1 раз в год назначается исследование мочевого пузыря, предстательной железы и почек, измерение остаточной мочи. При назначении лекарственной терапии для контроля эффективности лечения назначается исследование предстательной железы, производится контрольное измерение остаточной мочи в процессе лечения (до 4 раз при необходимости). УЗИ в нашей стране является более доступным и менее затратным по стоимости и времени, чем уродинамические или другие лучевые методы исследования, поэтому изучение данных трансректальной эхографии врачом ультразвуковой диагностики или урологом представляется нам достаточно обоснованным, поскольку это исследование имеет явные преимущества перед обычным трансабдоминальным исследованием.

Показания к проведению ТРУЗИ у пациентов с клинической картиной ДГПЖ можно сформулировать следующим образом:

- планирование операции;
- планирование биопсии по поводу повышения уровня ПСА;
- повышение уровня креатинина для оценки состояния простаты как возможной причины обструкции верхних мочевых путей (исследование должно быть комплексным и сочетать исследование простаты, почек, верхних мочевых путей);
- острая задержка мочи (для исключения других причин острой задержки мочи, например стриктуры уретры, камней мочевого пузыря, опухоли и др. и оценки состояния верхних мочевых путей и почек);
- оценка динамики лечения (хирургического и лекарственного);
- гематурия. При ДГПЖ существует вероятность гематурии из варикозно расширенных вен шейки мочевого пузыря. ТРУЗИ простаты и УЗИ верхних мочевых путей и почек проводятся для исключения всех остальных источников кровотечения;
- повышение уровня ПСА для исключения рака простаты.

Теория зональной анатомии J.E. McNeal, о которой подробно говорилось в первой главе, позволяет объяснить особенности роста аденомы у разных пациентов. Визуализация железы и направление роста аденомы могут помочь с прогнозом заболевания и соответственно определиться с тактикой лечения. В своих работах J.E. McNeal [32,33] убедительно дока-

зал, что при аденоме в предстательной железе пролиферативные изменения касаются прежде всего желез и стромы периуретральной и переходных зон. На рис. 2.2–2.4 представлены этапы увеличения переходных зон, различные варианты направления роста узлов гиперплазии подслизистых желез (см. рис. 2.4). На рис. 2.5, 2.6 приведены эхограммы ТРУЗИ простаты с различными типами гиперплазии и направлением роста узлов гиперплазии. При преимущественном росте переходных зон просвет простатической уретры обычно долго сохраняется достаточным для того, чтобы пациент не ощущал дискомфорта. Увеличение переходной зоны в виде шарообразной или овоидной структуры происходит равномерно со сдавливанием как уретры, так и ткани центральной и периферической зон (см. рис. 2.2, 2.3, 2.5, 2.6). Часто у подобных пациентов железа достигает объема 80 см³ и более, при этом клиническая симптоматика может быть не выражена. Такие пациенты часто не обращаются к врачу.

На начальном этапе развития пролиферативные узлы, как правило, имеют гомогенную структуру, а эхогенность может варьировать от гипо- до гиперэхогенной (рис. 2.7). В редких случаях узлы гиперплазии выявляются в периферической зоне под капсулой железы (рис. 2.7, 2.8). В отличие от раковых узлов узлы гиперплазии, как правило, имеют ровные и четкие контуры, округлую форму.

По мере роста переходных зон меняется форма железы, ее внутренняя эхоструктура. Железа приобретает шаровидную форму (см. рис. 2.2, 2.3, 2.5, 2.6). Симметрия относительно сагиттальной или вертикальной оси может быть не нарушена, однако часто наблюдается асимметричный рост переходных зон (рис. 2.9, 2.10). Постепенно атрофируется ткань центральной и периферической зон, происходят сдавление уретры, деформация и удлинение ее простатической части. При асимметричном росте узлов аденомы уретра может иметь зигзагообразный ход. Значительно меняется со временем эхоструктура железы. При длительно существующей ДГПЖ практически вся железа представлена сливающимися узлами с вторичными изменениями как в гиперплазированной ткани, так и в ткани периферической или центральной зоны. В узлах гиперплазии появляются множественные мелкокистозные структуры, зоны фиброза, большое количество обызвествленных белковых телец – кальцинатов. Если периферическая зона не атрофична, то в протоках периферической зоны часто наблюдаются ретенционные изменения, мелкокистозные изменения на фоне обструкции выводных протоков ацинусов желез (рис. 2.11, 2.12). Между разросшейся тканью переходных зон и уменьшенной по толщине центральной и периферической зонами определяется четко выраженная псевдокапсула из оттесненной и сдавленной ткани, протоков, множественных кальцифицированных белковых телец в них. Это пространство формирует так называемую хирургическую капсулу, по которой происходит «вылушивание» аденомы при аденомэктомии. При дальнейшем прогрессировании аденомы происходит сдавление желез периферической зоны с развитием атрофии и склероза (см. рис. 2.12).

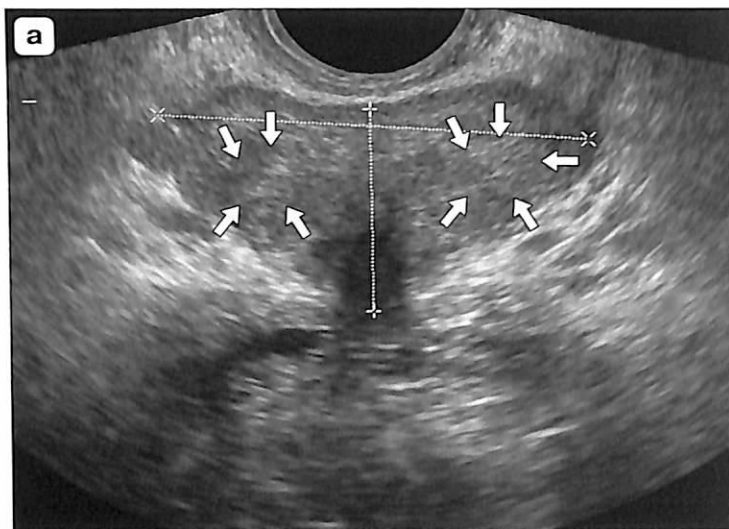


Рис. 2.5. Эхограммы поперечного трансректального сканирования простаты. Показано последовательное увеличение переходных зон в процессе ДГПЖ (а-д). Переходные зоны отмечены стрелками.

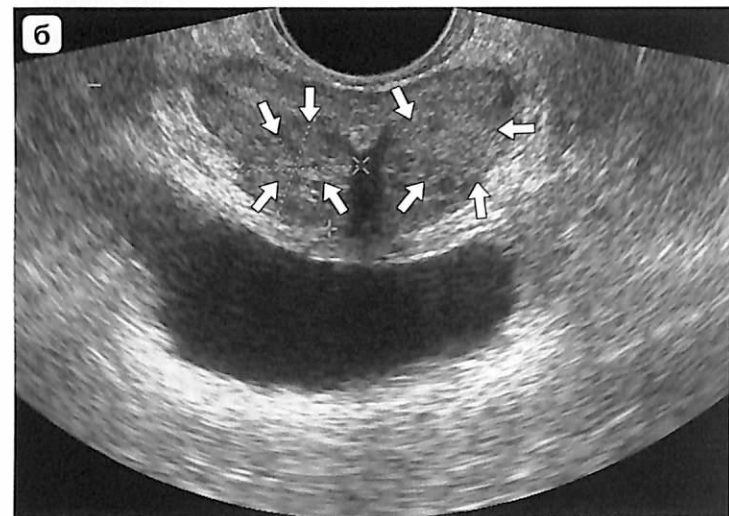
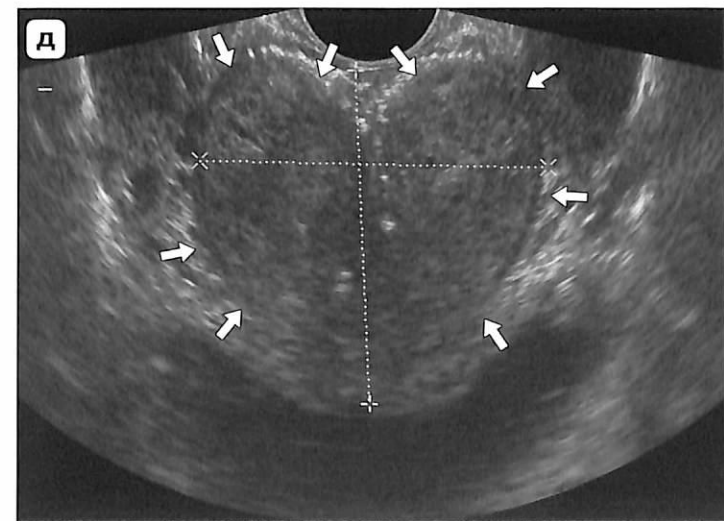
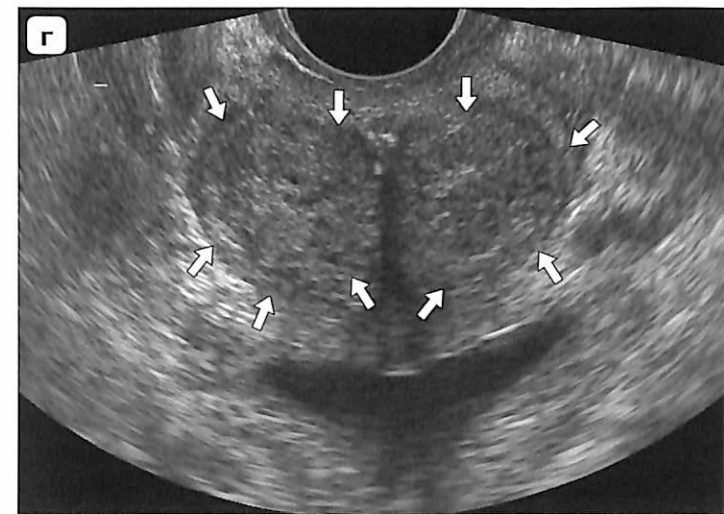
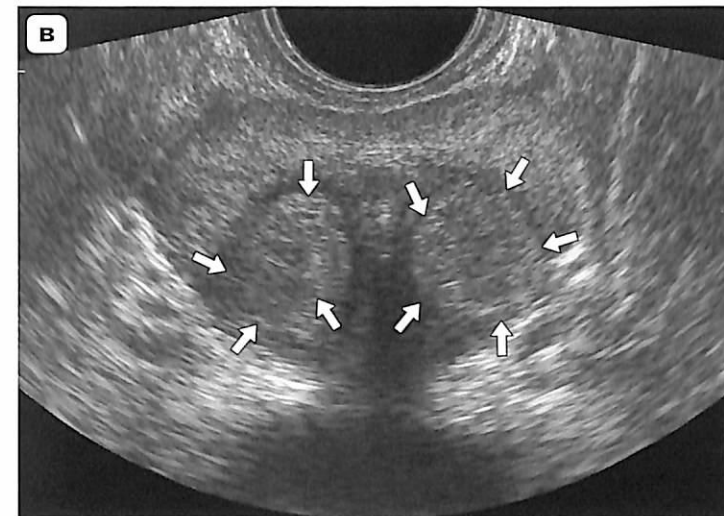


Рис. 2.5 (окончание).



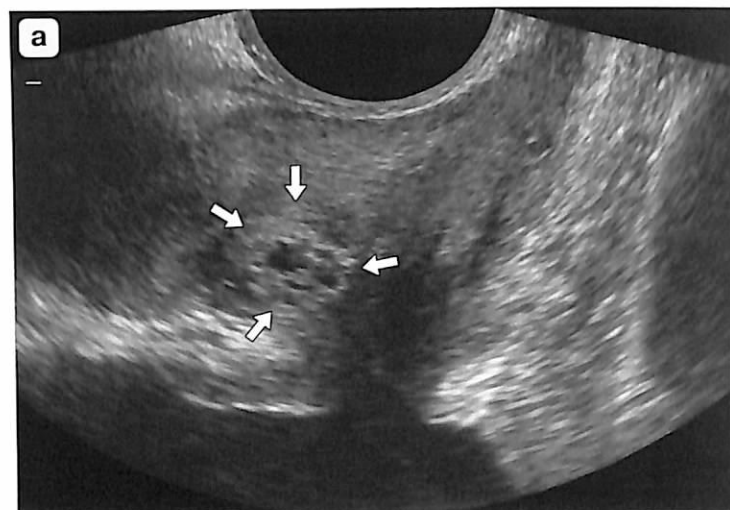


Рис. 2.6. Эхограммы продольного трансректального сканирования простаты. Показано последовательное увеличение переходных зон в процессе ДГПЖ (а-е). Переходные зоны отмечены стрелками.

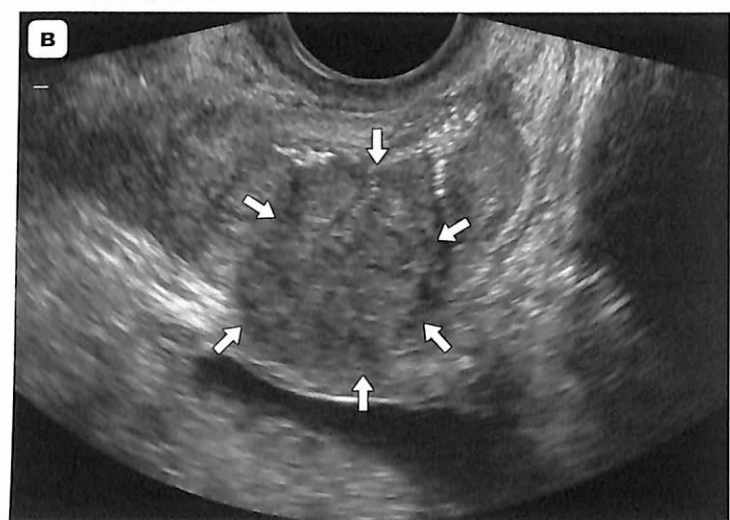
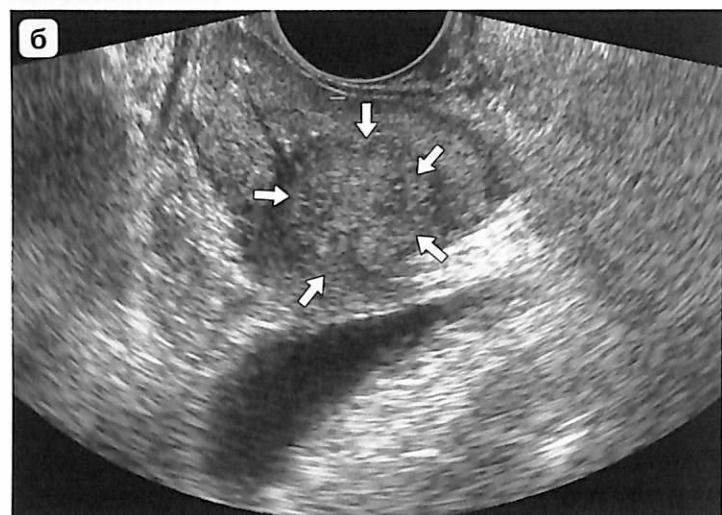
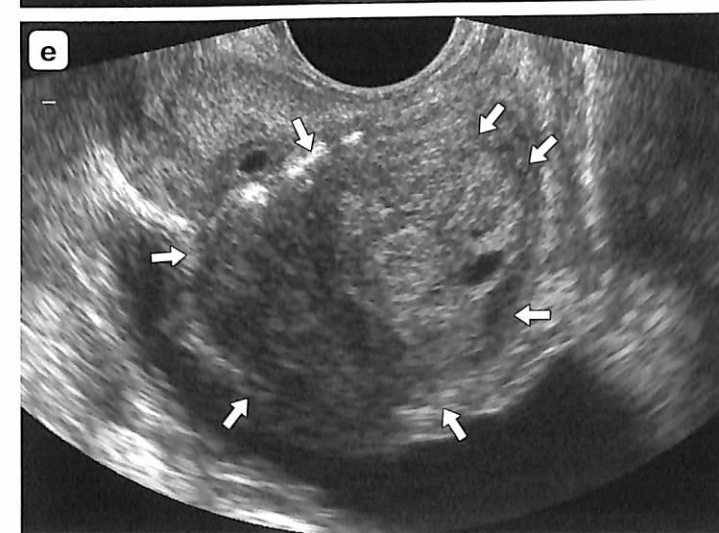
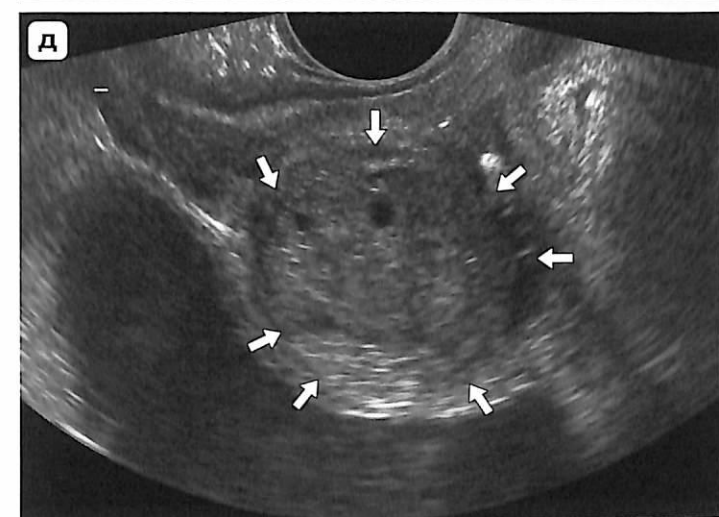
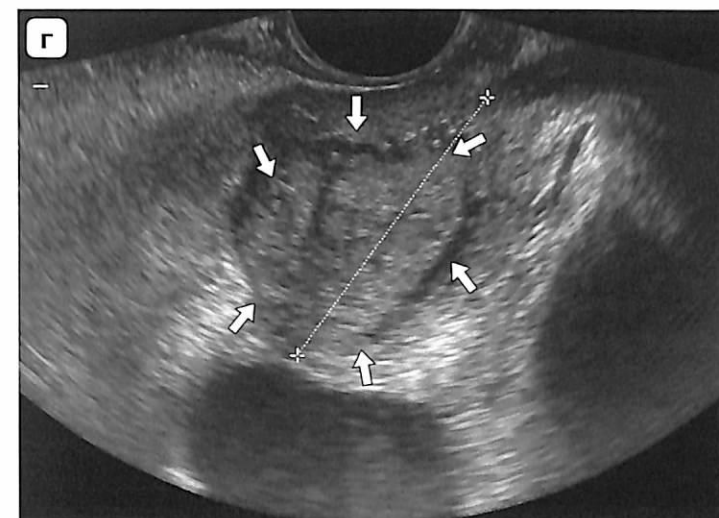


Рис. 2.6 (окончание).



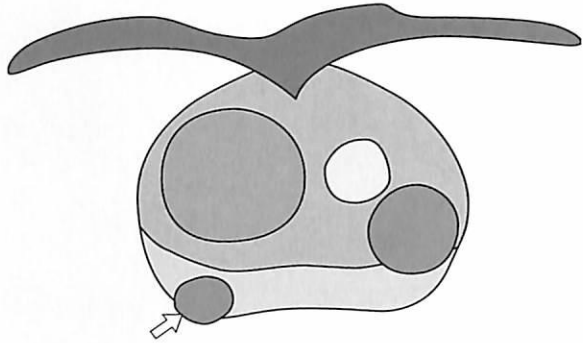


Рис. 2.7. Схематическое изображение простаты с узловыми изменениями при ДГПЖ. Узлы имеют разную структуру, что при эхографии создает различия в эхогенности узлов. При ДГПЖ узлы могут быть изо-, гипо- и гиперэхогенными. Сложности возникают при локализации гипоэхогенных узлов в нетипичном для процесса гиперплазии месте – в подкапсульных отделах периферической зоны. Эти узлы приходится дифференцировать с раковыми очагами (стрелка).

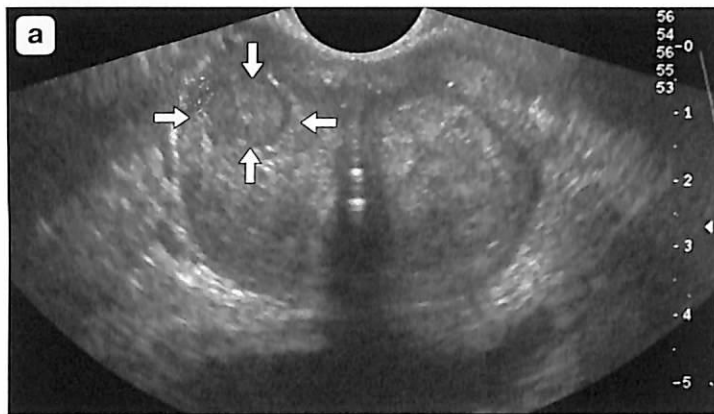


Рис. 2.8. а – эхограмма трансректального поперечного среза простаты с узловыми изменениями. В обеих переходных зонах визуализируются сливающиеся изоэхогенные узлы, на границе левой переходной и периферической зон определяется гипоэхогенный узел с ровными контурами однородной эхоструктуры (стрелки). В связи с повышением уровня ПСА до 8,2 нг/мл пациенту были проведены МРТ и биопсия узла под ультразвуковым контролем, при которых диагноз ДГПЖ был подтвержден; б – МР-томограмма простаты того же пациента. На границе левой переходной и периферической зон визуализируется округлой формы узел в капсуле с однородным накоплением контрастного вещества (стрелка). Диагноз: наиболее вероятно узловое образование обусловлено очаговой гиперплазией.

Рис. 2.9. ТРУЗИ. ДГПЖ с нерезко выраженной асимметрией переходных зон.

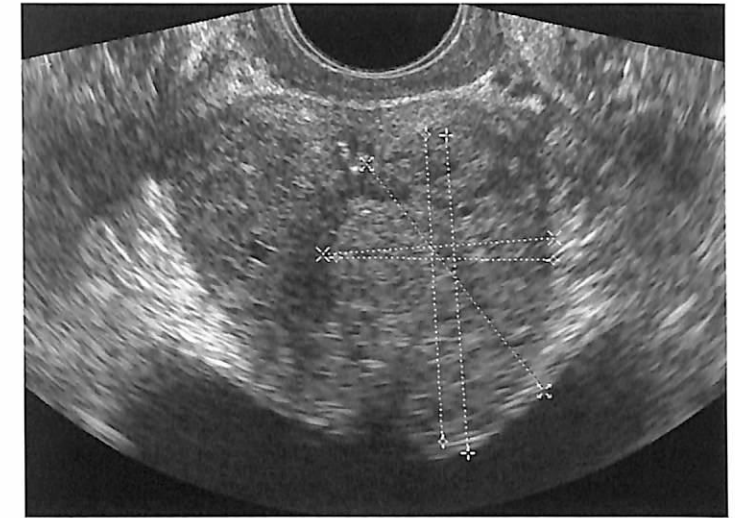
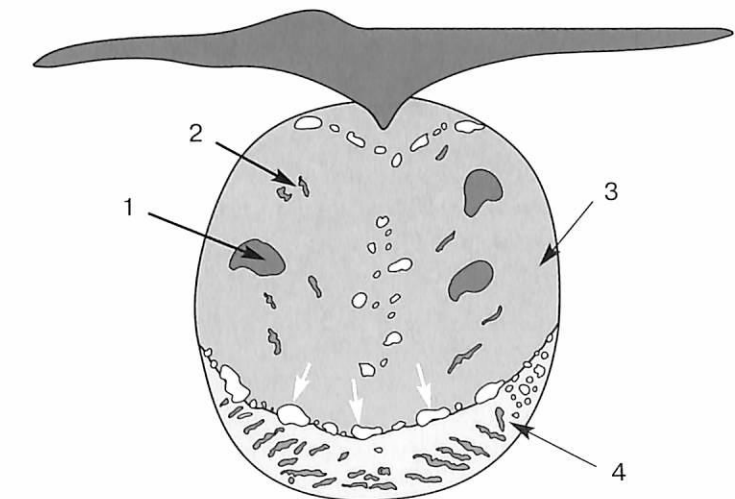


Рис. 2.10. ТРУЗИ. ДГПЖ с резко выраженной асимметрией переходных зон.



Рис. 2.11. Выраженные кистозные (1), ретенционные (2), фиброзные изменения в ткани «старой» аденомы. На границе переходных зон в местах наиболее выраженного сдавления протоковых структур определяются обызвествленные белковые конгломераты – кальцификаты (белые стрелки). 3 – гиперплазированная ткань переходных зон; 4 – периферическая зона с ретенционными изменениями протоков основных желез.



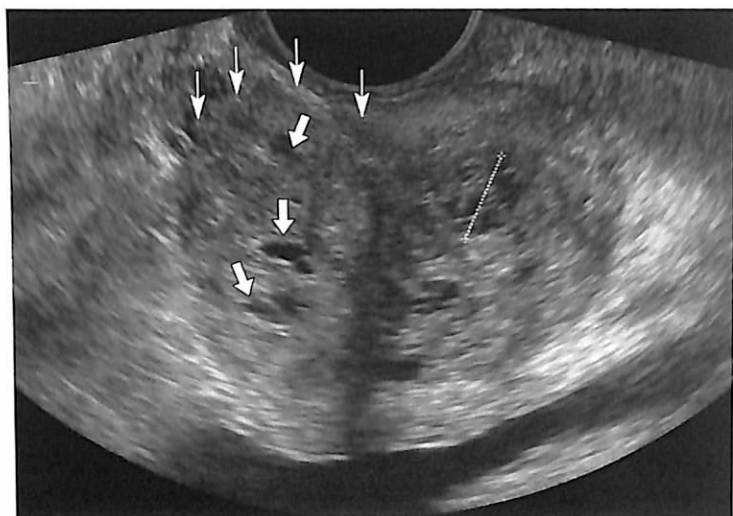


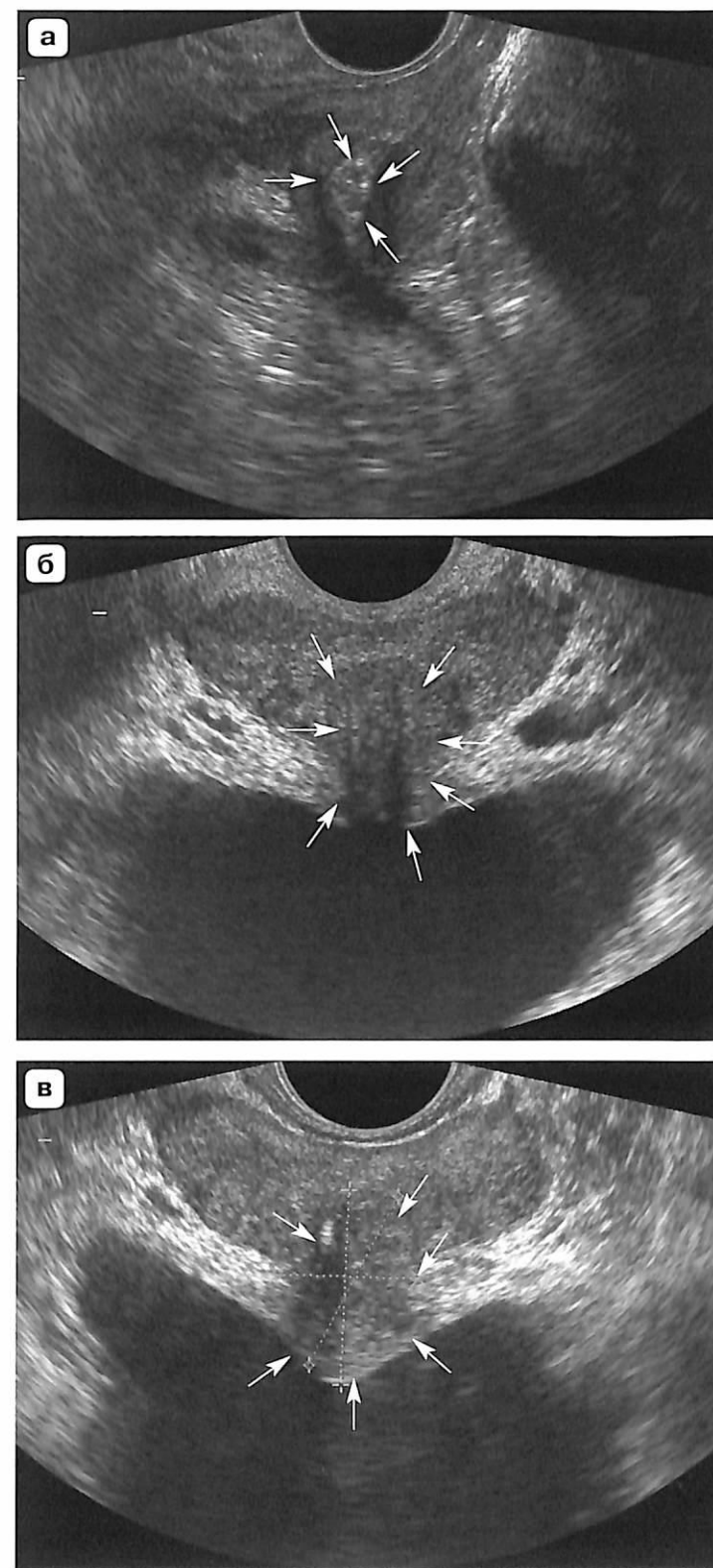
Рис. 2.12. ТРУЗИ простаты. Выраженные ретенционные изменения протоков железы с образованием множественных кист (стрелки). Периферическая зона истончена, атрофична, с фиброзом и кальцинацией в левой доле (тонкие стрелки).

Выявление при ТРУЗИ однородных множественных узлов пролиферации в переходных зонах без признаков обструкции протоков железы позволяет ориентировать больного на возможность консервативной терапии, так как сохранен субстрат для воздействия блокаторов 5- α -редуктазы (см. рис. 2.1, 2.7). При ТУР ДГПЖ на стадии пролиферации достаточно велика вероятность рецидива, поскольку метод не радикален. Выявление обструктивных изменений в ткани ДГПЖ или в периферической зоне, атрофии и фиброза железистой ткани (см. рис. 2.11, 2.12) подразумевает неэффективность консервативных методов терапии. Проведение хирургического лечения, особенно ТУР, таким больным целесообразно, поскольку при этом происходит декомпрессия перерастянутых ацинусов.

При втором типе роста аденомы происходит преимущественная гиперплазия подслизистых желез (рис. 2.4, 2.13). Степень свободы роста периуретральных желез резко ограничена находящимися снаружи мощными мышечными пучками препростатического сфинктера. Единственным возможным направлением роста для них является рост вверх по ходу уретры. При этом формируется так называемая средняя доля, которая растет «в пузырь», по бокам или кзади от просвета уретры и шейки мочевого пузыря симметрично либо асимметрично, оттесняя кпереди и деформируя стенку мочевого пузыря, сдавливая в значительной степени простатическую уретру и шейку мочевого пузыря (см. рис. 2.4, 2.13). Очень наглядны изменения просвета уретры при уретроцистоскопии (рис. 2.14).

Наиболее часто встречается смешанный тип роста аденомы с преобладанием того или иного компонента (рис. 2.15). Тип роста аденомы зависит не только от преимущественной локализации гиперпластических центров, но также от эластичности, или ригидности, окружающих их тканей простаты. При значительной ригидности ткани, которая наблюдается с развитием фиброза и кальцификации в ткани железы, явления инфравезикальной обструкции наступают раньше, чем при нормальной эластичности тканей.

Рис. 2.13. ТРУЗИ. ДГПЖ с ростом подслизистых и периуретральных желез (а-д) от самых начальных проявлений гиперплазии (а) до крупных узлов, деформирующих контур мочевого пузыря (д). Зоны гиперплазии указаны стрелками.



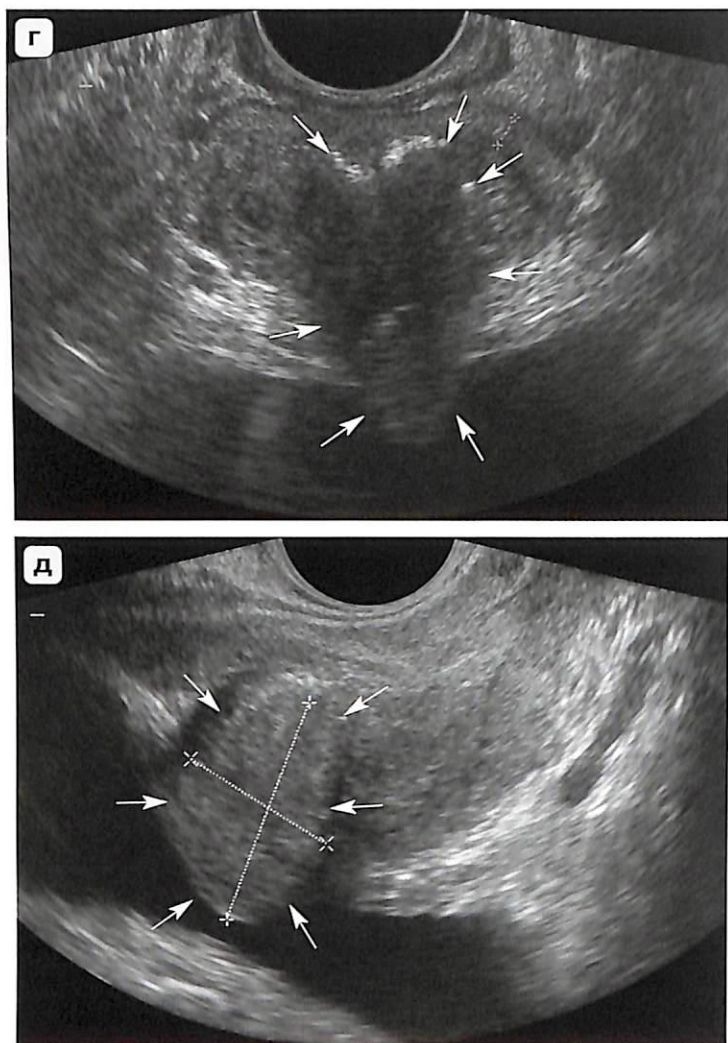


Рис. 2.13 (окончание).

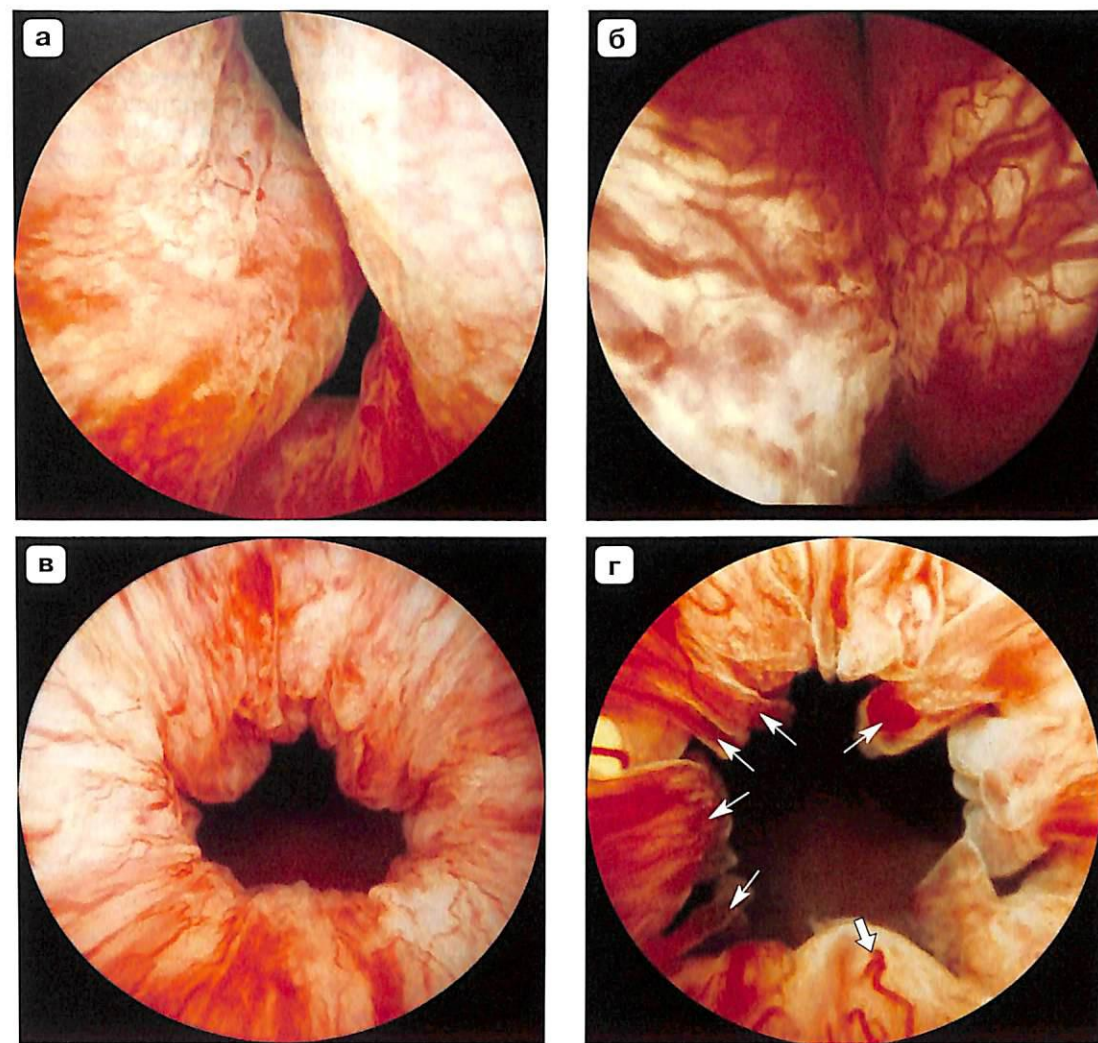


Рис. 2.14. Уретроскопические изображения. ДГПЖ с изменением просвета уретры.
а – симметричное уменьшение просвета уретры за счет крупных переходных зон;
б – асимметричное уменьшение просвета уретры за счет асимметричного роста переходных зон и подслизистых желез;
в – уменьшение просвета внутреннего отверстия мочевого пузыря за счет концентрического разрастания подслизистых желез;
г – то же наблюдение. Слизистая удалена, видны гиперплазированные подслизистые железы (тонкие стрелки) и полнокровный извитой сосуд (стрелка).

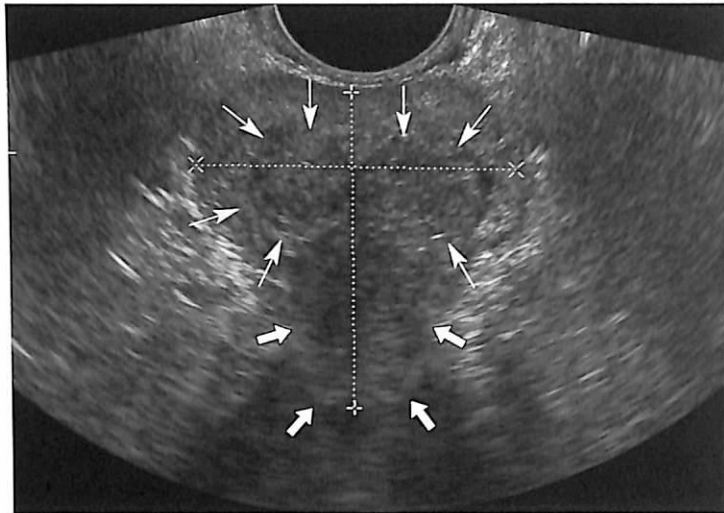


Рис. 2.15. Смешанный тип роста узлов ДГПЖ. Узлы гиперплазии переходных зон отмечены стрелками, зоны гиперплазии подслизистых и периуретральных желез – тонкими стрелками.

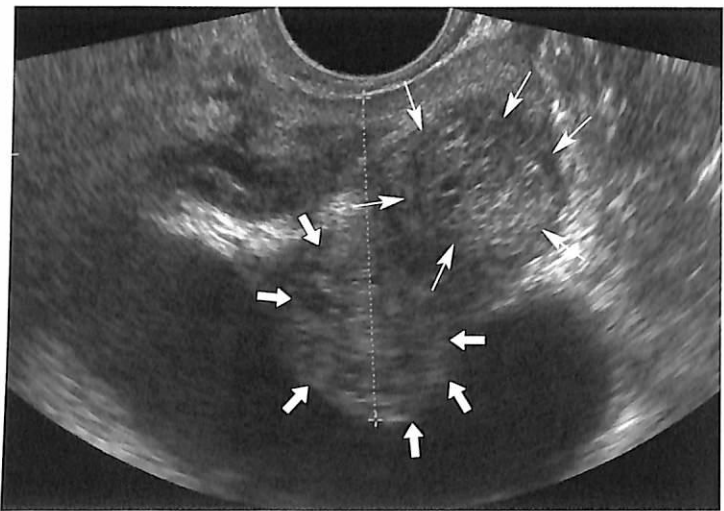
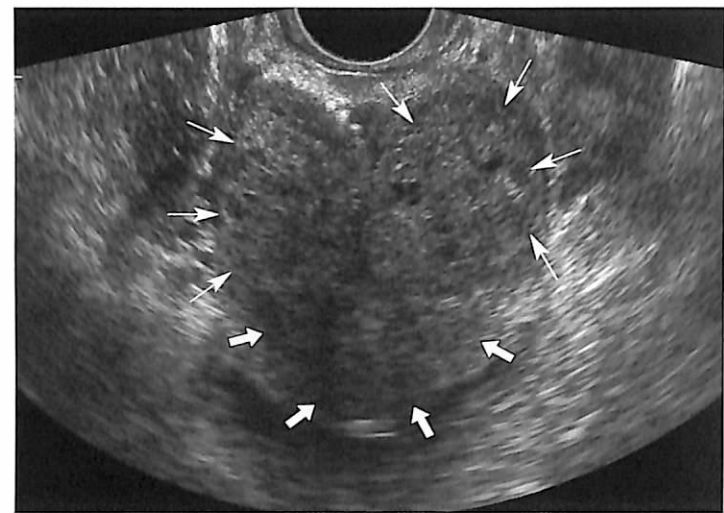
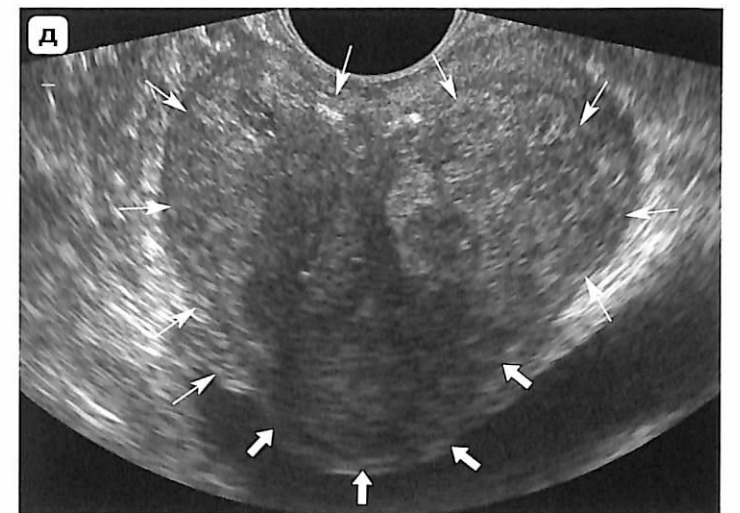
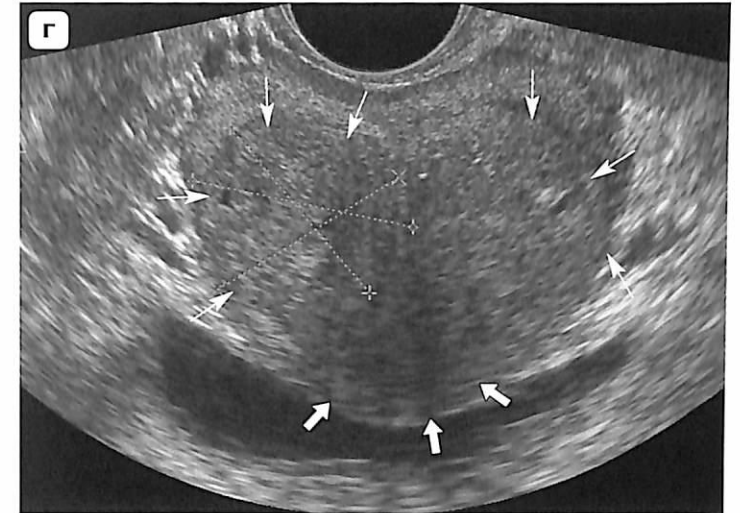


Рис. 2.15 (окончание).



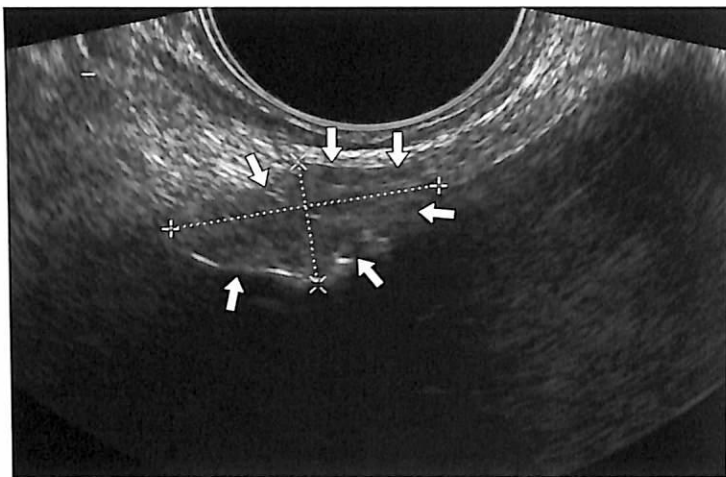


Рис. 2.16. Узел гиперплазии предстательной железы (стрелки), расположенный в зоне мочепузырного треугольника, в подслизистом слое, симулирующий опухоль мочевого пузыря.

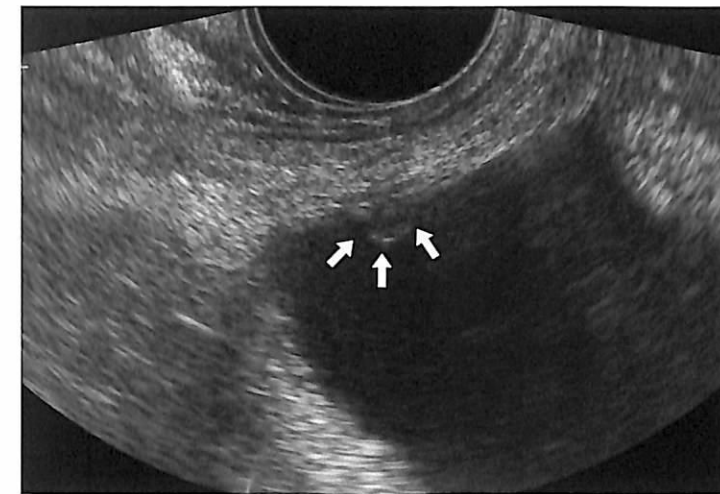
Часто в стенке в области мочевого треугольника достаточно далеко от шейки визуализируются подслизистые узлы аденомы (см. рис. 2.4, д, 2.16). Их приходится дифференцировать с опухолями мочевого пузыря. Узлы гиперплазии, как правило, гипозоногенны, аваскулярны, расположены в подслизистом слое стенки мочевого пузыря; эхоструктура этих узлов совпадает с эхоструктурой гиперплазированной ткани простаты.

Самым сложным является дифференциальный диагноз между подслизистыми узлами ДГПЖ, сохранившимися после радикальной простатэктомии (РПЭ), так как «добраться» до них хирургу во время операции невозможно, и рецидивом рака простаты (рис. 2.17). Локальный рецидив рака сопровождается гиперваскуляризацией опухолевой ткани. Однако в любом случае при повышении уровня ПСА приходится проводить прицельную биопсию под ультразвуковым контролем.

Поскольку процесс гиперплазии не является злокачественным и не характеризуется инфильтрирующим ростом, то капсула железы обычно четко прослеживается по периферии среза. Эхогенность узлов пролиферации во многом зависит от морфологии процесса. Так, Т. Saitoh и соавт. [34] выявили достоверные различия эхографических характеристик аденомы преимущественно glandулярного или фибромиоматозного типа. Эхогенность узлов чаще всего имеет смешанный характер, снижена при микрогlandулярной гиперплазии, реже – повышена.

Дифференциальный диагноз. Доброкачественная опухоль предстательной железы наблюдается редко, примерно в 0,07% случаев. Это в основном мезенхимальные опухоли: фибромы – 11,3%, миомы – 0,3%, фибромиомы – 1,2%, в то время как ангиомы, липомы, ксантомы встречаются крайне редко, почти всегда соседствуя с проявлениями железистой гиперплазии [24]. Отличить по данным УЗИ узловые образования ДГПЖ и доброкачественные опухоли почти невозможно ввиду выраженного разнообразия эхогенности узлов ДГПЖ. Как уже отмечалось выше, дифференциальная диагностика подслизистых узлов ДГПЖ, оставшихся после

Рис. 2.17. Узел гиперплазии предстательной железы (стрелки), расположенный в зоне мочепузырного треугольника, в подслизистом слое, симулирующий опухоль мочевого пузыря. У пациента в анамнезе РПЭ по поводу рака. Дифференциальный диагноз в данном случае затруднен, поэтому при повышении уровня ПСА пациенту назначается краткосрочный контроль либо биопсия.



РПЭ, и рецидива рака простаты сложна. Рак чаще гиперваскулярен, но встречаются также и аваскулярные раковые очажки. При повышении уровня ПСА подобные узлы требуют морфологической верификации.

Значительно изменяется эхоанатомия предстательной железы после аденомэктомии или проведения ТУР, после термодеструкции аденомы. Целью операций является декомпрессия простатической уретры и сохранившейся ткани наружной части железы. Часто после проведенной операции происходит «расправление» – декомпрессия оставшейся железистой ткани железы и заполнение ею дефекта, образовавшегося после вылуцивания аденоматозных узлов (после аденомэктомии или ТУР), при этом так называемый предпузырь исчезает. Восстанавливается форма среза железы, ее внутренняя структура. Однако часто после ТУР образуются грубые рубцовые изменения тканей в зоне операции, препятствующие восстановлению нормальной конфигурации железы; иногда форма железы не восстанавливается из-за выраженной атрофии ткани периферической и центральной зон. Эхографически в поперечном срезе определяется кистозное образование во внутренней части железы (рис. 2.18). В продольном срезе (ТРУЗИ) визуализируется конусовидной формы «предпузырь» – расширенная и заполненная жидкостью полость в передневерхних отделах простаты (рис. 2.19). При наличии не замеченных и не вылуцированных при аденомэктомии узлов, а чаще после ТУР можно визуализировать на фоне «предпузыря» узловые образования (рис. 2.20), растущие внутрь железы, заполняющие «предпузырь». Рост этих узлов часто приводит к рецидиву клинических проявлений аденомы после ТУР.

Исследование предстательной железы при выявлении аденомы предстательной железы заканчивается обычно измерением объема остаточной мочи в мочевом пузыре.

Хотелось бы напомнить о технологии проведения такой простой процедуры, как измерение остаточной мочи. Если мочевой пузырь у пациента был резко растянут на момент проведения исследования (свыше 500 мл),

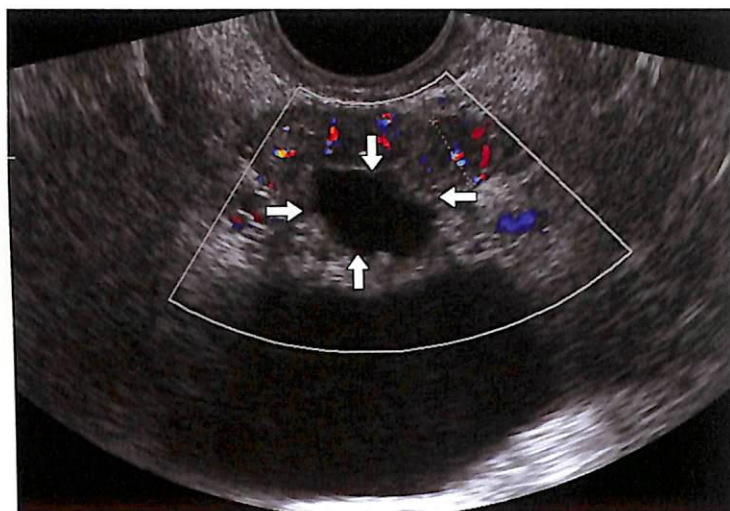


Рис. 2.18. Деформация контура и экоструктуры простаты в виде кистозной, центрально расположенной в поперечном срезе структуры (стрелки) – расширение простатической уретры после ТУР аденомы.

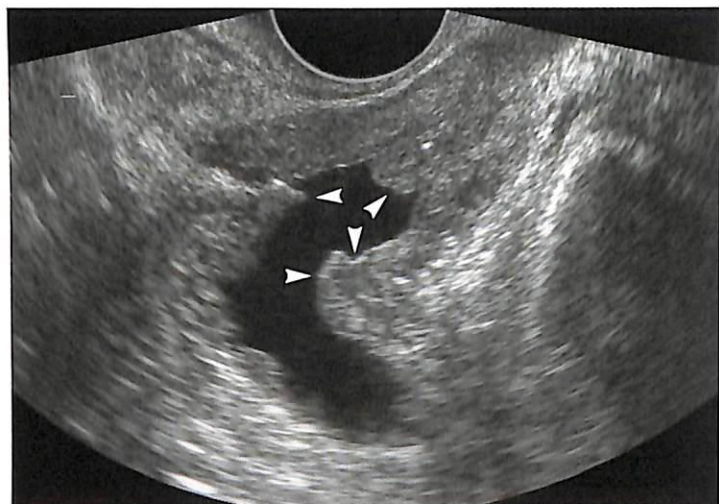


Рис. 2.19. Продольный трансректальный срез простаты после ТУР. Головками стрелок отмечено расширение простатической уретры – так называемый предпузырь после ТУР аденомы.

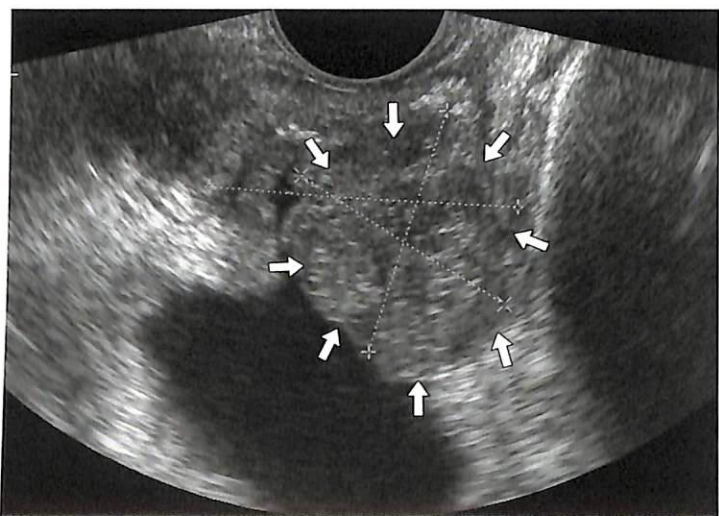
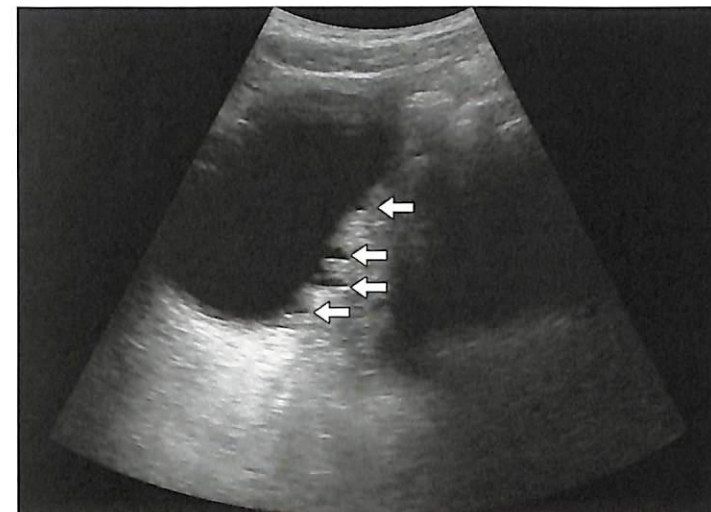


Рис. 2.20. Продольный трансректальный срез простаты после ТУР. В просвете уретры вновь визуализируется крупный узел ДГПЖ (стрелки).

Рис. 2.21. При длительном течении ДГПЖ с явлениями инфравезикальной обструкции стенка мочевого пузыря приобретает трабекулярный вид; между трабекулами определяются ложные дивертикулы (стрелки). Как правило, псевдодивертикулы множественные, мелкие и не имеют узкой шейки, характерной для истинного дивертикула.



то остаточный объем после первой микции не может считаться истинным. При перерастяжении мочевого пузыря могут иметь место гипотония детрузора, а также перевозбуждение сфинктерных α -адренорецепторов со спазмом сфинктера. Пациент после микции не должен сидеть в очереди, так как после приема большого количества жидкости темп диуреза увеличен, и объем остаточной мочи будет явно завышенным. В процессе подготовки не надо требовать от пациента приема большого количества жидкости (250–300 мл за час до исследования обычно бывает достаточным). В случаях большого количества остаточной мочи оптимально обследовать пациента через некоторое время, после восстановления нормального тонуса детрузора, сфинктеров, на фоне обычного диуреза.

При наличии у пациента большого количества остаточной мочи (более 100 мл) необходимо оценить состояние стенки мочевого пузыря, верхних мочевых путей, почек.

Стенка мочевого пузыря в самом начале развития инфравезикальной обструкции может быть утолщенной, с гипертрофированным мышечным слоем. Затем быстро формируется трабекулярность стенок и образуются псевдодивертикулы (рис. 2.21). От истинных дивертикулов их отличают множественность, отсутствие узкой шейки, небольшие размеры, хотя в единичных случаях встречаются гигантские псевдодивертикулы, размеры которых превосходят размеры самого мочевого пузыря в стадии тугого наполнения. Часто в мочевом пузыре на фоне обструкции визуализируются камни. В отличие от камней, сформированных в узких структурах чашечно-лоханочной системы почек, эти камни часто имеют большие размеры и округлую гладкую форму (рис. 2.22).

В почках оценивается наличие или отсутствие и степень выраженности дилатации чашечно-лоханочной системы, состояние мочеточников, паренхимы почек. В случае длительно существующей выраженной инфравезикальной обструкции развивается, как правило, двухсторонний уретерогид-

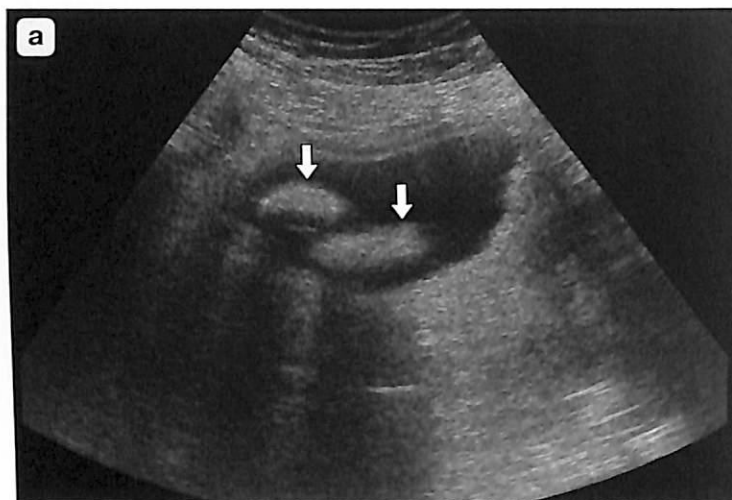


Рис. 2.22. Камни мочевого пузыря (стрелки) при ДГПЖ на фоне длительно существующей инфравезикальной обструкции. Камни, как правило, крупные, правильной овальной формы, с достаточно ровной поверхностью.
а – трансабдоминальное исследование;
б – трансректальное исследование.



Рис. 2.23. ТРУЗИ простаты и мочевого пузыря. В мочевом пузыре виден крупный сгусток крови (стрелки), образовавшийся в результате кровотечения из вен шейки мочевого пузыря.

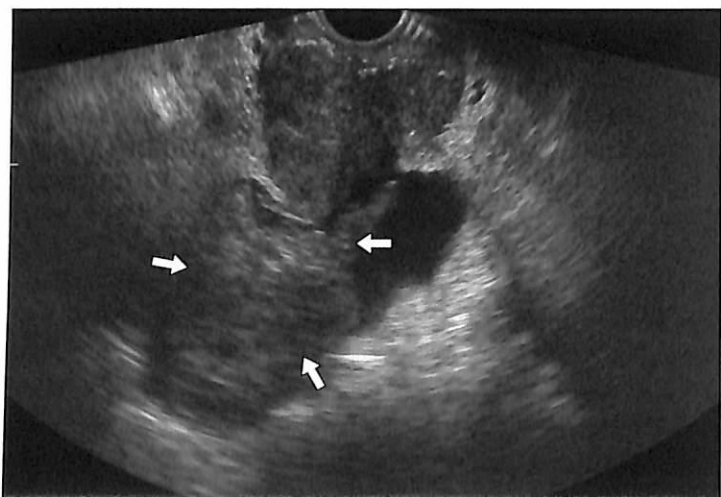


Рис. 2.24. Трансабдоминальное исследование у пациента с острой задержкой мочи на фоне ДГПЖ и обострения хронического простатита. Визуализируется катетер Фоли. Для исключения других причин острой задержки мочи необходимо провести ТРУЗИ, а также оценить состояние верхних мочевых путей и почек.



ронефроз. При выражено асимметричном росте узлов ДГПЖ возможно наличие одностороннего процесса.

Варикозно расширенные вены шейки мочевого пузыря могут быть источником макрогематурии. В мочевом пузыре часто формируется сгусток крови, иногда развивается гемотампонада (рис. 2.23). К сожалению, предположить, что причиной гематурии является ДГПЖ, можно только исключив все другие возможные причины гематурии (опухоли мочевого пузыря и почек, мочеточника, камней почек, мочеточников).

При острой задержке мочи после ее разрешения (рис. 2.24) проведение ТРУЗИ вполне оправдано, так как помимо ДГПЖ причиной острой задержки мочи могут служить острый простатит, абсцесс простаты, инфаркт простаты, крупный камень уретры, мочевого пузыря, стриктура уретры, опухоль мочевого пузыря, нейрогенный пузырь и другие болезни. При этом тактика лечения может измениться.

Допплерографические исследования при ДГПЖ. При ДГПЖ имеет место увеличение количества и калибра видимых сосудов в парауретральных зонах, по хирургической капсуле, в гиперплазированной ткани. Нормальный сосудистый рисунок изменяется – сосуды приобретают более изогнутый вид, следуя в основном по периферии узлов гиперплазии. При этом благодаря изменению сосудистого рисунка подчеркивается увеличение переходных зон, парауретральной зоны, всей внутренней части железы. В большинстве узлов гиперплазии определяется крупный, пенетрирующий внутрь артериальный сосуд, идущий по стромальной перегородке к центру. Подобные сосуды имеют радиальное направление, часто ветвистое строение (рис. 2.25). По периферии узла по псевдокапсуле определяется полный или фрагментарный сосудистый ободок (рис. 2.26). Узлы ДГПЖ, расположенные в периферической зоне, почти всегда аваскулярны, что создает определенные сложности дифференциального диагноза с мелкими очагами рака. Однако иногда в них можно проследить фрагменты пери-

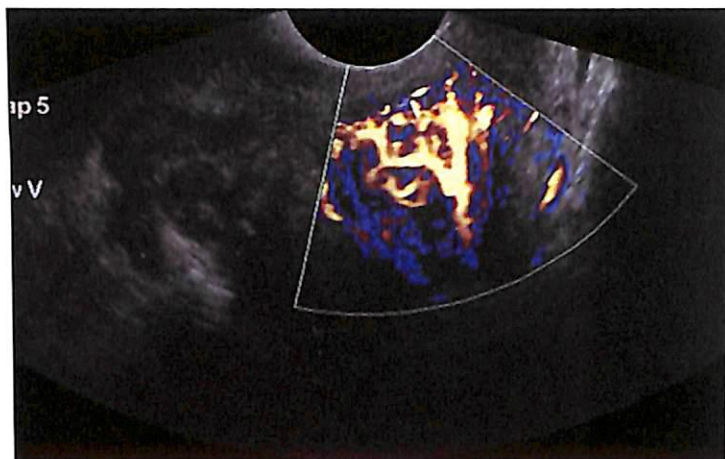


Рис. 2.25. Трансректальное доплерографическое исследование в режиме ЭК. В центральных отделах железы визуализируется центральный питающий сосуд в виде классической древовидной структуры в центре узла аденомы. При позадилоной аденомэктомии невозможно удалить внутрипузырные узлы.



Рис. 2.26. Трансректальное доплерографическое исследование простаты. **а** – в центральных отделах железы определяется узел с отчетливым перинодулярным сосудистым ободком (стрелки) и проксимальным фрагментом питающего сосуда (тонкая стрелка); **б** – в другом срезе того же узла перинодулярный ободок (стрелки) выглядит фрагментарным, питающий сосуд виден лучше (тонкая стрелка).

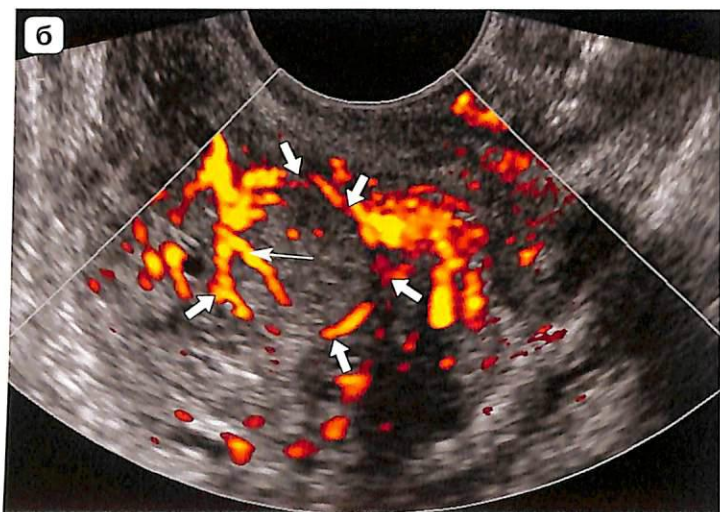


Рис. 2.27. ТРУЗИ предстательной железы.

а – в режиме серой шкалы. По заднелатеральной поверхности железы визуализируется гипозоногенный узел, очень похожий на раковый; **б** – тем не менее в режиме ЭК по периферии узла фрагментарно визуализируются перинодулярный ободок и центральный питающий сосуд. По результатам прицельной биопсии данный узел представлен гиперплазированной тканью.



нодулярного ободка или центральный питающий сосуд (рис. 2.27). Особенно эффективно использование в этих случаях **эхоконтрастных препаратов** [35]. Однако даже при использовании эхоконтрастных препаратов при повышении уровня ПСА данные узлы подлежат прицельной биопсии.

По мере накопления клинического опыта в ближайшем будущем будет дана оценка еще одной методики ультразвуковой визуализации – **механической эластографии** в диагностике узловых образований предстательной железы. Узлы ДГПЖ не имеют плотности раковых узелков и обычно кодируются красным цветом (рис. 2.28).

Определенную информацию, важную для выбора тактики лечения, дает **ультразвуковая доплерометрия**. Подробные количественные характеристики кровотока при ДГПЖ приведены в работе Д.А. Шилипанова [36]. Так, по данным автора, при увеличении длительности течения ДГПЖ от 1 года до 5 лет и более возрастает максимальная систолическая скорость

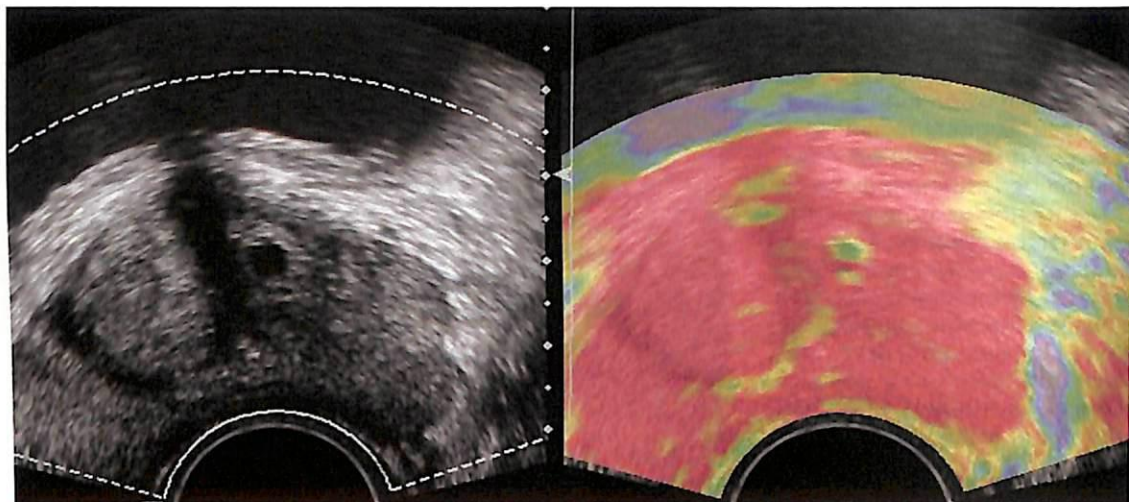


Рис. 2.28. ТРУЗИ с использованием методики механической эластографии. Вся ткань ДГПЖ и периферическая зона картируются красным цветом. Характерных для опухоли «синих» очагов нет.

кровотока в сосудах гиперплазированной предстательной железы в среднем с $7,8 \pm 1,1$ до $18,2 \pm 3,2$ см/с (в контрольной группе здоровых лиц данные показатели составляют $5,2 \pm 2,8$ см/с).

У отдельных больных с острой задержкой мочеиспускания на фоне ДГПЖ максимальная систолическая скорость достигает 30 см/с и более. При большом объеме железы (>90 см³) определяется оттеснение внутрипростатических артерий к периферии [36].

В субкапсулярных артериях железы максимальная скорость повышена до $13,1 \pm 6,2$ см/с при ДГПЖ, при этом в контрольной группе данный показатель составляет всего $5,2 \pm 3,0$ см/с.

В периуретральных артериях при ДГПЖ максимальная скорость кровотока повышается примерно в 1,5 раза (в группе контроля – $5,15,1 \pm 3,0$ см/с) [36].

В сосудах шейки мочевого пузыря максимальная скорость кровотока возрастает примерно в 1,5 раза (в группе контроля значение этого показателя составляет $5,1 \pm 2,9$ см/с).

Одновременно увеличивается диастолическая скорость кровотока в среднем до $7,4 \pm 3,8$ см/с в группе пациентов с ДГПЖ (в группе контроля – $3,9 \pm 2,2$ см/с). Д.А. Шелипановым [36] установлено также расширение перипростатических вен у $1/3$ пациентов с ДГПЖ в среднем до $2,7 \pm 2,5$ мм и повышение скорости кровотока до 5 см/с и более по сравнению с группой контроля, в которой эти показатели составили $2,1 \pm 1,6$ мм и $4,1 \pm 2,4$ см/с соответственно.

Оценка васкуляризации предстательной железы при ДГПЖ имеет большое значение для выбора тактики лечения. Допплерографические критерии прогноза эффективности различных методов лечения и возможных осложнений будут изложены в следующем разделе.

2.8. Коротко о современных методах лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Коротко остановимся на описании современных методов лечения хотя бы для того, чтобы врач ультразвуковой диагностики и клиницист говорили на одном языке. Правильно выполненное УЗИ в значительной степени облегчает планирование операции, определение факторов риска, выявление послеоперационных осложнений и многое другое.

2.8.1. Тактика выжидательного наблюдения

Показана при незначительной клинической симптоматике. Рекомендуется определенный питьевой режим, возможны использование биологически активных добавок, изменение диетических привычек, активный образ жизни. Пациент регулярно заполняет дневник мочеиспусканий с определением их частоты и объема мочи. Осмотр урологом производится 1 раз в год при отсутствии прогрессирования клинической симптоматики. Пациенту проводится стандартное лабораторное обследование: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, определение уровня ПСА, а также ПРИ. Предлагается заполнить опросники IPSS, QOL, определяющие выраженность клинической симптоматики и уровень качества жизни. К рекомендуемым методам относятся УЗИ с определением остаточной мочи, урофлоуметрическое исследование.

К факультативным относят уродинамические исследования, ТРУЗИ, экскреторную урографию, уретероцистографию, методы, изучающие функцию почек.

Прогностическими факторами прогрессирования ДГПЖ являются:

- уровень ПСА $> 1,4$ нг/мл;
- возраст старше 50 лет;
- объем железы более 30 см³ [30].

2.8.2. Медикаментозное лечение

Применение α -блокаторов. α -Блокаторы являются препаратами первой линии медикаментозного лечения пациентов с ДГПЖ при наличии клинической симптоматики, которые хотят лечиться (уровень доказательности I, уровень клинических рекомендаций A) [30]. Назначение α -блокаторов приводит к снижению тонуса гладкомышечных структур шейки мочевого пузыря и простаты, что уменьшает уретральное сопротивление и как следствие выраженность инфравезикальной обструкции.

В современной практике применяются следующие селективные α -блокаторы: альфузозин, доксазозин, тамзулозин и теразозин. Препараты способствуют уменьшению клинической обструктивной и ирритативной симптоматики, применяются длительно (до 6 мес), они не влияют на метаболизм, гормональный статус, не изменяют уровень ПСА. Подбор препарата осуществляется индивидуально.

Ингибиторы 5- α -редуктазы (дутастерид и финастерид) используются у пациентов с клинической симптоматикой и значительным увеличением предстательной железы. Действие препаратов основано на блокаде на уровне простаты превращения тестостерона в дигидротестостерон (см. рис. 2.1).

При приеме ингибиторов 5- α -редуктазы отмечаются редукция объема железы на 30% через 6 мес от момента приема препарата и снижение уровня ПСА на 50%. Это может затруднить своевременную диагностику рака простаты, поэтому врач ультразвуковой диагностики при наличии эхографической картины, подозрительной на рак простаты, и нормальных показателях ПСА должен узнать у пациента о проводимом лечении и учитывать фактор приема пациентом финастерида или дутастерида при комплексной клинико-лабораторной и эхографической оценке.

Применение этих препаратов снижает риск развития острой задержки мочи, уменьшает частоту вынужденных хирургических вмешательств (уровень доказательности 1, рекомендации категории А) [30].

Комбинированная терапия (α -блокаторами и ингибиторами 5- α -редуктазы) является эффективной у пациентов с обструктивными и ирритативными симптомами в сочетании с увеличением предстательной железы. Клинические испытания доказали значительное улучшение субъективных ощущений (по шкале IPSS) и показателей урофлоуметрии у больных с комбинированной терапией по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию. Комбинированная терапия способна эффективно предупреждать прогрессирование симптомов болезни, а также уменьшать риск острой задержки мочи и/или риск проведения хирургического лечения (уровень доказательности 1, рекомендации категории А) [30].

При эффективности комбинированной терапии пациенты могут прекратить прием α -блокаторов через 6–9 мес после начала терапии [36, 37]. При возвращении симптоматики α -блокаторы назначаются вновь.

Роль блокаторов холинэргических рецепторов. У отдельных пациентов с сочетанием симптомов обструкции/ирритации и гиперактивности детрузора может быть эффективной комбинированная терапия блокаторами α -рецепторов, а также холинэргических рецепторов (уровень доказательности 1, категория рекомендаций А) [37]. С осторожностью подобная терапия назначается у пациентов с наличием остаточной мочи или с эпизодами спонтанной задержки мочи в анамнезе.

Роль ингибиторов фосфодиэстеразы. Ингибиторы фосфодиэстеразы в виде изоэнзимов 4 и 5 отвечают за мышечный тонус гладкой мускулатуры предстательной железы. Есть данные, что применение ингибиторов соответствующих изоэнзимов фосфодиэстеразы, например силденафила или тадалафила, эффективно в плане уменьшения клинической симптоматики и улучшения качества жизни пациентов [38]. В настоящее время данные препараты не рекомендованы к использованию в рутинной практике лечения пациентов с ДГПЖ и симптомами обструкции нижних мочевых путей.

2.8.3. Хирургическое лечение

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с ДГПЖ является **ТУР**, которая составляет 90% всех проводимых хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ. Показания к остальным вмешательствам пока обсуждаются специалистами. ТУР проводится при неэффективности лекарственной терапии и в большей степени показана пациентам с умеренно выраженной и выраженной клинической симптоматикой ДГПЖ, стремящимся к активному лечению. Для ТУР предпочтителен небольшой объем железы (до 80–100 см³, хотя оптимальным объемом для проведения ТУР является объем 30–40 см³). У пациентов с большой железой увеличивается риск ретроградной эякуляции в послеоперационном периоде.

Абсолютными показаниями к рекомендации пациентам ТУР являются:

- ретенционные изменения мочевого пузыря;
- почечная недостаточность на фоне ДГПЖ;
- рецидивирующая инфекция на фоне инфравезикальной обструкции;
- камни мочевого пузыря;
- рецидивирующие кровотечения из варикозных вен шейки мочевого пузыря;
- задержка мочеиспускания (невозможность помочиться хотя бы после одной катетеризации).

Суть метода ТУР состоит в «срезании» специальной раскаленной электропетлей гиперплазированных тканей, сдавливающих уретру и шейку мочевого пузыря. Риск кровотечений, требующих переливания крови, составляет 2–4,8%, риск развития ТУР-синдрома («водной интоксикации», возникающей при всасывании во время операции большого количества гипосмолярной промывной жидкости в кровь через пересеченные вены) – 0–1,1%. Смертность при этом вмешательстве не превышает 0,25%. В качестве осложнений на этапе освоения методики описаны повреждения стенок мочевого пузыря, мочепузырного треугольника, устьев мочеточника при удалении внутривезикальных подслизистых узлов, уретры и простаты, что в последующем может явиться причиной развития стриктуры уретры, недержания мочи (при травме сфинктера уретры).

Риск рецидива после ТУР составляет 14,7% в течение 8 лет наблюдения. Поздние осложнения ТУР включают стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря (7%), в течение продолжительного периода наблюдаются рецидивы выраженной гематурии (6%), временное недержание мочи (<3%), а также временные жалобы со стороны мочеиспускания (15%).

Факультативно может использоваться **биполярная ТУР** как эквивалент однополярной ТУР (уровень доказательности 2, рекомендации категории В). По последним данным при биполярной ТУР снижается риск развития ТУР-синдрома, уменьшается время последующей катетеризации.

Другой вариант эндоурологического лечения аденомы простаты – **трансуретральная инцизия предстательной железы** (трансуретраль-

ное рассечение предстательной железы до хирургической капсулы по естественным междолевым границам простаты), которую некоторые авторы проводят у молодых больных при объеме предстательной железы менее 30 мл. Этот метод хоть и упоминается в некоторых руководствах, применяется редко, в основном у молодых пациентов с сохранной половой функцией и небольшим объемом аденомы. Вероятность повторного хирургического вмешательства высока.

К наиболее успешным альтернативам ТУР в настоящее время относят некоторые виды **лазерной хирургии**. В основе действия лазерного излучения на биологические ткани лежит поглощение молекулами клеток активных частиц – фотонов, испускаемых лазерным источником с последующим термическим разрушением клеток. Быстрота и возможность достижения той или иной температуры зависят от длины волны лазера, его мощности, плотности ткани мишени и времени экспозиции. Энергия лазера используется для коагуляции, рассечения и выпаривания ткани [9]. В зависимости от длины волны лазерного излучения выделяются:

- 1) лазерная коагуляция простаты:
 - бесконтактная,
 - контактная,
 - интерстициальная;
- 2) лазерная вапоризация простаты:
 - бесконтактная,
 - контактная.

Коагуляция и выпаривание относятся к базовым техникам лазерной хирургии аденомы простаты. Лечение может осуществляться контактным методом с введением проводника в ткань либо с использованием роликового вапоризатора и бесконтактным методом [9]. В настоящее время используются бесконтактная лазерная коагуляция, контактная лазерная вапоризация, интерстициальная лазерная коагуляция, контактная лазерная энуклеация, бесконтактная лазерная абляция – бесконтактная лазерная вапоризация.

Наиболее перспективной на настоящий момент представляется **гольмиево-лазерная энуклеация** предстательной железы (HOLEP) [39, 40]. Данная методика существенно отличается меньшей глубиной коагуляции и более высоким эффектом коагуляции, что дает возможность рассечения тканей. При использовании метода HOLEP аденома предстательной железы удаляется трансуретрально с помощью лазера. Послеоперационный результат соответствует в широком смысле этого слова открытой аденомэктомии. Выпадающие в просвет мочевого пузыря большие фрагменты тканей с помощью морцеллятора измельчаются и убираются с помощью аспиратора. Удаленные фрагменты отправляются на гистологическое исследование, так же как и после проведения ТУР. Рандомизированные исследования показали большую эффективность HOLEP по сравнению с ТУР (уровень доказательности 1–2, категория рекомендаций В) [39, 40].

Калиумтитананиольфосфат лазерная вапоризация предстательной железы (синонимы: фотоселективная вапоризация или терапия «зеленым

лазером»). В отличие от HOLEP при использовании этой методики применяются другие режимы и длина лазерного излучения. Ткань ДГПЖ при этом выпаривается, а не удаляется. С помощью подбора специальной длины волны излучения достигается максимальная абсорбция гемоглобина, особенно в зонах хорошего кровоснабжения тканей предстательной железы, при этом уменьшен риск кровотечения, отсутствует ТУР-синдром. Ограничениями является большой объем железы, поскольку время операции значительно увеличивается. Фотоселективная вапоризация является щадящей альтернативой хирургическому лечению у пациентов, имеющих проблемы с коагуляцией (уровень доказательности 2, категория рекомендаций В) [41–43].

2.8.4. Минимально инвазивные методы лечения

Трансуретральная микроволновая терапия может быть методом лечения у пациентов с умеренно выраженной симптоматикой, небольшим объемом железы, желающих избежать хирургического вмешательства. С помощью микроволновой энергии идет контролируемый нагрев тканей до 70°C, что сопровождается гибелью тканей ДГПЖ с одновременным охлаждением уретры. Эффективность трансуретральной микроволновой терапии ниже по сравнению со стандартным лечением. Уровень рецидивирования клинической симптоматики и прогрессирования ДГПЖ выше, чем при ТУР, что приводит к необходимости повторного лечения.

Трансуретральная радиочастотная деструкция. Используется радиочастотное излучение низкой частоты (490 кГц для создания температур порядка 50–90 °C). Является малоинвазивной терапевтической альтернативой для облегчения симптоматики у молодых мужчин с сохранной сексуальной функцией. Имеет меньший риск ретроградной эякуляции. Результаты долгосрочных исследований не известны.

Не рекомендованы в широкой медицинской практике: HIFU при ДГПЖ, этаноловая абляция, внутрипростатическое введение ботуллотоксина ввиду отсутствия публикаций о средне- и долгосрочных результатах и данных с высоким уровнем доказательности их эффективности.

Особые показания

Выявляемое увеличение простаты без особых клинических проявлений. Назначаются ингибиторы 5- α -редуктазы с целью замедления прогрессии (уровень доказательности 2, категория рекомендаций В).

Острая задержка мочи: назначается катетеризация на 2–7 дней с назначением α -адреноблокаторов. Если мочеиспускание не возобновилось, предлагается оперативное лечение.

Кровотечение из вен шейки мочевого пузыря. Необходимо исключить все другие причины кровотечений. При отсутствии других источников кровотечений назначается пробное лечение ингибиторами 5- α -редуктазы (уровень доказательности 3, рекомендации категории В).

Подозрение на рак на фоне ДГПЖ при отрицательных результатах биопсии. Назначаются селективные ингибиторы 5- α -редуктазы 2-го типа (финастерид) или ингибитор 5- α -редуктазы 1-го или 2-го и 5-го типов (ду-

тастерид) с целью снижения развития рака предстательной железы (уровень доказательности 1, уровень клинических рекомендаций А) [44, 45].

Открытые методы оперативного лечения. Открытая простатэктомия может выполняться пациентам с крупными железами и высоким риском кровотечения или ТУР-синдрома. Открытая энуклеация аденомы транс- или экстравезикальным доступом сегодня используется редко и только при больших размерах предстательной железы (с массой свыше 100 г). Несмотря на такое важное преимущество, как одновременное устранение сопутствующих заболеваний (паховой грыжи, дивертикула мочевого пузыря, камней мочевого пузыря), эти вмешательства отошли на второй план в связи с их высокой инвазивностью. Информированность современного мужчины в области заболеваний простаты и связанных с ними симптомов позволяет выявлять и лечить аденому на ранних стадиях менее инвазивными методами.

2.9. Ультразвуковые прогностические критерии эффективности и безопасности различных видов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Медикаментозное лечение. Наличие склероза железы, ретенционных изменений протоков железы, кист и кальцинатов, выявляемых при ТРУЗИ, делает невозможным медикаментозное лечение, поскольку нет субстрата для воздействия препарата. В таких случаях показано оперативное лечение.

Оперативное лечение. Позадилонная аденомэктомия рекомендуется при больших аденомах с внепузырным типом гиперплазии. Она противопоказана при опухолях, больших дивертикулах, камнях мочевого пузыря, уретероцеле, конкрементах нижней трети мочеточника. При позадилонной аденомэктомии невозможно удалить внутрипузырные узлы.

Чреспузырная аденомэктомия не имеет подобных противопоказаний, однако сопряжена с определенными техническими трудностями – невозможностью визуального контроля за кровотечением из ложа, сложностью при удалении аденом малых размеров.

К общим прогностическим доплерографическим факторам интра- или послеоперационных кровотечений относят: наличие развитых огибающих сосудов, расположенных в области хирургической капсулы и периуретрально, высокую скорость кровотока в артериях (>25 см/с) и выраженный венозный компонент в сосудах этих зон [46].

Для **ТУР** прогностическое значение имеют наличие развитых периуретральных сосудистых сплетений и (или) гиперваскуляризации в узлах ДГПЖ, а также высокая скорость кровотока в периуретральных артериях (>25 см/с) и выраженный венозный компонент в сосудах этих зон [46].

При выборе монополярной ТУР оптимально наличие объема железы в пределах 30–70 см³, выраженной средней доли, максимальной скорости артериального кровотока, не превышающей 10–15 см/с, а также отсутствие расширения вен перипростатического сплетения [36]. При расширен-

Рис. 2.29. ТРУЗИ простаты с ЭК. Обширное латеральное перипростатическое венозное сплетение с анастомозами, идущими к сплетению Санторини и геморроидальному сплетению. При подобной эхографической картине проведение позадилонной аденомэктомии противопоказано.

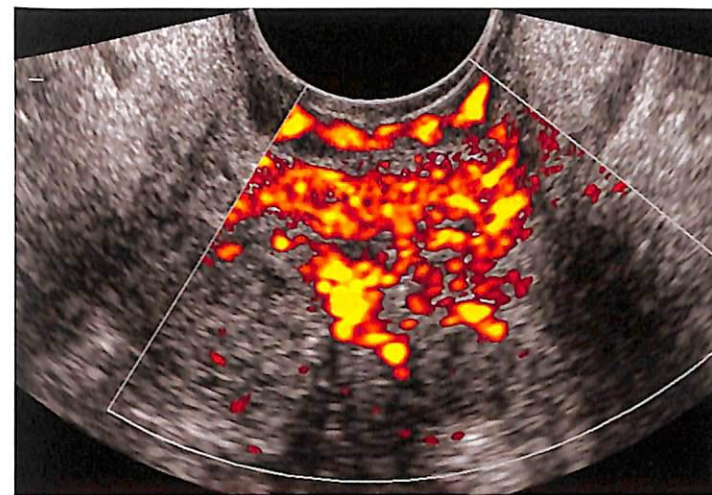
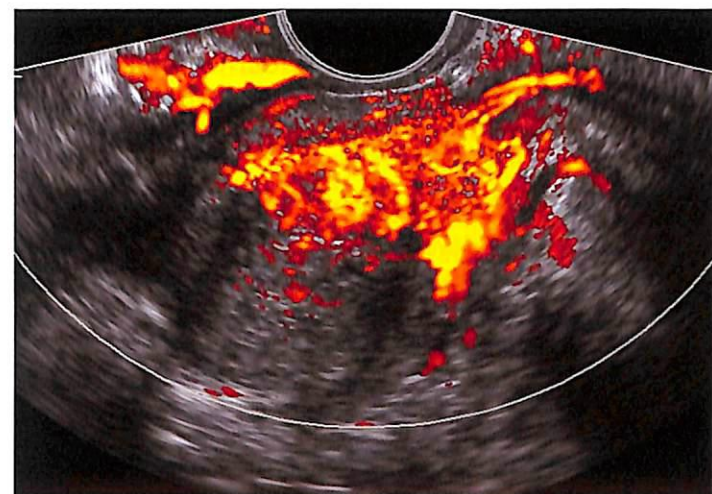


Рис. 2.30. ТРУЗИ простаты с ЭК. Варикозное расширение вен геморроидального сплетения с пенетрирующим апоневроз Денонвилье питающим простату сосудом. При подобной эхографической картине противопоказана чреспузырная аденомэктомия.



ных венах и увеличении максимальной скорости артериального кровотока свыше 15 см/с показано применение биполярной ТУР для снижения высокого риска интраоперационного кровотечения.

При выборе открытого вмешательства необходимо учитывать состояние вен перипростатического сплетения, а также значение максимальной скорости артериального кровотока, особенно в периуретральных сосудах.

Так, при обширном перипростатическом венозном сплетении (рис. 2.29), переходящем на латеральные поверхности предстательной железы, с множественными анастомозами и при увеличении скорости кровотока в венах свыше 5 см/с имеется опасность интраоперационного венозного кровотечения при выполнении **позадилонной аденомэктомии**.

Выявление сосудистого ствола от варикозно измененного геморроидального сплетения, пенетрирующего фасцию Денонвилье и идущего к простате, позволяет предсказывать кровотечение при чреспузырном способе оперативного вмешательства (рис. 2.30) [46]. Риск интраопераци-

онного кровотечения при чреспузырной аденомэктомии повышен при увеличении скорости кровотока в периуретральных артериальных сосудах до 20 см/с и более, в этих случаях лучше выполнить позадилоновую аденомэктомию, при которой шейка мочевого пузыря не повреждается.

Применение методов термического воздействия. Эффективность любого термального лечения ДГПЖ может зависеть от степени общей васкуляризации железы. Распределение тепловой волны во многом зависит от перфузии того или иного вида ткани, причем уровень перфузии у пациентов различается достаточно сильно. Этим, возможно, и объясняется достаточно высокий процент неэффективного лечения, например при трансуретральной микроволновой терапии. Размеры и форма зоны повреждения и деструкции также во многом зависят от уровня перфузии данной области. Количественный анализ сосудистых элементов в зоне предполагаемой деструкции может помочь в подборе определенной термальной дозы, оптимальной для получения желаемого результата [35]. Наличие кальцинации и фиброза снижает эффективность методов термического воздействия на ткань предстательной железы, в некоторых случаях при использовании высоких энергий, например при проведении HIFU, может представлять угрозу для здоровья пациента.

Список литературы

1. Guess H.A., Arrighi H.M., Metter E.J. et al. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; 17: 241.
2. Chute C.G., Panser L.A., Girman C.J. et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J. Urol.* 1993; 150: 85.
3. Bosch J.L., Hop W.C., Kirkels W.J. et al. Natural history of benign prostatic hyperplasia: appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology* 1995; 46: 34.
4. Fowler J.E. Jr., Bigler S.A., Kilambi N.K., Land S.A. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology* 1999; 53: 1175.
5. Sarma A.V., Wei J.T., Jacobson D.J. et al. Comparison of lower urinary tract symptom severity and associated bother between community-dwelling black and white men: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status and the Flint Men's Health Study. *Urology* 2003; 61: 1086.
6. Platz E.A., Kawachi I., Rimm E.B. et al. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. *J. Urol.* 2000; 163: 490.
7. Meigs J.B., Mohr B., Barry M.J. et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 935.
8. Сивков А.В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium Medica* 2003 1 (5) /media/consilium/03_01c/9.shtml :: Sunday, 04-May-2003 23:09:44 MSD.
9. Урология: Национальное руководство; Под ред. Н.А. Лопаткина М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
10. Kristal A.R., Schenk J.M., Song Y. et al. Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168: 1416.

11. ESCOP. Европейское научное объединение по фитотерапии. Monographs. New York: Thieme, 2003. 2nd ed. 529–530.
12. Chodak G.W., Kranc D.M., Puy L.A. et al. Nuclear localization of androgen receptor in heterogeneous samples of normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *J. Urol.* 1992; 147: 798.
13. Cunha G.R., Donjacour A.A., Cooke P.S. et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr. Rev.* 1987; 8: 338.
14. Begun F.P., Story M.T., Hopp K.A. et al. Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *J. Urol.* 1995; 153: 839.
15. Ropiquet F., Giri D., Lamb D.J., Ittmann M. FGF7 and FGF2 are increased in benign prostatic hyperplasia and are associated with increased proliferation. *J. Urol.* 1999; 162: 595.
16. Giri D., Ropiquet F., Ittmann M. FGF9 is an autocrine and paracrine prostatic growth factor expressed by prostatic stromal cells. *J. Cell Physiol.* 1999; 180: 53.
17. Wang Q., Stamp G.W., Powell S. et al. Correlation between androgen receptor expression and FGF8 mRNA levels in patients with prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *J. Clin. Pathol.* 1999; 52: 29.
18. Monti S., Di Silverio F., Lanzara S. et al. Insulin-like growth factor-I and -II in human benign prostatic hyperplasia: relationship with binding proteins 2 and 3 and androgens. *Steroids* 1998; 63: 362.
19. Royuela M., De Miguel M.P., Bethencourt F.R. et al. IL-2, its receptors, and bcl-2 and bax genes in normal, hyperplastic and carcinomatous human prostates: immunohistochemical comparative analysis. *Growth Factors* 2000; 18: 135.
20. Colombel M., Vacherot F., Diez S.G. et al. Zonal variation of apoptosis and proliferation in the normal prostate and in benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.* 1998; 82: 380.
21. Sanda M.G., Doehring C.B., Binkowitz B. et al. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 1997; 157: 876.
22. Roberts R.O., Rhodes T., Panser L.A. et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 965.
23. Meikle A.W., Bansal A., Murray D.K. et al. Heritability of the symptoms of benign prostatic hyperplasia and the roles of age and zonal prostate volumes in twins. *Urology* 1999; 53: 701.
24. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. *Экспер. и клин. уrol.* 2011; 2–3. <http://www.ecuro.ru/article/morfologicheskie-izmeneniya-v-tkani-predstateinoi-zhelezy-pri-dobrokachestvennoi-giperplazii>
25. Vahlensieck W., Fabricius P.G. Benigne Prostatahyperplasie. Therapeutische Möglichkeiten durch medikamentöse Therapie. *Therapiewoche* 1996; 33: 1796–802.
26. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 747 от 07.11.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гиперплазией предстательной железы».
27. Scheffer W., Abrams P., Liao L. et al. Good Urodynamic Practices: UroFlowmetry, Filling Cystometry, and Pressure-Flow Studies. *Neurourol. Urodynamics* 2002; 21: 261–274.
28. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Пуздрач Е.В. Функция мочеиспускания у больных после радикальной простатэктомии. *Врач* 2007; 9: 64–65.
29. Мазо Е.Б., Чепуров А.К., Кривобородов Г.Г. и др. Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных с доброкачественной гиперплазией простаты <http://au-health.ru/listview.php?part=63&nid=91710.11.2011>.
30. Nickel J.C., Mendez-Probst C.E., Whelan T.F. et al. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. Collaborative Consensus Document prepared for the Canadian Urological Association. 2009 Update on BPH Guidelines.

31. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L. et al. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasy, Revized, 2010, AUA Edicational and research, Inc.
32. McNeal J.E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog. Clin. Biol. Res. 1984; 145: 27–53.
33. McNeal J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. Am. J. Clin. Pathol. 1968; 89: 41–48.
34. Saitoh T., Uchida H., Kobashigawa K. et al. Comparison between ultrasonotomographic finding and pathological pattern in cases prostatic hypertrophy. Ultrasound Med. Biol. 1994; 20. Suppl.1: 164.
35. Jing Yang J.C., Tang J. Li Y. et al. Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound for Assessing Vascularization of Hypoechoic BPH Nodules in the Transition and Peripheral Zones: Comparison with Pathological Examination. Ultrasound Med. Biol. 2008; 34 (11):1758–1764.
36. Шелипанов Д.А. Значение ультразвуковой доплерографии для выбора метода оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при острой задержке мочеиспускания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
37. Kaplan S.A., Roehrborn C.G. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. J.A.M.A. 2006; 296: 2319–2328.
38. Andersson K.E., Uckert S., Stief C., Hedlund P. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. Neurourol. Urodyn. 2007; 26: 928–33.
39. Kuntz R.M., Lehrich K. Transurethral holmium enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. J. Urol. 2002; 168: 1465–69.
40. Kuntz R.M., Ahyai S., Lehrich K., Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. J. Urol. 2004; 172:1012–1016.
41. Ruszat R., Wylter S., Forster T. et al. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. Eur. Urol. 2007; 51: 1031–1038.
42. Hai M.A. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. Urology 2009; 73: 807–810.
43. Осмоловский Б.Е. Трансуретральная фотоселективная лазерная вапоризация в лечении аденомы предстательной железы: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
44. Thompson I.N., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride in the development of prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 211–220.
45. Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W. et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2010; 362 (13): 1192–1202.
46. Локшин К.Л. Допплерографическая оценка кровообращения предстательной железы при гиперплазии (диагностические и лечебные аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: MMA, 1999.
47. Aarnink R.G., Beerlage H.P., De la Rosette J.J. et al. Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. J. Urol. 1998; 159 (5): 1568–1579.

Глава 3

Ультразвуковая диагностика рака предстательной железы. Методы лечения с применением ультразвука в современной медицине

К сожалению или к счастью, в настоящее время нельзя считать специалиста, проводящего ультразвуковые исследования, врачом, если он не знает смежных методов визуализации, клинических проявлений, основ лабораторной диагностики, принципов лечения и динамического наблюдения после лечения, особенностей операций и многого другого, касающегося изучаемой проблемы. В данной главе мы постарались изложить очень коротко все то, что может понадобиться в работе врача ультразвуковой или лучевой диагностики для того, чтобы разговаривать с онкологами, урологами – хирургами, радиологами, химиотерапевтами и другими современными специалистами на одном языке; знать, «что» и «где» надо «смотреть» и как интерпретировать увиденное в свете появления новых технологий и методов. И, может быть, пусть совсем ненадолго заглянуть в будущее медицины.

Введение

Рак предстательной железы уступает только раку легких по частоте, распространенности и причине смерти у мужчин. В США у мужчин риск заболеть раком предстательной железы на протяжении жизни составляет 16%, однако риск умереть от него составляет всего 2,9% [1]. В России, несмотря на высокие темпы роста заболеваемости раком предстательной железы (8,9% в 2008 г.), риск умереть от данного заболевания в 2 раза ниже – 1,23% [2].

Канцероспецифичная выживаемость зависит от многих факторов, прежде всего от распространенности ракового процесса на момент постановки диагноза. Пятилетняя выживаемость для пациентов с локализованным раком простаты составляет 100% и только 31,9% для пациентов с метастазами рака [1]. Пациенты последней группы могут получить определенную пользу от паллиативного лечения, однако в большинстве этих случаев рак инкурабелен. Таким образом, можно предположить, что программа скрининга рака предстательной железы, направленная на выявление бессимптомного агрессивного локализованного рака, должна уменьшить количество случаев с тяжелыми проявлениями поздних стадий рака, например с обструкцией мочевых путей и метастазированием, а также снизить канцероспецифичную смертность.

В большинстве случаев рак предстательной железы клинически незначим. Это подтверждено результатами аутопсии: рак предстательной железы встречается у 1/3 мужчин в возрасте до 80 лет и в 2/3 случаев у мужчин старше 80 [3]. Рак предстательной железы в большинстве случаев растет так медленно, что человек умирает по другой причине до того момента, когда рак предстательной железы проявится клинически. Однако на настоящий момент нет точного прогностического фактора именно агрессивного рака, поэтому усилия врачей направлены на выявление любого рака на самой ранней стадии.

Традиционными методами диагностики рака предстательной железы являются: тест с использованием простатспецифического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное УЗИ (ТРУЗИ). Рассмотрим прежде всего возможности этих традиционных тестов выявлять рак на доклинической стадии, т.е. постараемся оценить их эффективность в качестве методов скрининга.

3.1. Исследования простатспецифического антигена

ПСА – гликопротеин, продуцируемый эпителиальными клетками предстательной железы для уменьшения вязкости ее сока и увеличения мобильности сперматозоидов. Уровень ПСА при раке повышается, так как увеличивается продукция ПСА опухолевыми клетками, кроме того, происходит разрушение стенок канальцевых и капиллярных структур ткани с увеличением выхода ПСА в плазму.

Скрининг с помощью ПСА с начала 90-х годов прошлого столетия привел к драматическому увеличению выявляемости рака в мире, при этом в большинстве наблюдений рак оказывался локализованным и его выявление привело к увеличению количества проводимых радикальных простатэктомий (РПЭ) и лучевого лечения, т.е. к применению агрессивных видов лечения, нацеленных на излечение от рака [4–6]. Однако эффективность скрининга рака предстательной железы с помощью ПСА не является доказанной, так как решение о скрининге принималось на момент отсутствия рандомизированных исследований эффективности скрининга с помощью ПСА.

Известны состояния, при которых отмечается кратковременное повышение уровня ПСА, иногда довольно значительное, что может приводить к ложноположительным результатам скрининга.

Уровень ПСА может повышаться:

- после ПРИ;
- после эякуляции (обычно не более чем на 2 дня);
- на фоне острого бактериального простатита (по мере разрешения клинической симптоматики уровень ПСА возвращается к исходному через 6–8 нед);
- после биопсии предстательной железы (уровень ПСА остается высоким в течение 2–4 нед);
- при острой задержке мочи (ПСА остается повышенным после ее разрешения в течение 2 нед).

Уровень ПСА может понижаться при приеме ингибиторов 5- α -редуктазы:

- финастерид – в среднем на 50% в течение 6 мес;
- дутастерид – на 48–57%.

Значение ПСА должно быть умножено на 2 при проведении терапии финастеридом в течение 2 лет и на 2,5 при более продолжительном приеме препарата [7]. Уровень ПСА часто повышен при ряде доброкачественных заболеваний, например при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатитах, инфаркте простаты, а также при травме промежности.

Определение точности теста ПСА затруднено, поскольку биопсия у мужчин с нормальными показателями ПСА не проводится до тех пор, пока не будут выявлены пальпаторные изменения. Это системная ошибка, которая завышает уровень чувствительности теста и снижает его специфичность [8]. Кроме того, скрининг с ПСА выявляет большое количество случаев клинически незначимого рака.

Другой проблемой при определении точности теста ПСА является отсутствие «золотого стандарта», поскольку трансректальная столбиковая биопсия им не является. Частота ложноотрицательных результатов биопсии может достигать до 10–20% [9, 10], хотя последняя тенденция к забору 12 образцов ткани и более вместо традиционных 6 повышает выявляемость рака [11, 12]. С другой стороны, увеличение количества забираемых столбиков ткани при повышенном уровне ПСА позволяет выявлять клинически незначимый рак, т.е. тот рак, который в принципе не может вызывать повышение уровня ПСА и не приведет к смерти больного или снижению качества его жизни [13]. **Клинически незначимым считают рак объемом менее 0,5 см³ и суммой Глисона менее 7.** В идеале тест ПСА должен быть калиброван таким образом, чтобы диагностировать только клинически значимый рак.

Традиционный пороговый уровень ПСА, составляющий 4 нг/мл, был введен в 1990 г. в США. Однако в европейском рандомизированном исследовании по профилактике рака простаты (Prostate Cancer Prevention Trial –

Таблица 3.1. Частота выявления рака предстательной железы среди мужчин с уровнем ПСА <4 нг/мл [15]

Уровень ПСА, нг/мл	Количество мужчин		Сумма Глисона ≥ 7 (n = 67), n (%)	Чувствительность, %	Специфичность, %
	всего (n = 2950)	рак предстательной железы (n = 449), n (%)			
<0,5	486	32 (6,6)	4/32 (12,5)	100	0
0,6–1,0	791	80 (10,1)	8/80 (10,0)	93	2
1,1–2,0	998	170 (17)	20/170 (11,8)	75	33
2,1–3,0	482	115 (23,9)	22/115 (19,1)	37	73
3,1–4,0	193	52 (26,9)	13/52 (25)	12	92

Таблица 3.2. Относительный риск выявления рака при различном уровне ПСА [16]

Уровень ПСА, нг/мл	Относительный риск рака предстательной железы, медиана (95% ДИ)	
	Gann и др., 1995	J.A. Antenor и др., 2004
0,0–1,0	1,0	1,0
1,0–1,5	2,2 (1,3–3,6)	4,3 (3,0–5,3)
1,5–2,0	3,4 (1,9–5,9)	8,8 (7,0–10,8)
2,0–3,0	5,5 (3,3–9,2)	14,9 (12,3–18,0)
3,0–4,0	8,6 (4,7–15,6)	23,3 (19,0–28,7)
4,0–10,0	22,2 (12,9–38,2)	38,7 (32,2–46,7)
> 10,0	145,3 (59,1–357,0)	104,2 (80,0–135,7)

PCPT), опубликованном в 2003 г., рак предстательной железы выявлен у 449 (15,2%) из 2950 мужчин с уровнем ПСА менее 4 нг/мл [14]. В мужской популяции с уровнем ПСА менее 1 нг/мл и нормальными данными ПРИ аденокарцинома верифицирована в 6–10% случаев (табл. 3.1).

В табл. 3.2 приводятся показатели относительного риска развития рака предстательной железы в зависимости от уровня ПСА.

Приведенные исследования доказывают, что нет четкой точки разделения значений ПСА на норму и патологию. Исследования PCPT показали, что при граничном значении ПСА 1,1 нг/мл будет пропущено 17% рака, причем 5% из них – это рак с низкой дифференцировкой [15]. Тем не менее при выборе граничной точки ПСА необходимо учитывать не только значение чувствительности, но и специфичности. Снижая граничное значение ПСА, мы добиваемся повышения чувствительности, однако при этом снижается специфичность, что приводит к увеличению ложноположительных результатов и вследствие этого – к большому количеству ненужных биопсий. Так, например, если снизить граничное значение до 2,5 нг/мл, то число мужчин, нуждающихся в проведении биопсии, удвоится. В США количество проводимых биопсий возрастет до 6 млн в год [17]! Кроме того, в большинстве своем выявленные дополнительно случаи рака вряд ли когда-либо дадут манифестную клиническую картину и соответственно мы столкнемся с проблемой гипердиагностики и ненужного лечения [18]. Приводятся данные, доказывающие, что диагностика рака при низких значениях ПСА не улучша-

ет прогноз заболевания [19], при этом подчеркивается необходимость поиска новых онкомаркеров, способных выявлять ранние стадии агрессивного рака.

Создается впечатление, что в эру интенсивного скрининга рака предстательной железы с помощью ПСА последний перестает быть полезным онкомаркером, а биопсии у мужчин с повышенным уровнем ПСА выявляют базовую распространенность рака простаты [20, 21]. Это значит, что примерно столько же случаев рака простаты может быть выявлено в определенной возрастной группе при биопсии или аутопсии, и в большинстве случаев эти опухоли никогда не станут клинически значимыми. Результаты сатурационной биопсии простаты у лиц с отрицательными результатами секстантной биопсии не зависят от уровня ПСА [22]. Эти исследования позволяют усомниться в возможности эффективного использования ПСА в качестве маркера клинически значимого рака предстательной железы.

Тем не менее ввиду отсутствия на сегодняшний день другого онкомаркера для скрининга повсеместно используется традиционное и общепринятое граничное значение ПСА 4 нг/мл [23], **при этом чувствительность ПСА составляет 70–80%, а специфичность – 60–70% [24]. Предсказательная ценность положительного теста (positive predictive value – PPV) при уровне ПСА > 4 нг/мл равняется примерно 30%, это значит, что примерно 1 из 3 пациентов с повышенным уровнем ПСА будет иметь рак по результатам биопсии [23, 25].** Для уровня ПСА 4–10 нг/мл PPV составляет всего 25% [26], при уровне ПСА >10 нг/мл его значение увеличивается до 42–64% [26, 27].

Авторам этой книги благодаря использованию дополнительных методик – ТРУЗИ и доплерографии и применению расширенной биопсии удалось повысить PPV до 40% (при норме показателя ПСА >4 нг/мл), а это значит, мы делаем меньше «пустых» биопсий [28–30].

Почти в 75% случаев рак, выявленный при значениях ПСА, находящихся в так называемой серой зоне (4–10 нг/мл), является локализованным и потенциально курабельным [26]. Доля локализованного рака для уровня ПСА >10 нг/мл снижается до 50% и менее [26]. С другой стороны, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что выявление курабельного рака у лиц с уровнем ПСА <10 нг/мл приводит к большому количеству ложноположительных результатов и ненужным биопсиям.

Предлагаются самые разнообразные способы увеличения диагностической эффективности ПСА при его значениях менее 10 нг/мл. Используются следующие расчетные показатели ПСА: прирост или скорость ПСА, плотность ПСА (ПСА на единицу объема предстательной железы), соотношение свободного и общего ПСА, комплексного и общего ПСА, а также возрастные референтные шкалы или шкалы расовой принадлежности.

Скорость ПСА. Точное измерение скорости ПСА подразумевает как минимум трехкратное измерение ПСА, в идеале – выполненное одним и тем же методом с 12–24-месячным интервалом (**при уровне ПСА <4 нг/мл верхняя граница нормы 0,3–0,4 нг/мл/г; при уровне ПСА >4 нг/мл – 0,75 нг/мл/г**) [31–33].

Анализ последних крупных рандомизированных исследований показал, что показатель скорости ПСА не является независимым от ПСА предиктором рака и не имеет дополнительной ценности по отношению к общему ПСА (исследования ERSPC и PCPT) [14, 34].

Плотность ПСА. Значение ПСА на единицу объема железы; в обсервационных исследованиях было показано, что при раке показатель плотности ПСА примерно в 10 раз выше, чем при доброкачественных процессах [35, 36]. Сообщается, что уровень плотности ПСА способен лучше дифференцировать рак и другие заболевания простаты, чем показатель общего ПСА [37]. Однако в связи с необходимостью проведения точных измерений объема предстательной железы и низкой воспроизводимостью результатов измерений, плотность ПСА не используется в рутинной клинической практике [31].

Соотношение свободного и общего ПСА. Доказано, что ПСА существует в свободной и связанной с макромолекулами формах; соотношение свободного и общего ПСА при раке предстательной железы снижено. Было высказано предположение о том, что биопсии необходимо проводить только у лиц с низким соотношением. В крупном многоцентровом проспективном исследовании в группе мужчин 50–75 лет с уровнем ПСА 4–10 нг/мл было диагностировано 379 случаев рака и 394 – доброкачественных процессов [38]. Выявляемость рака для данного уровня ПСА в данной группе скрининга составила 25% [26]. Если за граничное значение принять соотношение свободного и общего ПСА 10%, то в группе, где этот показатель менее 10%, выявляемость рака увеличивается до 56% [38]. Обычно используется **граничное значение 15% в качестве критерия для проведения биопсии при повышении общего ПСА от 4 до 10 нг/мл.** Тем не менее лица с нормальным соотношением все еще имеют высокую вероятность рака, что может быть не так мало, чтобы убедить пациентов и клиницистов отказаться от биопсии. Метаанализ приводит к аналогичному заключению, что показатель соотношения свободного и общего ПСА клинически эффективен только при своих крайних значениях [39].

Возрастные нормы. Уровень ПСА увеличивается с возрастом, в основном в результате большой распространенности ДГПЖ в старшей возрастной группе [40]. Повышение граничного значения ПСА в старшей возрастной группе приводит к повышению специфичности и соответственно к уменьшению количества ненужных биопсий в старшей популяции и, наоборот, снижение порога в средней возрастной группе увеличивает чувствительность в выявлении ранних стадий рака предстательной железы, однако количество «пустых» биопсий возрастает [41]. Приводятся следующие возрастные нормы [41]:

- от 40 до 49 лет – 0–2,5 нг/мл;
- от 50 до 59 лет – 0–3,5 нг/мл;
- от 60 до 69 лет – 0–4,5 нг/мл;
- от 70 до 79 лет – 0–6,5 нг/мл.

Таблица 3.3. Наиболее часто используемые в практике граничные значения ПСА и его производных

Показатель (английский эквивалент)	Показатель (русский эквивалент)	Наиболее часто используемое граничное значение
PSA	ПСА	4 нг/мл
fPSA/tPSA	Соотношение свободного и общего ПСА	15%
PSA vel.	Прирост ПСА или скорость ПСА	При уровне ПСА < 4 нг/мл верхняя граница нормы 0,3–0,4 нг/мл/г, при уровне ПСА > 4 нг/мл – 0,75 нг/мл/г
PSA density cPSA/t PSA	Плотность ПСА Соотношение комплексного и общего ПСА	0,15 нг/мл/см ³ 85%

В ретроспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что применение возрастной шкалы ПСА приведет к «пропуску» локализованного рака у мужчин 70 лет и старше в 47% случаев и к увеличению количества ненужных биопсий у мужчин 50–59 лет в 45% случаев [42].

Поэтому в настоящее время клиническое использование возрастной шкалы ПСА не рекомендовано US Food and Drug Administration (FDA) и производителями реактивов для измерения уровня ПСА [31].

Шкалы расовой принадлежности. У чернокожих мужчин в США регистрируется наиболее высокий уровень заболеваемости раком предстательной железы; в большинстве случаев рак выявляется на поздних стадиях заболевания [43]. Однако в проспективном контролируемом исследовании, в которое был включен 651 мужчина с раком простаты с РПЭ, было выявлено, что использование шкалы расовой принадлежности, поднимающей граничное значение ПСА для чернокожих мужчин 50 лет и старше, дает одинаковый или худший прогноз, чем при использовании традиционных граничных значений ПСА [44]. Клиническое значение шкалы расовой принадлежности для азиатов [45] также не определено.

В заключение для удобства читателей мы приводим суммарную таблицу наиболее часто используемых в практике граничных значений ПСА и его производных, при этом читатель должен знать, что единого мнения по клинической значимости производных ПСА нет, поскольку ни один из этих показателей не доказал способность уменьшать количество ненужных биопсий и улучшать прогноз заболевания. Вопрос об улучшении клинического исхода в настоящее время по-прежнему остается предметом острых дискуссий. Тем не менее показатель общего ПСА с граничным значением 4 нг/мл признан стандартом, поскольку обладает наилучшей способностью не пропускать клинически значимый рак в курабельной стадии и не выявлять клинически незначимый рак, подвергая пациентов ненужным биопсиям (табл. 3.3) [18, 31, 46].

Сейчас становится очевидным, что современные научные изыскания нужно сосредоточить на поиске новых онкомаркеров с большей прогности-

ческой ценностью выявления рака, а также поиске маркеров выделения клинически значимого и клинически незначимого рака. Подходы к лечению этих двух вариантов рака могут быть диаметрально противоположными: от крайне агрессивных хирургических, лучевых и гормональных методов кастрации до тактики активного наблюдения.

3.2. Молекулярно-генетические маркеры рака предстательной железы

В свете спорной эффективности теста ПСА в скрининге рака предстательной железы наиболее перспективными представляются генетические маркеры рака и опухолевой прогрессии. Генетические маркеры могут быть использованы **для выделения группы риска наследственного рака простаты, а также для диагностики спорадического рака** (возникшего под воздействием различных внешних и внутренних мутагенных факторов) **и прогнозирования агрессивности опухоли**. Поломки генов в процессе малигнизации затрагивают все основные клеточные функции и находят отражение на различных уровнях клеточных структур и процессов, таких как цитоморфологические изменения, изменения в уровне экспрессии генов и их продуктов, эпигенетические изменения и др. Сегодня выявлено более 90 различных генов и их продуктов, потенциально вовлеченных в развитие рака предстательной железы и способных в той или иной степени считаться маркерами данного заболевания [47].

В 5–10% случаев рак простаты является наследственным. Так, носители мутаций гена BRCA2 имеют пятикратный риск развития рака простаты, причем в более агрессивной форме [48]. Полиморфизмы гена андрогенного рецептора, генов, ответственных за воспаление, генов гормонального метаболизма связаны с высоким риском развития рака предстательной железы [49, 50]. Наследственные гены, однако, могут не проявляться фенотипически.

Для спорадического рака простаты характерны мутации в онкогенах и генах-супрессорах. К ним относятся: амплификация MYC, нарушения в генах NKX3.1, TP53, CDKN1B и PTEN [51]. Гиперметилирование промоторной зоны гена GSTP1 и последующее прекращение экспрессии гена являются почти во всех случаях рака простаты, что может служить его диагностическим маркером [52]. Материалом для исследования являются кровь, моча, секрет и ткань простаты.

Чрезвычайно важной задачей, которую необходимо решать с учетом особенностей именно рака простаты, является определение биологической активности опухоли. Многие исследования направлены на выявление геномных нарушений, ответственных за опухолевую прогрессию. Так, определение гена андрогенного рецептора значимо для установления стадии болезни. Гиперэкспрессия и мутация гена андрогенного рецептора могут повлиять на чувствительность и специфичность рецептора, и это является показателем перехода рака в гормонорезистентную фазу, что означает

Таблица 3.4. Сравнительные характеристики некоторых методов диагностики аденокарциномы предстательной железы [47]

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV*, %
PSA – кровь	98	5	40	83
PCA3 – моча после ПРИ	58	76	67	87
EPCA	92	72	–	–
AMACR – ткань железы	62	72	–	–
Статус метилирования промоторных областей генов GSTTct1, RARp2, RASSF1A – ткань железы	86,3	76,7	87,7	25,6

*NPV – negative predictive value (предсказательная ценность отрицательного теста).

неэффективность андрогенной блокады. Альтерация PI3K, ERBB2 и BCL2 также связана с переходом болезни в гормонорезистентную фазу [53]. Пациенты с двумя копиями слитного продукта генов TMPRSS2 и ERG (последовательность 2+Edel) в результате повреждения ДНК обычно имеют очень плохой прогноз (пятилетняя выживаемость менее 25%). Материалом для последнего анализа может служить ткань простаты после биопсии, а также анализ мочи после массажа простаты [54, 55]. Выявляемость этой аномалии у больных раком простаты составляет 50%.

Наличие одновременного полиморфизма генов ELAC2 217L и RNASEL 541E увеличивает риск развития метастатического рака простаты в 5 раз (OR 2,66; 95% ДИ 1,36–5,19) [56].

В одном из последних исследований 2011г. на 1309 клинических наблюдениях были валидированы 5 полиморфизмов генов (LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, ARVCF) в качестве генов прогноза летального исхода [57]. В работе О.И. Аполихина и соавт. [47] представлена сравнительная эффективность некоторых современных молекулярно-генетических маркеров рака предстательной железы (табл. 3.4).

Большинство генетических маркеров находятся в стадии разработки и клинических испытаний. Наиболее интересными являются биомаркеры, забор которых у пациента осуществляется неинвазивным путем, например PCA3, GSTP1, EN2.

В настоящее время в Европе в промышленном масштабе для диагностики рака простаты выпускается и используется генетический тест, разработанный компанией Gen-Probe Incorporated, определяющий содержание PCA3 (на русский язык эта аббревиатура переводится как простатический канцероспецифический антиген – NB! не нужно путать с ПСА – простатспецифическим антигеном). PCA3 – это минорный сегмент mRNA хромосомы 9q21–22, гиперэкспрессия которого выявляется в 95% всех случаев рака предстательной железы [58]. mRNA PCA3 резко увеличивается (от 66 до 100 раз) в опухолевых клетках. mRNA PCA3 присутствует в небольшом количестве и в здоровых клетках, поэтому количество мРНК PCA3 делят на

Таблица 3.5. Чувствительность и специфичность теста PCA3 при различных граничных значениях показателя

Граничное значение показателя PCA3	Чувствительность, %	Специфичность, %
5	96	14
20	71	56
35	54	74
50	40	83
65	32	91
90	20	95

количество мРНК PSA (привычного нам ПСА). Полученный показатель называется числом PCA3 (PCA3 score).

В табл. 3.5 приведены значения чувствительности и специфичности теста PCA3 в зависимости от выбора граничного значения. Как видно из данных этой таблицы, совмещая два теста: PSA, обладающего достаточно высокой чувствительностью, и PCA3, имеющего значительно более высокую специфичность, можно прогнозировать наличие рака с гораздо большей точностью.

- Забор материала осуществляется путем выделения клеток простаты из обычного анализа мочи. Из клеточного материала, полученного путем центрифугирования мочи, выделяется мРНК PCA3 и мРНК PSA.

- Число PCA3 с граничным значением ≥ 35 позволяет выделить пациентов со стадией рака $\geq T2$ и суммой Глисона ≥ 7 , при этом у 83% выделяется клинически значимый рак [59].

- При уровне PCA3 ≤ 17 объем опухоли не превышает 0,5 мл (PPV = 87,5%).

- При уровне PCA3 ≤ 24 наиболее вероятно, что рак будет клинически незначимым (PPV = 95,6%).

- Значение PCA3 > 24 присуще пациентам с опухолями, сумма Глисона которых ≥ 7 (PPV = 44,8%) [60].

В проспективном интернациональном европейском исследовании была доказана эффективность показателя числа PCA3 в предсказании исхода биопсии, а также агрессивности опухоли. В группе из 516 пациентов с уровнем ПСА 2,5–10 нг/мл повышение числа PCA3 увеличивает вероятность выявления рака при биопсии. Диагностическая ценность этого теста была значительно выше тестов ПСА и его производных. Клиническая значимость соотношения не зависела от возраста и общего уровня ПСА. Число PCA3 было достоверно выше у пациентов с суммой Глисона ≥ 7 [61].

Энзимы глутатион-S-трансферазы (GST) принимают активное участие в клеточном метаболизме, в большей степени отвечая за детоксикацию потенциально вредных клеточных субстратов. Было выявлено, что при раке простаты происходит гиперметилирование промоторной зоны гена **GSTP1** в ткани простаты и значительное снижение экспрессии этого гена у больных раком. Была выдвинута гипотеза о сторожевой роли этого гена для клеток простаты, а прекращение экспрессии GSTP1 в результате гиперметилиро-

вания его промоторной зоны является одним из механизмов развития рака простаты. Гиперметилирование промоторной зоны GSTP1 наблюдалось в более 90% случаев рака простаты, являясь наиболее частой альтерацией ДНК при раке простаты [62, 63]. Чувствительность теста составляет 75%, специфичность – 98% при определении в анализах мочи.

Тест на гиперметилирование GSTP1 в настоящее время проходит лицензирование FDA в США.

В 2011 г. был описан новый опухолевый маркер мочи для ранней диагностики рака простаты **EN2**. В анализе мочи, собранной без предшествующего массажа простаты, с помощью обратной полимеразной цепной реакции определяется белок, экспрессируемый этим геном. Чувствительность диагностики рака с помощью этого генетического маркера составила 66%, специфичность – 88% [64].

Таким образом, на сегодняшний день любой из новых генетических маркеров рака уступает тесту ПСА в качестве метода скрининга рака предстательной железы, поскольку все они обладают меньшей чувствительностью. Однако сочетание ПСА с новыми биомаркерами позволит повысить специфичность скрининга и избавить пациентов от ненужных биопсий. Однако более ценной является способность новых онкомаркеров в сочетании с традиционными прогностическими факторами, такими как число Глисона, процент положительных проб при биопсии, уровень ПСА, **предсказывать наличие агрессивных форм рака**, а также **выделять клинически незначимый рак**, что в огромной мере влияет на выбор методов лечения больного.

3.3. Пальцевое ректальное исследование

ПРИ долгое время оставалось единственным доступным методом диагностики рака; однако в настоящее время этот тест не рекомендуется большинством зарубежных клинических руководств для скрининга рака предстательной железы. С помощью ПРИ выявляются такие патологические изменения, как пальпируемые узлы, асимметрия железы, инфильтративные изменения. Однако только в 85% случаев рак локализуется в периферической зоне, где он может быть выявлен с помощью ПРИ [65]. Стадия T1 рака не дает пальпаторных изменений (рис. 3.1, 3.2). В большинстве своем пальпируемый рак является местнораспространенным, поэтому ПРИ используют в настоящее время для оценки локальной распространенности рака. Интерпретация данных пальцевого исследования достаточно вариативна среди урологов [66]. Специального протокола ПРИ, который унифицировал бы исследование первичного осмотра, нет. При проведении мета-анализа установлена чувствительность ПРИ 59%, специфичность 94%, PPV 28% [67]. Комбинация тестов ПСА и ПРИ может увеличивать выявляемость рака. В качестве примера можно привести многоцентровое скрининговое исследование 6630 мужчин, в котором выявляемость рака предстательной железы для ПРИ составила 3,2%, для ПСА – 4,6% и для комбинации методов – 5,8% [26, 68]. В целом 45% рака выявляется только при использова-

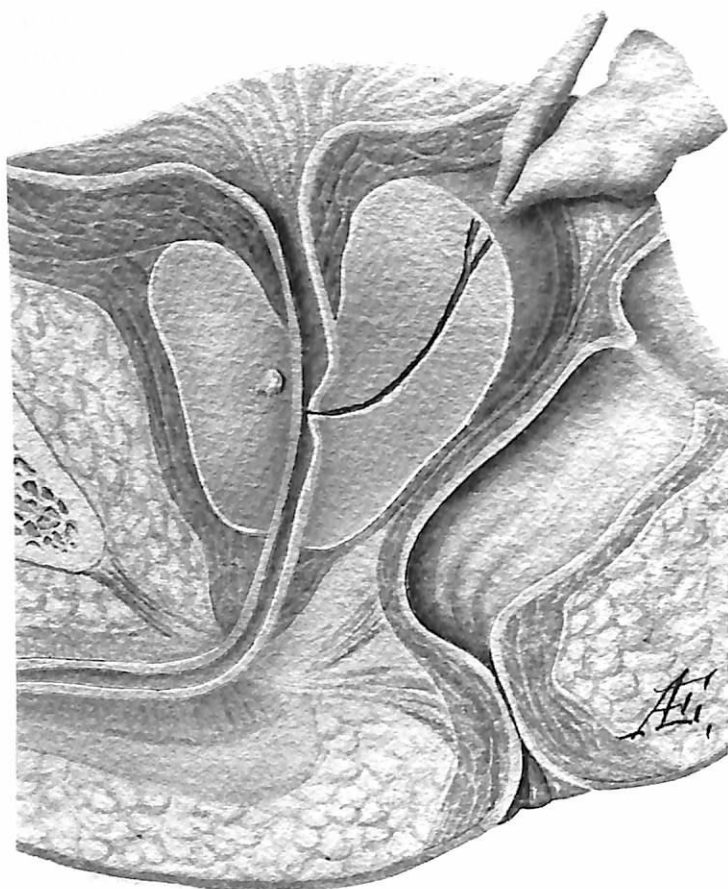


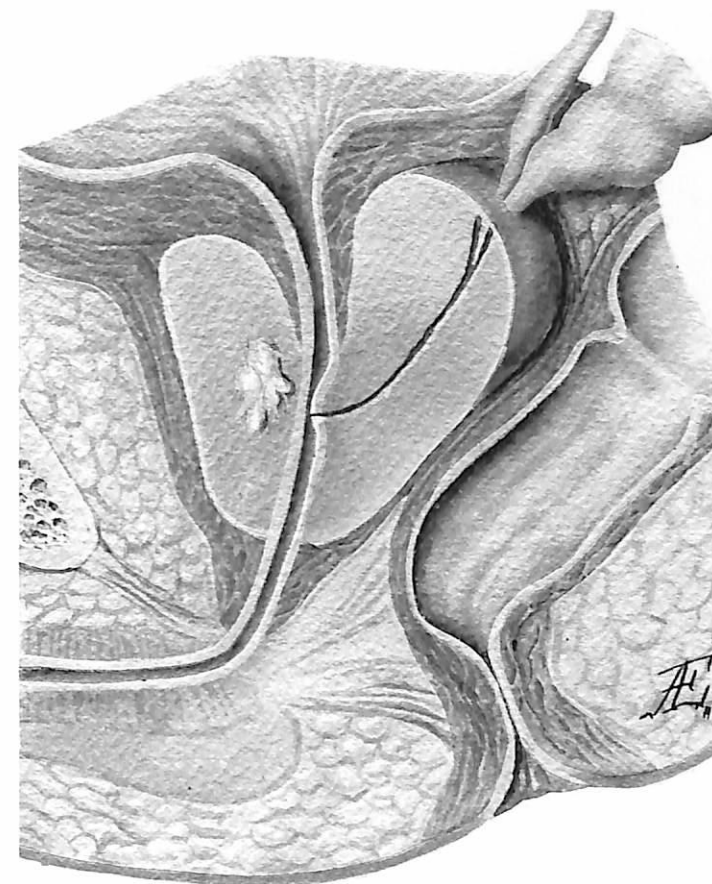
Рис. 3.1. Стадия T1a – непальпируемый рак, случайная находка при трансуретральной резекции (ТУР) или биопсии, предпринятой по поводу повышения уровня ПСА. Рак объемом менее 0,5 см³ считается клинически незначимым.

нии ПСА-теста, в то время как при ректальном исследовании – только 18%. Исследователи сообщают о PPV 10% для положительного теста ПРИ в случае нормальных значений ПСА и 24% для положительного теста ПСА с нормальным тестом ПРИ.

Хотя эти данные свидетельствуют о возможных выгодах комбинации ПСА и ПРИ для скрининга, тем не менее данные рандомизированных исследований не подтверждают влияния такого скрининга на исход заболевания. Ни одно из рандомизированных исследований не показало снижение смертности или заболеваемости при изолированном скрининге с помощью ПРИ ни в одной из возрастных групп [69]. В результате последнего рандомизированного многоцентрового европейского исследования (ERSPC) было выявлено небольшое увеличение выживаемости у пациентов с ПСА-скринингом, добавление же ПРИ к стандартному исследованию ПСА не давало увеличения выживаемости [34, 70]. Аналогичное американское исследование PLCO не показало увеличения выживаемости у лиц со скринингом ПСА + ПРИ [71].

В России отношение к ПРИ традиционно лояльное. Так, в стандартах медицинской помощи, а также в национальном руководстве по урологии

Рис. 3.2. Стадия T1b – непальпируемый рак, занимающий более 5% удаленной при ТУР ткани; случайная находка при ТУР или биопсии, предпринятой по поводу повышения уровня ПСА.



(2009 г.), в методических рекомендациях Института урологии Росздрава по скринингу рака предстательной железы ПРИ входит в список базовых исследований для больных при подозрении на рак предстательной железы [72–74].

3.4. УЗИ и ТРУЗИ в первичной диагностике рака предстательной железы

Определение эхоструктуры железы методом УЗИ через переднюю брюшную стенку, как правило, невозможно из-за значительного удаления органа от сканирующей поверхности датчика, экранирования части органа костными структурами таза. Небольшие изменения структуры органа, характерные для ранних стадий рака, не сопровождающиеся изменением формы, симметрии органа, нарушением целостности капсулы, не регистрируются, поскольку находятся вне пределов разрешающей способности метода (рис. 3.3, 3.4). Локализованный рак, как правило, с помощью трансабдоминального исследования не определяется. Выявление местнораспространенного рака при трансабдоминальном исследовании возможно

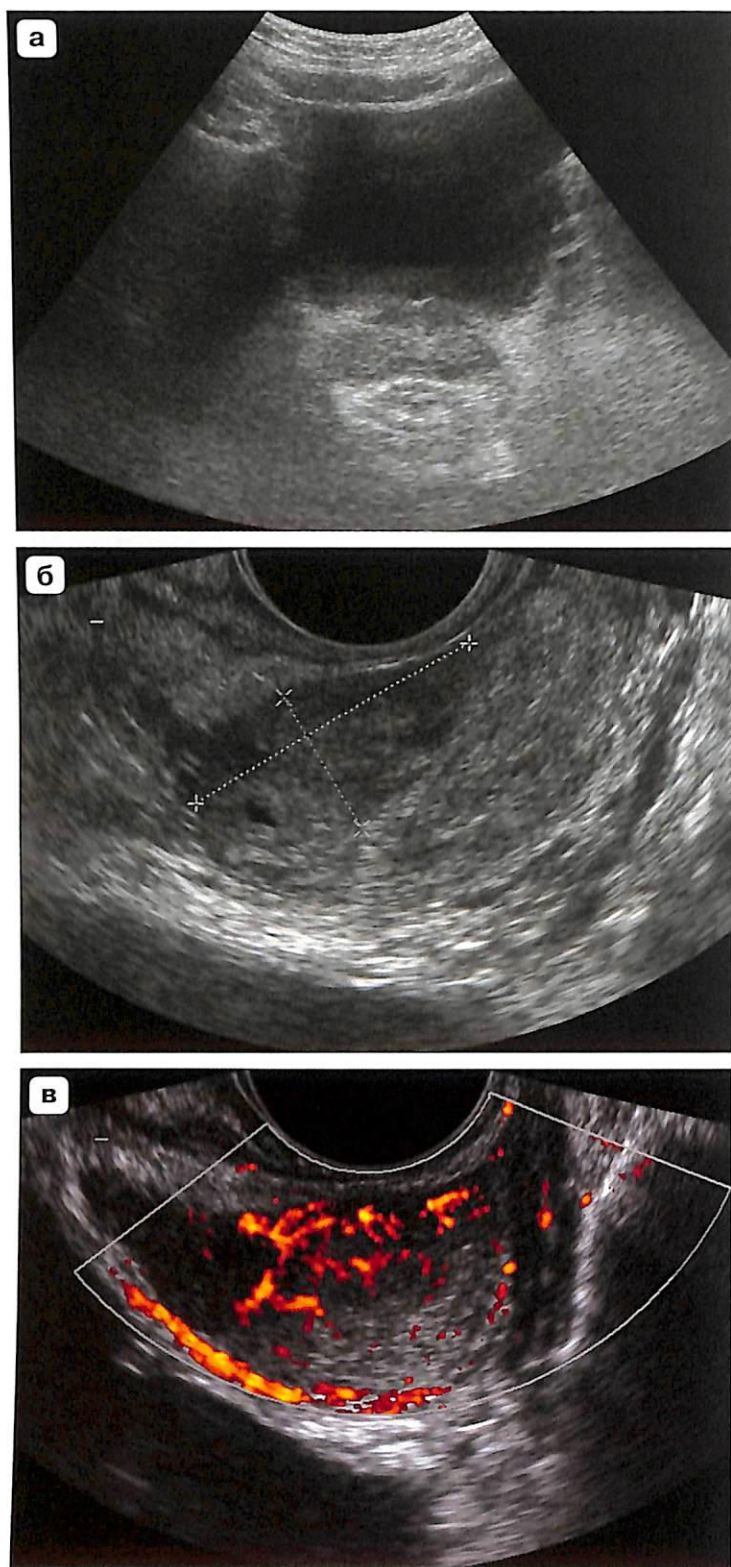
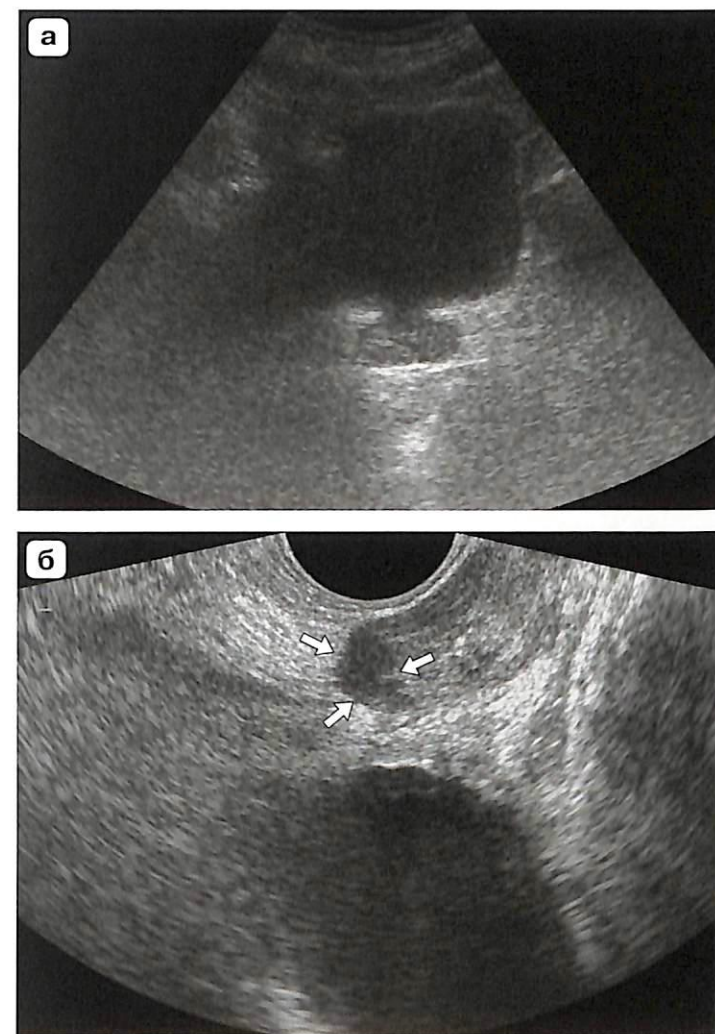


Рис. 3.3. Рак предстательной железы стадии T2b.
а – трансабдоминальное исследование предстательной железы не позволяет заподозрить наличие опухоли;
б – при ТРУЗИ виден крупный узел немного сниженной эхогенности по заднелатеральной поверхности предстательной железы справа;
в – в режиме ЭК в узле определяется патологический, характерный для опухоли сосудистый рисунок.

Рис. 3.4. **а** – эхограмма неизменной предстательной железы при трансабдоминальном исследовании;
б – то же наблюдение. При ТРУЗИ виден небольшой гипоэхогенный узел (стрелки) по заднелатеральной левой поверхности железы, который по результатам биопсии оказался высокодифференцированной аденокарциномой.



при прорастании опухоли в соседние органы, что дает уверенность в злокачественности процесса (рис. 3.5). В остальных случаях, даже в крупных железах с выраженной асимметрией, нарушением эхоструктуры, с гипоэхогенными узловыми образованиями, дифференцировать ДГПЖ и рак не представляется возможным (рис. 3.6).

При ТРУЗИ поверхность датчика отделена от объекта исследования только стенкой прямой кишки, апоневрозом Денонвилье, тонкой прослойкой жировой клетчатки в 2–6 мм. Используются высокочастотные (5–16 МГц) датчики с высокой разрешающей способностью. Кроме того, к достоинствам метода можно отнести и отсутствие необходимости в наполнении мочевого пузыря, что иногда просто невозможно у пациентов с недержанием мочи или ирритативными симптомами. Однако необходимо отметить, что даже небольшое наполнение мочевого пузыря поможет при ТРУЗИ обнаружить прорастание рака предстательной железы в мочевой пузырь или пер-

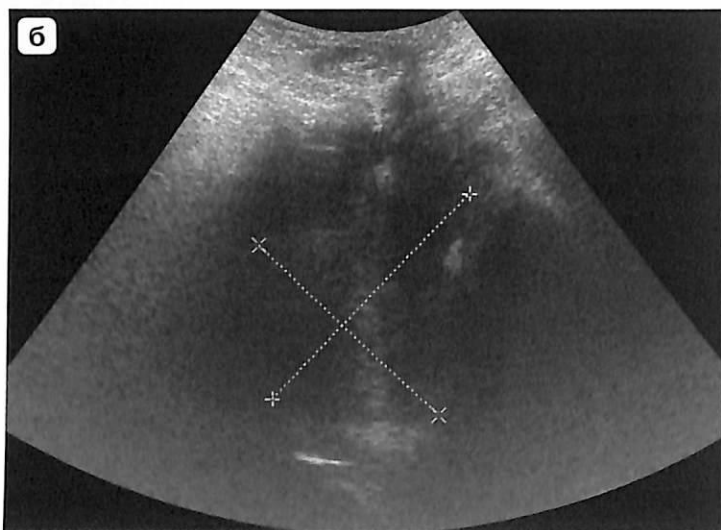
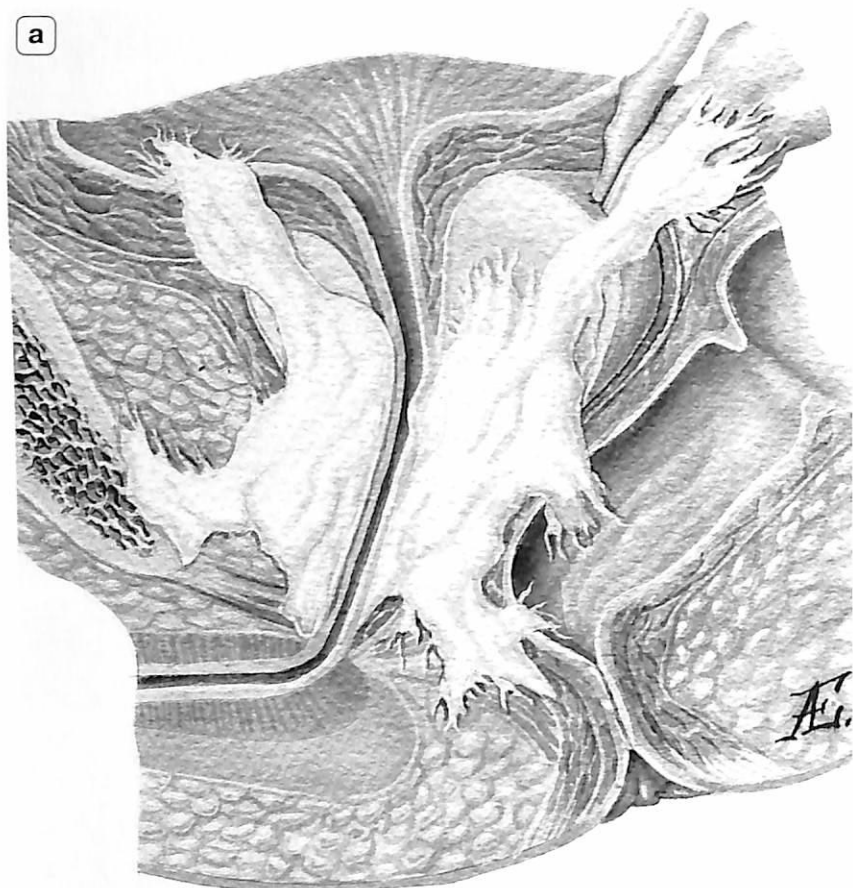


Рис. 3.5. Рак предстательной железы, стадия T4 (местнораспространенный рак). **а** – рак прорастает в мочевой пузырь, клетчатку малого таза, семенные пузырьки, прямую кишку, тазовое дно, перинеальную мембрану; **б** – трансабдоминальное исследование органов малого таза. Характер эхографических изменений не позволяет усомниться в злокачественности распространенного опухолевого процесса.

Рис. 3.6. **а** – трансабдоминальное исследование предстательной железы. Железа увеличена, контур неровный, бугристый, эхогенность снижена, нет дифференциации центральных отделов железы и периферической зоны. Эхокартина, подозрительная на рак предстательной железы. Уровень ПСА находится в так называемой серой зоне и составляет 5,8 нг/мл; **б** – то же наблюдение. При ТРУЗИ визуализируется обычная аденома с асимметричным ростом переходных зон. Эхографических признаков рака нет.



вичную опухоль мочевого пузыря. При ТРУЗИ возможно выявление рака предстательной железы на доклинической стадии.

3.4.1. Диагностика локализованного рака предстательной железы с помощью ТРУЗИ

Минимальный диаметр опухоли, выявляемой при УЗИ, составляет 4–5 мм, что позволяет обнаружить опухоли маленького объема, расположенные в глубине простаты и недоступные для пальпации (рис. 3.7). Однако большое количество опухолей изоэхогенно ткани простаты (рис. 3.8), поэтому ТРУЗИ в обычном серошкальном режиме имеет низкую чувствительность в пределах 57–70% в выявлении рака предстательной железы у бессимптомных мужчин [75, 76].

Известно, что в 70–80% случаев рак предстательной железы является результатом перерождения клеток периферической зоны; первичный опу-

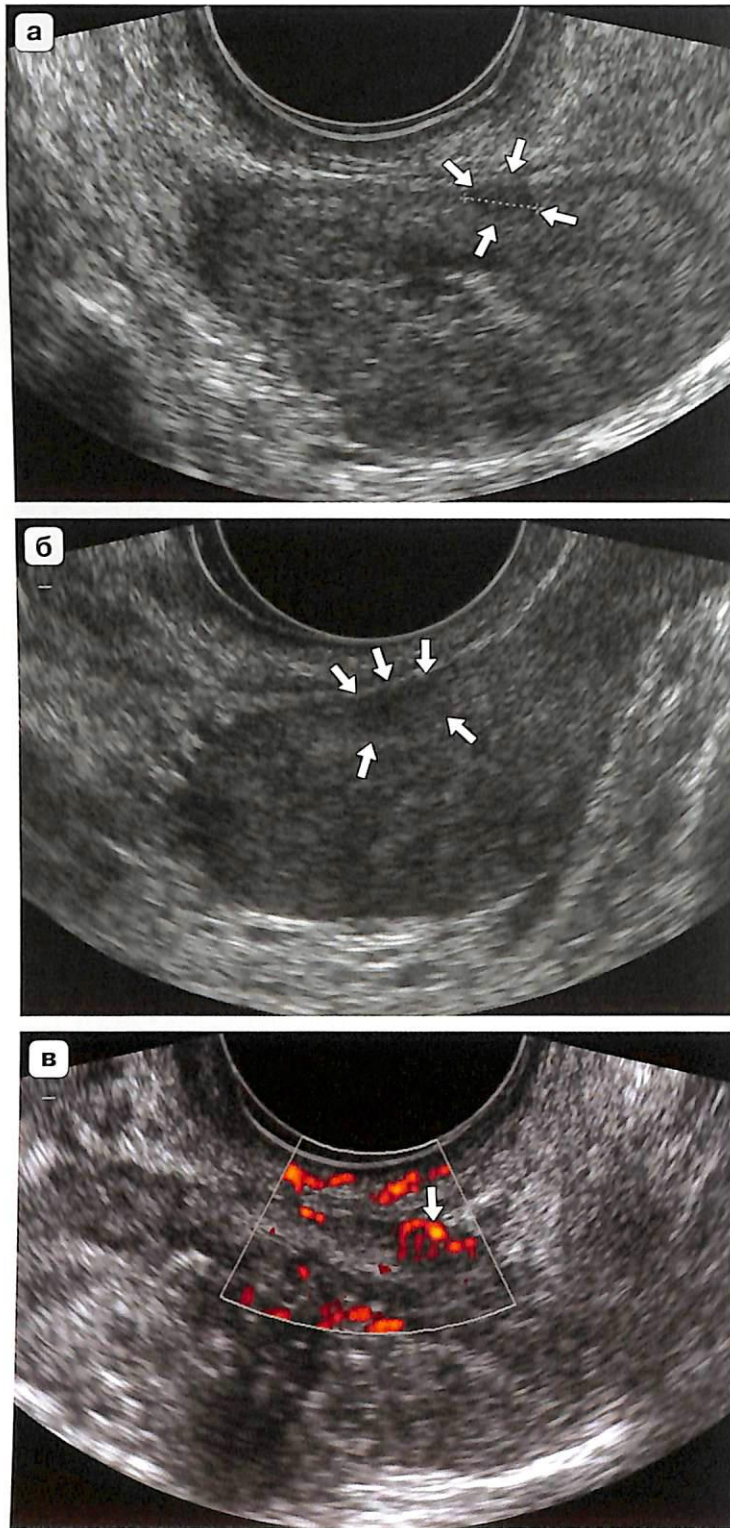
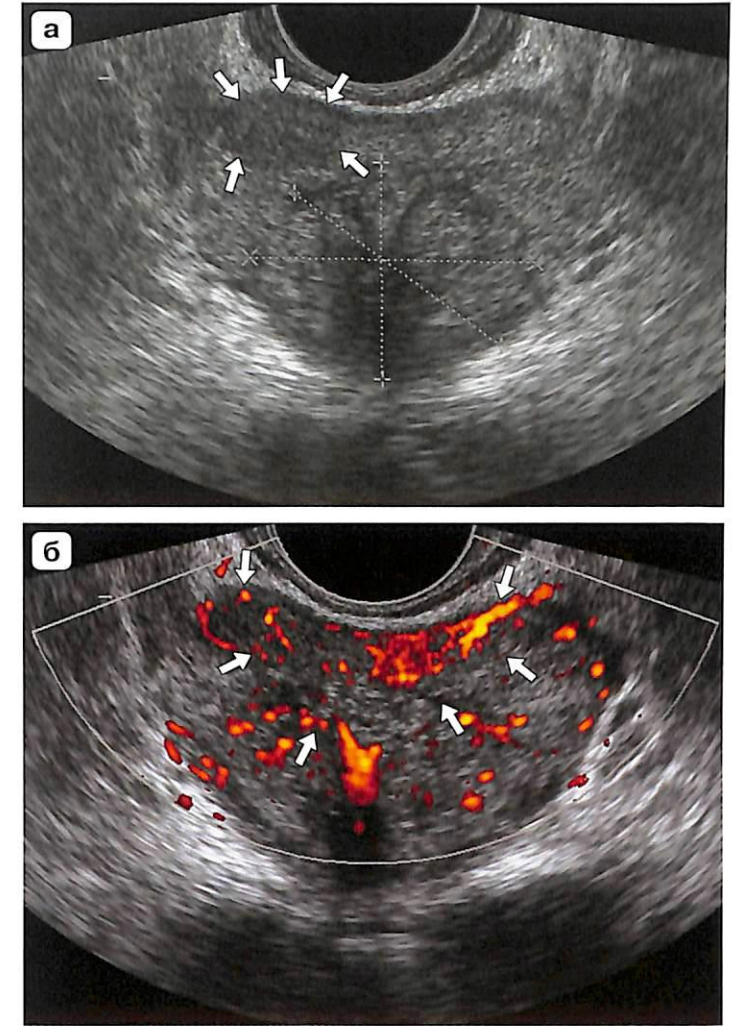


Рис. 3.7. а – очень мелкий (5 мм) непальпируемый узелок рака (стрелки). Эхограмма предстательной железы в поперечном срезе в режиме серой шкалы; б – то же наблюдение. Эхограмма предстательной железы в продольном срезе в режиме серой шкалы. Раковый узелок указан стрелками; в – то же наблюдение. При ЭК в узелке определяется патологический сосудистый рисунок. Визуализируется характерная для опухолевой неосети сосудистая трифуркация (стрелка).

Рис. 3.8. а – на эхограмме в режиме серой шкалы виден узел в правой доле (стрелки) немного сниженной эхогенности. В режиме серой шкалы стадия рака не превышает T2a. В действительности объем опухоли значительно больше; б – то же наблюдение. В режиме ЭК опухолевый процесс наблюдается уже в обеих долях и по междолевой борозде. Зона патологического опухолевого сосудистого рисунка обозначена стрелками. Наиболее вероятно, что данная эхографическая картина соответствует стадии T2b. При биопсии рак был обнаружен в большинстве биоптатов из обеих долей с большим объемом опухолевой ткани в каждом биоптате. После РПЭ – стадия T3a.



холевый узелок располагается обычно на расстоянии 3–4 мм от капсулы предстательной железы [77]. Менее 5% раковых опухолей предстательной железы происходит из элементов центральной зоны. Большинство же раковых опухолей, визуализируемых в этой области, распространяется в эту область из периферической зоны, при этом в 25% случаев в зоне «анатомической слабости» – по ходу семявыбрасывающих протоков происходит инвазия в семенные пузырьки. Другими зонами «анатомической слабости» являются основание и верхушка железы, лишенные капсулярной оболочки (рис. 3.9, 3.10).

Переходные зоны составляют всего 5% от всей железистой массы предстательной железы. Однако в 10–20% случаев рак предстательной железы выявляется в них. Опухоли, развивающиеся в периферической зоне, даже при больших размерах редко инвазируют промежуточные зоны и наоборот, поскольку переходные зоны отделены тонкой капсулой. Так как переходные

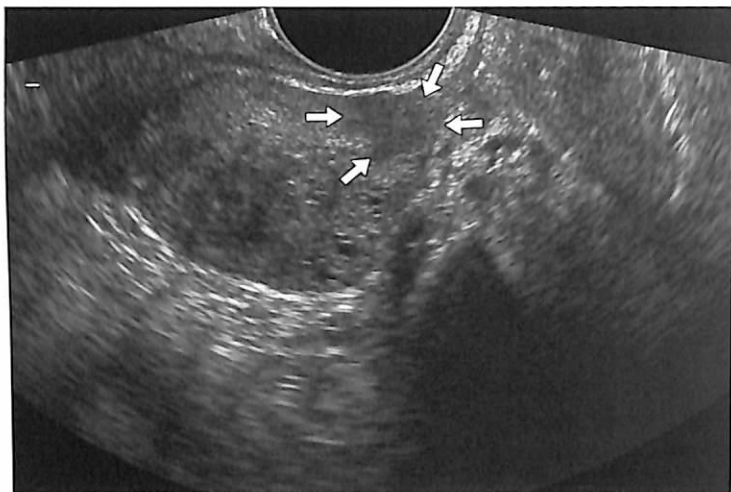


Рис. 3.9. Эхограмма в режиме серой шкалы. Прорастание рака в верхушку и сфинктер уретры (стрелки). Верхушка железы является зоной «анатомической слабости».

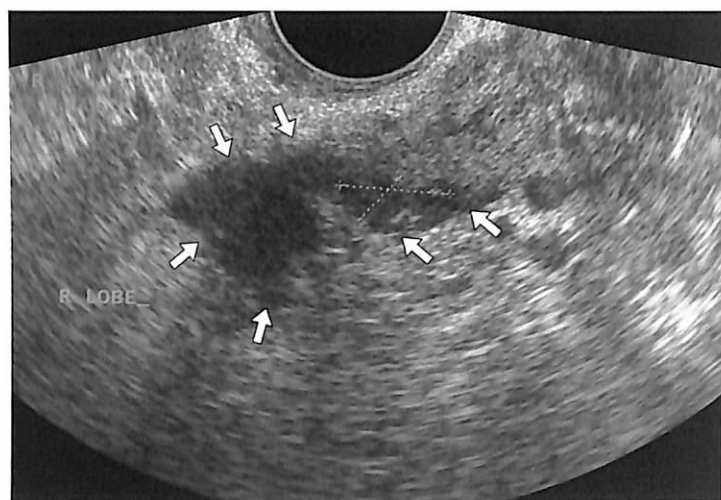


Рис. 3.10. Эхограмма в режиме серой шкалы. Основание простаты и нижний отдел семенного пузырька с инфильтративным опухолевым процессом (стрелки). В процессе эмбриогенеза вследствие за семявыбрасывающими трактами в ткань простаты происходит инвагинация перипростатических тканей, поэтому семявыбрасывающие тракты также являются зоной «анатомической слабости» на пути экстракапсулярного распространения рака.

зоны являются почти исключительным местом доброкачественной гиперплазии [78, 79], PPV ТРУЗИ при диагностике рака в переходных зонах мала и составляет всего 19% [80]. Из этого следует, что всего 1 из 6 подозрительных на рак очагов в переходной зоне окажется раковым узлом, остальные – зонами микрогландулярной гиперплазии, glandулярной атрофии, фибромускулярной гиперплазии либо участком воспаления при простатите. Опухоль может исходить из различных элементов: интрапростатические опухоли наиболее часто происходят из ацинусов и протоков периферической зоны. Парапростатические опухоли развиваются в центральной зоне, возле простатической уретры. Здесь зарождаются карциномы из периуретральных желез, уротелия уретры, семенного бугорка, а также так называемые эндометриоидные карциномы – опухоли, происходящие из простатической матки. Кроме различий в происхождении, опухоли имеют различную архитектуру (соотношение клеточных и стромальных элементов),

различное строение раковых клеток (при этом различаются размеры раковых клеток, степень клеточной анаплазии, выраженность aberrации клеточного ядра, и т.д.). Гистологическое разнообразие тканей и опухолей предстательной железы приводит к проблемам в интерпретации изображения, получаемого при ТРУЗИ. Даже при наличии обычного железистого рака из периферической зоны наблюдается различная эхогенность опухоли в зависимости от гистологической дифференцировки, возраста и объема опухоли. По данным P.T. Scardino [81], в 60% случаев опухолевые узлы выглядят гипозоногенными, в 39% случаев опухоли изоэхогенны окружающей нормальной ткани предстательной железы и, следовательно, не визуализируются. В 1% случаев был выявлен гиперэхогенный рак [81]. Гипозоногенную структуру давали низкокодифференцированные опухоли, состоящие из множества мелких атипичных клеток, одинаковых по физическим свойствам, имеющих одинаковые акустические характеристики. Высокодифференцированные опухоли, состоящие из больших железистых клеток, а также опухоли, инфильтрирующие окружающую ткань, – изоэхогенны. В последнем случае в зависимости от соотношения количества раковых клеток и инфильтрированной нормальной ткани либо ткани аденомы зона раковой инфильтрации может выглядеть умеренно гипозоногенной либо изоэхогенной здоровой ткани, либо изоэхогенной и чаще – узлам аденомы. Кроме патоморфологии опухоли, возраст опухоли также имеет значение в создании определенной эхоструктуры. Так, первичный раковый узелок, определяемый наиболее часто в виде гипозоногенной округлой зоны с нечетким контуром в периферической зоне (рис. 3.11), по мере роста изменяет свою эхоструктуру и форму. Это связано как с возрастом опухоли, так и с ее способностью инфильтрировать ткани железы (например, гиперплазированную ткань центральных отделов железы). Рост первичного узелка может происходить наружу, с подкапсульным распространением, с деформацией контура и без нее, а также внутрь железы с деформацией хирургической капсулы, с инвазией центральных отделов железы. Первичный опухолевый узелок может быть аваскулярен, гипervasкулярен, умеренно васкуляризован. По мере роста узла меняется его эхогенность, структура, васкуляризация. Самое главное, что должно бросаться в глаза и на что необходимо обращать внимание, – это нарушение нормальной эхографической и сосудистой архитектоники железы. Например: деформация хирургической капсулы при росте опухоли внутрь, к центральным отделам, появление признаков патологической сосудистой сети, деформация ректального или заднелатерального, бокового контура железы, редко – переднего контура; отсутствие дифференциации периферической зоны и внутренних отделов железы при вовлечении переходных зон; нарушения сосудистой архитектоники в виде аномального расположения и хода сосудов (появление сосудистых элементов там, где в норме они не визуализируются), нарушения симметрии кровотока, неравномерность толщины сосудов и их патологическая извитость, разнокалиберность сосудов, сосудистые трифуркации (рис. 3.12–3.15) [28, 29]. Нередко объем серозальных изме-

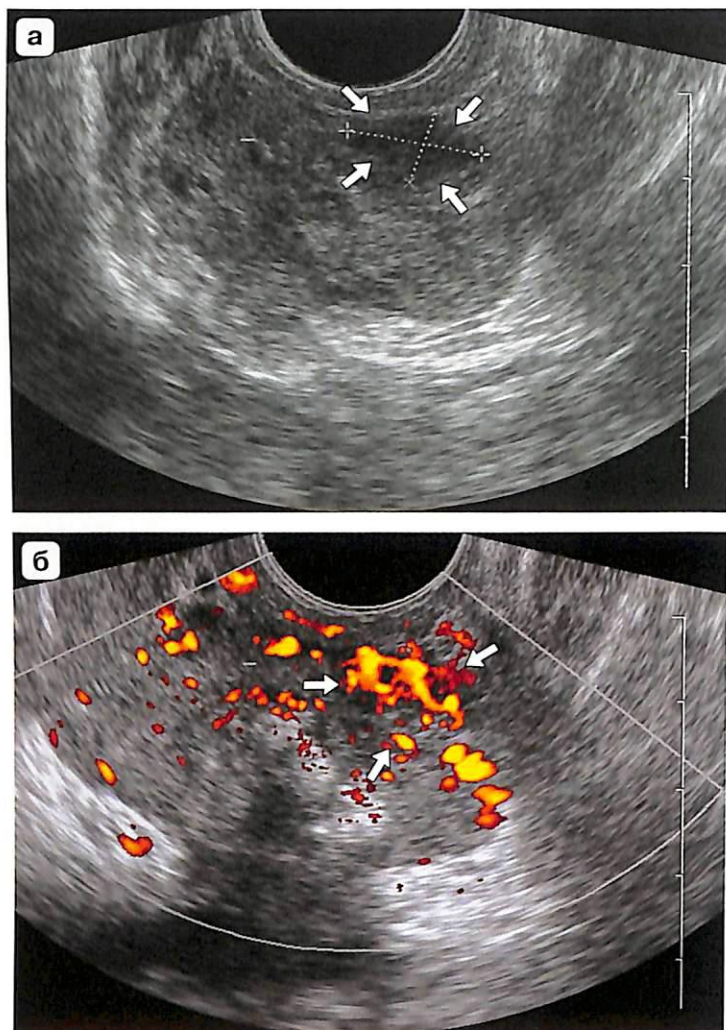
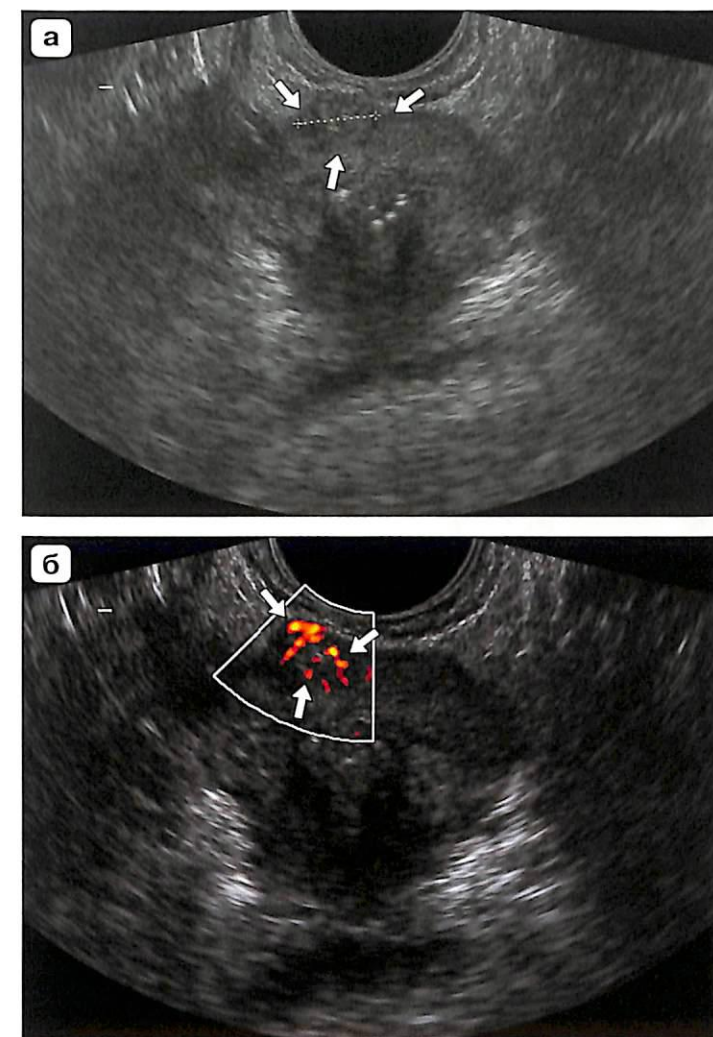


Рис. 3.11. а – типичный гипоэхогенный раковый узелок по периферии предстательной железы в режиме серой шкалы (стрелки); б – то же наблюдение. Типичный опухолевый патологический сосудистый рисунок в узелке в режиме ЭК (стрелки).

нений гораздо меньше зоны нарушенной сосудистой архитектоники, но могут быть и обратные ситуации, когда виден опухолевый очаг в одной из долей, а при биопсии получен рост карциномы совершенно в другой доле или из другого участка той же доли – из ткани, выглядевшей здоровой. Такие ситуации возникают почти постоянно, так как рак в 85% случаев мультифокален [82]. На рис. 3.16 представлен рак с двумя отдельными очагами в одной доле, однако в большинстве случаев виден один гипоэхогенный очаг, но при биопсии выявляются опухолевые клетки из эхографически неизмененных участков той же или противоположной доли.

По мере «старения» опухоли нарушается трофика, образуются мелкие очажки некроза с последующим фиброзированием и кальцификацией. При этом теряется первичная гипоэхогенная структура опухоли, опухоль становится неоднородной и может быть не диагностирована, особенно на фоне имеющихся узлов аденомы либо на фоне изменений, характерных для хро-

Рис. 3.12. а – типичный опухолевый узелок в режиме серой шкалы с небольшим выбуханием контура по ректальной поверхности (стрелки); б – то же наблюдение. В опухолевом узелке в режиме ЭК определяется патологический сосудистый рисунок (стрелки).



нического простатита. Необходимо с большой осторожностью относиться к массивным скоплениям кальцинатов и участкам фиброза, поскольку массивная кальцинация может маскировать опухолевый процесс (рис. 3.17).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что достаточно большое количество рака простаты мы не выявляем. В результате метаанализа 13 ретроспективных исследований чувствительности и специфичности трех тестов (ПСА, ПРИ, ТРУЗИ) J.M. Song и соавт. [83] в диагностике рака предстательной железы у лиц с клинической симптоматикой ДГПЖ были получены следующие данные: чувствительность ПСА со значениями более 4 нг/мл составила 91,3%, специфичность – 35,9%; при значениях ПСА более 10 нг/мл – 77,3 и 67,5% соответственно. Чувствительность и специфичность ПРИ равнялась 68,4 и 71,5% соответственно; чувствительность ТРУЗИ – 73,6%, специфичность – 61,3%. Выявляемость рака при положительном результате всех трех тестов составила 76,8%. Авторы делают справед-

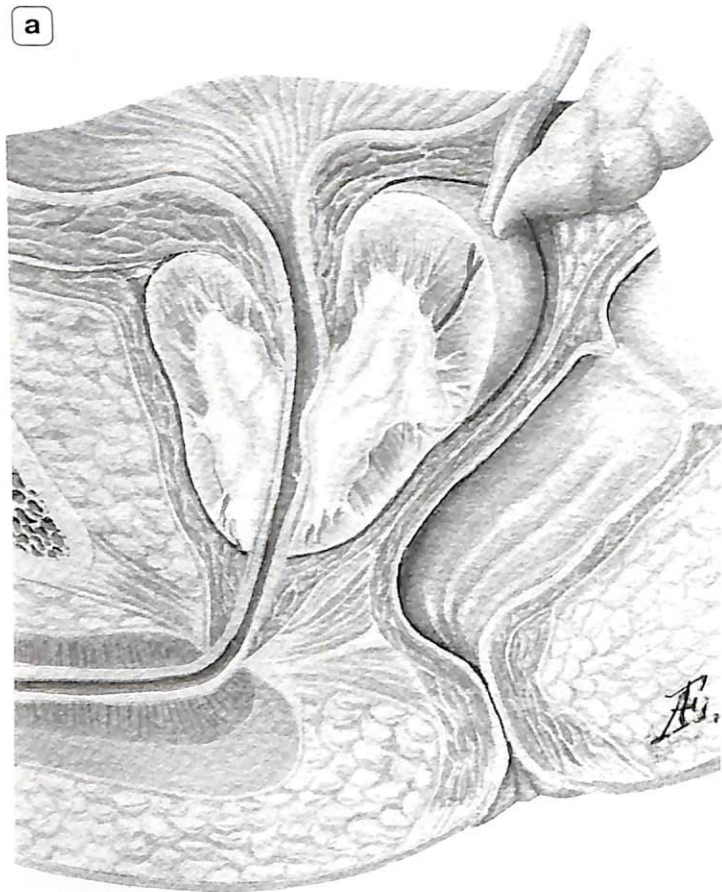


Рис. 3.13. а – стадия T2c, поражены обе доли, имеется инвазия верхушки; **б** – эхограмма рака предстательной железы с субтотальным поражением обеих долей. При биопсии из зоны верхушки получены раковые клетки. Стадия T2c.

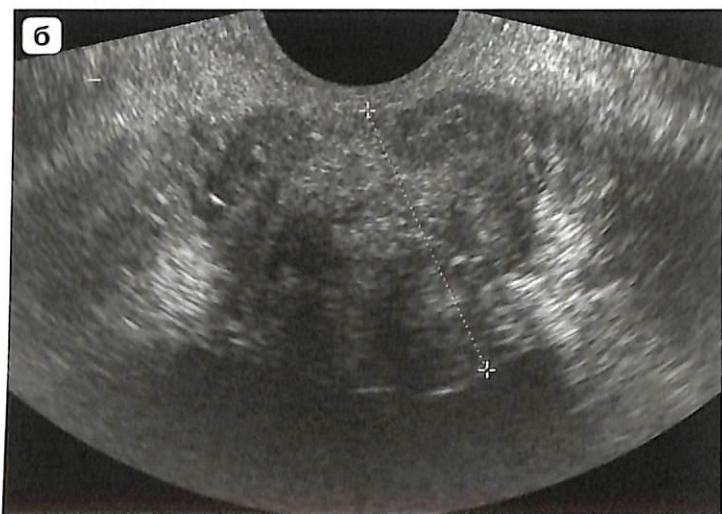
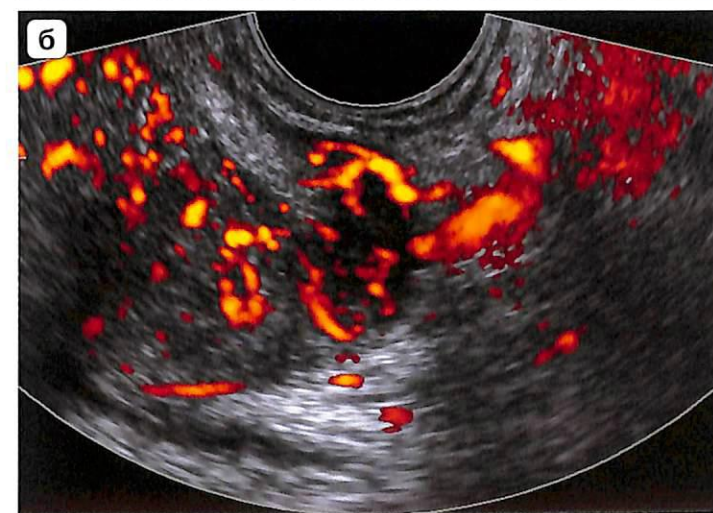
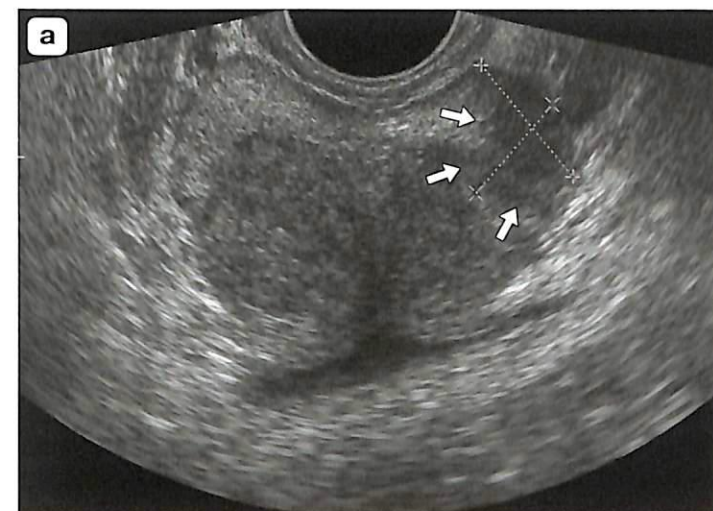


Рис. 3.13 (окончание). в – то же наблюдение. В режиме ЭК патологический сосудистый рисунок определяется в обеих долях предстательной железы.



Рис. 3.14. а – рост первичного опухолевого очага в центральные отделы железы (стрелки). Обратите внимание, в центральных отделах железы опухоль плохо дифференцируется от ткани ДГПЖ; **б** – эхограмма в режиме ЭК. Опухолевый кровоток отличается появлением дополнительных утолщенных извитых сосудов, нарушающих нормальный сосудистый рисунок железы.



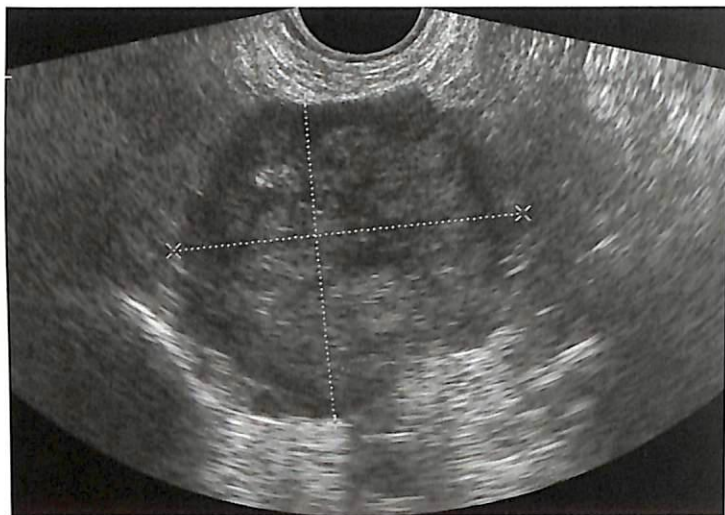


Рис. 3.15. Полная дезорганизация эхографической структуры при аденокарциноме предстательной железы: нарушена дифференциация на центральные отделы и периферическую зону.

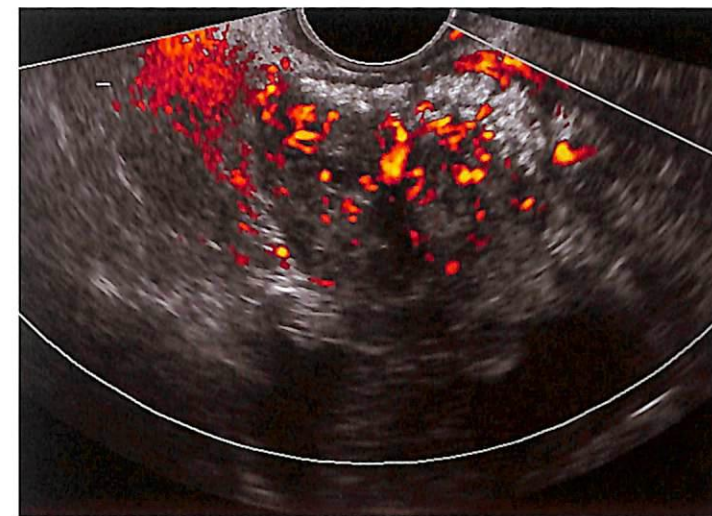


Рис. 3.16. а – мультифокальный рак. Эхограмма в режиме серой шкалы. Два гипоэхогенных очага (стрелки);

б – то же наблюдение в режиме ЭК. Два участка с патологическим сосудистым рисунком (стрелки).



Рис. 3.17. Давно существующая опухоль с вторичным некрозом и обызвествлением. Массивная кальцификация в опухоли может маскировать рак. В режиме ЭК определяется дезорганизация сосудистого рисунка, характерная для опухолевого поражения.



ливый вывод о неэффективности любого из представленных тестов по отдельности и рекомендуют использование триады (ПСА, ПРИ, ТРУЗИ) в диагностике рака у лиц с симптомами ДГПЖ [83]. По данным других авторов [84], диагностическая ценность ТРУЗИ еще меньше: чувствительность в группе лиц с уровнем ПСА 4–19,9 нг/мл составила всего 30–56%.

Несмотря на то что выявленная при ТРУЗИ гипоэхогенная зона в 2 раза более вероятно окажется раком, чем кусочек ткани из изоэхогенной зоны, от 25 до 50% случаев рака будет пропущено, если биопсия будет производиться только из гипоэхогенных участков [85]. Поэтому независимо от результатов ТРУЗИ пациенту с повышением уровня ПСА или пальпаторными изменениями, подозрительными на рак, необходимо проведение биопсии предстательной железы.

Совершенно естественно предпринимаются попытки повысить информативность ТРУЗИ. Наибольшие надежды исследователи связывают с разработкой таких направлений, как **ультразвуковая доплерография в цветокодированных режимах, эхоконтрастные исследования, ультразвуковая эластография.**

3.4.2. Ультразвуковая доплерография в цветокодированных режимах

Исследование сосудистой сети предстательной железы может представлять интерес как в плане выявления не визуализируемых при обычном исследовании в серой шкале опухолевых очагов, так и в плане **дифференциальной диагностики рака предстательной железы** и других патологических процессов, имеющих сходную семиотику. Считается, что раковые очаги гипervasкулярны. Наш опыт показывает, что следует различать гипervasкулярность за счет усиления нормального сосудистого рисунка при очаговых изменениях, обусловленных простатитом, ДГПЖ, и патологическую опухолевую сеть при раке простаты [28–30, 86–88]. Изменение нор-

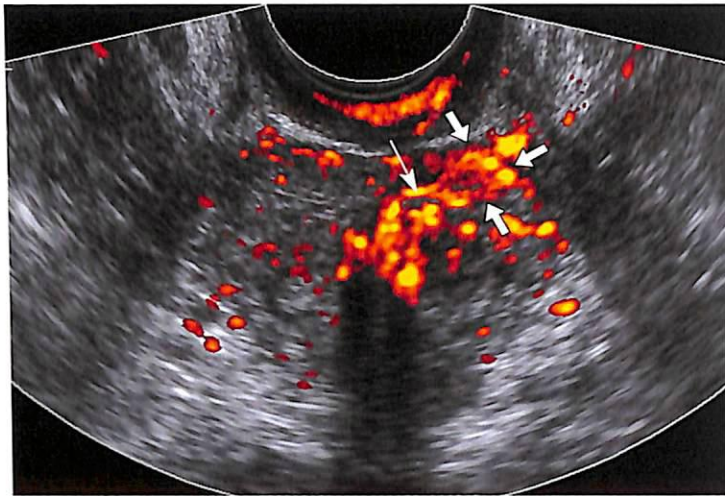


Рис. 3.18. Типичная неосеть в маленьком узле (стрелки) по периферии предстательной железы. Опухоль вовлекает на свои «нужды» крупный сосуд из периуретральной зоны (тонкая стрелка).

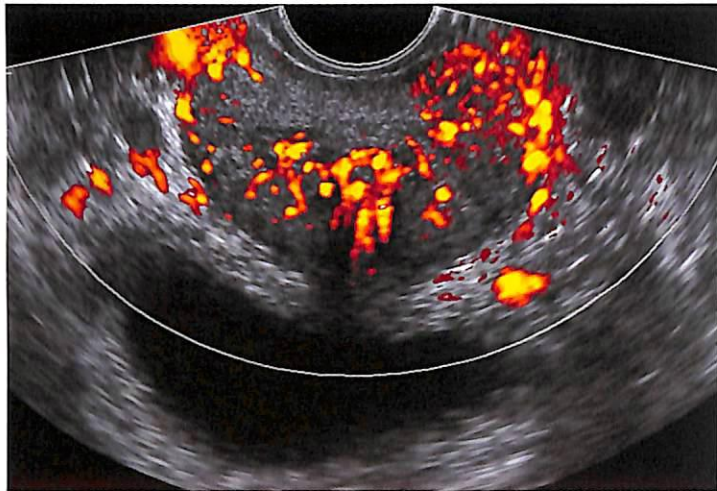


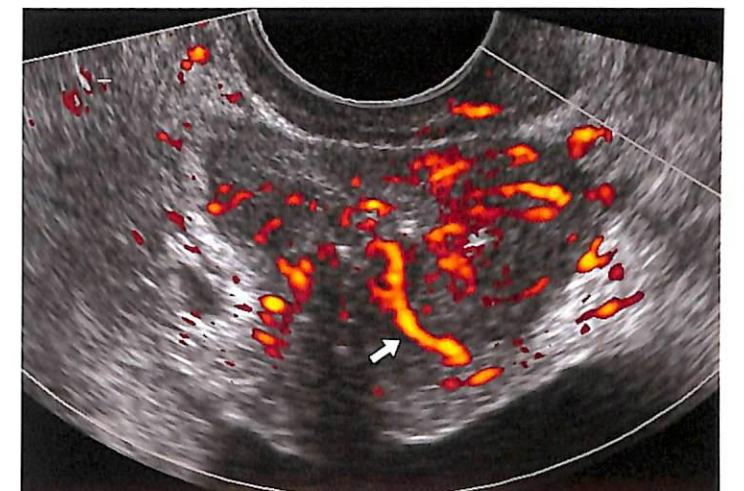
Рис. 3.19. Изоехогенный крупный опухолевый узел в правой доле железы. При ЭК узел «проявляется» за счет опухолевой неосети. Вовлекаются капсулярные и перипростатические сосуды.

мальной сосудистой архитектоники при опухоли сопровождается асимметрией сосудистого рисунка в долях, появлением новых разнокалиберных извитых сосудов, идущих в необычном, не радиальном направлении, появлением сосудистых трифуркаций (сосудистых анастомозов), зон асимметричного усиления капсулярного кровотока, дополнительных, толстых, пенетрирующих капсулу и идущих к очагу «рекрутируемых» опухолью сосудов (рис. 3.18–3.21). По нашим данным, чувствительность трех тестов: ПРИ, ПСА и ТРУЗИ в режиме серой шкалы и цветового доплеровского картирования (ЦДК) составила 87%, специфичность – 73%. По результатам наших исследований частота выявления рака увеличилась до 38,9%, а доля локализованного рака при этом составила 60% [89]. Безусловно, доплерографическое исследование предстательной железы дополняет серошкальное ТРУЗИ. Однако однотипность изменений макроструктуры железы при различных заболеваниях (инфильтрация, фиброз, образование узлов, кальциноз, кисты), а также частые сочетания заболеваний – рак на фоне

Рис. 3.20. Опухолевая неосеть в 3D-ангиорежиме. Визуализируется клубок неравномерно утолщенных беспорядочно расположенных извитых сосудов.



Рис. 3.21. Масс-эффект. Высокодифференцированная аденокарцинома, растущая медленно с оттеснением структур центральных отделов железы. Сосуды в опухоли извиты, разнокалиберны, неравномерно утолщены. На границе опухоли и центральных структур железы определяется толстый, оттесненный опухолью сосуд узла аденомы (стрелка), вероятно, привлеченный опухолью для своей трофики.



ДГПЖ, рак на фоне хронического простатита, ДГПЖ и хронический простатит и т.д. осложняют диагностику. Поэтому комбинация серошкального УЗИ с доплерографией и данных клинико-лабораторных исследований не может заменить мультифокальную биопсию в диагностике рака простаты [28–30, 86–92].

Так, F. Cornud и соавт. [93] на большом материале (591 человек) проводили сравнение эффективности выявления рака предстательной железы при прицельной биопсии гиперваскулярных зон и мультифокальной биопсии у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Осуществлялась биопсия гипер- и гиповаскулярных гипоехогенных участков по периферии (443 случая). Сравнение ТРУЗИ в серой шкале и ЦДК давало чувствительность 0,9 и 0,78% и специфичность 0,46 и 0,8% соответственно. Непальпируемые раковые опухоли с отсутствием сигналов при ЦДК давали достоверно более низкую сумму Глисона ($5,5 \pm 0,9$) (степень биологической активности), чем при гиперваскуляризации ($6,5 \pm 1,1$). Однако при оценке эффективно-

сти мультифокальной стандартной биопсии и мультифокальной с ЦДК значимых различий получено не было, поэтому авторы делают вывод о том, что ЦДК не меняет существенно тактику проведения биопсии.

3.4.3. Ультразвуковые методики с применением эхоконтрастных препаратов

Одним из самых перспективных направлений ультразвуковой диагностики является эхография с применением эхоконтрастных препаратов (ЭКП), изменяющих соотношение полезный сигнал–шум с использованием контрастной эхографии в режимах ЭК, ЦДК и контрастной эхографии второй гармоники [94, 95]. Режим трехмерной реконструкции сосудов с помощью компьютерных программ обработки изображения совместно с использованием ЭКП позволяет получать информацию о пространственном расположении сосудистых структур и судить о характере деформации сосудистого рисунка [96].

ЭКП – это жидкости, содержащие микропузырьки воздуха, газосодержащие микросферы, суспензии, содержащие микропузырьки газа (1–10 мкм). ЭКП могут применяться в двух базовых режимах: в режиме доплерографии и в режиме серошкального гармонического изображения. При воздействии на мельчайшие сосуды опухоли энергией доплеровского излучения микропузырьки лопаются, генерируя мощный доплеровский сигнал. При этом микрососуды, недоступные для визуализации, могут стать видимыми. Гармоническое изображение позволяет применять контрастные вещества в серошкальном низкоэнергетическом режиме. Микропузырьки контрастного вещества резонируют на частоте тканевой гармоники. В результате значительная часть акустических ревербераций, создаваемых микропузырьками, отличается от частоты излучаемого ультразвука. Если отраженный сигнал от тканей в преобладающем большинстве пропорционален основной частоте излучаемого сигнала, то большинство гармонических сигналов исходит от микропузырьков ЭКП. Полезным считается сигнал, полученный при вычитании основной частоты из отраженного спектра частот. Наиболее современными в настоящее время являются широкополостные датчики с технологией импульсной инверсии. Генерируются два ультразвуковых импульса в противоположных фазах, в результате чего гасятся сигналы фундаментальной частоты. Вторая гармоника обеспечивает более четкую дифференцировку контуров, уменьшение артефактов боковых лепестков и шума реверберации по сравнению с изображением, построенным только на основании фундаментальной частоты. Благодаря этому достигается очень высокое разрешение, а при использовании низких энергий, свойственных серошкальному изображению, пузырьки ЭКП не лопаются и длительное время контрастируют сосудистое русло паренхимы. Есть еще одно преимущество этого режима – отсутствие флэш-артефактов от иглы при проведении биопсии [97].

В настоящее время известно около 30 ЭКП различного химического состава, механизма действия, способа введения. В качестве стабилизаторов

в современных ЭКП используются человеческий альбумин (Albunex/Infosom или ЭКП более длительного циркулирования – Оптисон, Molecular Biosystems/Nycomed), фосфолипиды (MRX-115, ImaRx и BR1 (другое название SonoVue), Bracco), перфлюотренсодержащие липиды (Definity (Bristol Myers Squibb, N. Billerica, MA)). Продолжительность циркуляции данных веществ в крови после внутривенного введения составляет несколько минут. Наиболее перспективным оказалось использование коллоидных суспензий, например перфторуглеродов. Высокая плотность этих веществ (1,9 г/л) и низкая скорость распространения ультразвуковой волны в среде с перфторуглеродом (600 мм/с) создают разницу акустического сопротивления между контрастированным объектом (например, сосудом) и объектом с низким содержанием ЭКП (паренхимой), при этом чем выше концентрация ЭКП, тем выше контрастирующий эффект. ЭКП удаляются из организма либо при фагоцитозе, либо за счет растворения в липидах, испарения через легкие, перехода в другие фракции газов крови с меньшими показателями давления. Аналогичными способами (в основном путем метаболизма) удаляются другие стабилизаторы [98, 99].

Основными ЭКП, используемыми для диагностики рака простаты, являются:

SonoVue (BR1) – суспензия стабилизированного сульфургексафлюорида (SF6) с великолепными контрастными свойствами. Контрастирование продолжается в течение 10–12 мин. При исследовании простаты внутривенно вводится 4,8–9,6 мл SonoVue® (Bracco, Milan, Италия). Исследование может проводиться в режиме ЦДК, в серой шкале, с исследованием второй гармоники, а также с субтракцией изображения при низком механическом индексе (рис. 3.22) [100].

Дефинити – перфлюотренсодержащие липидные оболочки, внутри которых находится октафлюоропропан (Definity (Bristol Myers Squibb, N. Billerica, MA)) [101].

Оптисон в его состав входят микросферы альбумина, содержащие октафлюоропропан (GE Health Care, Princeton, NY).

Соназоид – суспензия для внутривенного введения, содержит перфлюотренсодержащие липидные – типа А микропузырьки (Amersham Health, Oslo, Норвегия) [102].

В стадии доклинического испытания находится препарат таргетного действия **VEGFR-2**. Микропузырьки этого ЭКП состоят из липидного остова, покрытого полиэтиленгликолем. Липидный слой имеет модифицированные молекулы, которые позволяют прикреплять специфический лиганд, тропный к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2. Гиперэкспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF наблюдается именно при опухолевом неоангиогенезе [103].

Наиболее перспективными являются разработки таргетных ЭКП, в которых микропузырьки будут нагружены необходимым для данного вида опухоли химиотерапевтическим препаратом. При инсонации прицельно ткани опухоли пузырьки будут разрушаться только в опухоли, высвобождая хи-

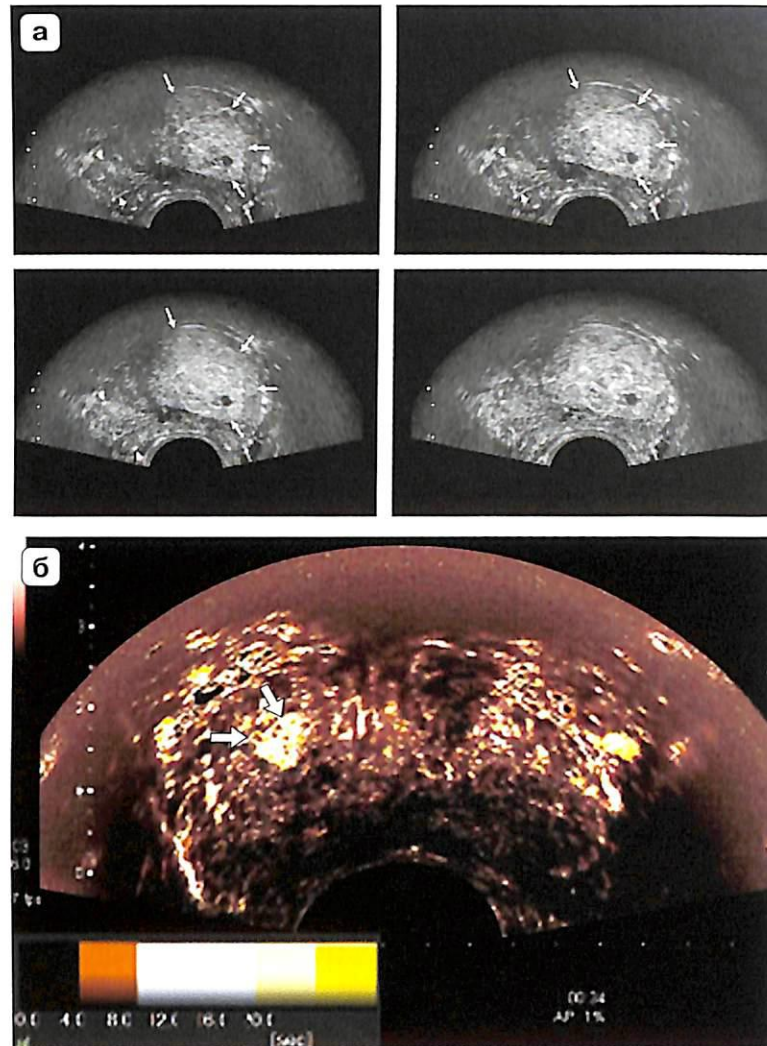


Рис. 3.22. Эхоконтрастное гармоническое исследование с низким механическим индексом ($< 0,1$) после внутривенного болюсного введения контрастного вещества (2,4 мл SonoVue® (Bracco, Италия). Эта технология позволяет регистрировать нелинейный сигнал от микропузырьков с частотой, в 2 и более раза превышающей базовую частоту излучения. **а** – под воздействием ультразвуковой волны с низкой частотой нормальная ткань предстательной железы создает гораздо меньше гармонических колебаний, чем микропузырьки контрастного вещества в сосудах опухоли. Благодаря этому опухолевая неосеть великолепно контрастируется (стрелки). Контрастирование опухоли происходит намного быстрее (в течение 30 с), чем окружающей ткани. Характерным для опухоли является и более быстрое вымывание контрастного вещества из опухолевой ткани [100]; **б** – раковый узел в переходной зоне, который не дифференцируется при обычном серошкальном изображении от ткани ДГПЖ, быстрее и интенсивнее накапливает контрастное вещество, чем ткань ДГПЖ. Благодаря использованию технологии захвата изображения мелкий раковый узелок выделяется особенно четко (стрелки) [100].

миотерапевтический препарат; тем самым будет значительно уменьшен общий токсический эффект химиотерапии.

Применение ЭКП способно значительно увеличить чувствительность ультразвука в выявлении рака. Однако самым главным преимуществом применения ЭКП является возможность диагностики наиболее агрессивных, быстрорастущих форм рака [101, 104]. К сожалению, ни один из ЭКП не зарегистрирован в России, хотя большинство из них получили лицензию FDA (США) и давно используются в Европе и США.

3.4.4. Ультразвуковая эластография

Важным свойством ткани является ее упругость (эластичность, сжимаемость, жесткость). Упругость ткани зависит от ее механических свойств и структурной организации. Упругость может изменяться под воздействием различных патологических процессов, например при воспалении, опухоли, фиброзе, атрофических изменениях. Упругость ткани можно охарактеризовать давлением, которое необходимо оказать на ткань, чтобы вызвать ее деформацию. Новым методом оценки упругости ткани, технически несложным для выполнения и не требующим дополнительных временных затрат, является ультразвуковая эластография [105]. Метод основан на использовании внешней компрессии на ткани датчиком с последующим анализом профиля растяжимости вдоль оси луча, полученного до- и после компрессии. Эластография выполняется в режиме реального времени с кодировкой в серой шкале или в цветовом режиме. При цветовой механической эластографии менее эластичные ткани картируются синим цветом, ткани средней эластичности – зеленым цветом, эластичные ткани – красным цветом (рис. 3.23).

Опухолевая ткань, как правило, отличается большой жесткостью, или ригидностью, и дает либо синее, либо голубое свечение. Недостатком метода является сложность проведения равномерной компрессии датчиком, даже с учетом предлагаемых разработчиками аппаратуры шкал компрессии. Вектор производимого механического давления должен соответствовать углу сканирования, что не всегда возможно в связи с конструктивными особенностями ректального датчика. Методика операторзависима, имеются трудности в воспроизведении результатов из-за отсутствия стандартизированной оценки степени компрессии, а также стандартизованных показателей эластичности [105].

Эластичность ткани можно оценить с помощью еще одного метода, который был описан в 1998 г. А.Р. Sarvazyan и соавт. [106]. Это метод количественной оценки амплитуды сдвиговой волны (поперечной волны от смещения тканей), образующейся при прохождении через ткани фронта ультразвуковой волны. В англоязычной литературе этот метод часто называется ультразвуковой спектроскопией, в русскоязычной – эластометрией. В данном случае вместо механической силы используется энергия ультразвука, подводимого к очагу. Аппараты с использованием технологии сдвиговой волны измеряют скорость ее распространения, которая прямо пропорцио-

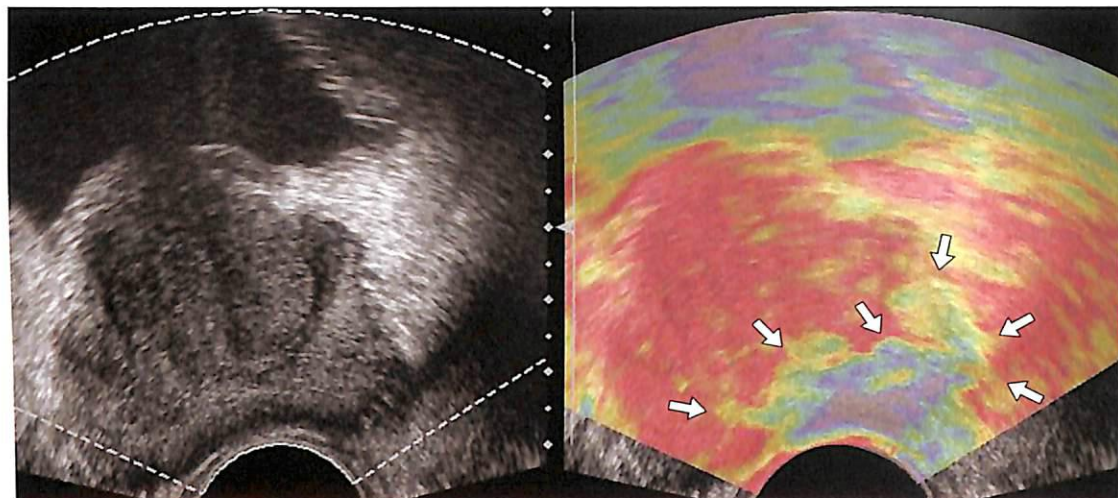


Рис. 3.23. Механическая эластография (аппарат S2000, Siemens, США). Раковый узелок в левой доле предстательной железы кодируется голубым цветом (стрелки).

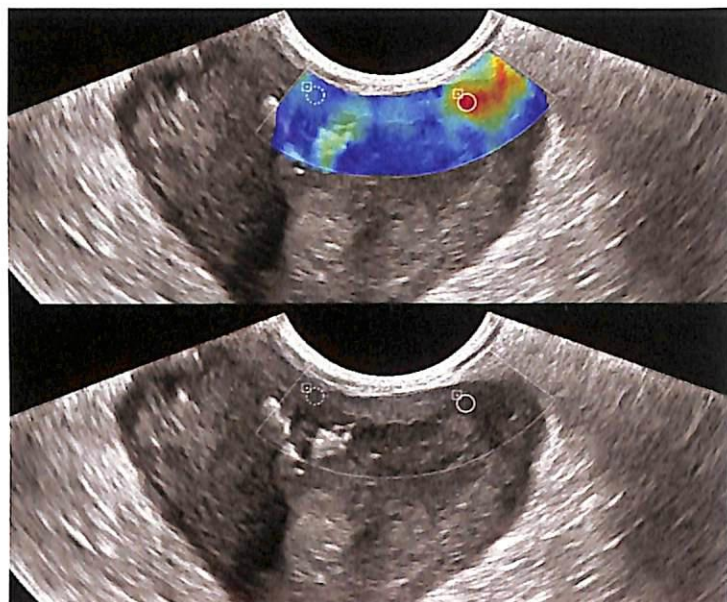


Рис. 3.24. Технология сдвиговой (поперечной) волны. Эхограмма рака простаты получена на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция). На этом приборе жесткие (несжимаемые) образования окрашиваются красным цветом (в отличие от механической эластографии, где традиционно используется обратная цветовая кодировка). Представлены данные по сжимаемости в двух Q-боксах, размеры которых можно менять. Можно увидеть реальные цифры модуля Юнга (в кПа). Эта методика является гораздо более воспроизводимой, чем методика механической эластографии. (Эхограммы любезно предоставлены М.Д. Митьковой.)

Таблица 3.6. Сравнительная эффективность ТРУЗИ с ЭК, ТРУЗИ с ЭКП и МРТ с болюсным введением контрастного препарата

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
ТРУЗИ с ЭК	50	73	50	73
ТРУЗИ с ЭКП	67	86	75	80
Эластография сдвиговой волны	90	100	100	94
МРТ	62	78	62	78

нальна упругости ткани и обратно пропорциональна ее жесткости, или ригидности. На основе измерений может быть сформирована визуальная картинка, которая накладывается на серошкальное изображение (рис. 3.24). Можно использовать только количественные показатели, производя измерения в зоне патологического очага и нормальной ткани и сравнивая их. Данный метод показал хорошую воспроизводимость в серии измерений, производимых как одним, так и разными врачами [105].

J.M. Correias [107] в пилотном исследовании приводит следующие сравнительные характеристики ТРУЗИ с ЭК, ТРУЗИ с ЭКП, ТРУЗИ с эластометрией и МРТ (табл. 3.6).

Безусловно, работы по определению эффективности эластографии сдвиговой волны в большинстве своем носят экспериментальный характер, качественные клинические испытания этого метода пока не проводились.

3.5. Другие методы визуализации в первичной диагностике рака предстательной железы

Для первичной диагностики рака предстательной железы компьютерная томография (КТ), как правило, не применяется. Намного более качественную информацию о структуре железы, близкую к анатомической, дает МРТ. Высокотельные магнитно-резонансные томографы 1,5 и 3 Тл с болюсным контрастным усилением дают великолепное разрешение (рис. 3.25). По данным большинства авторов, занимающихся проблемой диагностики рака предстательной железы, динамическая МРТ с контрастным усилением

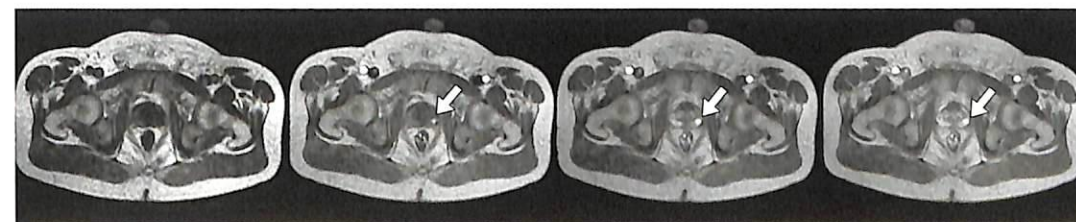


Рис. 3.25. МРТ (MP-система Philips Gyroscan ACS-NT 1,5 Тл с наружной тазовой катушкой с программируемым инъектором MEDRAD® Spectris Solaris и станцией обработки изображений). При болюсном введении препарата Omniscan® (Гадодиамид) на 50-й секунде определяется отчетливое контрастирование маленького опухолевого узелка, не визуализируемого при ТРУЗИ (стрелка).

ем имеет большую точность в постановке диагноза рака предстательной железы, чем ТРУЗИ в серой шкале, дополненное доплерографией (чувствительность 74–90% против 69%, специфичность 74–86% против 61–78%) [108, 109]. Метод пока малодоступен и дорог, но самое главное, не позволяет избежать этапа биопсии в диагностике рака.

3.6. Биопсия предстательной железы как завершающий этап первичной диагностики рака

Биопсия является завершающим этапом первичной диагностики рака предстательной железы, позволяющим не только получить морфологическую верификацию диагноза, но и определить степень распространенности первичной опухоли и степень дифференцировки опухоли. Объем опухоли и степень анаплазии опухоли наряду с уровнем ПСА являются важнейшими прогностическими факторами биологического поведения опухоли, позволяющими определить тактику лечения.

3.6.1. Показания и противопоказания к проведению биопсии предстательной железы

Биопсия простаты показана пациентам с уровнем ПСА ≥ 4 нг/мл (2,5 нг/мл у пациентов из группы риска), положительным тестом ПРИ и соотношением свободного и общего ПСА $< 10\%$ [110].

В национальном руководстве по урологии под редакцией Н.А. Лопаткина [72] приводятся следующие **показания** к проведению биопсии:

- повышение уровня ПСА выше возрастной нормы; пороговым значением считается значение 4 нг/мл, но у пациентов моложе 50 лет эта граница снижена до 2,5 нг/мл;

- уплотнение, выявляемое при ПРИ;
- гипоехогенные очаги, выявляемые при ТРУЗИ;
- необходимость уточнения стадии заболевания и определения метода лечения при подтвержденном раке простаты (после ТУР или аденомэктомии) при неадекватных данных, а также в процессе наблюдения после лучевой терапии при подозрении на рецидив заболевания.

Американская ассоциация урологов не рекомендует использование только одного теста (исследование ПСА) для принятия решения о необходимости биопсии. Следует рассматривать совокупность критериев, таких как общий и свободный ПСА, скорость ПСА, расовая и этническая принадлежность пациента, данные ПРИ, наследственный анамнез и предположительная продолжительность жизни пациента, данные предыдущей биопсии и тяжесть сопутствующей патологии [111].

Противопоказания: биопсия предстательной железы противопоказана при острых воспалительных заболеваниях предстательной железы; некорригируемой коагулопатии, нарушении жизненно важных функций, тяжелых коморбидных состояниях, при которых риск проведения биопсии превышает пользу от получения точного диагноза.

3.6.2. Технология проведения биопсии предстательной железы

Необходимость проведения пункционной биопсии под ультразвуковым наведением является общепризнанной (уровень доказательности II). Существующие методики выполнения столбиковой биопсии под ультразвуковым наведением достаточно разнообразны. Методика секстантной биопсии была предложена К.К. Hodge и соавт. в 1989 г. [112]. Согласно этой методике, забор материала производился трансректально из 6 точек: возле верхушки железы, в средней части железы, ближе к основанию предстательной железы в парасагиттальных плоскостях в обеих долях. В модификации Т.А. Stamey в 1995 г. [113] и P.J. Littrup и S.E. Bailey в 2000 г. [114] секстантная биопсия дополнялась забором ткани из латеральных долей. Другие авторы предлагали дополнять стандартную секстантную биопсию биопсией переходных зон [115, 116].

Единого мнения об оптимальных параметрах проводимой биопсии для диагностики ранних форм рака нет. Обсуждаются вопросы необходимого и достаточного количества забираемых столбиков, выбора зон забора материала и доступа (трансректального или трансперинеального) при проведении пункции. К достоинствам трансректальной биопсии следует отнести возможность проведения в амбулаторных условиях, использования локальной анестезии, к недостаткам – большее число инфекционных и септических осложнений (пункция не асептична), риск кровотечения из стенки прямой кишки, худшую визуализацию иглы и меньший объем забираемой ткани из периферической зоны. К достоинствам трансперинеальной биопсии можно отнести больший объем забираемой ткани именно из периферических зон (см. рис. 3.33), меньшее число септических осложнений, отсутствие травматизации стенки кишки, прекрасную визуализацию иглы во время процедуры (см. рис. 3.34), к недостаткам – необходимость полноценной анестезии (при расширенной биопсии оптимально проведение внутривенного наркоза), краткосрочной госпитализации, а также более длительной катетеризации пациента.

Выявляемость рака при использовании трансперинеального и трансректального доступов одинакова (1b) [117, 118].

В настоящее время наметилась отчетливая тенденция к расширению стандартной 6-польной биопсии. Многими авторами доказана большая эффективность мультифокальных биопсий по сравнению с традиционной 6-польной [89, 119–122]. Так, в 2004 г. S. Kawakami и соавт. [119] сравнивали результаты традиционной 6-, 12-, 14- и 26-польной биопсии для рака T1c и T2 при положительном тесте ПРИ. Частота выявленного рака составила 17,5, 23, 24,9 и 29,4% соответственно. В крупном проспективном исследовании 2007 г. (1000 биопсий) было доказано, что выявляемость рака при 6-, 12-, 18- и 21-польной биопсии составила 31,7, 38,7, 41,5, и 42,5% соответственно. 12-польная биопсия повысила выявляемость рака по сравнению с 6-польной на 22% ($p = 0,0001$), кроме того, добавочная биопсия переходных зон при 12-польной биопсии дала прирост выявляемости



Рис. 3.26. Примерно так должен выглядеть столбик ткани при биопсии предстательной железы согласно рекомендациям по качеству биопсийного материала Национальной всеобщей противораковой организации (NCCN) (биопсийная игла 16 G).

рака в 7,2% ($p = 0,023$) [121]. Сторонники так называемой сатурационной биопсии (20–50 столбиков) доказывают ее большую эффективность в выявлении непальпируемого рака, что повышает шансы радикального хирургического излечения. В работах [123–128] авторы отмечают большее соответствие суммы Глисона, определяемой при сатурационной биопсии, истинной сумме Глисона, определяемой по результатам простатэктомии.

Противники сатурационной биопсии утверждают, что по сравнению с 10–12-польной биопсией она не дает прироста выявляемости рака [129, 130]. Кроме того, при проведении сатурационной биопсии повышается риск кровотечения и других осложнений. В 2006 г. K. Eichler и соавт. [13] подготовили систематический обзор, включающий 87 исследований (20 698 биопсий). По данным их анализа, 10–12-польная биопсия дает средний прирост выявляемости рака предстательной железы в 31% по сравнению с традиционной 6-польной биопсией. Однако разница в выявляемости рака при 18–24-польной биопсии статистически недостоверна по сравнению с 10–12-польной биопсией. Значимых различий по частоте осложнений между 6- и 12-польной биопсией не получено, однако значительно большее число осложнений имело место при проведении 18–24-польной биопсии (IIa). Кроме того, существует мнение, что до 31% выявляемого с помощью расширенной биопсии рака потенциально клинически незначимо, поскольку его объем составляет менее $0,5 \text{ см}^3$ [131].

С учетом сложившихся тенденций, всестороннего анализа накопленного опыта в практическом руководстве Национальной всеобщей противораковой организации (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) от 2006 г. представлена следующая оптимальная схема забора биопсийного материала: традиционная секстантная биопсия + дополнительный забор ткани из 6 точек периферической зоны + прицельный забор столбика из визуализируемого очага [132].

К полученному материалу предъявляются определенные требования: длина столбика ткани должна составлять 1–1,5 см, толщина столбика должна быть не менее 0,1 см (рис. 3.26).

Методика проведения. Процедура проводится амбулаторно при использовании трансректального доступа и в стационаре при трансперинеальной расширенной или сатурационной биопсии в асептических условиях процедурной или операционной.

При наличии факторов риска осложнений перед биопсией производятся следующие **профилактические мероприятия:**

1. Контроль системы гемостаза (обязательным считается контроль системы гемостаза у пациентов с известной патологией системы свертывания, у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, химиотерапию). Не позднее 24 ч до выполнения процедуры осуществляется контроль системы свертывания крови. Проведение пункции считается безопасным при следующих показателях: число тромбоцитов более $50\,000/\text{мм}^3$ и протромбиновая активность по Квику более 40% ($\text{MHO} \leq 1,5$), активированное частичное тромбопластиновое время меньше 45 с. При падении уровня тромбоцитов менее $40\,000/\text{мм}^3$ предлагается переливание тромбоцитной массы.

Повышение показателя МНО может быть вследствие приема варфарина или при заболеваниях печени. В этом случае на 2–4 дня прекращается прием варфарина (при необходимости осуществляется перевод пациента на гепарин, который отменяется за 2 ч до операции), при этом должен быть оценен риск развития тромбоэмболического синдрома. Для срочной инверсии эффекта варфарина рекомендуется переливание свежезамороженной плазмы и прием витамина К, однако когда требуется кратковременная нормализация МНО и риск последующей инактивации варфарина клинически важен, т.е. требуется возобновление действия варфарина через 24–48 ч после биопсии, то витамин К не показан. Переливание свежезамороженной плазмы производится при значениях МНО >2 . При приеме аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, бета-лактамов антибиотиков рекомендуется отмена препарата в течение 10 дней до процедуры, при необходимости при удлинении времени кровотечения производится переливание тромбоцитной массы.

2. Для профилактики септических осложнений больным накануне биопсии и в течение 2–5 дней после процедуры назначают антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, иногда в сочетании с метронидазолом.

3. В день исследования проводится осмотр врачом-терапевтом, измеряется артериальное давление у больных гипертонией, выполняется ЭКГ, определяется уровень глюкозы у больных диабетом.

При чрескожной биопсии крайне важна координация усилий врача и пациента. **Информированное согласие** пациента, в котором подробно излагаются суть метода, необходимость проведения данного исследования, возможные осложнения, необходимые действия пациента для профилактики осложнений, должно быть получено в письменном виде.

При трансректальной биопсии для блокады ветвей полового нерва необходима локальная анестезия 1% лидокаином (10 см^3) в перипростатические ткани в область нейроваскулярных стволов в области верхушки, задне-

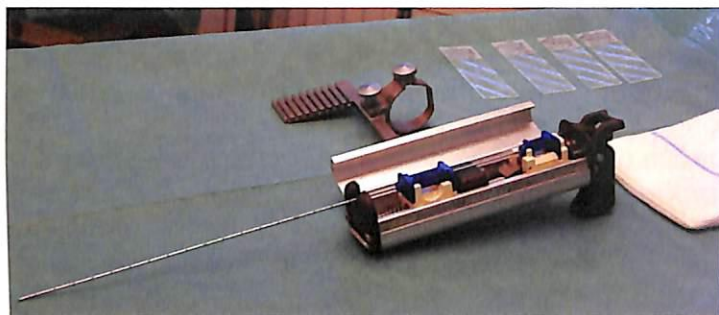


Рис. 3.27. Специальное биопсийное автоматическое устройство – биопсийный пистолет в раскрытом виде. За счет мощного пружинного устройства забор материала осуществляется в доли секунды, при этом материал не деформируется и не разрушается.

латеральных отделов железы на уровне базальных, средних и апикальных отделов железы, области простатовезикального перехода.

При тансперинеальной биопсии как минимум необходима локальная анестезия. При расширенной биопсии проводится спинальная или общая анестезия с сохранением спонтанного дыхания с использованием мидазолама, пропофола, фентанила (продолжительность анестезии 7–15 мин).

Персонал: опытный врач ультразвуковой диагностики, обладающий хорошими навыками исследования предстательной железы и знаниями зональной анатомии, врач-уролог, владеющий основами ультразвуковой визуализации, процедурная сестра, анестезиолог и медсестра анестезиологии при проведении внутривенной анестезии. Для профилактики кровотечения во время процедуры вводится дицинон – 500 мг внутривенно однократно. До введения наркотических средств устанавливается уретральный катетер для лучшей визуализации простатической части мочеиспускательного канала и профилактики послеоперационной задержки мочи. Пациент находится в положении Тренделенбурга в урологическом кресле при проведении промежностной биопсии и в положении на левом боку при проведении трансректальной биопсии. Под местной или общей анестезией с использованием ректального датчика с пункционным адаптером после обработки промежности специальным биопсийным автоматическим устройством (рис. 3.27) или полуавтоматическими иглами 14–18 G производится забор материала тансперинеальным (рис. 3.28, 3.29) или трансректальным методом (рис. 3.30) по стандартному протоколу, соответствующему определенной схеме забора материала (рис. 3.31, 3.32). При использовании игл 14 G имеются сложности с забором ткани по ректальной поверхности непосредственно под капсулой железы; материал, получаемый при использовании игл 18 G, менее информативен. Введение стандартного протокола позволяет значительно сократить время проведения манипуляции, так как процедурная сестра маркирует пробирки и стекла до манипуляции. Согласно предлагаемому нами ранее протоколу [89], забор материала осуществлялся из следующих зон правой доли: столбик №1 – прицельно из узла, подозрительных зон акустической неоднородности или зон патологической васкуляризации; №2 – из заднелатерального отдела доли (периферическая зона) на уровне нижней трети предстательной железы; №3 – из заднелатераль-

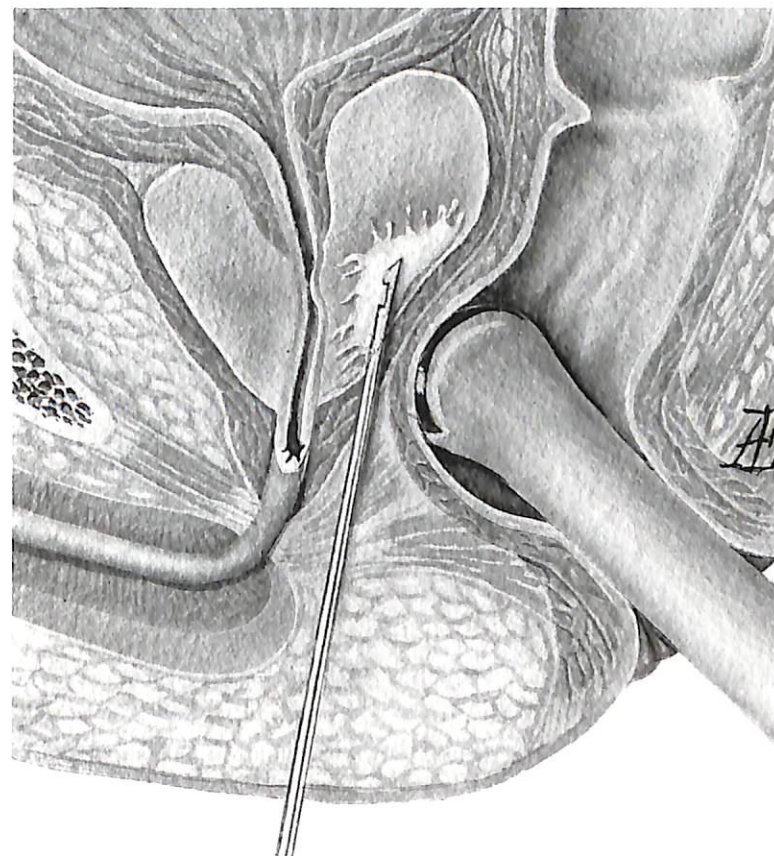


Рис. 3.28. Схема тансперинеальной пункции предстательной железы с помощью ультразвуковой навигации.



Рис. 3.29. Тансперинеальная пункция предстательной железы с помощью трансректального датчика, специального пункционного адаптера и биопсийного пистолета.

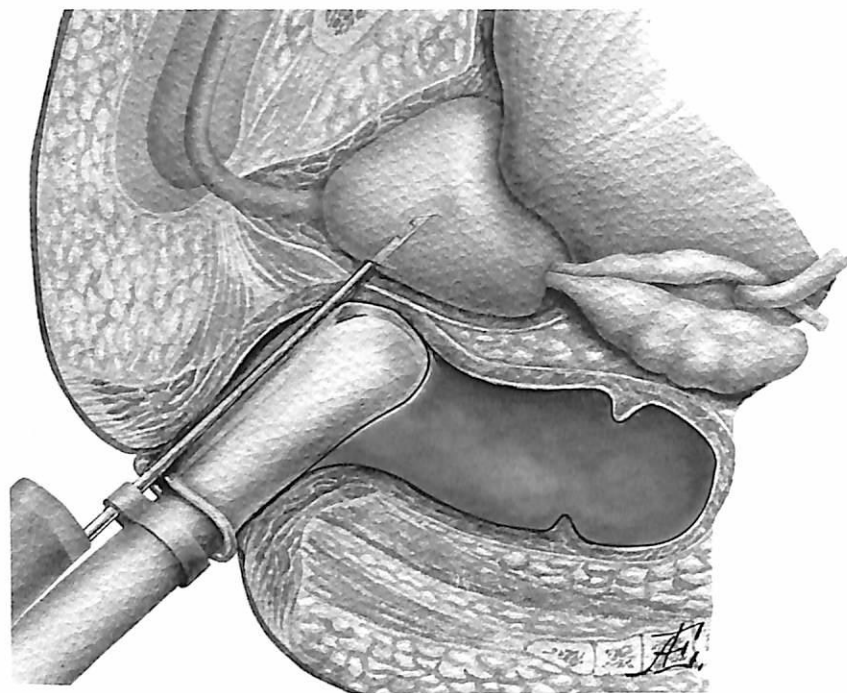


Рис. 3.30. Схема трансректальной пункции предстательной железы с помощью ультразвуковой навигации.

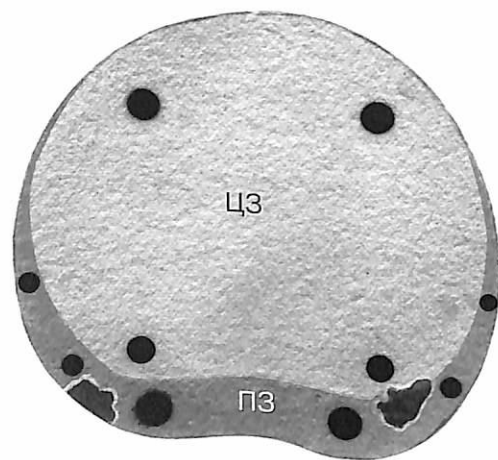


Рис. 3.31. Схема забора материала при проведении трансперинеальной пункции (не указаны только точки забора материала из апикальной части, поскольку на схеме изображен поперечный срез средней части предстательной железы выше области верхушки). ЦЗ – центральная зона; ПЗ – периферическая зона.

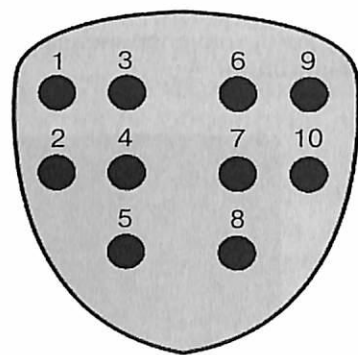


Рис. 3.32. Схема забора материала при трансректальной пункции. Обозначены точки входа иглы в предстательную железу по ее ректальной поверхности.

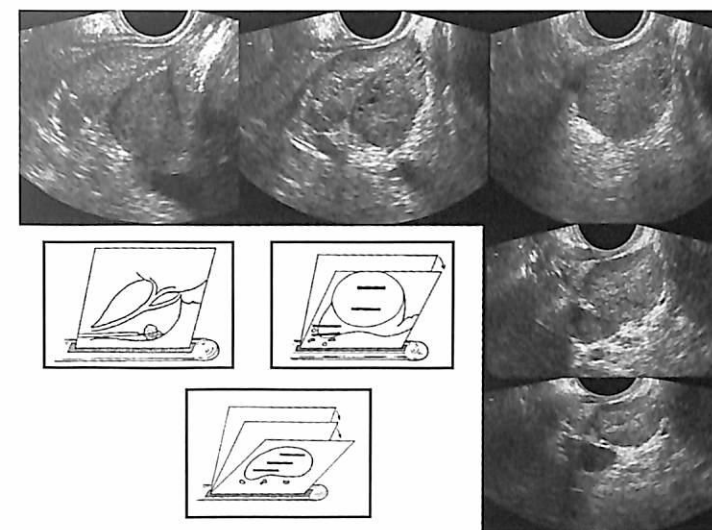


Рис. 3.33. Веерная техника забора материала позволяет исследовать материал именно из периферической зоны.

ного отдела доли (периферическая зона) на уровне средней трети предстательной железы; №4 – из заднелатерального отдела доли (периферическая зона) на уровне верхней части предстательной железы; при локализации узла по заднелатеральной поверхности захватывается ткань из треугольника, образованного заднелатеральной поверхностью простаты, апоневрозом Денонвиллье и латеральным листком эндопельвикальной фасции для уточнения состояния сосудисто-нервного пучка; №5 – из переходной зоны в заднем ее отделе в парасагиттальной плоскости; №6 – из переходной зоны в переднем ее отделе в парасагиттальной плоскости; №7, 8 – из передних и задних отделов апикальной области предстательной железы в парасагиттальной плоскости обязательно с захватом мышечных слоев постпростатического сфинктера и клетчатки возле верхушки железы. В левой доле забор материала осуществляется аналогично забору материала из правой доли [89].

Для преимущественного забора материала из периферической зоны используется веерная техника последовательности введения иглы (рис. 3.33).

В настоящее время в связи с широким внедрением в российскую практику РПЭ, когда наиболее важным вопросом является наличие или отсутствие опухоли в области верхушки железы, рекомендуем изменить порядок забора материала и начинать забор с области верхушки (первые 4 столбика из задних и передних отделов верхушки с обеих сторон от уретры). Это дает возможность получить более качественный (не разрушенный многочисленными биопсийными ходами) материал именно из этой зоны. По мнению авторов практического руководства по биопсии предстательной железы NCCN [132], забор материала из переходных зон необходим только при повторных биопсиях при отрицательном результате первичной биопсии и со-

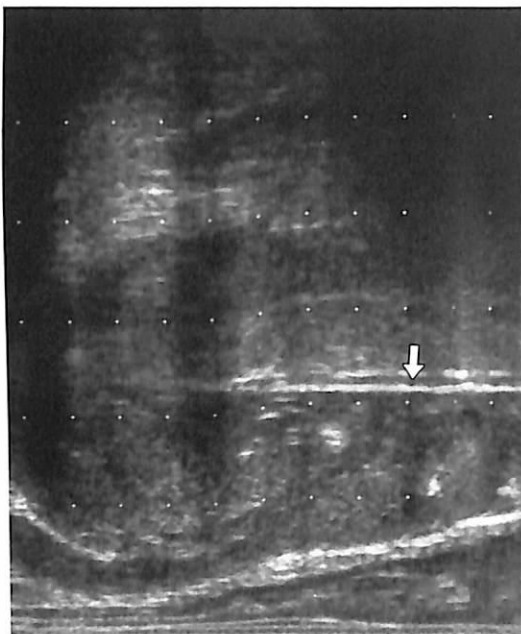


Рис. 3.34. На экране монитора ультразвукового аппарата видны направляющие линии. Одна из них совмещается с подозрительным участком предстательной железы или узловым образованием. Зная номер линии, с которой совмещено изображение очага, оператор проводит иглу через соответствующее отверстие в пункционном адаптере. Игла при трансперинеальной пункции видна отчетливо (стрелка).

(рис. 3.34) и одной из направляющих линий в режиме программы биопсии. Расширенная мультифокальная биопсия выполняется в следующих плоскостях. Заднелатеральные отделы железы (периферическая зона) визуализируются при повороте сканирующей поверхности датчика латерально от мочеиспускательного канала до появления изображения только ткани периферической зоны, при этом в плоскость сканирования уже не попадают мочеиспускательный канал, семявыбрасывающие протоки, ткань гиперплазированных переходных зон. На экране остается в виде неправильной формы овала мелкозернистая ткань периферической зоны, по периферии которой могут определяться эхонегативные округлые или овальные тонкостенные структуры – вены сплетения Санторини в поперечном или косопоперечном сечении (см. рис. 3.33).

Пункция переходных зон производится в парасагиттальных плоскостях при отклонении сканирующей поверхности от мочеиспускательного канала латерально, в этих срезах исчезает изображение мочеиспускательного канала и появляются округлые гиперплазированные переходные зоны, по периферии которых визуализируется ткань периферической зоны различной

храняющихся высоких показателях ПСА (выше 10 нг/мл). Есть мнение, что забор материала из переходных зон должен производиться только при массе железы более 50 см³ [133]. Мы считаем, что забор материала из центральных отделов железы обязателен, так как примерно в 20% случаев рак локализуется именно там.

При выявлении подкапсульных очагов забор материала осуществляется с захватом капсулы и перипростатической клетчатки. При расположении узлов близко к основанию семенных пузырьков производится дополнительный забор материала из семенных пузырьков. Если узел расположен далеко от семенных пузырьков, то рекомендуется забор ткани семенных пузырьков только при уровне ПСА >20 нг/мл. Таким образом, количество забираемых столбиков может увеличиваться до 20–22.

Прицельная биопсия производится при совмещении изображения узла, подозрительного участка

толщины (в зависимости от степени атрофии периферической зоны при развитии ДГПЖ; в некоторых случаях гиперплазированная ткань может занимать практически всю площадь сечения).

Пункцию апикальных отделов необходимо производить с крайней осторожностью из-за возможности повреждения мочеиспускательного канала и только в парасагиттальной плоскости, близко к мочеиспускательному каналу, в срезе, в котором изображение мочеиспускательного канала отсутствует. Для лучшей визуализации мочеиспускательного канала перед проведением пункции оптимальна постановка уретрального катетера. Проведение биопсии в сагиттальной плоскости по средней линии (в плоскости прохождения мочеиспускательного канала и семявыбрасывающих протоков), особенно близко к верхушке железы, нежелательно. В этой плоскости биопсия производится только при нахождении узла или подозрительного участка по междолевой борозде или в другом отделе данного плоскостного сечения. При проведении иглы необходимо избегать повреждения сосудисто-нервного пучка в области верхушки, уретры, сфинктера уретры, перинеального центра промежности.

3.6.3. Эффективность биопсии предстательной железы

Как уже было отмечено ранее, процент выявления рака зависит от количества забираемых столбиков. По данным крупного обзора литературы А. Galfano и соавт. [134], частота выявления рака при биопсии (без учета количества столбиков) колеблется от 17,2 до 51%. Более интересными представляются исследования, в которых сравниваются результаты обычной 6-польной и мультифокальной биопсий. Так, по данным японских авторов [119], при 6-, 12-, 14- и 26-польной биопсии частота выявленного рака составила 17,5, 23, 24,9 и 29,4% соответственно. По данным G. Guichard и соавт. [121], выявляемость рака при 6-, 12-, 18- и 21-польной биопсии составила 31,7, 38,7, 41,5 и 42,5% соответственно. В исследовании Г.И. Назаренко и соавт. [89] частота выявленного рака при мультифокальной трансперинеальной биопсии (16–18 столбиков) составила 39,7%, в том числе 65,4% локализованного.

3.6.4. Осложнения биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем

В целом биопсия предстательной железы считается безопасной процедурой. При анализе осложнений 5802 трансректальных биопсий в программе скрининга популяции R. Raaijmakers и соавт. [135] были получены следующие данные по частоте осложнений, потребовавших госпитализации: гематурия свыше 3 дней – 22,6%, гемоспермия – 50,4%, ретенция мочи – 0,4%, уросепсис и простатит – 0,4%. В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании (1875 трансректальных биопсий) серьезные осложнения, потребовавшие госпитализации, встречались со следующей частотой: острый простатит – 3,8%, острая задержка мочи – 2,1%, значительная гематурия – 1,9%, кровотечение из прямой кишки – 0,2%, эпидидимит –

0,2%, сепсис – 0,05% [136]. С.М. de Jesus и соавт. [137] приводят общее число малых и больших осложнений: незначительное кровотечение из прямой кишки – 75,3%, инфекционные осложнения – 19%, гематурия – 56%, инфекция мочевых путей – 9,2%, сепсис – 1,7%. Авторами была выявлена корреляция между числом столбиков и частотой гематурии, кровотечения из прямой кишки, инфекционными осложнениями ($p < 0,05$).

При анализе осложнений трансперинеальных биопсий (по результатам систематического обзора 20 исследований) значительная гематурия встречалась в 0,4–3,4% случаев, острая задержка мочи – в 0–11%, инфекция – в 0–5,2% [134]. Острая задержка мочи с частотой 38% описана G.S. Merrick и соавт. [128] при сатурационной биопсии и заборе 50 столбиков ткани.

Таким образом, при трансперинеальной биопсии частота инфекционных осложнений меньше, при этом, естественно, отсутствует такое грозное осложнение, как профузное кровотечение из прямой кишки [138], однако чаще встречается острая задержка мочи, а технология биопсии требует проведения наркоза или спинальной анестезии.

В нашей работе при соблюдении всех правил профилактики инфекционных осложнений не наблюдалось. Имел место один случай макрогематурии свыше 3 дней у пациента с IV стадией местнораспространенного рака [89].

3.6.5. Повторные биопсии

Американская урологическая ассоциация рекомендует при отрицательном результате первой биопсии проводить обычный скрининг с помощью ПСА [46]. По мнению большинства других специалистов, следует выполнять повторные биопсии. Показаниями к повторной биопсии являются:

- сохраняющийся высокий уровень ПСА;
- изменения при ПРИ;
- клиническая симптоматика, подозрительная на рак простаты, особенно у пациентов с наследственным анамнезом рака;
- ребиопсия показана и в тех случаях, когда, несмотря на заключение по первичной биопсии о доброкачественной гиперплазии, у пациента сохраняется высокий уровень ПСА (> 10 нг/мл) или имеется тенденция к повышению на 20% и более за 6 мес [132].

Длительное время считалось, что наличие простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени при первой биопсии является показанием к ребиопсии. Однако в настоящее время доказано (с высокой степенью достоверности IIa), что ПИН высокой степени при первой биопсии не должна являться показанием к повторной биопсии [139], за исключением тех случаев, когда ПИН или атипичная мелкоацинарная пролиферация носит мультифокальный характер [132]. Сроки проведения повторной биопсии не установлены: все зависит от степени риска наличия рака у пациента. Доказано, что чем позже проводится ребиопсия, тем выше выявляемость рака [140].

В целом же выявляемость рака уменьшается при увеличении количества повторных биопсий. В исследовании эффективности серийных биопсий

в группе из 1051 человека (EPCCS – European Prostate Cancer Detection study) при второй биопсии у лиц с уровнем ПСА 4–10 нг/мл рак был выявлен в 10% случаев, только в 5% при проведении третьей биопсии и в 4% при четвертой биопсии. Опухоли, выявляемые при повторных биопсиях, были существенно меньше по объему и более высокодифференцированы, чем при первых двух биопсиях. Авторы исследования сделали вывод о достаточности проведения двух биопсий [34, 140].

В заключение хотелось бы отметить, что биопсия под ультразвуковым контролем на сегодняшний день является основным методом диагностики рака предстательной железы. За последние годы сложилась тенденция к увеличению количества забираемых биоптатов с целью выявления рака на ранних стадиях с возможностью последующего радикального хирургического лечения. Однако желание получить больший по объему материал ограничивается сопутствующим повышением риска осложнений. Основоположники биопсии Н. Martin и E. Ellis еще в 1930 г. сформулировали суть проблемы достаточно четко следующим образом: «Безусловно, больший по объему материал, правильно фиксированный и окрашенный, дает возможность точно высказаться в пользу определенного патоморфологического процесса, однако порой такого качества материал может быть получен с целым рядом неблагоприятных последствий для больного. **Точность постмортального диагноза отнюдь не кажется большим преимуществом для донора биопсийного материала**» [141].

3.7. Патоморфологические заключения, или что нужно знать, чтобы понимать заключения гистологов

Различают следующие **гистологические формы** злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы:

- **Аденокарцинома** (мелкоацинарная, крупноацинарная, криброзная, папиллярная, солидно-трабекулярная, эндометриоидная, железисто-кислотная, муцинозная).

- **Переходно-клеточный рак.**

- **Плоскоклеточный рак.**

- **Недифференцированный рак.**

Последние три формы отличаются крайне агрессивным ростом, но на их долю приходится менее 5% всех злокачественных опухолей простаты.

95–97% всех случаев рака составляет **аденокарцинома** – рак из ацинарного эпителия простаты преимущественно периферической зоны предстательной железы. Около 20–25% аденокарцином возникает в переходных зонах простаты. Биологическая активность видов аденокарциномы значительно различается – от крайне низкой, характеризующейся медленным ростом и поздним метастазированием, до быстрого, неуправляемого роста. Например, средняя выживаемость пациентов с муцинозной или плоскоклеточной аденокарциномой (нейроэндокринный рак простаты) после установки диагноза составляет от 1 года до 3 лет.

Таблица 3.7. Степени злокачественности по Глисона [144, 145]

Grade 1 – одиночные, отдельные, плотно расположенные железы
Grade 2 – одиночные железы, более тесно располагающиеся, менее единообразные
Grade 3 – одиночные железы различного размера и взаимоотношения, крибриформные и папиллярные структуры
Grade 4 – неправильные скопления желез и сливающиеся пласты эпителия, могут наблюдаться светлые клетки
Grade 5 – анапластический рак

Таблица 3.8. Группирование сумм Глисона по прогностическим категориям [144, 146]

Сумма Глисона	Рак предстательной железы
2–4	Высокодифференцированный
5–6	Умеренно-высокодифференцированный
7	Умеренно-низкодифференцированный
8–10	Низкодифференцированный
или:	
2–6	Высокодифференцированный
7	Умеренно-дифференцированный
8–10	Низкодифференцированный

Кроме уточнения вида опухоли, определения ее агрессивности гистолог может помочь клиницисту с выбором метода лечения: дать информацию о чувствительности опухоли к гормонотерапии, лучевой и химиотерапии. Так, например, плоскоклеточный рак не чувствителен ни к одному из традиционных видов лечения, поэтому единственным шансом продлить жизнь больного является хирургическое лечение. Таким больным рекомендуется выполнить РПЭ, цистопростатэктомия, тотальную уретроэктомию [142]. Клетки муцинозной аденокарциномы не имеют рецепторов к андрогенам, следовательно, у таких пациентов бесполезно проводить андрогенную блокаду и т.д. [143, 144].

Для определения морфологической степени злокачественности опухоли в настоящее время наиболее широко используется классификация Глисона. Исследование числа Глисона выполняется в случаях, если опухоль происходит из секреторных клеток. Система Глисона предлагает 5 вариантов гистологической структуры аденокарциномы – от наиболее зрелых ацинарных (G1) до абсолютно недифференцированных солидных (G5). Оценка степени злокачественности (Gleason grade) осуществляется путем арифметического сложения двух наиболее часто встречающихся вариантов строения в исследуемом материале. Суммарный показатель (сумма Глисона) оценивается по шкале 2–10 и считается важным прогностическим признаком; так, например, при показателе 8 и более высока вероятность метастатического поражения и прорастания опухоли за пределы капсулы предстательной железы (табл. 3.7, 3.8).

Клиническая информация: чем больше утрачена дифференцировка клеток, тем хуже прогноз у данного больного. В заключении гистолога первичный и вторичный показатели степени злокачественности должны указываться

зываются в скобках после указания суммы Глисона (например: сумма Глисона 7 (3 + 4)).

В гистологических заключениях часто фигурирует аббревиатура **ПИН**.

ПИН – это клеточная пролиферация ацинарного эпителия на разных стадиях клеточных отклонений, характеризуется прогрессирующей утратой маркеров секреторной дифференцировки и патологическим изменением ядер и ядрышек, плотности микрососудов, генетической нестабильностью и содержанием ДНК [144]. Различают ПИН высокой и низкой степени.

- ПИН является прогностическим фактором развития рака простаты.

- ПИН является гистологической находкой, не выявляется при ПРИ. При ТРУЗИ в редких случаях ПИН высокой степени симулирует рак, в большинстве случаев не визуализируется. ПИН не вызывает повышения уровня ПСА, не влияет на плотность ПСА и коэффициент соотношения свободного и общего ПСА [144, 147].

- Некоторые авторы связывают ПИН высокой степени с выявлением в 20–40% случаев рака простаты при повторных биопсиях [144, 148, 149]. Однако при повторных биопсиях может выявляться стойкая ПИН (до 5–43%). Кроме того, имеются доказательства, что частота обнаружения рака при ребиопсии не зависит от наличия или отсутствия ПИН в первичном материале [139].

- Лечение больному при обнаружении ПИН не показано [143]. Блокаторы 5-альфа-редуктазы (финастерид) мало или вообще не оказывают влияния на ПИН [150, 151].

- В гистологических заключениях фигурирует **атипическая мелкоацинарная пролиферация**, железистая перестройка ткани, крайне подозрительная на рак, которая при ребиопсии имеет 45–50% риск оказаться раком. Несмотря на то что в некоторых случаях воспалительный процесс может давать аналогичную морфологическую картину, тем не менее, при получении подобного заключения показана ребиопсия [144, 152].

Прорастание опухоли в семенные пузырьки – прорастание карциномы в мышечный слой семенных пузырьков. Распространяется рак по клетчатке, окружающей семявыбрасывающие протоки, к основанию простаты, затем – в семенные пузырьки и перипростатические ткани [144].

Метастазы в лимфатические узлы – последовательность поражения: подчревные, запирательные, наружные подвздошные, крестцовые, общие подвздошные, парааортальные. Наличие микрометастазов в лимфатические узлы подтверждается с помощью иммуногистохимического исследования [144].

Положительный край резекции – в аутопсийном материале по краю вырезанного материала обнаруживаются раковые клетки. Положительный край резекции показывает, что во время операции опухоль иссечена не полностью, операция выполнена не радикально. Это является плохим прогностическим признаком и негативной оценкой работы хирурга [144].

Перинеуральный рост опухоли – распространение опухоли по сосудисто-нервным пучкам. Наблюдается в 75–84% случаев [143].

3.8. Классификация рака предстательной железы по стадиям и формирование групп риска

- Самая первая и уважаемая классификация – это определение стадии по данным ПРИ.
- Традиционная система – определение стадии по клинико-лабораторным данным (TNM).
- Патологоанатомическая система определения стадии на основе исследования аутопсийного морфологического материала (анатомическая).
- Самая молодая и быстроразвивающаяся система определения стадии со многими **PROS AND CONS** (за и против) – это определение стадии и прогноз с помощью методов визуализации.

3.8.1. Определение стадии по результатам ПРИ

- T1 – опухоль не пальпируется.
 T2 – опухоль пальпируется, но не выходит за капсулу.
 T3 – опухоль распространяется за капсулу.
 T4 – опухоль фиксирована или инвазирует окружающие структуры.

3.8.2. Определение стадии и прогноз заболевания по клинико-лабораторным и гистологическим данным

В последнем, 7-м издании классификации стадий рака системе TNM Международного противоракового союза (2010 г.) сумму Глисона и уровень ПСА до лечения объединили с анатомической стадией для формирования прогностических групп течения рака простаты (табл. 3.9, 3.10).

Клиническая и гистологическая классификация стадий рака предстательной железы

Таблица 3.9. Клиническая классификация по категориям TNM, разработанная Международным противораковым союзом (7-е изд., 2010 г.) [153]

Первичная опухоль (T)
TX – первичная опухоль не определена
T0 – признаков первичной опухоли нет
T1 – случайно выявленная опухоль, не проявляющаяся клинически
T1a – опухоль занимает 5% или менее объема удаленной при ТУР ткани
T1b – опухоль занимает более 5% объема удаленной при ТУР ткани
T1c – опухоль выявлена с помощью повышения уровня ПСА столбиковой биопсии , выполненной по поводу повышения уровня ПСА . Даже если по результатам столбиковой биопсии опухоль выявлена в двух долях, однако она не пальпируется, достоверно не визуализируется, она классифицируется как T1c
T2 – опухоль ограничена простатой
T2a – опухоль занимает половину одной доли или меньше
T2b – опухоль занимает более половины одной доли, вторая доля интактна
T2c – опухоль занимает обе доли
T3 – опухоль прорастает за пределы капсулы. Инвазия верхушки простаты или в простатическую капсулу классифицируется не как T3, а как T2

- T3a – экстракапсулярная инвазия (одно- или двухсторонняя)
 T3b – опухоль инвазирует семенные пузырьки
 T4 – опухоль прорастает в рядом расположенные органы и ткани (наружный сфинктер, прямую кишку, мочевой пузырь, мышцы, поднимающие задний проход, и / или стенки таза)

Патологическая классификация T

(в патологической классификации стадия T1 отсутствует)

- pT2 – опухоль локализована в пределах органа
 pT2a – в одной доле, занимает половину или менее объема
 pT2b – в одной доле, занимает более половины доли, вторая доля интактна
 pT2c – двухстороннее поражение
 pT3 – опухоль распространена за пределы органа
 pT3a – опухоль распространена за пределы органа или определяется микроскопическая инвазия шейки мочевого пузыря, при этом позитивный край резекции должен классифицироваться как R1 (остаточная микроскопическая опухоль)
 pT3b – инвазия семенных пузырьков
 pT4 – инвазия прямой кишки, мышц, поднимающих задний проход, и/или стенки таза

Регионарные лимфатические узлы (N)

Клиническая классификация

- NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
 N0 – метастазов в регионарные лимфатические узлы нет
 N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы

Патологическая классификация

- pNX – регионарные лимфатические узлы не удалялись
 pN0 – признаков метастазов в лимфатических узлах нет
 pN1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы
 Отдаленные метастазы (M) при наличии метастазов в различные области определяются как наиболее продвинутая стадия болезни, которая обозначается как pM1c
 M0 – отдаленных метастазов нет
 M1 – отдаленные метастазы
 M1a – метастазы в нерегионарные лимфатические узлы
 M1b – метастазы в кости
 M1c – метастазы другой локализации с / или без метастазов в кости

Клиническая классификация

- NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
 N0 – метастазов в регионарные лимфатические узлы нет
 N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы

Патологическая классификация

- pNX – регионарные лимфатические узлы не удалялись
 pN0 – признаков метастазов в лимфатических узлах нет
 pN1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы есть
 Отдаленные метастазы (M) при наличии метастазов в различные области определяются как наиболее продвинутая стадия болезни, которая обозначается как pM1c
 M0 – отдаленных метастазов нет
 M1 – отдаленные метастазы есть
 M1a – метастазы в нерегионарные лимфатические узлы
 M1b – метастазы в кости
 M1c – метастазы другой локализации с / или без метастазов в кости

Таблица 3.10. Прогностические критерии по категориям клинической классификации TNM, уровню ПСА, сумме Глисона (анатомические/ прогностические группы)*

Первичная опухоль (Т)	Регионарные лимфатические узлы (N)	Отдаленные метастазы (M)	Уровень ПСА, нг/мл	Сумма Глисона
I: T1a-c	N0	M0	<10	≤6
T2a	N0	M0	<10	≤6
T1-2a	N0	M0	X	X
T1a-c	N0	M0	<20	7
IIA: T1a-c	N0	M0	≥10, <20	≤6
T2a	N0	M0	<20	≤7
T2b	N0	M0	<20	≤7
T2b	N0	M0	X	X
T2c	N0	M0	Любой	Любая
IIB: T1-2	N0	M0	≥20	Любая
T1-2	N0	M0	Любой	≥8
III: T3a-b	N0	M0	Любой	Любая
T4	N0	M0	Любой	Любая
IV: Любая Т	N1	M0	Любой	Любая
Любая Т	Любая N	M1	Любой	Любая

* При пользовании этой таблицей необходимо учитывать два момента: 1) сумма Глисона определяется по результатам столбиковой биопсии или материалу, полученному при ТУР простаты; 2) если данных по значению ПСА или сумме Глисона нет, то группа риска определяется по доступным критериям.

Прогностические критерии рака предстательной железы

Если сгруппировать данные по группам анатомического риска, то:

- к группе I относятся локализованные опухоли низкого риска T1 или T2a и уровень ПСА <10 нг/мл и индекс Глисона ≤6;
- к группе IA относятся локализованные опухоли, имеющие по крайней мере один признак промежуточного риска: анатомическая стадия T2b или уровень ПСА ≥10 и <20 нг/мл, или индекс Глисона, равный 7;
- к группе IIB относятся локализованные опухоли, имеющие по крайней мере один признак высокого риска: анатомическая стадия T2c или уровень ПСА ≥20 нг/мл, или индекс Глисона ≥8;
- к группе III относится местнораспространенный рак с признаками экстракапсулярной инвазии (T3) независимо от уровня ПСА и индекса Глисона;
- к группе IV относится любой рак T4 или метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1) или отдаленные метастазы (M1) [153].

Выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от группы клиничко-анатомического риска

Специалистами группы лучевой терапии и онкологии (RTOG) [154], объединившей данные многочисленных исследований, были созданы прогностические критерии выживаемости пациентов с ранним раком простаты

Таблица 3.11. Выживаемость больных раком простаты (T1-3) в зависимости от стадии местного распространения (Т), суммы Глисона, наличия или отсутствия поражения лимфатических узлов (N)

Группа риска	Выживаемость, %		
	5 лет	10 лет	15 лет
1 – сумма Глисона от 2 до 6, T1-2NX	96	86	73
2 – сумма Глисона 2-6, T3NX; или сумма Глисона 2-6, N+; или сумма Глисона 7, T1-2NX	94	75	61
3 – сумма Глисона 7, T3NX; или сумма Глисона 7, N+; или сумма Глисона 8-10, T1-2NX	83	62	39
4 – сумма Глисона 8-10, T3NX; или сумма Глисона 8-10, N+	64	34	27

(T1-3) в зависимости от стадии местного распространения (Т), суммы Глисона, наличия поражения регионарных лимфатических узлов.

Данные по выживаемости больных раком простаты приведены в табл. 3.11.

Оценка состояния лимфатических узлов в зависимости от группы клиничко-анатомического риска

Регионарными при раке предстательной железы считаются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общей подвздошной артерии: гипогастральные, обтураторные, подвздошные (внутренние и наружные), крестцовые. Все пораженные лимфатические узлы выше уровня бифуркации общей подвздошной артерии считаются **отдаленными**. К отдаленным лимфатическим узлам относят: общие подвздошные, паховые (поверхностные и глубокие), подключичные, шейные, лимфатические узлы области лестничных мышц [155].

Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов можно рассчитать вероятность их поражения и выбрать тактику лечения:

- у мужчин с низким риском прогрессии локализованного рака простаты (анатомические прогностические группы I и IIA (клиническая стадия T1 или T2a, уровень ПСА < 10 нг/мл, сумма Глисона <7)) необходимости в формальной оценке состояния лимфатических узлов нет;
- у мужчин с промежуточной и высокой степенью риска прогрессии локализованного рака простаты (анатомические прогностические группы IIB и III (клиническая стадия T2b или выше, уровень ПСА ≥10 нг/мл или сумма Глисона ≥7)), которым будет предложена РПЭ, рекомендуется лимфодиссекция;
- у мужчин с промежуточной и высокой степенью риска прогрессии локализованного рака простаты (анатомические прогностические группы IIB и III (клиническая стадия T2b или выше, уровень ПСА ≥10 нг/мл или сумма Глисона ≥7)), которым будет предложена лучевая терапия, рекомендуется включить лимфатические узлы в зону облучения.

Определение категории М (наличие отдаленных метастазов)

- Поиск метастазов в костях не нужен у лиц с впервые выявленным раком в стадии Т1 или Т2, уровнем ПСА < 10 нг/мл, суммой Глисона ≤ 6.
- Тем, кому показано обследование костной ткани, рекомендуется радиоизотопное сканирование костей скелета или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), или ПЭТ/КТ.

3.8.3. Определение стадии и прогноз заболевания на основе визуализации

Несмотря на существование систем, позволяющих прогнозировать риск и выбрать тактику лечения по данным клинико-лабораторных и гистологических исследований, визуализация крайне важна для оценки распространенности опухолевого процесса. Она также дает возможность индивидуализировать лечение и прогноз в соответствии с особенностями пространственного расположения, геометрии самой железы и опухоли у конкретного пациента. В ряде случаев визуализация является средством навигации для локального лечения, а также динамического контроля в ходе лечения.

Стадия местного распространения опухоли (категория Т) на основе визуализации

Вопрос об инвазии капсулы без прорастания в окружающую ткань на уровне **ТРУЗИ** решить сложно. В нашей работе наличие сосудистого ободка по капсуле в месте прилегания опухоли свидетельствовало об отсутствии ее прорастания (рис. 3.35) [86].

О прорастании капсулы свидетельствует:

- отсутствие границы между железой и окружающей тканью;
- облитерация ректопростатического угла, асимметрия сосудисто-нервных пучков (рис. 3.36);
- отсутствие нормального капсулярного рисунка (в виде единичных мелкоточечных сигналов по капсуле) в зоне опухолевого узла (рис. 3.37);
- отсутствие смещаемости стенки прямой кишки относительно простаты при движении датчика [28–30, 86–88].

При подозрении на инвазию опухоли в апоневроз Денонвиллье и в прямую кишку очень полезен тест с легким смещением стенки прямой кишки датчиком. В норме стенка кишки смещается относительно ректальной поверхности простаты, отсутствие скольжения стенки прямой кишки относительно простаты в зоне опухоли свидетельствует о вовлечении прямой кишки в опухолевый процесс. Иногда наблюдается экстракапсулярное распространение опухоли: прорастание в клетчатку таза, прямую кишку, мочевой пузырь, семенные пузырьки очевидны (рис. 3.38–3.43). Следует обращать внимание на асимметричное увеличение одного из семенных пузырьков (рис. 3.44), внимательно обследовать шейку мочевого пузыря. Однако в абсолютном большинстве случаев узловые образования в стенке мочевого пузыря, расположенные вблизи от шейки, будут являться узлами ДГПЖ. Они отличаются ровными контурами, аваскулярной гипоэхогенной структурой.

Рис. 3.35. Рак предстательной железы. По капсуле в режиме ЭК определяется резкое асимметричное усиление кровотока в виде ободка (стрелки). После РПЭ по результатам гистологического исследования была выявлена очень небольшая по протяженности и глубине инвазия капсулы без прорастания в перипростатические ткани.

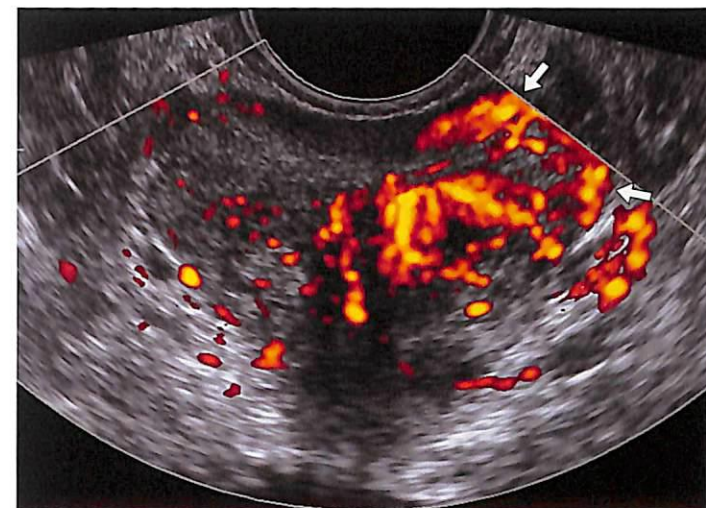


Рис. 3.36. Рак предстательной железы. Облитерация ректопростатического угла с очевидной периневральной инвазией (стрелка).



рой. Для раковых узлов в большей степени характерны патологическая васкуляризация, неровный контур, связь с основной массой опухоли простаты (рис. 3.45).

При расположении опухоли вблизи зон анатомической слабости капсулы может иметь место очень быстрое распространение опухоли за пределы железы. В таком случае имеющиеся в предстательной железе изменения могут быть незначительными или вообще отсутствовать, поскольку основная масса опухолевой ткани будет расположена вне предстательной железы. На рис. 3.38 представлена эхограмма пациента с опухолью простаты, которая практически сразу переместилась по зонам анатомической слабости капсулы из простаты в перипростатические ткани с образованием сначала внеорганной опухоли малого таза, затем опухоль проросла в прямую кишку. Первично был неправильно диагностирован рак прямой кишки с местнораспространенным эндофитным ростом. При первичном



Рис. 3.37. О прорастании капсулы свидетельствует отсутствие нормального сосудистого рисунка (капсулярных сосудов) в капсуле, прилежащей к узлу.

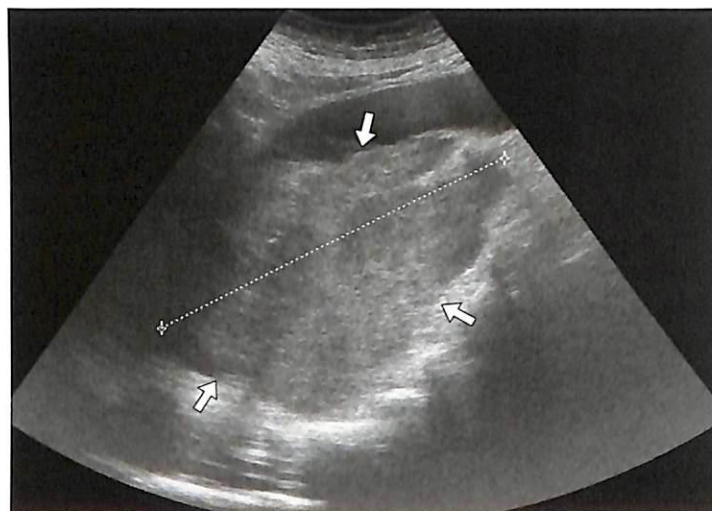


Рис. 3.38. Трансбрюминальное УЗИ. Визуализируется крупная бугристая опухоль предстательной железы, прорастающая в клетчатку таза и прямую кишку (стрелки).

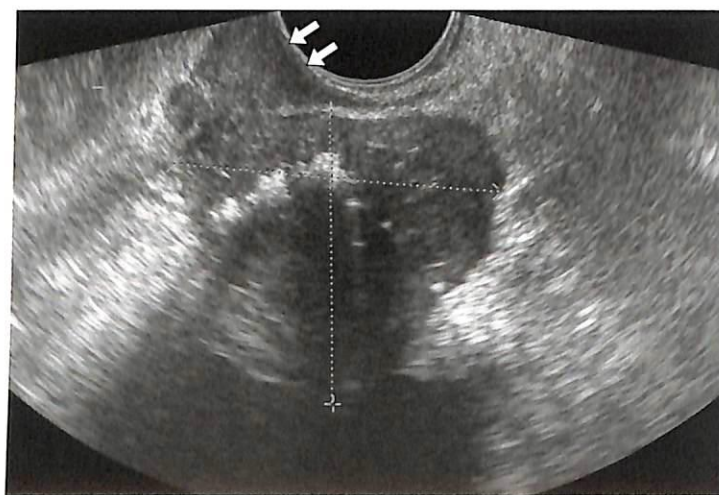
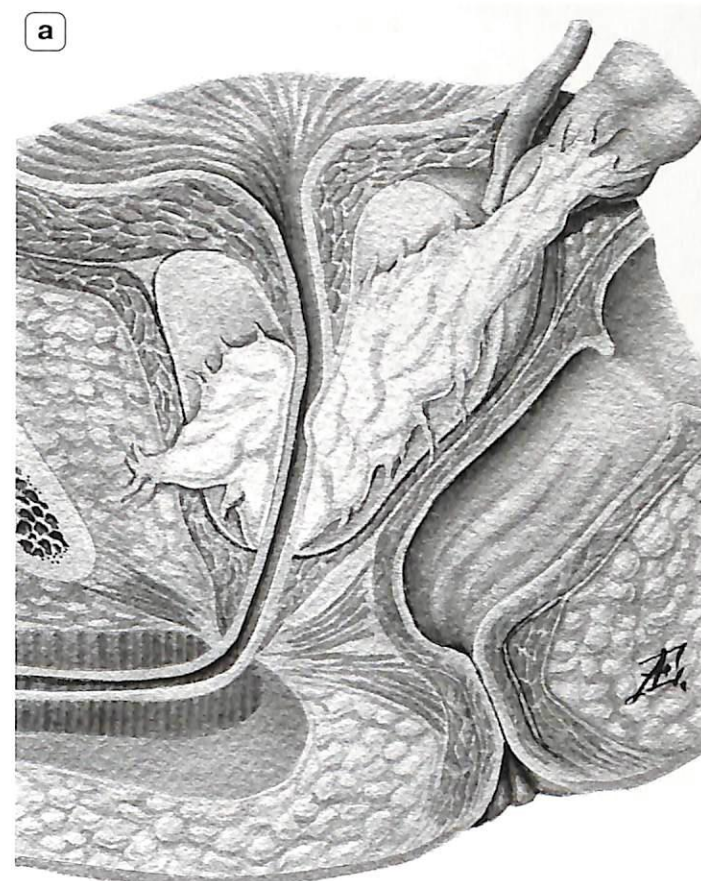


Рис. 3.39. Очевидные эхографические признаки прорастания рака предстательной железы в прямую кишку (стрелки). Поражены все слои прямой кишки.

Рис. 3.40. а – схематическое изображение рака предстательной железы с прорастанием в верхушку и основание семенных пузырьков;
б – очевидные эхографические признаки прорастания опухоли в верхушку и уретральный сфинктер (стрелки).



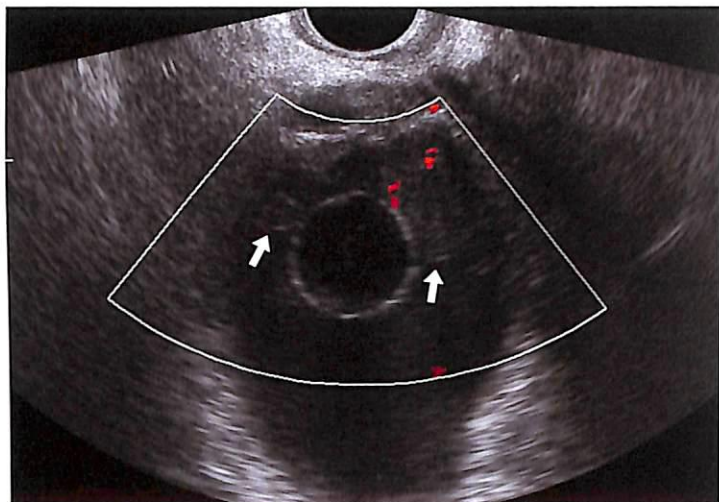


Рис. 3.41. Очевидные эхографические признаки прорастания в мочевой пузырь (стрелки).

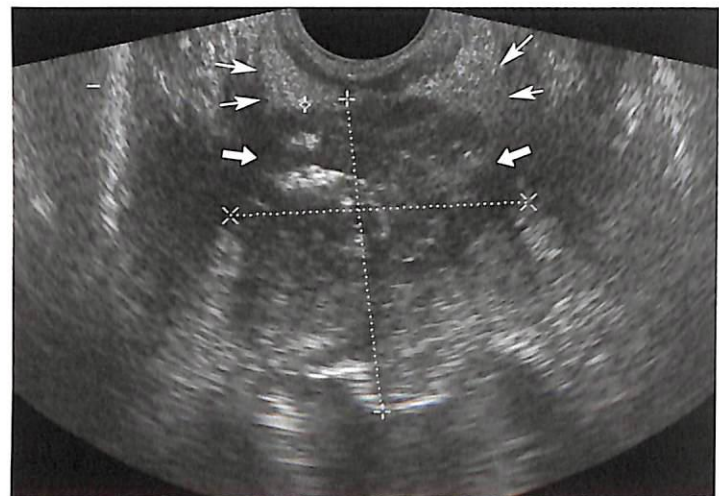


Рис. 3.42. Очевидные эхографические признаки прорастания опухолью латеральной тазовой фасции и мышц, поднимающих задний проход (леваторов). Леваторы указаны тонкими стрелками, зона поражения леваторов – стрелками.

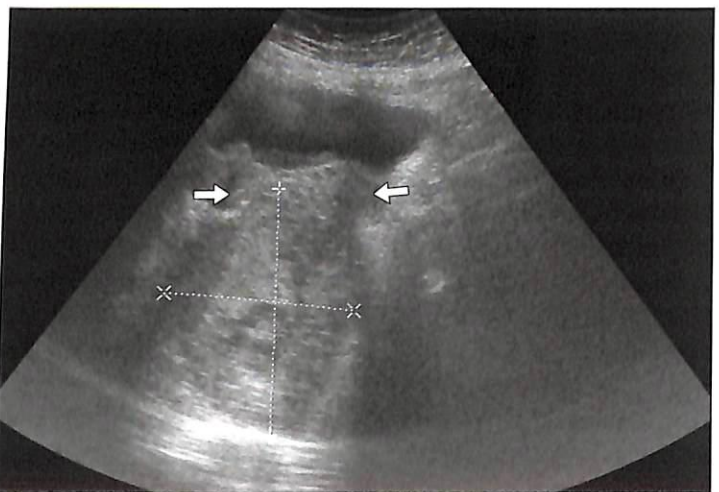


Рис. 3.43. Очевидные эхографические признаки опухолевого поражения семенных пузырьков при тотальном опухолевом поражении предстательной железы (стрелки).

Рис. 3.44. ТРУЗИ. Метастаз рака в один из семенных пузырьков (стрелки).

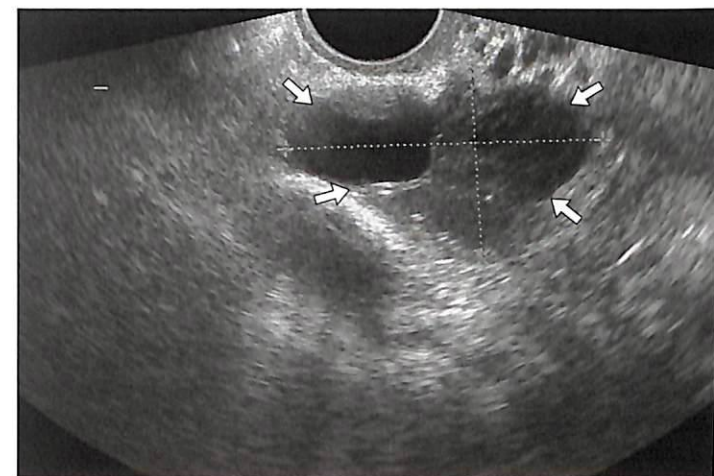
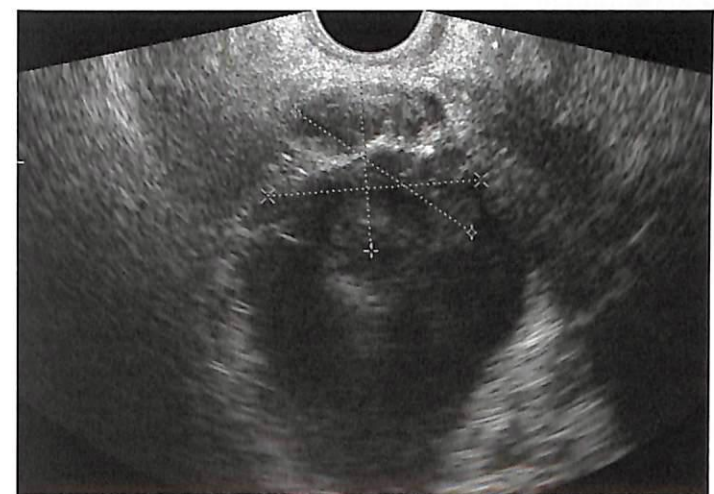


Рис. 3.45. ТРУЗИ. Прорастание рака предстательной железы в мочевой пузырь. Контуры опухоли бугристые; определяется связь узлов в мочевом пузыре и опухоли предстательной железы.



ультразвуковом обследовании органов малого таза предстательная железа казалась интактной, а рядом с предстательной железой визуализировалась опухоль с распространением в прямую кишку. Пациенту была выполнена брюшно-промежностная эктирпация прямой кишки с наложением колостомы. В ходе операции опухоль малого таза была удалена вместе с кишкой. По данным гистологического исследования был диагностирован недифференцированный рак прямой кишки. Пациент получал лучевую терапию (74 Гр) на промежность и трасабдоминально, химиотерапевтическое лечение. Однако через полгода опухоль появилась вновь, что было расценено как местный рецидив опухоли прямой кишки. При трансабдоминальном УЗИ опухоль располагалась рядом с предстательной железой. Онкологи настояли на проведении биопсии опухоли. Биопсия производилась с большими трудностями через «защиту» промежность с поврежденной в результате лучевой терапии кожей с использованием трансабдоминального датчика через узкое акустическое окно между ветвями лонных костей спе-

реди и крючком копчика сзади. По результатам биопсии и иммуногистохимического анализа была подтверждена опухоль предстательной железы. Повторно были пересмотрены стекла и блоки материала после экстирпации прямой кишки – материал консультирован у экспертов в ведущих онкологических центрах Москвы и Санкт-Петербурга. Диагноз первичного рака простаты с прорастанием в прямую кишку был подтвержден. Данное клиническое наблюдение приводится нами с целью напомнить коллегам о возможности быстрого экстрапростатического распространения опухоли по зонам анатомической слабости. Неправильная трактовка органопринадлежности опухоли чревата грубыми тактическими ошибками в лечении больного.

С учетом высокого разрешения современной ультразвуковой аппаратуры с помощью ТРУЗИ можно дополнительно:

- оценить состояние сосудисто-нервного пучка, наличие асимметрии сосудисто-нервных пучков с решением вопроса о возможности нервосберегающей простатэктомии или терапии высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (High Intensity Focused Ultrasound – HIFU);

- определить тип строения сосудисто-нервного пучка (представлен ли пучок единым стволом или мельчайшей сетью по всей задней и боковой и частично передней поверхности железы от основания до верхушки). При сращении двух листков эндопельвикальной фасции сосудистые элементы располагаются только в ректопростатических углах; обычно же сосудистые элементы и веточки нервного сплетения располагаются между двумя листками эндопельвикальной фасции по всей задней, боковой и частично передней поверхности простаты;

- точно измерить объем железы;
- оценить степень перекрытия железы лонной дугой, что важно для проведения брахи- и криотерапии;
- выявить aberrантные сосуды;
- оценить строение дорсальной вены полового члена и сплетения Санторини;

- провести измерение длины мембранозной уретры.

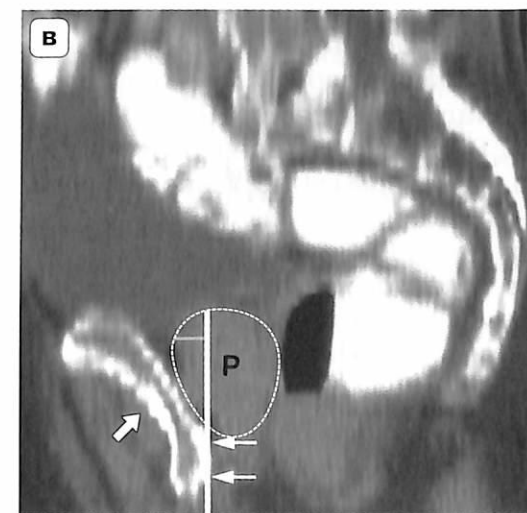
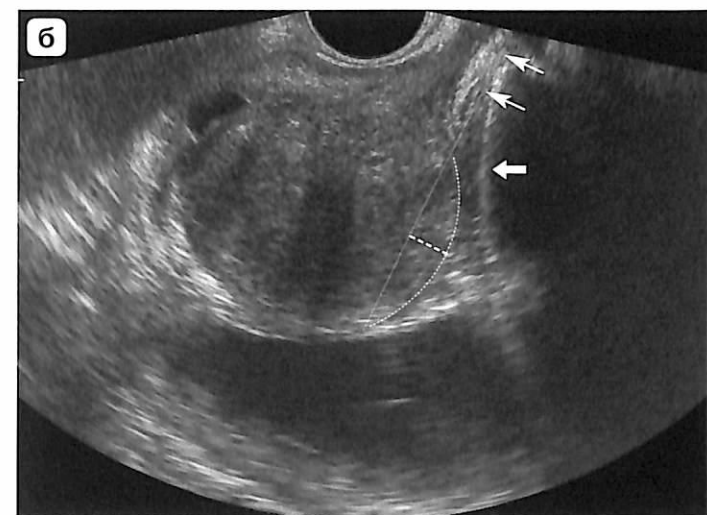
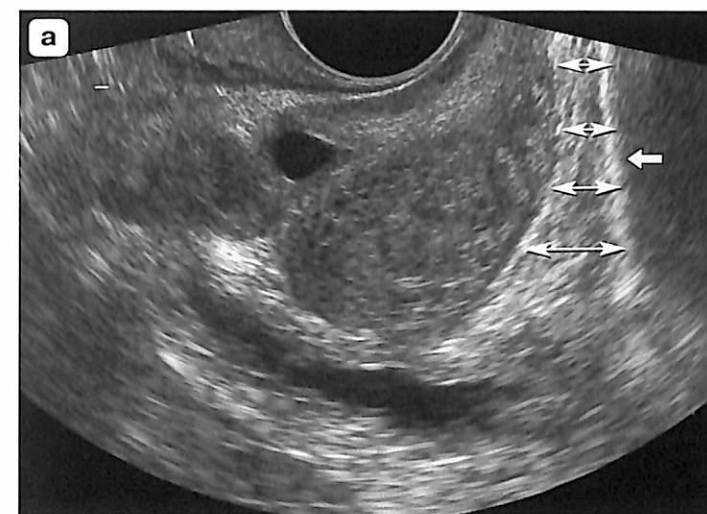
Определение длины мембранозной уретры и типа строения верхушки железы очень важно для оперирующего уролога, поскольку доказана обратная корреляция между длиной мембранозной уретры и частотой недержания мочи в послеоперационном периоде. Определение длины мембранозной уретры и зоны перекрытия ее верхушкой железы (см. рис. 1.28 в главе 1) поможет хирургу с выбором места наложения анастомоза. Точное измерение объема железы возможно только при ТРУЗИ (при трансабдоминальном доступе верхушка, как правило, экранируется костными структурами лонной дуги). Это важно для планирования брахитерапии, криодеструкции, HIFU-терапии. Оценка наличия и степени перекрытия железы лонной дугой позволит правильно спланировать брахитерапию или криодеструкцию железы (рис. 3.46). Выявление aberrантных сосудов, а также дополнительных питающих опухоль сосудов, например пенетрирующего апоневроз Денонвилле сосуда из геморроидального сплетения или добавочных срамных

Рис. 3.46. Определение наличия перекрытия части предстательной железы лонной дугой при планировании брахитерапии. Лонная кость отмечена стрелкой.

а – между лонной костью и предстательной железой определяется значительное расстояние (двойные стрелки), поэтому при проведении брахитерапии зерна будут имплантированы согласно разметке во все необходимые участки ткани железы;

б – между нижней частью лонной дуги и условной прямой (тонкие стрелки), проведенной по ходу иглы по направляющей и передней поверхностью железы, определяется 4-миллиметровое перекрытие (штрих-пунктир). В данной позиции зона перекрытия недоступна для введения зерен;

в – аналогичное наблюдение, выполненное с помощью КТ. Хорошо видно, что часть предстательной железы «спрятана» за лонной дугой [156].



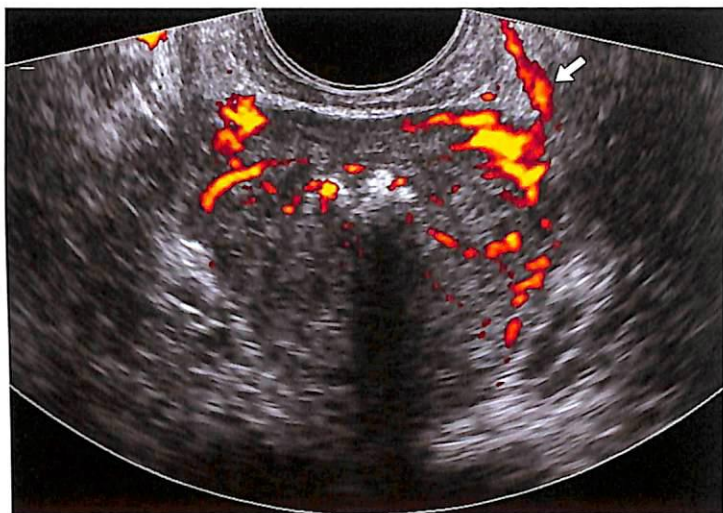


Рис. 3.47. К капсуле предстательной железы в режиме ЭК подходит пенетрирующий апоневроз Денонвиллье крупный сосуд (стрелка), являющийся дополнительным фактором интраоперационного риска.

артерий, снизит риск кровотечения во время операции (рис. 3.47). При планировании операции важной является информация о строении дорсальной вены полового члена (сплетения Санторини). С помощью УЗИ можно определить наличие рассыпного типа строения вены [156, 157].

Большой интерес вызывает проблема определения биологической активности опухоли по характеру ее кровоснабжения, определяемого в доплеровском режиме. И это вполне объяснимо. К проблеме лечения именно рака предстательной железы нужно подходить крайне дифференцированно в связи с особенностью биологического поведения этой опухоли. Рак предстательной железы сопровождается достаточно низкой смертностью, несмотря на высокую распространенность. В этой ситуации риск осложнений от агрессивной противоопухолевой терапии часто превышает риск смерти от раковой прогрессии. Поэтому исследователи продолжают поиски методов выявления именно агрессивных опухолей.

На сегодняшний день получены данные, что значения суммы Глисона выше у пациентов с перинодулярной гиперваскуляризацией по сравнению с интранодулярной, имеются корреляции между степенью васкуляризации и стадией процесса [87, 90, 91].

Выявлена определенная корреляция уровня васкуляризации опухоли с процессом метастазирования [158–160]. Доказано существенное увеличение степени васкуляризации у пациентов с рецидивом ракового процесса после РПЭ [161]. В работе М. Ismail и соавт. [75] увеличение опухолевого кровотока, выявляемое при ЦДК, соответствовало более высоким числам Глисона, более высокой частоте инвазии семенных пузырьков, увеличение кровотока по капсуле – более высокой патологической стадии. У пациентов с высокой степенью васкуляризации частота рецидивов была выше в 10,2 раза. По нашим данным [28–30, 86–88], все случаи местного распространения рака (прорастание опухоли в мочевого пузырь, в клетчатку таза, в семенные пузырьки), а также метастазирующие опухоли характе-

ризовались интенсивным опухолевым кровотоком.

Биопсия, проводимая с помощью ТРУЗИ с эхоконтрастным усилением, выявила достоверно больше случаев рака (в 2 раза), чем обычная биопсия. И что самое интересное – в большинстве своем сумма Глисона при раке была больше 6. Тем не менее при ТРУЗИ даже с контрастным усилением возможность дифференцировать опухолевую и здоровую ткань остается низкой [162].

Несмотря на очевидный прогресс в развитии ультразвуковой технологии исследования предстательной железы за последнее десятилетие, возможности ТРУЗИ в определении объема и геометрии опухоли часто ограничены плохой дифференциацией (изоэхогенностью) опухоли; по этой же причине не выявляются мелкие дополнительные очаги рака, а рак в 85% случаев мультифокален [163].

На сегодняшний день наиболее точным методом определения стадии заболевания признана высокопольная **МРТ с болюсным контрастным усилением**. МРТ лучше определяет наличие мультифокального рака, наличие или отсутствие инвазии капсулы, семенных пузырьков, локализацию и объем опухоли, опухолевую инвазию рядом расположенных органов (рис. 3.48). Все это крайне важно для решения вопроса о возможности проведения РПЭ или локальной терапии рака (брахитерапии, HIFU, криотерапии, трехмерного конформного облучения или дистанционной лучевой терапии с модуляцией интенсивности).

МРТ назначается, как правило, после получения результатов биопсии при подтверждении рака для уточнения стадии заболевания. Исследование можно назначать не ранее чем через 3 нед после проведения биопсии, так как изменение сигнала в результате мелких кровоизлияний после биопсии дает большое количество ложноположительных результатов [164].

При проведении 3 Т-МРТ с болюсным контрастным усилением чувствительность, специфичность, точность экстракапсулярного распространения опухоли составляют 94, 88 и 96% соответственно. При этом определяется даже небольшая по протяженности и глубине инвазия капсулы предстательной железы [165, 166]. Диагностическая ценность ТРУЗИ и КТ в определении стадии местного распространения рака значительно ниже.

Точность диагностики инвазии семенных пузырьков с помощью МРТ на 7,5% превышает точность диагностики КТ и на 13% – точность диагностики опухолевого поражения лимфатических узлов. Экстракапсулярная инвазия

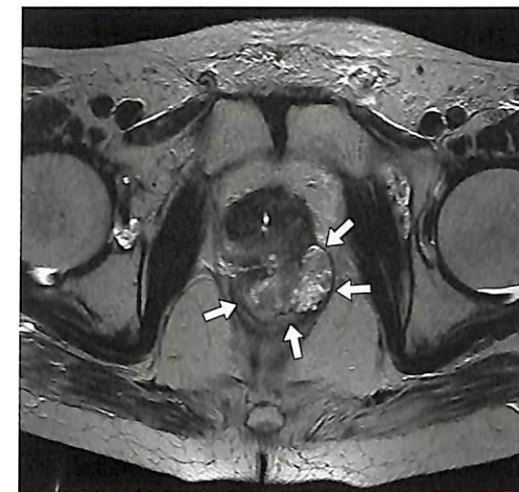


Рис. 3.48. 3 Т-МР-томограмма (T2-взвешенное изображение) рака предстательной железы с прорастанием в прямую кишку. Опухоль отмечена стрелками. Обратите внимание на качество получаемой визуальной информации.

Таблица 3.12. Прямое сравнение ТРУЗИ и МРТ в выявлении экстракапсулярной инвазии рака предстательной железы

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
ТРУЗИ	70	58	93	18
МРТ	97	58	95	70

определяется при МРТ на 26% точнее, чем при КТ (уровень доказательности Ia) [167].

При прямом сравнении эффективности МРТ и ТРУЗИ в выявлении экстракапсулярной инвазии были получены сходные результаты (табл. 3.12) [168].

Однако оба метода имеют достаточно низкую прогностическую ценность отрицательного теста, а это означает, что достаточно большое количество отрицательных результатов теста оказываются ложноотрицательными, в связи с чем при сравнении результатов РПЭ и дооперационной диагностики стадия рака часто занижена [163, 168].

По сравнению с ТРУЗИ применение МРТ с болюсным контрастным усилением однозначно лучше выявляет опухолевое поражение семенных пузырьков [168].

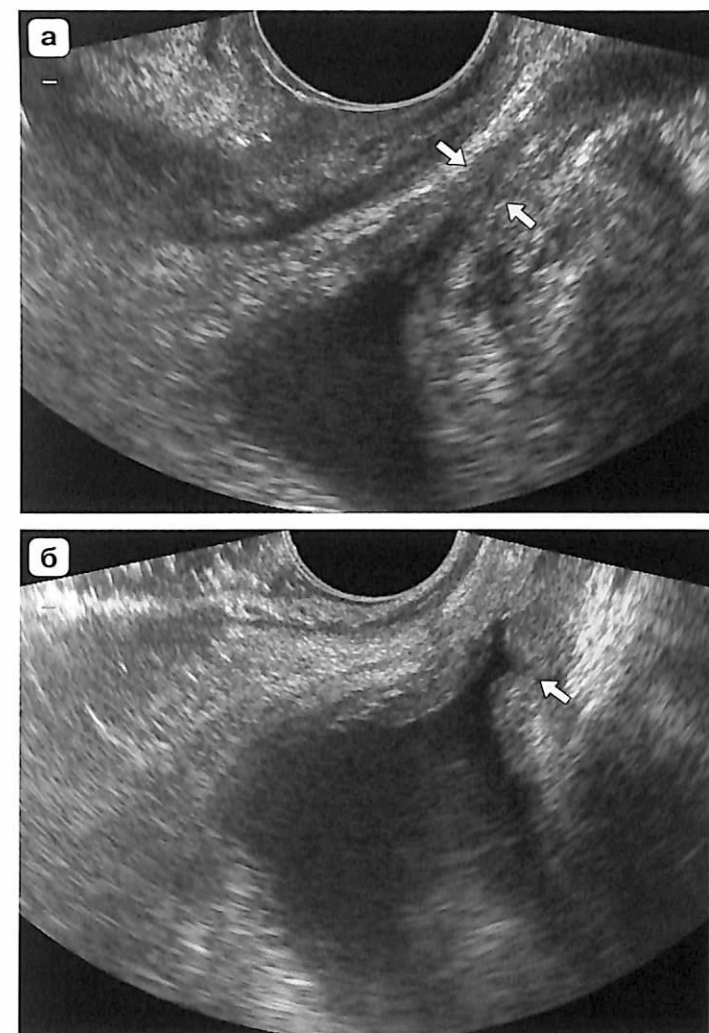
Существует много разногласий по вопросу эффективности МРТ с тазовой и эндоректальной катушкой. При сравнении эффективности 1,5 Т-МРТ с эндоректальной катушкой и 3 Т с тазовой катушкой J. Sosna и соавт. [169] доказали, что существенной разности качества изображения нет. При сравнении 3 Т-МРТ с тазовой катушкой и ректальной катушкой качество изображения и точность определения стадии местного распространения рака !!!! при использовании ректальной катушки оказались выше (точность диагностики повышается до 94%, специфичность до 96%) [166]. Необходимо тем не менее учитывать явный дискомфорт, который испытывает пациент при введении эндоректальной катушки, поэтому, возможно, в ближайшем будущем по мере развития высокопольных технологий эндоректальное МР-сканирование уйдет в прошлое.

В последние годы МРТ в анатомических режимах и МРТ с контрастным усилением дополняются функциональной **МР-спектроскопией**, позволяющей оценить локализацию и объем опухоли по изменению метаболических процессов в ткани опухоли, что повышает точность дооперационного определения стадии и локализации опухоли. Известно, что в ткани опухоли наблюдается снижение уровня цитрата и спермина и увеличение уровня холина [170–172]. Совмещая данные биопсии и молекулярной визуализации с помощью координатных меток, можно интенсифицировать лучевое лечение в ткани опухоли, сохраняя жизненно важные анатомические структуры (уретру, прямую кишку, сосудисто-нервный пучок) [173].

Визуализация рецидива и динамическое наблюдение в процессе либо после проведенного лечения

В связи с широким распространением в нашей стране технологии РПЭ открытым или лапароскопическим способом, применения большого коли-

Рис. 3.49. а – нормальная эхограмма мочевого пузыря, уретры и ложа удаленной железы после РПЭ. Зона цистоуретроанастомоза отмечена стрелками; б – повреждение сфинктера мочевого пузыря во время неудачной РПЭ. Зона повреждения отмечена стрелкой.



чества альтернативных методов лечения врачи ультразвуковой диагностики все чаще задаются вопросом: как выглядит нормальный цистоуретроанастомоз после РПЭ; как выглядит рецидив рака в ложе удаленной железы; какие эхографические изменения при раке простаты происходят в процессе лечебного патоморфоза при том или ином виде лечения?

На рис. 3.49, а представлена эхограмма мочевого пузыря, уретры и ложа удаленной железы после стандартно проведенной РПЭ, на рис. 3.49, б после РПЭ визуализируется зона интраоперационного повреждения сфинктера мочевого пузыря (пациент обратился к урологу по поводу длительно сохраняющегося стрессового недержания мочи после операции). Наиболее часто рецидив рака выявляется в месте пузырно-уретрального анастомоза. На рис. 3.50–3.53 представлен рецидивный рост опухоли в ложе удаленной железы, удаленного семенного пузырька, в стенке мочевого пузыря. Для рецидивного роста характерна гиперваскуляризация ложа

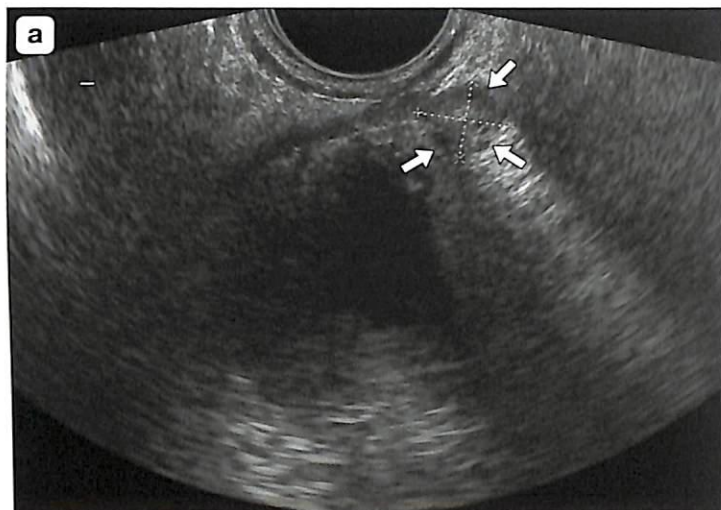


Рис. 3.50. Эхограммы рецидива рака предстательной железы после РПЭ в ложе удаленной железы (стрелки). а – в режиме серой шкалы; б – в режиме ЦДК.

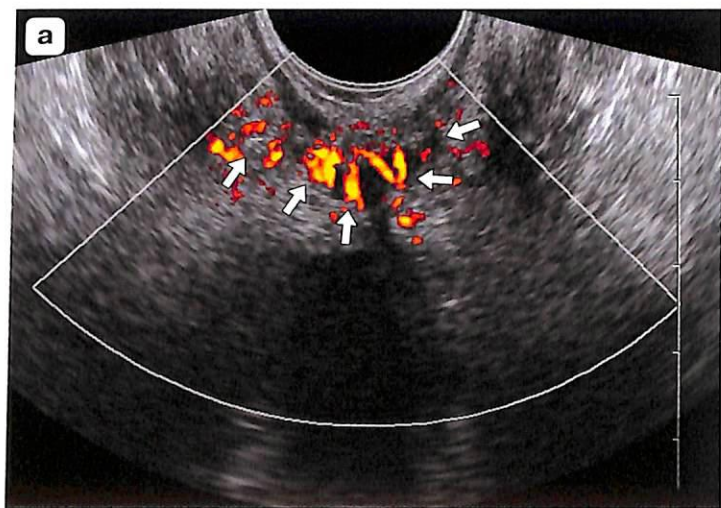
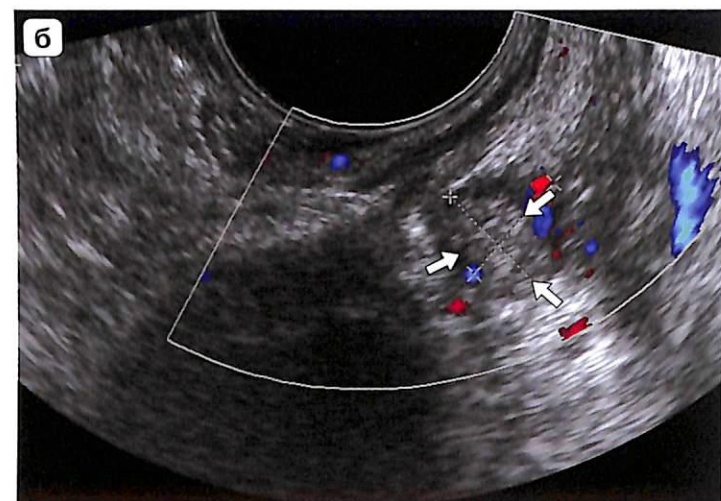


Рис. 3.51. а – самым ранним признаком локального рецидива после РПЭ еще до появления очаговых изменений в режиме серой шкалы является появление интенсивной васкуляризации в ложе (стрелки).

Рис. 3.51 (окончание). б – то же наблюдение: на фоне повышения уровня ПСА в зоне цистоуретроанастомоза появилась опухолевая неосеть (стрелки). Образование в режиме серой шкалы пока не визуализируется.

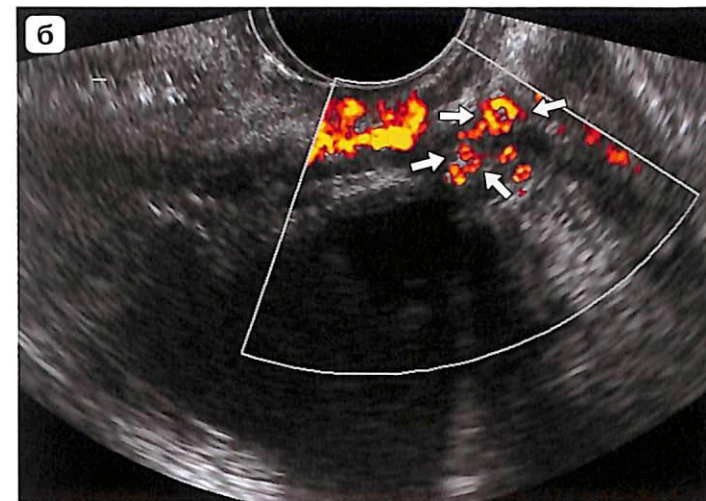


Рис. 3.52. Рецидив рака предстательной железы после РПЭ в ложе семенного пузырька (стрелки). Эхограмма в режиме серой шкалы.

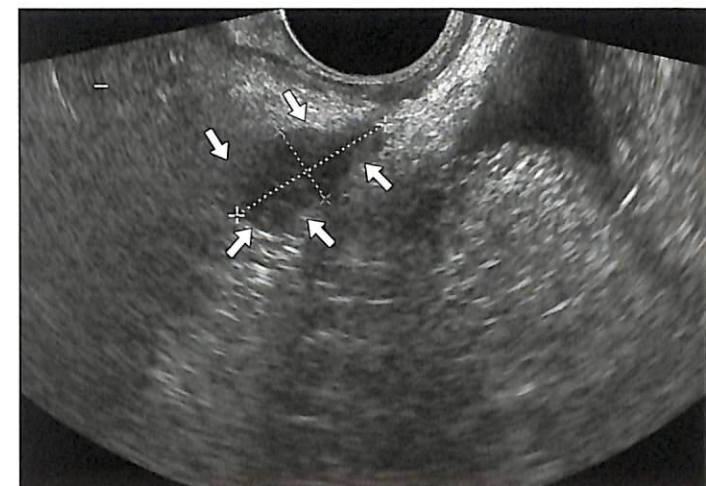
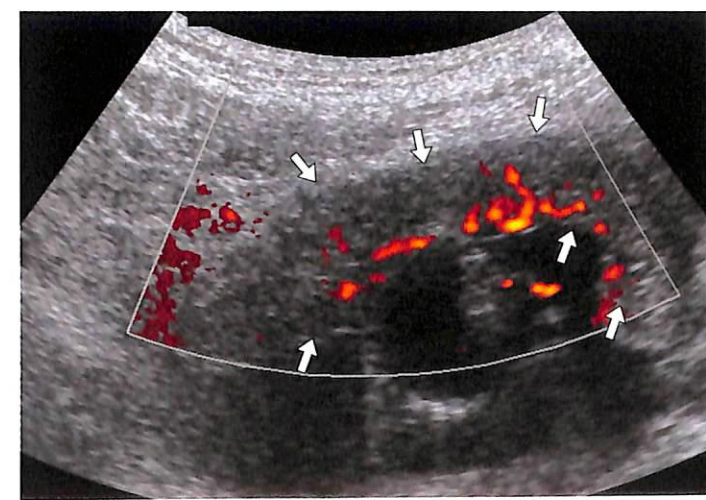


Рис. 3.53. Рецидив рака предстательной железы после РПЭ с ростом в мочевой пузырь (стрелки). Эхограмма в режиме ЭК.



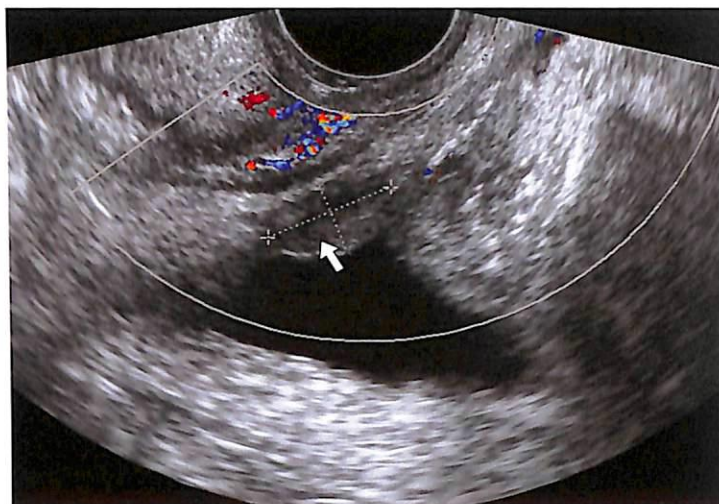


Рис. 3.54. Эхограмма мочевого пузыря, уретры и ложа удаленной железы после РПЭ. В стенке близко к шейке мочевого пузыря определяется подслизистый узел (стрелка) ДГПЖ, который можно принять за рецидив рака. Как правило, цифры ПСА в таких случаях отличаются от нулевых значений, что еще в большей степени настораживает врача в пользу рака.

и визуализируемого очага (см. рис. 3.51). Очень часто после РПЭ в стенке мочевого пузыря в области шейки остаются подслизистые узлы ДГПЖ (рис. 3.54). Врач может ошибочно принять их за рецидив рака простаты. Узлы ДГПЖ аваскулярны, средней эхогенности или гипозэхогенны, имеют четкий контур, округлую или овоидную форму. Расположены они часто на некотором расстоянии от шейки мочевого пузыря. Уровень ПСА может быть незначительно повышен (отличаться от нуля). В таких случаях назначается динамическое наблюдение (контроль уровня ПСА и ТРУЗИ раз в полгода).

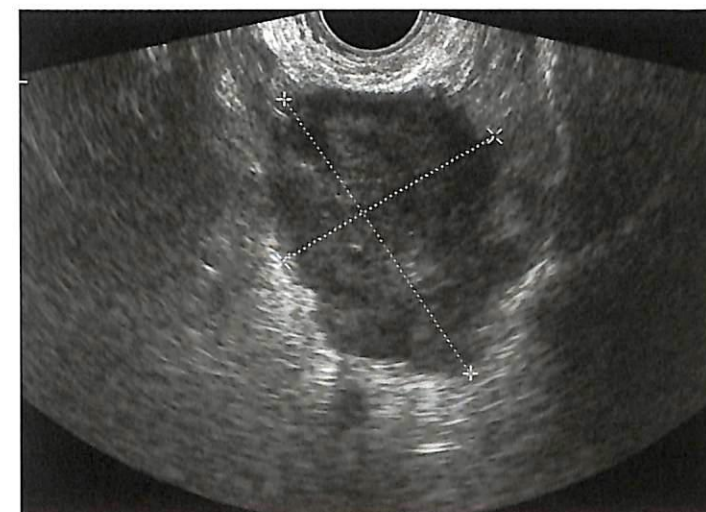
При биохимическом рецидиве, даже при многократном повышении уровня ПСА, далеко не всегда будет виден рецидивный рост в ложе удаленной железы. Рост уровня ПСА может быть также связан с появлением метастазов в кости и другие органы. Состояние, когда отсутствуют визуальные признаки местного рецидива или очаги отсева в другие органы, а уровень ПСА повышен, называют **биохимическим рецидивом**. В таких случаях в зависимости от повышения уровня ПСА применяется тактика выжидательного наблюдения, чаще – назначается гормонотерапия; применяются альтернативные методы лечения.

В практике врача ультразвуковой диагностики часто будут встречаться пациенты с раком предстательной железы, получавшие лучевую, гормональную терапию или прошедшие процедуру абляции; при эффективности лечения железа уменьшается, опухолевый узел может четко не визуализироваться; в опухолевой ткани определяются эхографические изменения вследствие лечебного патоморфоза. Погибшая опухолевая ткань замещается гипозэхогенной фиброзной тканью с множественными кальцинатами. По поверхности и внутри железы формируются множественные рубцы, в результате чего контур железы становится крайне неровным, мелкобугристым, с зазубринами. Нормальная эхографическая структура железы и сосудистая архитектура, как правило, в такой железе отсутствуют. **Простату, леченную по поводу рака, практически всегда можно узнать по**

Рис. 3.55. Мелкий лимфатический узел по ходу наружной подвздошной артерии. Несмотря на небольшие размеры, очевидно опухолевое поражение лимфатического узла: узел округлой формы, сниженной эхогенности, с нарушенной дифференцировкой эхоструктуры.



Рис. 3.56. Эхограмма в режиме серой шкалы. Крупный бугристый опухолевый лимфатический узел напоминает первичную опухоль и мало – собственно лимфатический узел.



дезорганизации структуры, сниженной или повышенной эхогенности, множественным кальцинатам и крайне неровному, зазубренному, обычно асимметричному контуру. Сосудистый рисунок в такой железе, как правило, дезорганизован, вне рецидива – обеднен или отсутствует.

Оценка лимфатических узлов на основе визуализации (категория N)

Макроскопические изменения в регионарных и отдаленных лимфатических узлах обычно видны при УЗИ. Узлы становятся гипозэхогенными, бесструктурными и на фоне клетчатки таза отчетливо визуализируются (рис. 3.55, 3.56). Однако микрометастазы в лимфатические узлы (как и в любые другие органы) не доступны для визуализации. Немногим лучше обстоят дела с визуализацией мелких метастазов в лимфатические узлы и при проведении МРТ (чувствительность составляет всего 45%, специ-

фичность – 79%, PPV – 60%, NPV – 67%). Однако при использовании лимфотропных суперпарамагнетиков, например препарата USPIO, представленного наночастицами железа, чувствительность повышается до 100%, специфичность – до 96%, PPV – до 94%, NPV – до 100% [174]. Чувствительность КТ в диагностике метастазов в лимфатические узлы составляет всего 19%, специфичность – 99,9%, PPV – 97%, NPV – 87% [175]. Гораздо более чувствительной является иммуносцинтиграфия с применением радионуклидных моноклональных антител к специфическим белкам ткани простаты, например к простатспецифическому мембранному антигену (Prostascint). Несмотря на то что иммуносцинтиграфия более чувствительна в выявлении метастазов в лимфатические узлы, чем КТ, широкого распространения данный метод пока не получил.

Метастазирование (категория М) на основе визуализации

Визуальное выявление отдаленных метастазов помимо УЗИ требует проведения дополнительных исследований – КТ, МРТ, остеосцинтиграфии, ПЭТ, ПЭТ/КТ.

Наиболее часто рак предстательной железы метастазирует в кости, более редко – в легкие, печень, надпочечники, в брюшину и органы брюшной полости

Остеосцинтиграфия (а также однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ), ПЭТ, ПЭТ/КТ) рекомендуется при:

- уровне ПСА >10 нг/мл;
- сумме Глисона ≥6;
- стадии заболевания T >2.

КТ органов брюшной полости и малого таза используется для оценки распространенности рака у пациентов:

- с уровнем ПСА >10 нг/мл;
- суммой Глисона ≥6;
- стадии заболевания T >2.

1,5 T-MPT с эндоректальной катушкой или 3 T-MPT используется в основном для оценки местного распространения опухоли. Доступ к этим исследованиям во всем мире пока ограничен.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза (ТРУЗИ), уступая КТ и МРТ в чувствительности и специфичности, в связи с широким распространением используется наиболее часто для определения локального рецидива или прогрессирования опухоли и диссеминации процесса (в органы брюшной полости, отдаленные лимфатические узлы).

3.8.4. Реалии и перспективы развития технологий визуализации в диагностике, определении стадии и лечении рака простаты

В нашем стремительном мире развитие и смена технологий происходят очень быстро. Поэтому мы не можем знать наверняка, что приводимые ниже методы диагностики в будущем войдут в ряд обязательных к приме-

нию. Однако иметь представление о настоящем и будущем методов визуализации, с нашей точки зрения, интересно и необходимо (табл. 3.13).

МРТ – томографический метод исследования внутренних органов и тканей с использованием физического явления ядерного магнитного резонанса, метод основан на измерении электромагнитного отклика ядер атомов водорода на возбуждение их определенной комбинацией электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряженности. Наиболее перспективной является МРТ с контрастированием препаратом USPIO с наночастицами железа, которые захватываются макрофагами лимфатических узлов.

МР-спектроскопия – МР-спектры отражают процессы метаболизма. Нарушения метаболизма возникают, как правило, до клинических проявлений заболевания, поэтому на основе данных МР-спектроскопии можно диагностировать заболевания на более ранних этапах развития. МР-спектроскопия – это метод неинвазивной оценки ткани простаты путем определения концентраций основных метаболитов (цитрата, креатинина, холина, спермина) в минимальном объеме. В опухоли простаты отмечается повышенная концентрация холина и пониженная концентрация цитрата и спермина по сравнению с нормальной тканью. По степени изменения концентрации веществ можно определить степень агрессивности опухоли.

ПЭТ (она же **двухфотонная эмиссионная томография**) – радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов. ПЭТ и ПЭТ/КТ определяют патологический процесс, используя специфические молекулярные маркеры, меченные различными радионуклидами. Метод основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов. Позитроны возникают при позитронном бета-распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, который вводится в организм перед исследованием. Главное преимущество ПЭТ – возможность не только получать изображения внутренних органов, но и оценивать их функцию и метаболизм, таким образом, с помощью ПЭТ удастся выявлять болезнь на самом раннем этапе, еще до проявления клинических симптомов.

ОФЭКТ – в процессе исследования происходит регистрация одного гамма-кванта, возникающего при аннигиляции позитронов, образующихся при распаде радионуклида. ОФЭКТ – это модификация метода сцинтиграфии, которая заключается в том, что используются два вращающихся детектора вместо одного, перемещающегося в одной плоскости; поэтому появляется возможность создавать объемную реконструкцию изображений с соответственно более точной топической диагностикой.

В основе ПЭТ лежит возможность с помощью специального детектора (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. Отличается от ОФЭКТ тем, что при ПЭТ регистрируются два гамма-кванта, возникающих при аннигиляции позитронов при распаде радионуклида, а при ОФЭКТ – только один гамма-квант. Потенциал ПЭТ в значительной

Таблица 3.13. Настоящее и будущее визуализации в выявлении, определении стадии и лечении рака предстательной железы [176]

Стадия рака предстательной железы	Доступные клинические и лабораторные методы	Методы визуализации, используемые в настоящее время для диагностики и лечения	За и против	Будущее развитие технологий
Локализованный рак	ПСА, сумма Глисона по результатам столбиковой биопсии	МРТ (T1-, T2ВИ), МРТ с болюсным введением контрастного препарата, ТРУЗИ чаще для наведения при биопсии, проведении брахитерапии, криодеструкции, HIFU-абляции	Не точно определяется распространенность опухоли, плохо дифференцируются опухоли в центральных отделах железы	Молекулярно-генетические маркеры рака ТРУЗИ с усилением ЭКП, ультразвуковая эластометрия (эластография с анализом амплитуды сдвиговой волны) Высокочастотная МРТ перед биопсией Развитие методов навигации биопсии (например: биопсия с МРТ-наведением или биопсия с применением «умной иглы» с использованием световолоконной оптики и лазерным излучением)
Местно-распространенный рак	ПРИ	МРТ с болюсным контрастным усилением для оценки стадии КТ (с наложением МРТ-изображения или без) для разметки лучевой терапии	Учитываются особенности расположения и геометрии простаты у конкретного пациента Низкая чувствительность и специфичность диагностики поражения лимфатических узлов	МРТ с применением USPIO – контрастного препарата для выявления пораженных лимфатических узлов
Локальный рецидив после РПЭ или лучевой терапии	ПСА, биопсия с ультразвуковым наведением и гистологическое исследование	ТРУЗИ МРТ (с болюсным контрастным усилением, МРС, ДВ-МРТ) ОФЭКТ/КТ (ProstaScint)* FDG-ПЭТ	Ограниченная диагностическая точность (низкая чувствительность и специфичность)	ПЭТ /КТ (с ¹¹ C [холин /ацетат], ¹³ C гиперполяризованный) анти- ¹⁸ F-FACBS, моноклональными антителами к андрогенным рецепторам, радиоактивно меченными PSMA антителами, FLT, возможно – ¹⁸ F-NaF) МРТ с USPIO

Метастазическая диссеминация	Уровень ПСА > 20 нг/мл, боли в костях	Сцинтиграфия костей скелета с ^{99m} Tc-MDP КТ	Чувствительный метод, но с низким разрешением Специфичность диагностики поражения внутренних органов ограничена Очаговые изменения не всегда специфичны	¹⁸ F-NaF-ПЭТ, FDG-ПЭТ Иммуносцинтиграфия с радиоактивными антителами к PSMA, FLT ¹¹ C [холин/ацетат], ¹³ C гиперполяризованный) анти- ¹⁸ F-FACBS, зонды на андрогенные рецепторы, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ
------------------------------	---------------------------------------	---	---	---

Примечание. USPIO – лимфотропные наночастицы оксида железа, anti-¹⁸F-FACBS – анти-1-амино-3-¹⁸F-флюороциклобутан-1-карбоксилловая кислота, PSMA – протатспецифический мембранный антиген, FLT – ¹⁸F-3'-флюоро-3'-диокси-L-тимидин, ¹⁸F-NaF – ¹⁸F-натрийфлюорид, MDP – метиленидифосфонат, FDG – флуордезоксиглюкоза. МРС – магнитно-резонансная спектроскопия, ВИ – взвешенное изображение, ДВ-МРТ – дифузионно-взвешенная МРТ.

*Индиум – 111-капромаблендитад (производство Syntogen).

степени определяется арсеналом доступных меченых соединений – радиофармпрепаратов. Именно выбор подходящего радиофармпрепарата позволяет изучать с помощью ПЭТ такие разные процессы, как метаболизм, транспорт веществ, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессия генов и т.д. Использование радиофармпрепаратов, относящихся к различным классам биологически активных соединений, делает ПЭТ достаточно универсальным инструментом современной медицины. Поэтому разработка новых радиофармпрепаратов и эффективных методов синтеза уже зарекомендовавших себя препаратов в настоящее время становится ключевым этапом в развитии метода ПЭТ.

Иммуноскинтиграфия использует меченные радионуклидами моноклональные антитела, например к простатспецифическому мембранному антигену. Этот метод более чувствителен, чем КТ, при исследовании лимфатических узлов малого таза, однако недостаточная чувствительность и высокая стоимость не позволяют рекомендовать его для рутинной медицинской практики.

Одномоментное получение анатомических и функциональных данных осуществляется на комбинированных сканерах ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ. Однако наряду с несомненными достоинствами данные методики имеют и свои недостатки: длительная подготовка к исследованию, воздействие на организм пациента ионизирующего излучения вследствие внутривенного введения контрастного вещества (флуордезоксиглюкозы), низкая эффективность при диагностике заболеваний головного мозга, органов мочепускающей системы, желудочно-кишечного тракта и других систем организма, где происходит физиологическое накопление флуордезоксиглюкозы.

Поиски методики, лишенной подобных недостатков и при этом обладающей возможностью одновременного получения функциональной и анатомической информации, привели к разработке метода ДВ-МРТ.

ДВ-МРТ – современный метод исследования, основанный на МРТ-технологии, позволяющий визуализировать и измерять случайное (броуновское) движение молекул воды, происходящее во внутриклеточном и внеклеточном пространстве. Известно, что в самом начале развития многих заболеваний возникают патохимические и патофизиологические процессы, которые ведут к нарушению проницаемости клеточных мембран и тем самым вызывают изменение процесса диффузии молекул воды, что может быть зафиксировано на ДВ-МРТ и измерено путем вычисления коэффициента диффузии. В онкологической практике ДВ-МРТ позволяет выявить очень маленькие патологические очаги в органах, размеры которых еще не изменены; метод высокоэффективен при выявлении метастазов в лимфатические узлы, помогает оценить эффективность проводимой противоопухолевой терапии.

В заключение хотелось бы сказать, что по-настоящему доступным на сегодняшний день остается только ТРУЗИ. МРТ с болюсным контрастным усилением и ПЭТ с ^{18}F FDG, иногда ПЭТ/КТ используются в медицинской

практике в крупных клиниках; другие методы пока относятся к экспериментальным.

3.8.5. Коротко о лечении

Активное наблюдение

Активное наблюдение обычно предлагается пациентам старше 65 лет с низким риском прогрессии рака простаты: с суммой Глисона <7, общим ПСА <10 нг/мл, стадией рака T1c–T2a, при наличии не более 2 положительных столбиков в биопсийном материале и при условии, что опухоль занимает менее 50% объема столбика. Активное наблюдение подразумевает измерение уровня ПСА 1 раз в 3 мес и контрольную биопсию под контролем ТРУЗИ 1 раз в год. При повышении уровня ПСА назначается повторная биопсия. Повышение уровня ПСА > 2 нг/мл в год, его удвоение в сроки менее 3 лет, увеличение значения суммы Глисона при биопсии свидетельствуют о неэффективности тактики активного наблюдения.

Хирургическое лечение

В настоящее время методом первого выбора для пациентов со стадиями рака до T2c и предполагаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет является **РПЭ**; хирургическое лечение показано молодым пациентам со стадией T3 местного распространения рака [177]. При выявлении положительного края резекции или метастазов в лимфатические узлы рекомендуется адъювантная гормонотерапия или лучевая терапия. Преимущества той или иной техники выполнения РПЭ не доказаны. Наиболее распространенной является позадилонная РПЭ, которая не требует применения специальных инструментов и техники и при которой имеется возможность проведения лимфаденэктомии. Все большее распространение в мире получает лапароскопическая РПЭ.

РПЭ предпочтительна у пациентов, имеющих:

- опухоли стадии T1a –T2b (высокой и средней дифференцировки) при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет;
- опухоли стадии T3a, при условии ограниченной экстракапсулярной инвазии или степени дифференцировки менее 8 баллов по шкале Глисона или уровне ПСА < 20 нг/мл.

В некоторых случаях молодым пациентам на более поздних стадиях рака и с высоким риском прогрессии РПЭ производится в рамках мультимодальной терапии с добавлением гормоно- и химиотерапии.

Одним из преимуществ РПЭ перед другими видами локального лечения является возможность проведения лимфаденэктомии. При классической лимфаденэктомии удаляются внутренние подвздошные и obturatorные узлы, которые являются первым барьером метастазирования, а также наружные подвздошные, общие подвздошные и пресакральные лимфатические узлы. Однако большая частота послеоперационных осложнений, сопровождающих расширенную тазовую лимфаденэктомию, стимулировала хирургов к разработке техники «модифицированной» тазовой лимфаденэк-

томии, которая в настоящая время является стандартной у больных раком предстательной железы и подразумевает удаление лимфатических узлов медиальнее и ниже наружной подвздошной вены, т.е. обтураторных и внутренних подвздошных узлов. Отечественные авторы [178] приводят хорошие результаты проведения лапароскопической тазовой лимфаденэктомии.

Пациентам с уровнем ПСА < 10 нг/мл и суммой Глисона < 7 лимфаденэктомия не проводится.

Эффективность лечения: 10-летняя выживаемость составляет 75%, канцероспецифическая – 90%, безрецидивная – 72%, выживаемость без биохимического рецидива (уровень ПСА 0,2%) – 52% [179].

Основные осложнения:

- операционная смертность – 0,0–2,1%;
- полное недержание мочи – до 15,4%;
- стриктура анастомоза – 2–9%;
- травма прямой кишки – 0,6–5,4%;
- выраженное кровотечение – 1,0–11,5%;
- стриктура уретры – 2–9%;
- обструкция шейки мочевого пузыря – 0,5–14,6%;
- формирование уретрально-ректальной фистулы – 0,3–15,4%;
- импотенция – 29–100% [180].

В последние годы все большее внимание уделяется вопросам качества жизни после лечения по поводу рака предстательной железы. Одним из современных достижений медицинской науки, безусловно, является нервосберегающая простатэктомия, позволяющая сохранить потенцию людям, которые обладали потенцией до операции. На рис. 3.57 приведена схема высокотехнологичных нервосберегающих операций. ТРУЗИ может играть немаловажную роль для определения возможности проведения подобной операции в плане выявления признаков инвазии сосудисто-нервного пучка, стороны поражения, типа строения сосудисто-нервного пучка, наличия сращений латерального и медиального листков эндопельвикальной фасции.

Противопоказаниями к нервосберегающей операции являются: стадия >T2, уровень ПСА > 10 нг/мл, сумма Глисона >7. Нервосберегающая операция не выполняется на стороне простаты, где в более чем 50% биопсийных столбиков обнаружены опухолевые клетки либо есть визуальные признаки перинеуральной инвазии, опухолевой инфильтрации латеральной тазовой фасции, поражения нейроваскулярного пучка. В этих случаях необходимо тщательное предоперационное обследование, включающее ТРУЗИ, МРТ с болюстным контрастным усилением, при возможности – методы функциональной оценки опухоли (ПЭТ, ПЭТ/КТ, ДВ-МРТ). Тем не менее, несмотря на самый тщательный отбор пациентов, процент положительного края резекции достигает 24, что свидетельствует о необходимости внедрения более совершенных методов визуализации [180].

Наблюдение после простатэктомии включает контроль уровня ПСА, физикальное обследование каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в последующем.

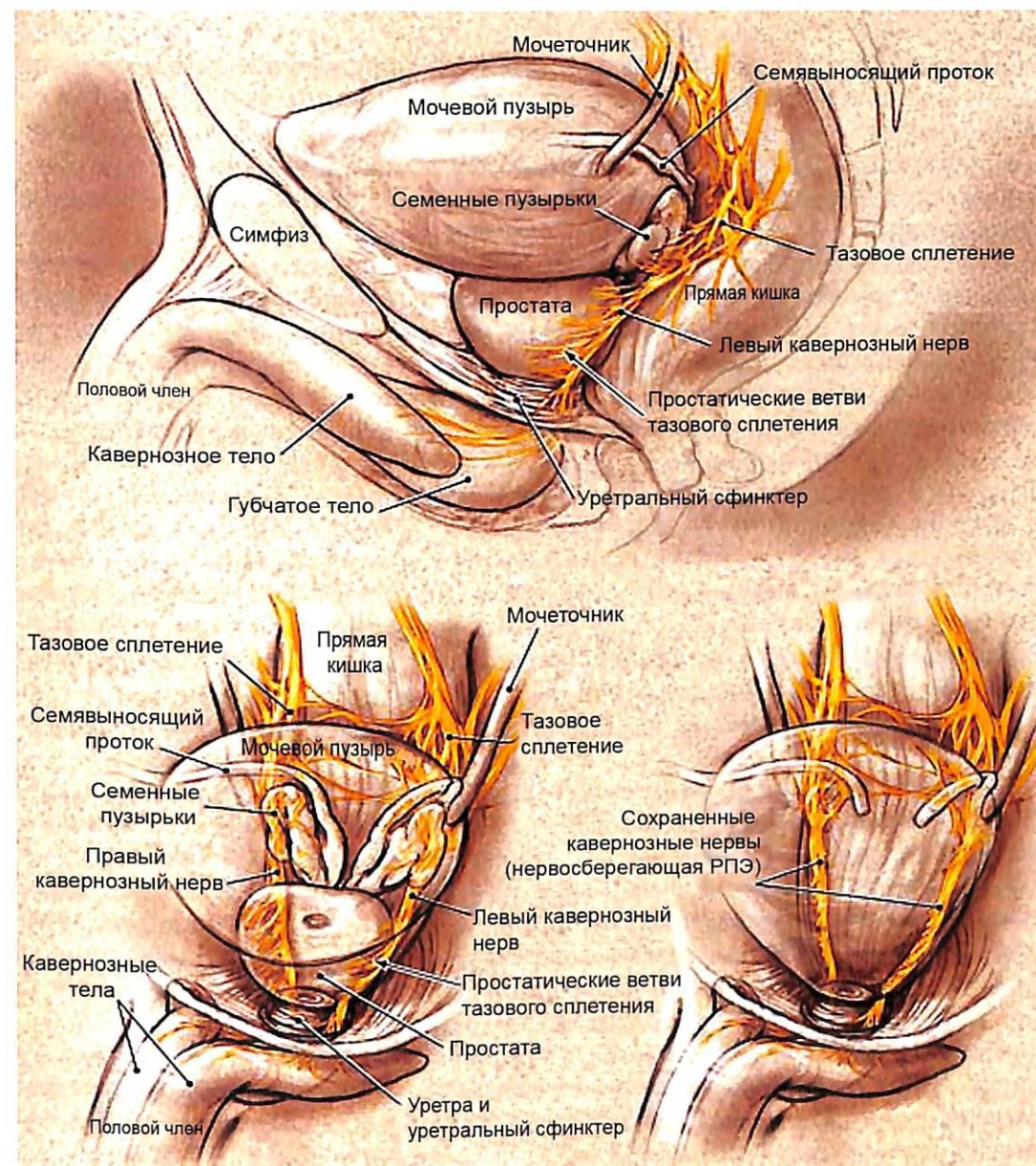


Рис. 3.57. Схема строения сосудисто-нервного пучка и проведения нервосберегающей РПЭ (приводится по: J. A. M. A., 2005; 293 (21): 2650).

Лучевая терапия

Лучевая терапия применяется при локализованном и местнораспространенном раке, в составе мультимодальной терапии, а также в качестве спасительной терапии при неэффективности других методов лечения. В европейском клиническом руководстве [180] эффективность лучевой терапии в лечении локализованного рака простаты, которая оценивается по выживаемости и уровню качества жизни после лечения, приравнивается к хирургическому лечению. Однако авторы руководства признаются, что прямых сравнительных рандомизированных исследований двух методов не проводилось.

Конформная трехмерная лучевая терапия в настоящее время является «золотым стандартом» лучевой терапии XXI века (с высоким уровнем доказательности Ib), однако наиболее распространенной пока остается **дистанционная лучевая терапия**. При конформной лучевой терапии трехмерная реконструкция изображения и специальное программное обеспечение позволяют концентрировать энергию нескольких пересекающихся в области опухоли относительно слабых радиационных полей, при этом значительно уменьшается токсический эффект облучения в здоровых тканях и органах. Лечение могут получать пациенты из групп низкого, среднего и высокого риска в качестве монотерапии или в сочетании с гормонотерапией. Лучевую терапию проводят в качестве адъювантной терапии после РПЭ с положительным краем резекции или инвазии семенных пузырьков. Облучению подвергаются с профилактической целью регионарные лимфатические узлы у пациентов из группы высокого риска [181]. Конечной дозой при данном виде лечения является доза 74–78 Гр.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности является более совершенным вариантом конформного трехмерного облучения. На линейном ускорителе, оснащенный многолепестковым коллиматором, можно получать концентрацию излучения в геометрически сложных полях; благодаря движению створок коллиматора энергия более равномерно распределяется внутри зоны облучения. Доза облучения может быть повышена до 86 Гр при сохранении безопасности рядом расположенных структур и органов, без повышения токсического эффекта радиации.

Применение лучевой терапии с модуляцией интенсивности в группах низкого, среднего и высокого риска дает 8-летнюю выживаемость без биохимического рецидива 85, 76, 72%, 5-летнюю выживаемость без биохимического рецидива – 98, 85, 70% соответственно [182, 183]. Биохимическим рецидивом при проведении лучевой терапии считают повышение уровня ПСА, равное надире ПСА +2 нг/мл.

Основными осложнениями лучевой терапии являются, по данным рандомизированных исследований, включавших 22 863 пациента (EORTC 1987–1995) (уровень доказательности исследования 1) [184]:

- проктит II/III степени тяжести – 5–21%;
- цистит – 4,7–5,3%;

- гематурия – 4,7%;
- стриктура уретры – 4,7–7,1%;
- недержание мочи – 4,7–5,3%;
- хроническая диарея – 3,7%;
- обструкция тонкой кишки – 2,1%;
- смерть от выраженной лучевой токсичности – 1%;
- эректильная дисфункция – 40% в течение 3–5 лет.

Брахитерапия – это прямая имплантация радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Введение радиоактивных капсул – «зерен» производится однократно трансперинеально с ультразвуковым наведением.

Методика ультразвукового наведения мало чем отличается от методики проведения мультифокальной биопсии. Однако необходимо на дооперационном этапе оценить расположение простаты относительно лонной дуги для того, чтобы в момент введения иглы не оказалось, что игла упирается в кость.

Брахитерапия имеет очевидные преимущества перед дистанционной лучевой терапией, поскольку максимальному облучению подвергаются ткани предстательной железы с минимальным распространением на другие органы малого таза. Зерна с низкой радиоактивностью содержат радиоактивный ^{124}I или ^{103}Pd . Источники с высокой активностью (например, ^{192}Ir) вводятся в ткань предстательной железы на короткое время через полые проводники или иглы, а затем удаляются. Доза облучения простаты составляет при этом 39 Гр (4 сеанса в течение 2 дней). **Низкодозная брахитерапия** проводится при локализованном раке простаты пациентам низкого риска, **высокодозная брахитерапия** – пациентам среднего и высокого риска после дистанционной лучевой терапии (50 Гр) в дозе 19 Гр (2 сеанса за один день). На рис. 3.58 представлены эхограммы пациента 63 лет со стадией рака предстательной железы T3bN0M0 (A), успешно леченного с помощью брахитерапии. Через год после имплантации зерен железа уменьшилась, исчезли деформация контура, опухолевый узел, патологическая васкуляризация. На рис. 3.59 представлены эхограммы пациента 64 лет через 5 лет после успешного проведения брахитерапии. Признаков биохимического, местного рецидива у данного пациента не отмечалось. На эхограммах очень хорошо видны капсулы радиоактивных зерен в виде гиперэхогенных точечных структур.

В нашей практике встречались случаи диагностики неправильного распределения зерен (при ТРУЗИ зерна визуализировались в стенке прямой кишки, в уретре и параректальной клетчатке, а также ниже сфинктера уретры, в тканях промежности). Такие случаи наблюдались в самом начале применения методики в нашей стране.

Осложнения брахитерапии:

- умеренно выраженный и резко выраженный проктит – 5–21%;
- эректильная дисфункция – 40% (4%);
- осложнения со стороны кишечника – 21% (0,8%);
- осложнения со стороны нижних мочевых путей – 38% (10,3%).

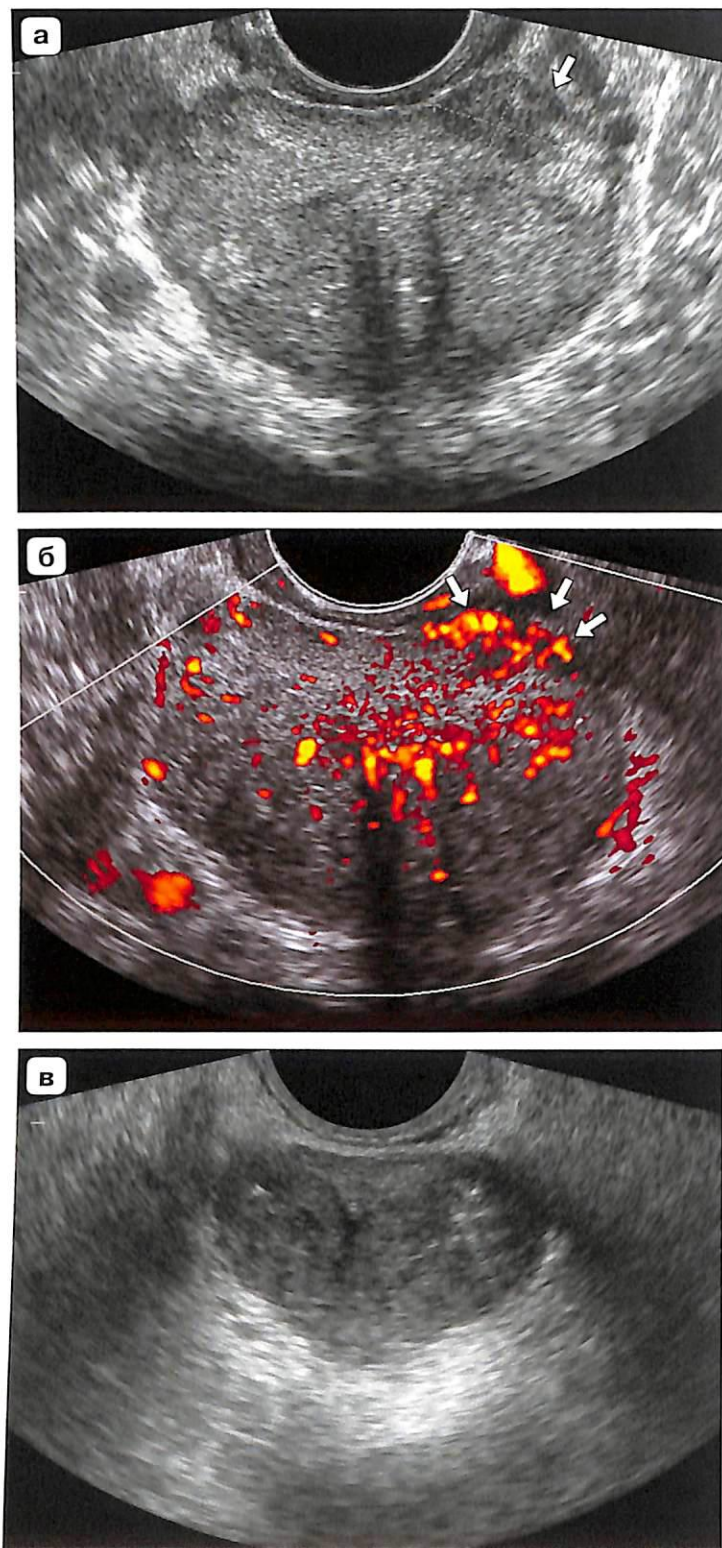
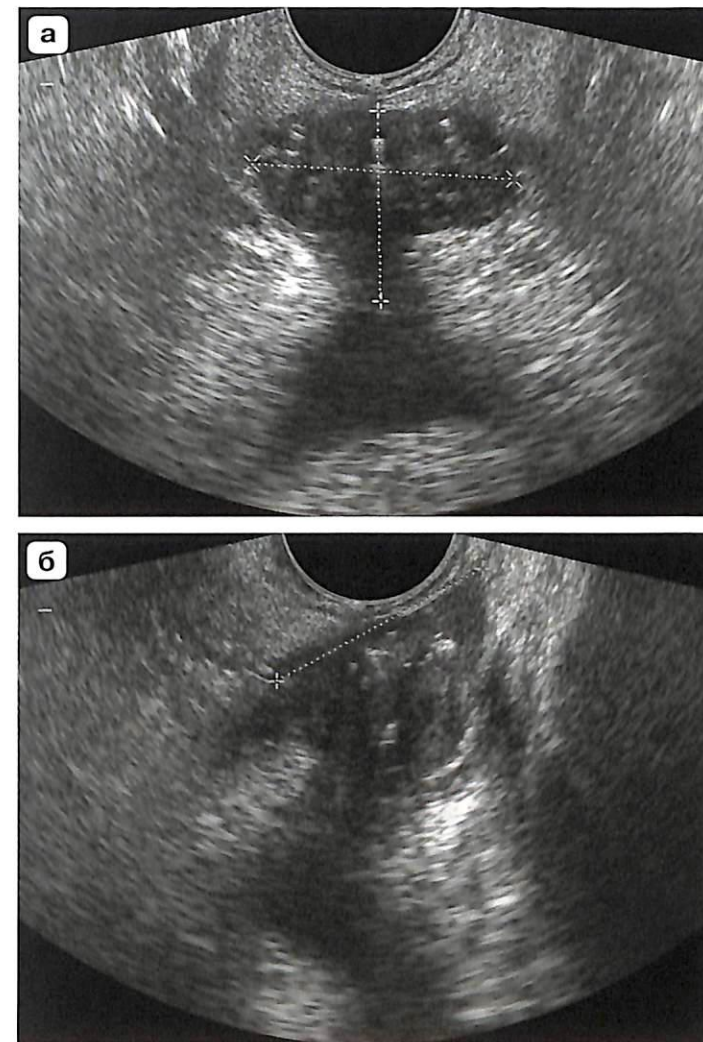


Рис. 3.58. а – эхограмма пациента 63 лет с выбухающим в ректопростатический угол узлом и признаками инвазии нейроваскулярного пучка (стрелка); б – доплерограмма того же пациента с отчетливым опухолевым кровотоком и признаками экстракапсулярной инвазии (стрелки); в – тот же пациент через год после проведения брахитерапии: железа уменьшилась, отсутствует деформация контура, не визуализируется опухолевый узел. Зерна визуализируются в виде единичных гиперэхогенных вкраплений с характерными «металлическими» реверберациями.

Рис. 3.59. Эхограммы пациента 64 лет через 5 лет после успешного проведения брахитерапии. Очень хорошо видны радиоактивные зерна в виде гиперэхогенных вкраплений. а – поперечный срез предстательной железы на среднем уровне; б – продольный срез предстательной железы на уровне уретры.



В скобках указана частота осложнений, связанных с самим инвазивным вмешательством.

По качеству жизни высокодозная брахитерапия сопоставима с высокодозной дистанционной лучевой терапией. Выживаемость без биохимического рецидива с медианой наблюдения 9,5 года составила 85,7, 80,3 и 67% у мужчин из группы низкого, среднего и высокого риска соответственно [185–188].

По сравнению с хирургическим лечением лучевая терапия в меньшей степени влияет на эректильную функцию. Вероятность сохранения эректильной функции в течение года составила 0,76 после брахитерапии, 0,6 после брахитерапии в сочетании с дистанционной лучевой терапией, 0,55 после дистанционной лучевой терапии, 0,34 после нервосберегающей РПЭ и 0,25 после стандартной РПЭ. Через 2 года аналогичные показатели составили 0,6, 0,52, 0,25 и соответственно 0,25 [189]. Однако при высокодозной бра-

хитерапии эректильная дисфункция была существенно выше, чем при дистанционной лучевой терапии (86 и 34% соответственно) [188].

По данным современного многоцентрового исследования, доля пациентов с недержанием мочи после РПЭ была самой высокой (≥ 1 событие/случай заболевания) – 35%, после лучевой терапии – 12% и после гормональной терапии – 11%. Кишечные расстройства после лучевой терапии составили 3%, гормонотерапии – 3%, РПЭ – 1%. Эректильная дисфункция наблюдалась часто после всех видов лечения: после РПЭ – 58%, лучевой терапии – 43%, гормонотерапии – 86% [71].

Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы

Альтернативные методы лечения при локализованном раке простаты применяются в тех случаях, когда не показана РПЭ или в случае отказа пациента от хирургического вмешательства; при местнораспространенном раке с целью циторедукции в сочетании с методами системного воздействия либо при локальном рецидиве рака в качестве «спасительной терапии».

При использовании любого из альтернативных методов лечения применяется ультразвуковая навигация. В редких случаях используется МРТ-навигация. Поэтому считаем необходимым остановиться более подробно на этих методах лечения.

Наиболее часто для лечения рака простаты в качестве альтернативных методов используется криоабляция и ультразвуковая абляция высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. На стадии ранних клинических испытаний находится метод фотодинамической терапии.

Ультразвуковой мониторинг при введении деструктора при крио- радиочастотной, лазерной абляции принципиально не отличается от такового хода иглы при проведении столбиковой биопсии. Ультразвуковой контроль за распределением энергии и соответствующими изменениями ткани опухоли в серой шкале при том или ином виде воздействия имеет особенности, характерные для каждого вида термической абляции.

Криоабляция проводится под общей и спинальной анестезией. В систему для криоабляции (например: SeedNet & trade Gold Cryo Therapy System (ONCURA, GE Healthcare)) входят емкости с двумя газами, один из которых (аргон) замораживает ткань до -196°C в течение нескольких секунд, другой газ (гелий) используется для оттаивания тканей.

Криоабляция предстательной железы проводится под ультразвуковым контролем с использованием ректального датчика с частотой 5–9 МГц промежуточным доступом при обычном расположении пациента в урологическом кресле. Для криоабляции предстательной железы необходимо иметь специальный шаблон, повторяющий форму железы в поперечном срезе, с 12–20 отверстиями, в которые одновременно вводится несколько криоаппликаторов (до 8 штук) размером 17 G под ультразвуковым контролем (рис. 3.60). Необходима защита мочеиспускательного канала и мочевого пузыря путем постоянного согревания циркулирующей теплой (38°C)



Рис. 3.60. Криоабляция рака предстательной железы. Справа – процедура абляции. Слева – экран ультразвукового монитора. Ледяной шар, образованный в процессе замораживания, определяется на экране монитора в виде крупной анэхогенной овальной структуры (стрелки).

жидкостью с помощью двухпросветного катетера. Специальные термодатчики устанавливаются рядом с нейроваскулярным пучком, верхушкой простаты, фасцией Денонвиллье и наружным сфинктером. Аргон, циркулируя внутри криодеструктора, создает очень низкую температуру, которая вызывает внутриклеточную и внеклеточную кристаллизацию воды, отек и гибель клеток. После процедуры необходимо наложение эпицистостомы на 1–2 нед.

По данным многоцентровых среднесрочных исследований, отсутствие биохимического рецидива после криоабляции было зарегистрировано у группы пациентов низкого риска в 92%, среднего риска в 89%, высокого риска в 89% случаев в течение 7 лет наблюдения (биохимическим рецидивом считалось повышение уровня ПСА в трех последовательных измерениях ПСА, согласно определению Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO)). Уровень негативных биопсий составил 87%. Долгосрочных результатов испытаний пока нет и на сегодняшний день стандартом лечения локализованного рака простаты у лиц с предположительной продолжительностью жизни более 10 лет остается РПЭ [190].

В небольшом проспективном исследовании эффективности криоабляции предстательной железы описан случай смерти в результате тромбоэмболии легочной артерии одного из пролеченных пациентов [191].

Осложнения криоабляции при раке предстательной железы [191–195]:

- задержка мочи – 9–41%;
- стрессовое недержание мочи – 8–96%;
- импотенция – 72–100%;
- почечная недостаточность – 9%;
- стриктуры – 5–17%;
- уросепсис – 9%;
- мочевая инфекция – 1–3%;
- фистулы – 1–3%;
- тазовые боли – 18–26%.

В 2007 г. вышел кохрейновский систематический обзор с наиболее полной оценкой эффективности криоабляции и возможных осложнений [196]. В обзор включались качественные исследования в группах из не менее

50 пациентов, которым проводилась стандартная криоабляция с согреванием уретры. Криоабляция проводилась под ультразвуковым наведением; срок наблюдения составил не менее 1 года. Было отобрано 8 серий клинических наблюдений, из них 2 серии – ретроспективных. Суммарное количество пролеченных пациентов составило 1483 (возраст от 41 года до 84 лет). Распределение по стадиям рака было следующим: T1 – от 0 до 43%, T2 – 24–88%, T3 – 1–41%. Среднее значение уровня ПСА составило от 9,7 до 39 нг/мл, сумма Глисона <7 определялась в 6–37% случаев. В одном из исследований проводилось прямое сравнение криотерапии с РПЭ. Успешность криотерапии определялась по сохранению надира ПСА, который не должен был превышать 0,2 нг/мл. Успешными были признаны 96% случаев общей криотерапии (без согревания уретры), 48% стандартной криотерапии с презервацией уретры и 74% случаев с РПЭ. В 4 исследованиях мониторинг температуры не проводился, при этом в 17–28% случаев при биопсии, проведенной после криотерапии, были выявлены раковые клетки (надир ПСА в этих случаях колебался от 0,55 до 1,75 нг/мл). В остальных 4 исследованиях использовались термодатчики для мониторинга температуры во время криоабляции. Безрецидивная выживаемость в этих исследованиях составила 71–89% и только у 1,4–13% пациентов после контрольной биопсии были найдены опухолевые клетки. Общая 5-летняя выживаемость составила 89 и 92% в двух исследованиях, канцероспецифическая выживаемость – 94% в одном исследовании. Основные осложнения описаны во всех исследованиях. Это: импотенция (47–100%), недержание мочи (1,3–19%), некроз уретры (3,9–85%), образование фистулы (0–2%), обструкция шейки мочевого пузыря (2–55%), образование стриктур (2,2–17%), тазовая боль (0,4–1,3%). Большинство пациентов были выписаны на следующий день (сроки госпитализации составили 1–4 дня).

По заключению специалистов кохрейновского сообщества криотерапия под ультразвуковым наведением может являться альтернативой стандартным методам в лечении первичного локализованного рака простаты. Однако низкий уровень качества проведенных клинических исследований не позволяет судить о реальной эффективности данного вида лечения. Необходимо проведение полномасштабных рандомизированных исследований. Пациенты, которым предлагается данный вид лечения, должны быть полностью информированы об эффективности, осложнениях и низком уровне доказательности проведенных клинических испытаний.

Ультразвуковая абляция рака предстательной железы (синонимы: HIFU-абляция, или абляция высокоэнергетическим фокусированным ультразвуком, HIFU-терапия, или терапия с помощью высокоэнергетического фокусированного ультразвука), как и хирургическая операция, относится к локальным видам лечения. Ультразвук высокой энергии обладает уникальным свойством проникать через здоровые ткани, не повреждая их, однако при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение 1 с, повышение температуры до 90°C, достаточное для развития коагуляционного некроза. В отличие от хирургических и дру-

гих малоинвазивных методов (радиочастотной, криолазерной абляции) HIFU-абляция происходит без нарушения целостности кожных покровов и повреждения мягких тканей рядом с опухолью, т.е. является единственным неинвазивным методом. В отличие от других малоинвазивных видов абляции, при которых происходит естественное рассеивание энергии пропорционально удалению от проводника, введенного в центр опухоли, HIFU не имеет ограничений по размеру опухоли. Метод имеет, безусловно, меньшее число жизнеугрожающих осложнений, чем хирургическое лечение. В процессе лечения имеется реальная возможность контроля процедуры. Лечение не зависит от гистологического строения опухоли, не является опухолеспецифичным и не увеличивает риск метастазирования, может проводиться с целью полного излечения, а также в паллиативных целях, после неудачного хирургического лечения или лучевой терапии.

Для лечения используется специальная установка (Ablatherm (EDAP TMS, Франция) или Sonoblate (Focused Surgery Inc., США)), в которую входят лечебный и встроенный диагностический модуль, система ультразвукового наведения и контроля, система охлаждения прямой кишки и перипростатических тканей (рис. 3.61).

Критериями эффективности HIFU-лечения признаны отрицательные результаты биопсии и сохранение надира ПСА.

Среднесрочные результаты исследования по HIFU-абляции при раке предстательной железы приведены в табл. 3.14.

Во всех исследованиях не наблюдалось случаев интра- и периоперационной смертности, не возникало необходимости в экстренной хирургической ревизии и гемотрансфузии.

В 2007 г. в Сеуле на 7-м международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку были приведены результаты долгосрочных международных многоцентровых исследований с 8-летним периодом наблюдения. По результатам одного из этих исследований в группе пациентов с локализованным раком (T1–T2NXM0) с низким и умеренным онкологическим риском (уровень ПСА < 15 нг/мл, сумма Глисона ≤7) общая выживаемость после лечения HIFU составила 83%, канцероспецифическая выживаемость – 98%, количество отрицательных биопсий через 3 мес после HIFU-абляции – 86,4%, надир ПСА ≤0,5 нг/мл наблюдался у 68,4% пациентов. Авторы сообщают о превосходной канцероспецифической выживаемости без применения адъювантной терапии в 79% случаев за весь 8-летний период наблюдений [197]. По мнению авторов, результаты могут быть сопоставимы с результатами долгосрочных наблюдений после РПЭ или сочетанной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. Так, в группе пациентов с высоким риском рецидива 10-летняя выживаемость после РПЭ без клинических проявлений болезни составила 58%, 8-летняя выживаемость после сочетанной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии – 74,5% [198].

В систематическом обзоре Н. Lukka и соавт. [199] приводятся данные 29 исследований с общим количеством пациентов 6912. Медиана наблюдения составила от 6 мес до 6,4 года. Контрольная биопсия выполнялась

Таблица 3.14. Суммарные данные европейских исследований по лечению локализованного рака предстательной железы с 1996 по 2002 г. [91]

Авторы	Количество пациентов	Негативные биопсии, %	Надир ПСА, %		Локальный контроль, %	Период наблюдения, мес
			<4 нг/мл	<1 нг/мл		
Gelet et al. (1996)	14	50	85	50	50	8
Thüroff и Chaussy (1998)	55	64,5	80		97,2	12
Beerlage et al. (1999)	111	68	91	55	94	
Vallancien et al. (1999)	272	72	91	77	>70	1-60
Gelet et al. (2000)	82	78	83	56	86	3-68
Chaussy et al. (2002)	>2000	88,9 92,1 (низкий риск) 86,4 (средний риск) 82,1 (высокий риск)	97	61	77,5 (клиническая ремиссия)	84-96

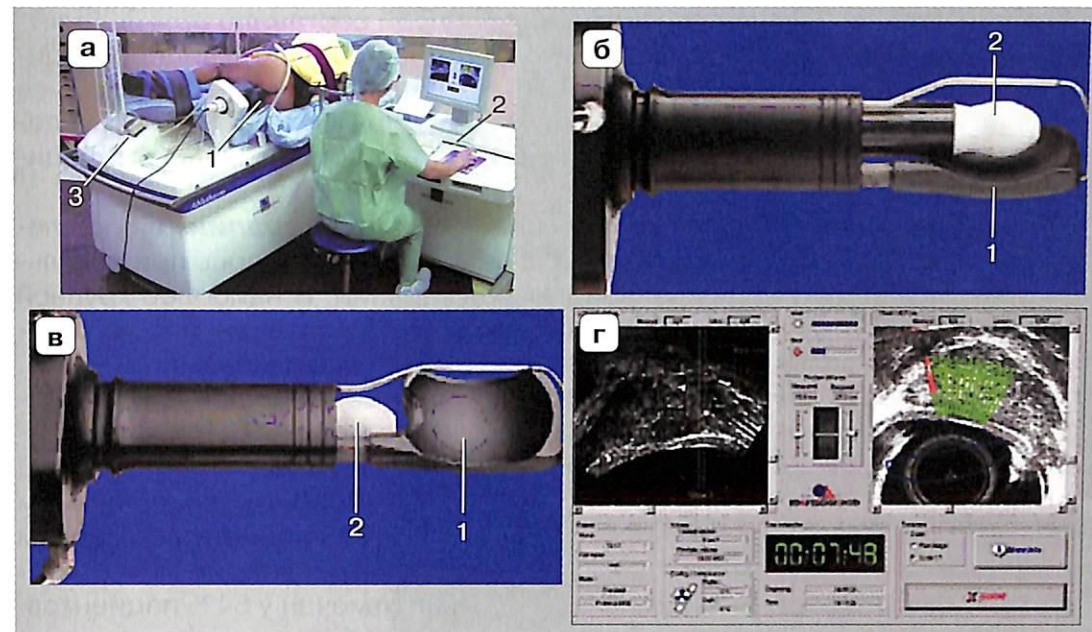


Рис. 3.61. а – система Ablatherm (EDAP TMS, Франция) с лечебно-диагностическим датчиком (1), модулем управления, включающим ультразвуковую навигацию (2), системой охлаждения прямой кишки и перипростатических тканей для предупреждения ожогов при воздействии фокусированного ультразвука высокой интенсивности (3); б – лечебно-диагностический датчик состоит из «ложечки» – лечебной пьезокерамической фокусирующей линзы – источника ультразвука высокой интенсивности (1) и обычного диагностического ультразвукового ректального датчика (2); в – в момент «выстрела» – инсонации диагностический датчик убирается из зоны инсонации. 1 – лечебная линза, 2 – диагностический датчик; г – на экране монитора осуществляются ультразвуковое наведение, разметка и мониторинг абляции.

в сроки от 3 до 6 мес. Частота негативных биопсий составила 35–95%. В пяти исследованиях 5-летняя безрецидивная выживаемость колебалась от 55 до 95%. Количество пациентов с надиром ПСА $\leq 0,5$ нг/мл колебалось от 55 до 91% в 10 исследованиях и от 0 до 1,9 нг/мл в 17 исследованиях. Большинство пациентов получали HIFU-абляцию в качестве монотерапии. Частота повторных процедур в связи с местным рецидивом составила от 7 до 43%. Некоторые пациенты получали неoadъювантную гормонотерапию (от 4 до 61%) и ТУР перед HIFU. В одной из работ было доказано, что ТУР перед HIFU сокращает время стояния катетера после HIFU и увеличивает безрецидивную выживаемость.

Наиболее частыми **осложнениями** являлись: импотенция (медиана 44% среди пациентов с сохраненной потенцией до HIFU), инфекция мочевых путей (7,5%), стриктура уретры (12,3%), стеноз уретры (7,8%), недержание мочи (8,1%), острая задержка мочи (5,3%), хроническая тазовая боль (3,4%), уретроректальная фистула (1%).

Дополнительное лечение (лучевая или гормональная терапия) потребовалось от 4 до 61% пациентов. В обзоре приводится самая большая серия, включающая 140 пациентов с наиболее длительным периодом наблюдения

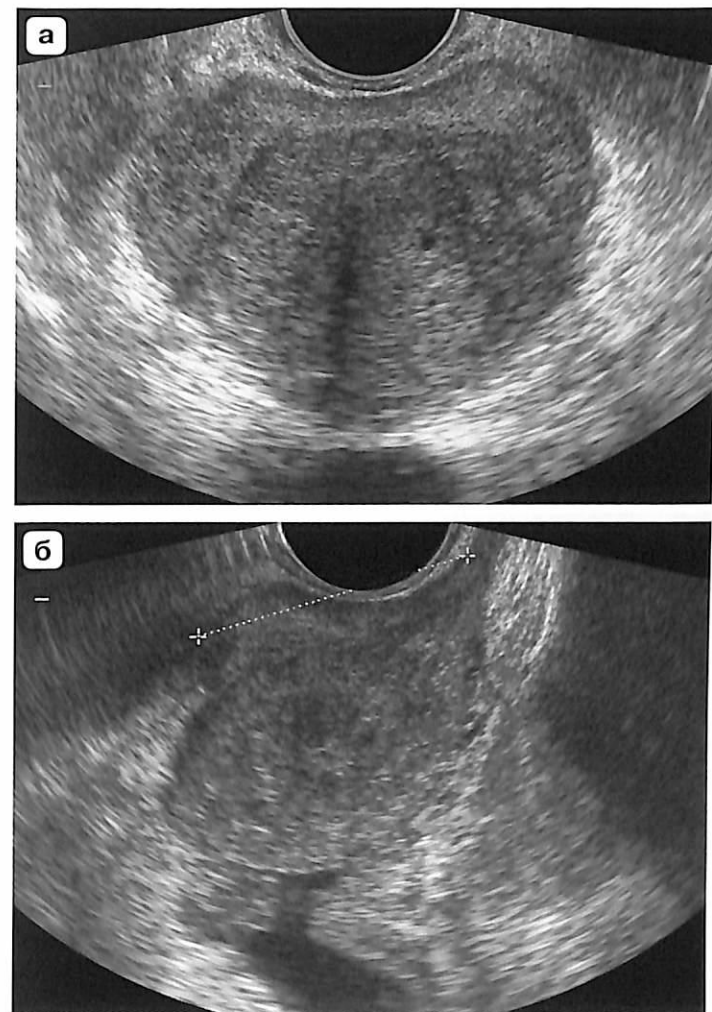
6,4 года, в которой количество негативных биопсий составило 86,4%, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 66%, 8-летняя общая и канцероспецифическая выживаемость – 83 и 98% соответственно. После HIFU среднее значение надира ПСА составило 0,62 нг/мл и надир ПСА <0,5 нг/мл был достигнут в 68,7% случаев. 5-летняя выживаемость до биохимического рецидива составила 77%.

При проведении HIFU в качестве «спасительной терапии» в 5 исследованиях с общим числом пациентов 512 лечение проводилось при локальном рецидиве после дистанционной лучевой терапии. В наиболее крупной серии (167 пациентов) с медианой наблюдения 18,1 мес количество негативных биопсий составило 73% и 5-летняя безрецидивная выживаемость – 17%. Медиана надира ПСА составила 0,19 нг/мл в течение 3 мес после HIFU. Побочными эффектами терапии явились: недержание мочи (50%), инфравезикальная обструкция (20%), ректоуретральная фистула (3%).

В последнем многоцентровом исследовании (2010 г.), посвященном анализу клинических исходов после лечения HIFU (803 пациента со сроком наблюдения 8 лет), были приведены следующие данные: надир ПСА составил $1,0 \pm 2,8$ нг/мл, при этом надир ПСА <3 нг/мл отмечен у 54% пациентов. Количество негативных биопсий составило 85%, общая и канцероспецифическая выживаемость – 89 и 99% соответственно, выживаемость без метастазов – 97%. Безрецидивная выживаемость зависела значительно от исходного уровня ПСА и суммы Глисона. Так, выживаемость до биохимического рецидива составила 83–75%, 72–63%, 68–62% ($p = 0,03$), дополнительный выигрывш по времени без лечения – 84–79%, 68–71% и 52–54% ($p < 0,0001$) для групп низкого, среднего и высокого риска прогрессии рака соответственно. Авторы считают, что по уровню локального контроля и безрецидивной выживаемости результаты HIFU сопоставимы с лечением методом конформной лучевой терапии [200].

HIFU официально применяется для лечения рака простаты в Канаде, Европе и Азии. HIFU получило одобрение FDA (США) на проведение 3-й фазы клинических испытаний. Европейская урологическая ассоциация приводит противоречивые данные. В Италии, Великобритании, Франции HIFU рекомендовано к использованию для определенной категории пациентов. Это пациенты старше 70 лет со стадией T1–T2N0M0, суммой Глисона <7, уровнем ПСА <15 нг/мл, объемом простаты не более 40 см³. Немецкая урологическая ассоциация пока не рекомендует HIFU для рутинного использования. Однако в самом последнем многоцентровом интернациональном проспективном долгосрочном исследовании была показана одинаковая эффективность HIFU и лучевой терапии [201]. В России на кафедре урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2003 по 2008 г. был пролечен 221 пациент за 264 сеанса HIFU. Показана высокая эффективность HIFU-терапии в лечении локализованного рака простаты и в качестве «спасительной терапии». HIFU-абляция выполнялась больным, которые отказались от РПЭ или которым РПЭ была не показана. Г.Е. Крупинов [202] предложил более широкий диапазон использования HIFU в лечении заболеваний простаты:

Рис. 3.62. Пациент 68 лет с локализованным раком предстательной железы. Эхограммы до проведения HIFU-терапии.
а – поперечный срез;
б – продольный срез.



больным с ПИН высокой степени и высоким риском выявления рака простаты (уровень ПСА более 10 нг/мл), при отрицательных повторных биопсиях в сочетании с аденомой и нарушением мочеиспускания успешно проводились ТУР и HIFU. В Медицинском центре Банка России было пролечено 17 пациентов с локализованным раком простаты: медиана наблюдения составила 5 лет, безрецидивная выживаемость – 76,4%, частота возникновения рецидива отмечена в 17,6% случаев. Три человека умерли на первом году после HIFU от сопутствующих заболеваний. Контрольные биопсии выполнены у 53% пациентов. Все биопсии были негативными. На рис. 3.62 и 3.63 представлены результаты успешного применения HIFU-терапии в нашем центре. На рис. 3.64 представлена эхограмма с рецидивом рака после HIFU-терапии.

Основным аргументом противников введения HIFU в широкую практику является отсутствие рандомизированных крупных исследований,

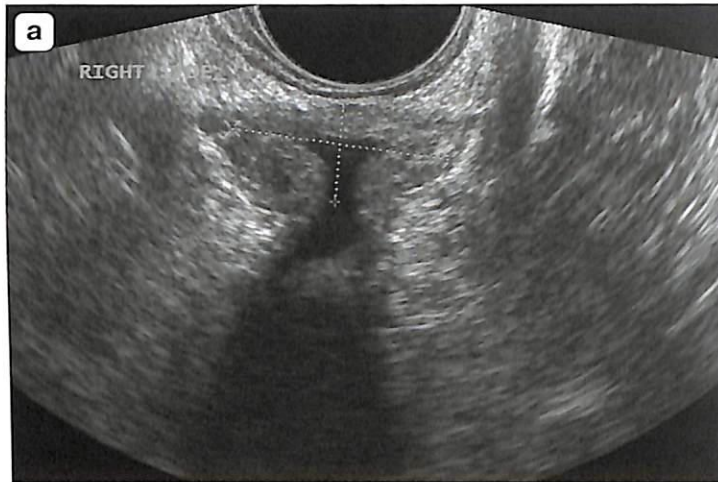
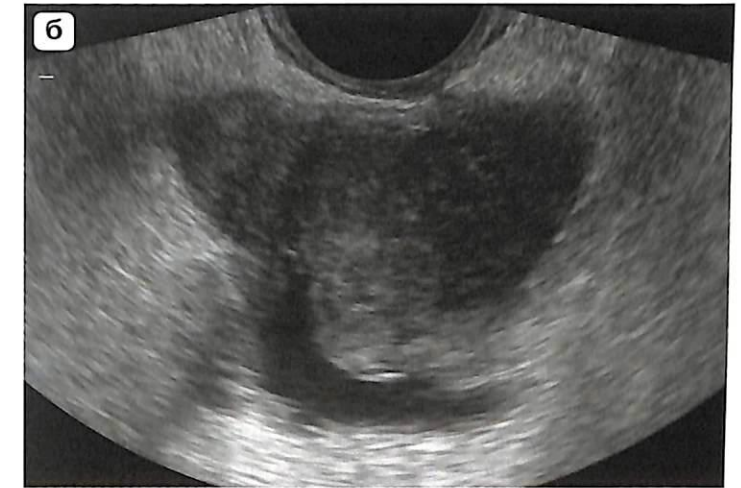


Рис. 3.63. Тот же пациент что и на рис. 3.62. Эхограммы через год после проведения ТУР и HIFU-терапии. **а** – поперечный срез; **б** – продольный срез. Обратите внимание, как изменились размеры и эхоструктура железы. При повторных биопсиях с интервалом 6 мес клетки рака не обнаружены – только морфологические признаки фиброза.



Рис. 3.64. Рецидив через 4 года после проведения HIFU-терапии. **а** – эхограмма в режиме ЭК. Клинические и лабораторные данные совпадают с результатами ТРУЗИ.

Рис. 3.64 (окончание). **б** – эхограмма в режиме серой шкалы.



сравнивающих HIFU со стандартными методами лечения. Однако, как с горечью пишет один из «пионеров» HIFU доктор А. Вiana из Института рака простаты (Рейгенсберг, Германия): «Сравнительных рандомизированных исследований, доказавших эффективность любых альтернативных методов исследований (HIFU, конформной трехмерной лучевой терапии, лучевой терапии с модуляцией интенсивности, брахитерапии, криотерапии, фотодинамической терапии), не существует» [201]. Единственным на сегодняшний день рандомизированным проспективным сравнительным является исследование А. Bill-Axelop [203], в котором была доказана большая эффективность РПЭ по сравнению с тактикой выжидательного наблюдения у больных с локализованным раком простаты. Именно из-за отсутствия крупных рандомизированных исследований в некоторых клинических рекомендациях HIFU не рекомендуется к применению в рутинной практике. В настоящее время проводятся прямые сравнительные исследования HIFU и брахитерапии (NCT00770822) и криотерапии (NCT00295802) по длительности периода до биохимического рецидива, а также общей выживаемости.

Безусловно, нельзя сравнивать время становления HIFU и, например, РПЭ. Тем не менее по мере накопления клинического опыта, получения результатов долгосрочных исследований, разработки специальных алгоритмов мультимодального лечения ультразвуковая абляция сможет составить реальную конкуренцию традиционному хирургическому лечению.

Фотодинамическая терапия. Имеются сообщения о применении фотодинамической терапии, лазерной интерстициальной абляции в целях лечения рака простаты и локального рецидива рака после РПЭ, однако пока эти методы находятся в стадии доклинических и клинических испытаний. Введение проводников лазерного излучения осуществляется также с ультразвуковым наведением.

Лазерная абляция является минимально инвазивной процедурой разрушения опухолевой ткани с использованием волоконных кварцевых про-

водников высокоэнергетического лазерного излучения. Светопроводящие волокна имеют диаметр 400–600 мкм. Форма зоны абляции зависит от излучающей поверхности проводника. При излучении только с поверхности кончика волокна зона абляции будет иметь сферическую форму, в то время как при диффузном излучении форма зоны абляции близка к эллипсу. Мощность излучения современных аппаратов составляет 40 Вт. Энергия распространяется вокруг активного кончика проводника (2–4 см). В результате поглощения световой энергии (фотонов) температура в опухоли повышается до 120°C, что приводит к термокоагуляции. Для проведения фотодинамической терапии необходимо внутривенное введение специального препарата – фотосенсибилизатора за 2–4 ч до сеанса терапии и трансуретральное введение источника лазерного излучения в ткань опухоли через специальные иглы под ультразвуковым контролем. Фотосенсибилизатор избирательно накапливается в ткани опухоли. При облучении лазером определенной длины волны происходит химическая реакция с высвобождением кислородсодержащих веществ, вызывающих повреждение клеток и некроз опухоли. Возникающий отек вызывает сужение микрососудов опухоли с образованием сосудистых тромбозов и вторичным некрозом опухолевой ткани [204].

Сравнительных исследований, определивших место и значение любого из альтернативных методов лечения локального рака простаты в современной медицине, пока нет, но, по нашему мнению, это – только дело времени и энергии энтузиастов в области разработки и применения новейших высокотехнологичных методов.

Лечение биохимического рецидива

После лучевой терапии биохимическим рецидивом считается повышение уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира ПСА [205]. После хирургического лечения биохимическим рецидивом называется повышение уровня ПСА > 0,2 нг/мл [206]. Единого мнения по поводу того, что считать биохимическим рецидивом после HIFU или криоабляции, пока нет; предлагаются следующие критерии: повышение уровня ПСА > 0,5 нг/мл, > 1 нг/мл или три последовательных повышения уровня ПСА.

Достоверных данных по улучшению прогноза при возникновении биохимического рецидива при лечении любым из известных методов нет. Поэтому пациенту предлагают на выбор гормональную терапию, локальную «спасительную» лучевую терапию или хирургическое лечение, альтернативные методы локального лечения или активное наблюдение.

Лечение местнораспространенного и метастатического рака

Гормональная терапия является основным методом лечения местнораспространенного и метастатического рака. Максимальная андрогенная блокада включает:

- подавление секреции андрогенов яичками или хирургическую кастрацию;

- подавление действия циркулирующих андрогенов на уровне клеток простаты (антиандрогены).

Доказано, что максимальная андрогенная блокада не имеет существенных преимуществ перед монотерапией [207]. Также нет различий по исходам между орхиэктомией и гормональной кастрацией [208]. Применение интермиттирующей андрогенной блокады доказало свою эффективность в лечении метастатического рака в рандомизированных проспективных исследованиях. Дело в том, что через некоторое время после начала лечения клетки опухоли становятся рефрактерными к андрогенной депривации. Предполагается, что в период отмены препарата развитие опухоли происходит за счет андрогенчувствительной клеточной линии, тем самым можно неоднократно применять андрогенную блокаду, откладывая во времени переход рака в гормонорезистентную форму. Поэтому при снижении уровня ПСА через 6 мес андрогенной блокады (золадексом или элигартом) до 4 нг/мл можно приостановить лечение до достижения его уровня выше 10 нг/мл, затем вновь начать лечение [209].

Эффективность неoadъювантной или адъювантной гормональной терапии до и после РПЭ оценивалась в систематическом обзоре с проведением метаанализа 13 клинических испытаний [210]. Достоверных различий в общей и канцероспецифической выживаемости получено не было. Таким образом, гормонотерапия не рекомендуется при проведении РПЭ у пациентов с локализованным раком простаты группы низкого риска.

Рандомизированные испытания показали, что андрогенная блокада с дистанционной лучевой терапией у лиц с местнораспространенным раком обеспечивает хороший локальный и системный контроль и увеличивает выживаемость при сравнении с группой, в которой проводилась только лучевая терапия [211].

Гормональная терапия имеет много побочных эффектов, в том числе увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта, инсульта, венозного тромбоза), остеопороза и анемии; тем не менее в настоящее время обсуждается возможность ее применения в качестве монотерапии или в составе мультимодального лечения и для неметастатического рака простаты [72].

Химиотерапия. У пациентов с диссеминированным раком, рефрактерным к гормонотерапии, в проспективном рандомизированном исследовании было показано небольшое преимущество в выживаемости при применении доцетаксела в сочетании с преднизолоном при продолжении андрогенной блокады [212]. При диссеминированном костном поражении назначаются бифосфонаты золедрониковой кислоты (Зомета) [213], хотя проспективных рандомизированных исследований, доказавших эффективность лечения, также нет.

Таким образом, в данной главе мы постарались изложить очень коротко все то, что может понадобиться в работе современного врача ультразвуковой или лучевой диагностики для того, чтобы соответствовать требованиям современной клинической медицины при работе с больными раком про-

статы. Развитие технологий в диагностике и лечении происходит настолько бурно, что, вероятно, в ближайшем будущем экспериментальные методы диагностики и лечения станут рутинными и на это уйдет уже не столетие, как в случае с РПЭ, а, может быть, всего несколько лет; появятся совершенно новые технологии, которые отменят все нынешние постулаты и доказательства.

Список литературы

- Siegel R., Ward E., Brawley O. et al. Cancer statistics, 2011. *Cancer J. Clin.* 2011.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010.
- Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2007. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission.
- Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1999, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2002.
- Lu-Yao G.L., Greenberg E.R. Use of radical prostatectomy among Medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing *Lancet* 1994; 343 (8892): 251.
- Lu-Yao G.L., Friedman M., Yao S.L. et al. Use of radical prostatectomy among Medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing. *J. Urol.* 1997; 157 (6): 2219.
- Andriole G.L., Guess H.A., Epstein J.I. et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Urol.* 1998; 52 (2): 195.
- Etzioni R.D., Howlader N., Shaw P.A. et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J. Urol.* 2005; 174 (3): 877.
- Punglia R.S., D'Amico A.V., Catalona W.J. et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (4): 335.
- Stroumbakis N., Cookson M.S., Reuter V.E. et al. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology* 1997; 49 (3A Suppl.): 113.
- Ellis W.J., Brawer M.K. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J. Urol.* 1995; 153 (5): 1496.
- Levine M.A., Ittman M., Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J. Urol.* 1998; 159 (2): 471.
- Eichler K., Hempel S., Wilby J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol.* 2006; 175 (5): 1605.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 213–222.
- Meigs J.B., Barry M.J., Oesterling J.E. et al. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J. Gen. Intern. Med.* 1996; 11 (9): 505.
- Antenor J.A., Han M., Roehl K.A. et al. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J. Urol.* 2004; 172: 90.
- Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *J.A.M.A.* 2005; 294 (1): 66.
- Welch H.G., Schwartz L.M., Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97 (15): 1132.
- Carter H.B. Prostate cancers in men with low PSA levels—must we find them? *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2292.
- Brawer M.K., Beatie J., Wener M.H. et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J. Urol.* 1993; 150 (1): 106.
- Stamey T.A., Caldwell M., McNeal J.E. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J. Urol.* 2004; 172 (4, Pt 1): 1297.
- Stamey T.A. The era of serum prostate specific antigen as a marker for biopsy of the prostate and detecting prostate cancer is now over in the USA. *Br. J. Urol. Int.* 2004; 94 (7): 963.
- Carroll P., Coley C., McLeod D. et al. Prostate-specific antigen best practice policy-part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 217.
- Mettlin C., Lee F., Drago J. et al. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991; 67 (12): 2949.
- Schröder F.H., van der Crujisen-Koeter I., de Koning H.J. et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *Urology* 2000; 163 (3): 806.
- Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.* 1994; 151 (5): 1283.
- Coley C.M., Barry M.J., Fleming C. et al. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Ann. Intern. Med.* 1997; 126 (5): 394.
- Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Арсенин С.Л. и др. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей. *Ультразвук. и функционал. диагн.* 2002; 2: 12–21.
- Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В. Современные медицинские технологии. Допплерографические исследования в уронефрологии: Руководство. М.: Медицина, 2002.
- Хитрова А.Н. Диагностика и прогнозирование при раке предстательной железы инструментальными средствами лучевой визуализации: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
- Stewart C.S., Leibovich B.C., Weaver A.L. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J. Urol.* 2001; 166 (1): 86.
- Nixon R.G., Wener M.H., Smith K.M. et al. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J. Urol.* 1997; 157 (6): 2183.
- Barry M.J. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (18): 1373.
- Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1320–1328.
- Whittemore A.S., Cirillo P.M., Feldman D. et al. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. *J. Urol.* 2005; 174 (3): 872.

36. Etzioni R.D., Ankerst D.P., Weiss N.S. et al. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99 (20): 1510.
37. Pinsky P.F., Andriole G., Crawford E.D. et al. Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage. *Cancer* 2007; 109 (8): 1689.
38. Stephan C., Stroebel G., Heinau M. et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of <4 ng/mL. *Cancer* 2005; 104 (5): 993.
39. Horninger W., Reissigl A., Klocker H. et al. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate* 1998; 37 (3): 133.
40. Brawer M.K., Meyer G.E., Letran J.L. et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998; 52 (3): 372.
41. Partin A.W., Brawer M.K., Bartsch G. et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J. Urol.* 2003; 170 (5): 1787.
42. Catalona, W.J., Hudson M.A., Scardino P.T. et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating. characteristics. *J. Urol.* 1994; 152: 3037.
43. Potosky A.L., Miller B.A., Albertsen P.C. et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *J.A.M.A.* 1995; 273 (7): 548.
44. McConnell J.D., Barry M.J., Bruskewitz R.C. et al. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guidelines, AHCPR Publication no. 94-0582, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD, 1994.
45. 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. *J.A.M.A.* 1993; 270 (7): 860.
46. McNaughton C.M., Ransohoff D.F., Barry M.J. Early detection of prostate cancer. Serendipity strikes again. *J.A.M.A.* 1997; 278 (18): 1516.
47. Аполихин О.И., Северин С.Е., Сивков А.В. и др. Панель молекулярных маркеров для скрининга рака предстательной железы. *Экспер. и клин. уrol.* 2011; 11. <http://www.ecuro.ru/article/panel-molekulyarnykh-markeroov-dlya-skrininga-raka-predstatelnoi-zhelezy> 20.09.11.
48. Mitra A. et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br. J. Cancer* 2008; 98 (2): 502–507.
49. De Marzo A.M. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Natl. Rev. Cancer* 2007; 7 (4): 256–269.
50. Camp N.J. et al. Compelling evidence for a prostate cancer gene at 22q12.3 by the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16 (11): 1271–1278.
51. Gudmundsson J. et al. Common sequence variants on 2p15 and Xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. *Natl. Genet.* 2008; 40 (3): 281–283.
52. Tomlins S.A. et al. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature* 2007; 448 (7153): 595–599.
53. Tomlins S.A. et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310 (5748): 644–648.
54. Attard G. et al. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. *Oncogene* 2008; 27 (3): 253–263.
55. Laxman B., Tomlins S.A., Mehra R. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006; 8 (10): 885–888.
56. Noonan-Wheeler F.C. et al. Association of hereditary prostate cancer gene polymorphic variants with sporadic aggressive prostate carcinoma. *Prostate* 2006; 66 (1): 49–56.
57. Lin D.W., FitzGerald L.M., Fu R. Genetic Variants in the LEPR, CRY1, RNAZEL, IL4 and ARVCF Genes are Prognostic markers Cancer-Specific Mortality. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* aacrjournals.org. Published online 16.08.2011.
58. Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W. et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999; 59 (23): 5975–5979.
59. Haese A., de la Taille A., van Poppel H. et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur. Urol.* 2008; 54: 1081.
60. Auprich M., Chun F.K.-H., Warel J.F. et al. Critical Assessment of preoperative Urinary Prostate Cancer Antigen3 on the Accuracy of Prostate Cancer Staging. *Eur. Urol.* 2011; 59: 96–105.
61. De la Taille A., Irani J., Graefen M. et al. *Eur Urol Suppl* 2010; 9:53 (abstract n.61). Presented at the 25th annual meeting of the European Association of Urology (EAU), 16–20 April 2010, Barcelona, Spain.
62. Nelson W.G., De Marzo A.M., Deweese T.L. et al. Preneoplastic prostate lesions: an opportunity for prostate cancer prevention. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; 952: 135.
63. Woodson K., O'Reilly K.J., Hanson J.C. et al. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. *J. Urol.* 2008; 179 (2): 508–511; discussion 511–512.
64. Morgan R., Boxall F., Bhatt A. et al. Engrailed 2(EN2): A tumor Specific Urinary Biomarker for the early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (3): 1090.
65. Moul J.W., Sesterhenn I.A., Connelly R.R. et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *J.A.M.A.* 1995; 274 (16): 1277.
66. Oesterling J.E., Kumamoto Y., Tsukamoto T. et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br. J. Urol.* 1995; 75 (3): 347.
67. Tricoli J.V., Schoenfeldt M., Conley B.A. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10 (12, Pt 1): 3943.
68. Krahn M.D., Mahoney J.E., Eckman M.H. et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *J.A.M.A.* 1994; 272 (10): 773.
69. Morgan T.O., Jacobsen S.J., McCarthy W.F. et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (5): 304.
70. Stanford J.L., Stephenson R.A., Coyle L.M. et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995, Publication no. 99-4543, SEER Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999.
71. Wilt T.J., MacDonald R., Rutks I. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148 (6): 435.
72. Урология: Национальное руководство; Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
73. Сивков А.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С. и др. Методические рекомендации №543-ПД/623. М.: ФГУ Научно-исследовательский институт урологии Росздрава. Утверждены Минздравсоцразвития РФ 28.12.06.
74. Приказ Минздравсоцразвития РФ №775 от 20.11.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями предстательной железы (при оказании специализированной помощи)».
75. Ismail M., Petersen R.O., Alexander A.A. et al. Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: correlation with disease-free survival. *Urology* 1997; 50: 906–912.

76. Cho J.Y., Kim S.H., Lee S.E. Diffuse prostatic lesions: role of colour Doppler and power Doppler ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* 1998; 17: 283–287.
77. Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B. Use of transrectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging, and screening of prostate cancer. *Suppl. Urology* 1989; 33 (6): 7–12.
78. McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2 (1): 35–49.
79. McNeal J.E. The prostate gland morphology and pathology. *Monogr. Urol.* 1983; 4: 3.
80. Lee F., Schmitter S.P., Torp-Pedersen S. et al. Use of Transrectal Ultrasound in the Evaluation of Stage A Cancer. *J. Endourol.* 1989; 3 (2): 125–135.
81. Scardino T. Transrectal ultrasound in management of prostate cancer. *Suppl. Urology* 1989; 33 (6): 7–12.
82. Eichelberger L.E., Cheng L. Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2573–2576.
83. Song J.M., Kim C.B., Chung H.C. et al. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic Korean men. *Yonsei Med. J.* 2005; 46 (3): 414–424.
84. Tamsel K., Killi R., Hekimgil M. et al. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2008; 52 (5): 530.
85. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 1994; 52: 1520.
86. Хитрова А.Н. Дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы средствами лучевой визуализации: варианты, сложные для ультразвуковой интерпретации. *Ультразвук. и функцион. диагн.* 2005; 2: 32–39.
87. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Арсенин С.Л. и др. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей. *Ультразвук. и функцион. диагн.* 2003; 2: 12–21.
88. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Зырянова О.Н. и др. Дифференциальная диагностика рака предстательной железы и простатита методами лабораторной и комплексной лучевой диагностики. *Ультразвук. и функцион. диагн.* 2005; 2: 14–31.
89. Назаренко Г.И., Даренков С.П., Хитрова А.Н. и др. Технология расширенной транс-перинеальной пункционной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем. Аспекты безопасности процедуры и качества забора биопсийного материала. *Ультразвук. и функцион. диагн.* 2004; 2: 20–27.
90. Halpern E.J., Frauscher F., Strup S.E. et al. Prostate: high frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology* 2002; 225: 71–77.
91. Kelly I.M.G., Lees W.R., Rickards D. Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology* 1993; 189: 153–156.
92. Newman J.S., Bree R.L., Rubin J.M. Prostate cancer: diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. *Radiology* 1995; 195: 86–90.
93. Cornud F., Belin X., Piron D. et al. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* 1997; 49: 709–715.
94. Roy C., Buy X., Lang H. et al. Contrast enhanced colour Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J. Urol.* 2003; 170: 69–72.
95. Heijmink S.W., van Moerkerk H., Kiemeneij L.A. et al. Comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 927–938.
96. Черешнева Ю.Н., Митьков В.В. Контрастные вещества в ультразвуковой диагностике (обзор литературы). *Ультразвук. диагн.* 1999; 2: 88–96.
97. Halpern E.J. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Prostate. *Cancer Rev. Urol.* 2006; 8 (Suppl. 1): S29–S37.
98. Митьков В.В., Черешнева Ю.Н. Применение контрастных веществ в доплерографии. *Допплерография: Практическое руководство*; Под ред. Митькова В.В. М.: Видар, 1999.
99. Palma D.L., Bertolotto M. Introduction to ultrasound contrast agents: physics overview. *Eur. Radiol.* 1999; 9 (Suppl. 3): S338–S342.
100. Heijmink S.W.T.P.J., Eijkemans M., van de Kant J. et al. Transrectal Ultrasound in Prostate Cancer: State of the Art. http://www.european-hospital.com/media/article/1839/_S.44_rev_Art._Heijmink.pdf
101. Halpern E., Ramey R., Strup S. et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005; 104: 2373–2383.
102. Mitterberger M., Pinggera G., Horninger W. et al. Dutasteride Prior to Contrast-Enhanced Color Doppler Ultrasound Prostate Biopsy Increases Prostate Cancer Detection. *Eur. Urol.* 2008; 53 (1): 1–230.
103. Wallack D. Smith, Du Z. et al. Prostate Biopsy Guidance with VEGFR2-Targeted Microbubbles: Update from an Ongoing Study. <http://echocontrast.nl/frames/Abstracts2011/Orals/Rychak.pdf> 20.11.08.
104. Halpern E.J., Rosenberg M., Gomella L.G. Prostate Cancer: Contrast-enhanced US for Detection. *Radiology* 2001; 219: 219–225.
105. Митьков В.В., Хуако С.А., Ампилогова Э.Р. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии. *Ультразвук. и функцион. диагн.* 2011; 2: 115–120.
106. Sarvazyan A., Rudenko O.V., Swanson S.D. et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med. Biol.* 1998; 245 (9): 1419–1435.
107. Correas J.M., Khairoune A., Tissier A.M. et al. Transrectal quantitative Shear Wave Elastography: application to prostate cancer – A feasibility study. *ECR 2011 Poster No: C–1748.*
108. Ito H., Kamoi K., Yokoyama K. et al. Visualization of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power Doppler ultrasound. *Br. J. Radiol.* 2003; 76: 617–624.
109. Аляев Ю.Г., Синицин В.Е., Григорьев Н.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. М.: Практическая медицина, 2005. 170–171.
110. Consensus-based guidelines on prostate biopsy. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2005; 77 (3, Suppl. 1): 1–2, preceeding 1.
111. Greene K.L., Albertsen P.C., Babaian R.J. et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J. Urol.* 2009; 182: 2232.
112. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 1989; 142 (1): 71–75.
113. Stamey T.A. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45 (1): 2–12.
114. Littrup P.J., Bailey S.E. Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management. *Radiol. Clin. N. Am.* 2000; 38 (1): 87–113.
115. Chen M.E., Troncoso P., Johnston D.A. et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J. Urol.* 1997; 158 (6): 2168–2175.
116. Eskew L.A., Bare R.L., McCullough D.L. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1997; 157 (1): 199–202.

117. Hara R., Jo Y., Fujii T. et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008; 71 (2): 191–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081>.
118. Takenaka A., Hara R., Ishimura T. et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2008; 11: 134–138.
119. Kawakami S., Hyoch N., Kobayashi T. et al. 3-dimensional 26-core systematic prostate biopsy to explore optimal biopsy schemes according to DRE finding. *J. Urol.* 2004; 172 (6, Pt 1): 2224–2226.
120. Emiliozzi P., Maymone S., Paterno A. et al. Pansadoro Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *J. Urol.* 2004; 172 (6, Pt 1): 2224–2226.
121. Guichard G., Larré S., Gallina A. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur. Urol.* 2007; 52 (2): 430–435.
122. Takenaka A., Hara R., Hyodo Y. et al. Transperineal extended biopsy improves the clinically significant cancer detection rate: a comparative study of 6 and 12 biopsy cores. *Int. J. Urol.* 2005; 12: 9549–9563.
123. Mian B.M., Lehr D.J., Moore C.K. et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006; 67: 379–383.
124. Raja J., Ramachandran N., Munneke G. et al. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin. Radiol.* 2006; 61 (2): 142–153.
125. Bott S.R., Henderson A., Halls J.E. et al. Extensive transperineal template biopsies of prostate: modified technique and results. *Urology* 2006; 68 (5): 1037–1041.
126. Meng M.V., Elkin E.P., DuChane J. et al. Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified. *J. Urol.* 2006; 176 (1): 63–68.
127. Walz J., Graefen M., Chun F.K. et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur. Urol.* 2006; 50 (3): 498–505.
128. Merrick G.S., Gutman S., Andreini H. et al. Prostate Cancer Distribution in Patients Diagnosed by Transperineal Template-Guided Saturation Biopsy. *Eur. Urol.* 2007; 52: 715–724.
129. Sur R.L., Borboroglu P.G., Roberts J.L., Amling C.L. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2004; 7 (2): 126–131.
130. Jones J.S., Patel A., Schoenfeld L. et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J. Urol.* 2006; 175 (2): 485–488.
131. Djavan B., Remzi M., Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol. Clin. N. Am.* 2003; 30 (2): 253–262.
132. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Prostate Cancer. 2010; 1 Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2009.
133. Scattoni V., Roscigno M., Raber M. et al. Initial extended transrectal prostate biopsy—are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J. Urol.* 2008; 179: 1327.
134. Galfano A., Novara G., Iafrate M. et al. Prostate biopsy: the transperineal approach. *EAU–EBU Update Ser.* 2007; 5: 241–249.
135. Raaijmakers R., Kirkels W.J., Roobol M.J. et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002; 60 (5): 826–830.
136. Chiang I.N., Chang S.J., Pu Y.S. Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective study of 1875 cases in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc.* 2007; 106 (11): 929–934.
137. de Jesus C.M., Corrêa L.A., Padovani C.R. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *San Paulo Med. J.* 2006; 124 (4): 198–202.

138. Dunn I.B., Underwood M.J., Kirk D. Profuse rectal bleeding after prostatic biopsy: a life-threatening complication dealt with simply. *Br. J. Urol. Intern.* 2000; 86 (7): 910.
139. Moore C.K., Karikehalli S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J. Urol.* 2005; 173 (1): 70–72.
140. Epstein J.I., Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J. Urol.* 2006; 175 (3, Pt 1): 820–834.
141. Martin H., Ellis E. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann. Surg.* 1930; 62: 169–181.
142. Little N.A., Wiener J.S., Paulson D.F. Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. *J. Urol.* 1993; 149 (1): 137–139.
143. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: Гэотар, 2006.
144. Шадёркина В.А., Шадёркин И.А. Патологическая анатомия рака простаты и ее клиническое значение 26.05.08 UroWeb.ru.
145. Srigley J.R., Amin M.B., Humphrey P.A. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130 (7): 936–946.
146. Bostwick D.G., Grignon D.J., Hammond E.H. et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124: 995–1000.
147. Hamper U. M. et al. Penile metastasis from prostate cancer: diagnosis with sonography. *J. Ultrasound Med.* 1997; 16 (11): 751–753.
148. Ханно Ф.М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. М.: МИА, 2006.
149. Мационис Э.А., Резникова Г.Л., Шишков А.В. Клиническое значение обнаружения интраэпителиальной неоплазии предстательной железы: Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999. 112–113.
150. Montironi R. et al. Prostate cancer prevention: review of target populations, pathological biomarkers, and chemopreventive agents. *J. Clin. Pathol.* 1999; 52 (11): 793–803.
151. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак предстательной железы. М.: Факт, 2004.
152. Ploussard G., Plennevaux G., Allory Y. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance. *Wld J. Urol.* 2009; 27: 587.
153. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010). Springer New York, Inc. Prostate. In: AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer, 2010. 457.
154. Roach M., Lu J., Pilepich M.V. et al. Predicting long-term survival and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 617–627.
155. Albertsen P.C., Hanley J.A., Harlan L.C. et al. The Positive Yield of Imaging Studies in the Evaluation of Men with Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Population-Based Analysis. *J. Urol.* 2000; 163: 1138–1143.
156. Strang J.G., Rubens D.J., Brasacchio R.A. et al. Real-Time US versus CT Determination of Pubic Arch Interference for Brachytherapy. *Radiology* 2001; 219: 387–393.
157. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J. et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *Eur. Radiol.* 2010; 57: 179–192.

158. Wakui S., Furusato M., Itoh T. et al. Tumor angiogenesis in prostatic carcinoma with and without bone marrow metastasis: a morphometric study. *J. Pathol.* 1992; 168: 257–262.
159. Weidner N., Carrol P.R., Flax J. et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 401–409.
160. Fregene T.A., Khanuja P.S., Noto A.C. et al. Tumor-associated angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res.* 1993; 13: 2377–2381.
161. Silberman M.A., Partin A.W., Veltri R.W., Epstein J.I. Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy, but not with pathologic stage in Gleason Score 5–7 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; 79: 772–779.
162. Halpern E.J., Frauscher F., Rosenberg M. et al. Directed biopsy during contrast-enhanced sonography of the prostate. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178: 915–919.
163. Isbarn H., Karakiewicz P.I., Vogel S. et al. Unilateral prostate cancer cannot be accurately predicted in low-risk patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 784.
164. Ikonen S., Kivisaari L., Vehmas T. et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol.* 2001; 42: 70–73.
165. Miao H., Fukatsu H., Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-TMRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur. J. Radiol.* 2007; 61: 297–302.
166. Futterer J.J., Heijmink S.W., Scheenen T.W. et al. Prostate cancer: local staging at 3T endorectal MR imaging: early experience. *Radiology* 2006; 238: 184–191.
167. Clinical Guideline Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Evidence review. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer 2009, p. 47. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58NICEGuideline.pdf. 20.10. 11.
168. Sanchez-Chapado M., Angulo J.C., Ibarburen C. et al. Comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, and multicoil magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of prostate cancer. *Eur. Urol.* 1997; 32: 140.
169. Sosna J., Pedrosa I., Dewolf W.C. et al. MR imaging of the prostate at 3 Tesla: Comparison of an external phased-array coil to imaging with an endorectal coil at 1.5 Tesla. *Acad. Radiol.* 2004; 11: 857–862.
170. Sonnad S.S., Langlotz C.P., Schwartz J.S. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: A meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad. Radiol.* 2001; 8: 149–157.
171. Engelbrecht M.R., Jager G.J., Laheij R.J. et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: A meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2002; 12: 2294–2302.
172. Futterer J.J., Heijmink S.W., Scheenen T.W.J. et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241: 449–458.
173. Zhou H., Resnick M.I. Molecular image validation utilizing the correlation of histopathology and marker placement system (CHAMPS) protocol. In: Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 48th annual meeting. Philadelphia, 2006. A2269.
174. Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (25): 2491–2499.
175. Abuzallouf S., Dayes I., Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature (DARE provisional record). *J. Urol.* 2004; 171.
176. Kelloff G.J., Choyke P., Coffey D.S. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (6): 1455–1470.
177. Hill J.R., Fine S.W., Zhang J., Eastham J.A. Radical prostatectomy for clinical T3 disease: expanding indications while optimizing cancer control and quality of life. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2007; 4 (8): 451–454.
178. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Гришин Н.А. и др. Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия в диагностике и лечении рака предстательной железы. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. www.oncolog.ru
179. Zincke H., Osterling J.E., Blute M.L. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J. Urol.* 1994; 152: 1850–1857.
180. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. P 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur. Urol.* 2011; 59 (1): e1–e4.
181. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366 (9485): 572–578.
182. Zelefsky M.J., Chan H., Hunt M. et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 2006; 176 (4, Pt 1): 1415–1419.
183. Cahlon O., Zelefsky M.J., Shippy A. et al. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 71 (2): 330–337.
184. Ataman F., Zurlo A., Artignan X. et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur. J. Cancer* 2004; 40 (11): 1674–1681.
185. Kupelian P.A., Potters L., Ciezki J.P. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58 (1): 25–33.
186. Sylvester J.E., Grimm P.D., Blasko J.C. et al. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67 (1): 57–64.
187. Phan T.P., Syed A.M., Puthawala A. et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J. Urol.* 2007; 177 (1): 123–127.
188. Vordermark D., Wulf J., Markert K. et al. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol.* 2006; 45 (6): 708–716.
189. Robinson J.W., Moritz S., Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (4): 1063–1068.
190. Bahn D.K., Lee F., Badalament R. et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (2, Suppl. 1): 3–11.
191. Bales G.T., Williams M.J., Sinner M. et al. Short-term outcomes after cryosurgical ablation of the prostate in men with recurrent prostate carcinoma following radiation therapy. *Urology* 1995; 46 (5): 676–680.
192. Chin J.L., Pautier S.E., Mouraviev V. et al. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: Identifying predictors of treatment failure and complications. *J. Urol.* 2001; 165 (6, Pt 1): 1937–1941.
193. De La Taille A., Hayek O., Benson M.C. et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: The Columbia experience. *Urology* 2000; 55 (1): 79–84.
194. Ghafar M.A., Johnson C.W., De La T.A. et al. Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: The Columbia experience. *J. Urol.* 2001; 166 (4): 1333–1337.

195. Pisters L.L., Voneschenbach A.C., Scott S.M. et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J. Urol.* 1997; 157 (3): 921–925.
196. Shelley M., Wilt T., Coles B., Mason M. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005010. DOI: 10.1002/14651858.CD005010.pub2.
197. Murat F.J.L., Blana A., Türoff S. et al. Long-term Results with HIFU in 140 Patients with Localized Prostate Cancer. In: *Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound.* Seoul, Korea, 2007. 36.
198. Ravery V. Brachytherapy versus radical prostatectomy. *Br. J. Urol.* 2001; 87: 141–143.
199. Lukka H., Waldron T., Chin J. High-intensity focused Ultrasound for prostate cancer: a practice guideline. *Canad. Urol. Assoc. J.* 2010; 4: 232–236.
200. Crouzet S., Rebillard X., Chevallier D. et al. Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. *Eur. Urol.* 2010; 58: e39–e50.
201. Ganzer R., Blana A. Do we have Enough Evidence to recommend the Routine Use of High-intensity Focused Ultrasound for the primary and Salvage Treatment of Prostate cancer? *Eur. Urol.* 2010; 58: 816–818.
202. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2010.
203. Bill-Axelon A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1977–1984.
204. Moore C.M., Pendse D., Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer – a review of current status and future promise. *Nature Clin. Pract. Urol.* 2009; 6: 18–30.
205. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of suDRical outcomes. *J. Urol.* 2007; 177 (2): 540–545.
206. Sandler H.M., Eisenberger M.A. Assessing and treating patients with increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J. Urol.* 2007; 178 (3, Pt 2): S20–24.
207. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
208. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (7): 566–577.
209. Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. (eds). Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. In: *Proceedings of ASCO Annual Meeting.* Chicago, 2007.
210. Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD006019.
211. Warde P.R., Mason M.D., Sydes M.R. et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) + radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 959s.
212. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (15): 1502–1512.
213. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 2004; 96 (11): 879–882.

Глава 4

Трансректальное ультразвуковое исследование как метод диагностики мужского бесплодия

Мужское бесплодие обусловлено многими причинами. Различают претестикулярное бесплодие, причиной которого может быть, например, варикоцеле, тестикулярное бесплодие, основными причинами которого являются аномалии развития яичка, орхоэпидидимит, перекрут/инфаркт яичка, туберкулез, опухоли, и посттестикулярное бесплодие, связанное с нарушением транспорта нормальной спермы, с выработкой специфических антител к сперме, с ретроградной эякуляцией. Обструкция происходит на любом уровне: в проксимальных отделах на уровне придатка или в дистальных отделах на уровне семявыбрасывающих трактов. Примерно в 6% случаев мужское бесплодие обусловлено обструкцией семенных трактов [1], однако необходимо знать, что обструктивное бесплодие является потенциально курабельным. У мужчин с обструктивным бесплодием определяются нормальное качество спермы, адекватная заполняемость придатков яичка спермой и нормальный уровень фолликулостимулирующего гормона.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) является признанным методом диагностики дистальной обструкции семенного тракта. Врожденная обструкция дистальных отделов семенного тракта может быть обусловлена атрезией или стенозом на любом его уровне, а также врожденными кистами мужской маточки, семявыбрасывающих и семявыносящих трактов, сдавливающих протоки. Приобретенными причинами являются фиброз, кальцификация, стеноз в результате травмы или операции, камни семенных пузырьков, семявыбрасывающих протоков, их склероз и рубцовые изменения, а также склероз и кальцификация семенного бугорка.

Основными задачами ультразвукового исследования при наличии у пациента недостаточного объема спермы или азооспермии являются: исключение дистальной обструкции и врожденной гипоплазии или агенезии семенных пузырьков, семявыносящих (семявыбрасывающих протоков). До-

а

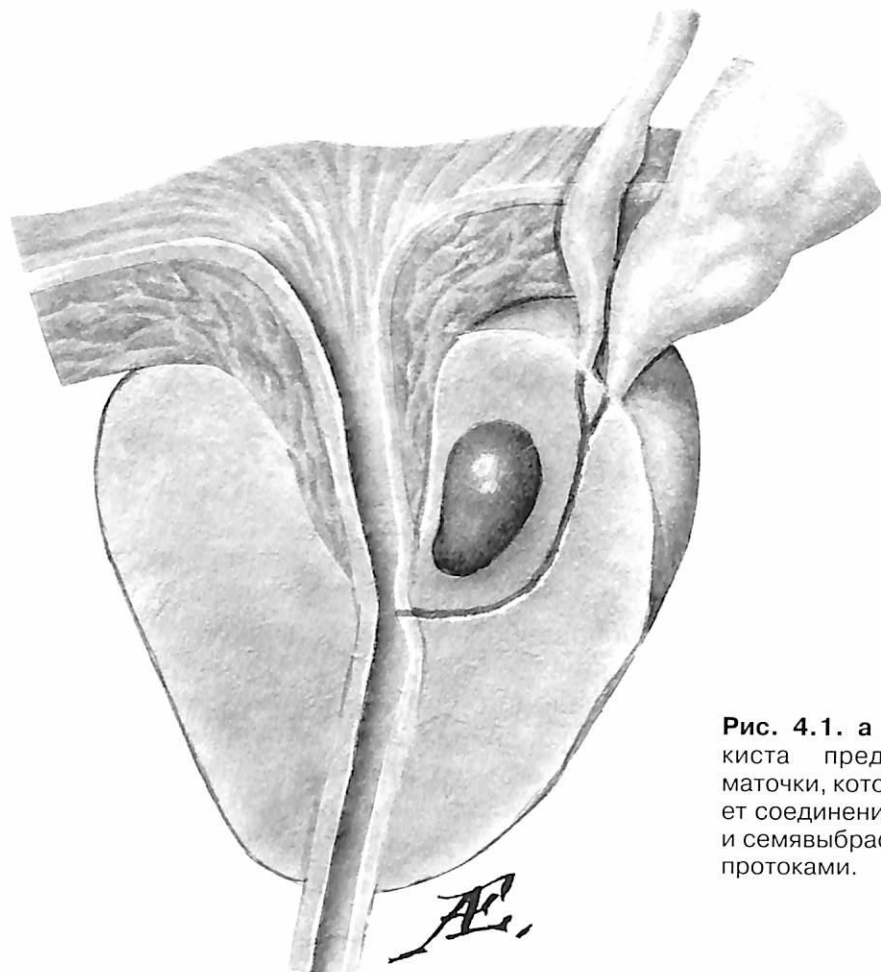


Рис. 4.1. а – истинная киста предстательной маточки, которая не имеет соединения с уретрой и семявыбрасывающими протоками.

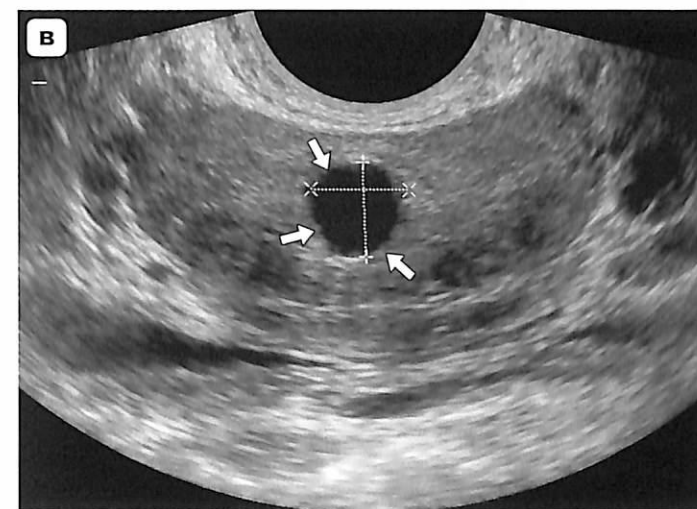
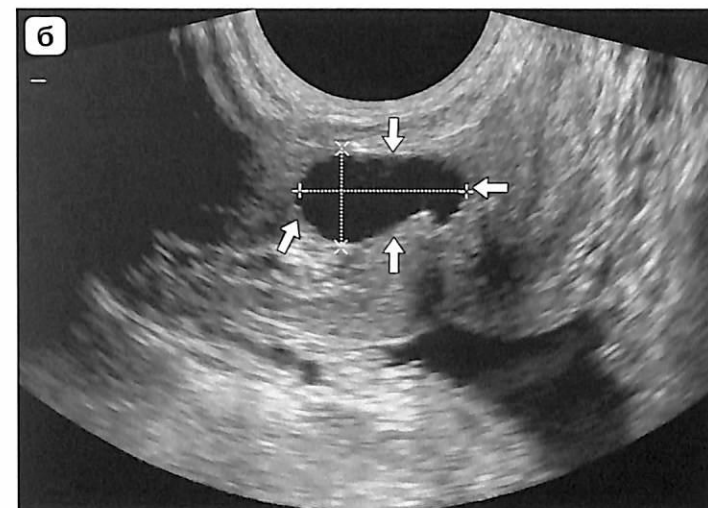
казано, что ТРУЗИ и спермограмма являются оптимальными диагностическими тестами у пациентов с обструктивной инфертильностью [2, 3].

С помощью ТРУЗИ отчетливо визуализируются дистальные отделы уrogenитального тракта: ампулы семявыносящих протоков, семенные пузырьки, семявыбрасывающие тракты. Семенные пузырьки считаются нормальными, если их длина превышает 25 мм, гипоплазированными, если их длина превышает 16 мм, но меньше 25 мм, и аплазированными, если их длина не превышает 16 мм. При подозрении на дистальную обструкцию патологические изменения при ТРУЗИ выявлены у 75% пациентов с азооспермией [4]. С помощью ТРУЗИ у пациентов с азооспермией может быть выявлена гипо- или аплазия семенных пузырьков и агенезия семенных протоков.

Агенезией семявыносящих протоков обусловлено 1–2,5% случаев мужской инфертильности. Агенезия может быть частичной, полной, односторонней или билатеральной [4, 5].

Рис. 4.1 (окончание).

б – эхограмма кисты предстательной маточки (продольный срез простаты). Киста указана стрелками; **в** – эхограмма кисты предстательной маточки (поперечный срез простаты). Киста указана стрелками, в аспириате из кисты спермы не обнаружено.



Другими находками при обструкции дистальных отделов семенного тракта являются: фиброз, кальцификация, кисты и камни. К вторичным признакам дистальной обструкции семенных трактов относятся расширение семявыбрасывающих протоков и застойные явления в семенных пузырьках [5].

Кисты мюллера протока (кисты маточки предстательной железы), кисты вольфа протока (кисты семявыносящих, семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков) чаще бывают врожденными, чем приобретенными. Истинные кисты маточки предстательной железы не сообщаются с уретрой и семявыбрасывающими трактами (рис. 4.1). Однако чаще встречаются кистозные расширения предстательной маточки, которые сообщаются с уретрой (рис. 4.2). Выявляются также кисты предстательной маточки, которые сообщаются как с уретрой, так и с одним из семявыбрасывающих трактов, а также кисты семявыбрасывающих трактов, кисты семенных пузырьков, семявыносящих протоков (рис. 4.3–4.6) [6].

а

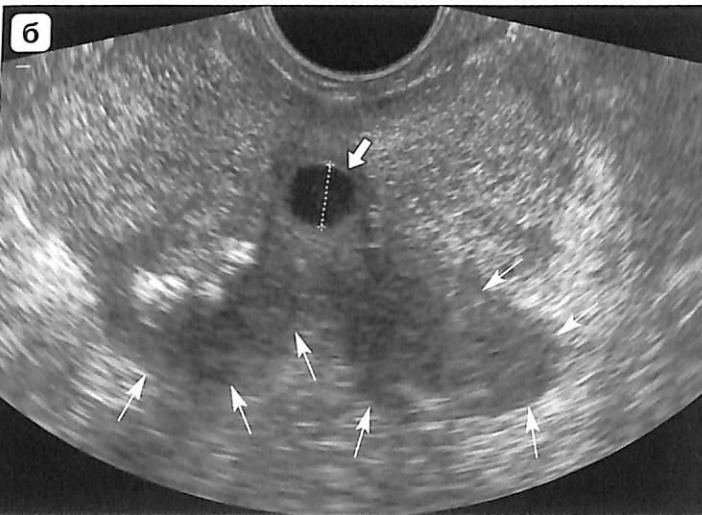
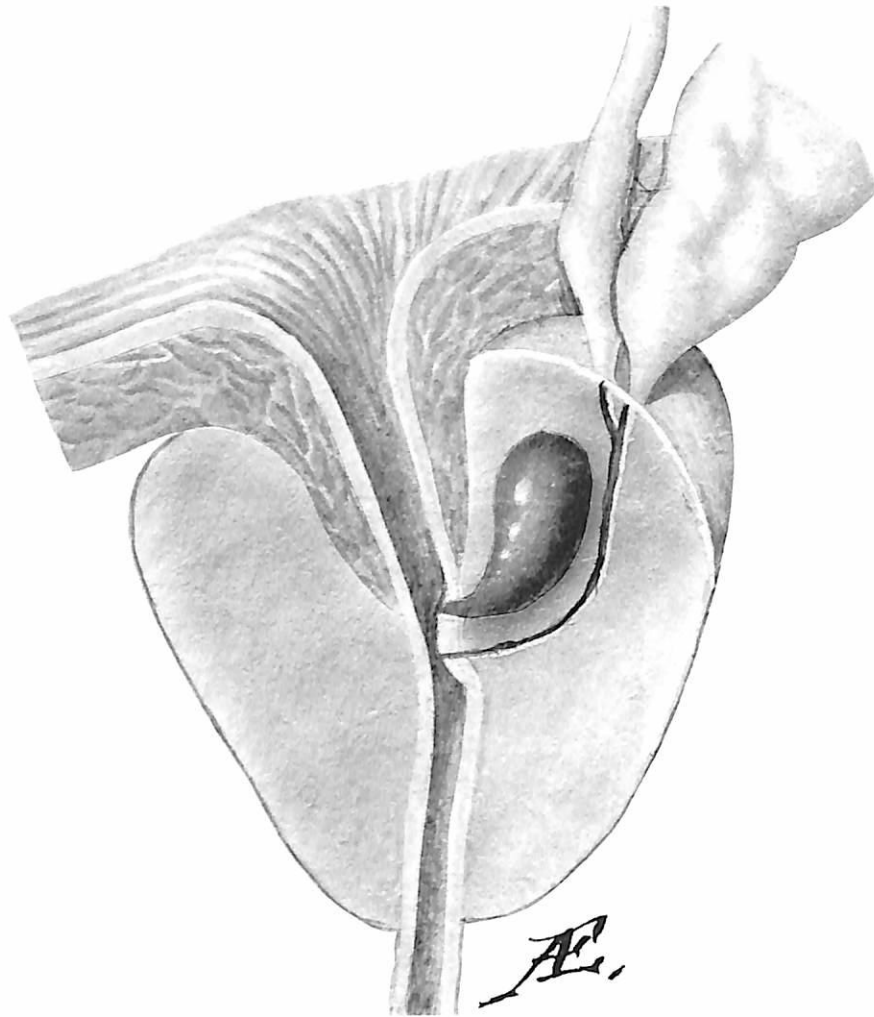


Рис. 4.2. **а** – киста предстательной маточки, которая имеет соединение с уретрой. Она может сдавливать семявыбрасывающий тракт и быть причиной обструктивной инфертильности; **б** – эхограмма кисты предстательной маточки с расширением семявыбрасывающих протоков и семенных пузырьков. Киста указана стрелкой, семявыбрасывающие протоки и семенные пузырьки – тонкими стрелками.

а

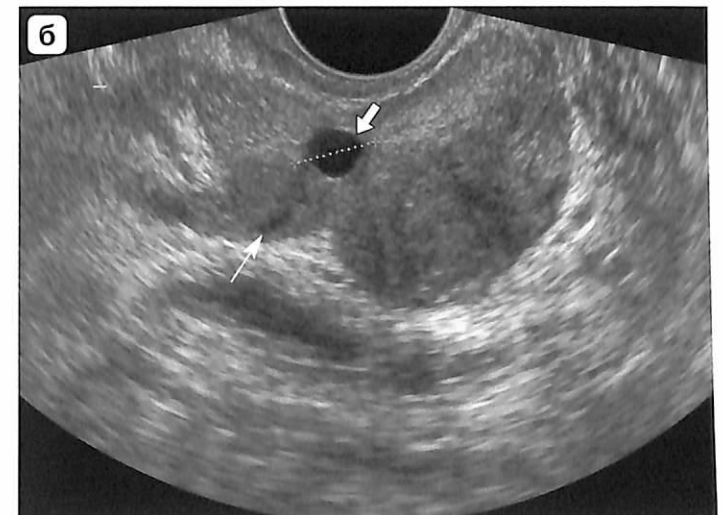
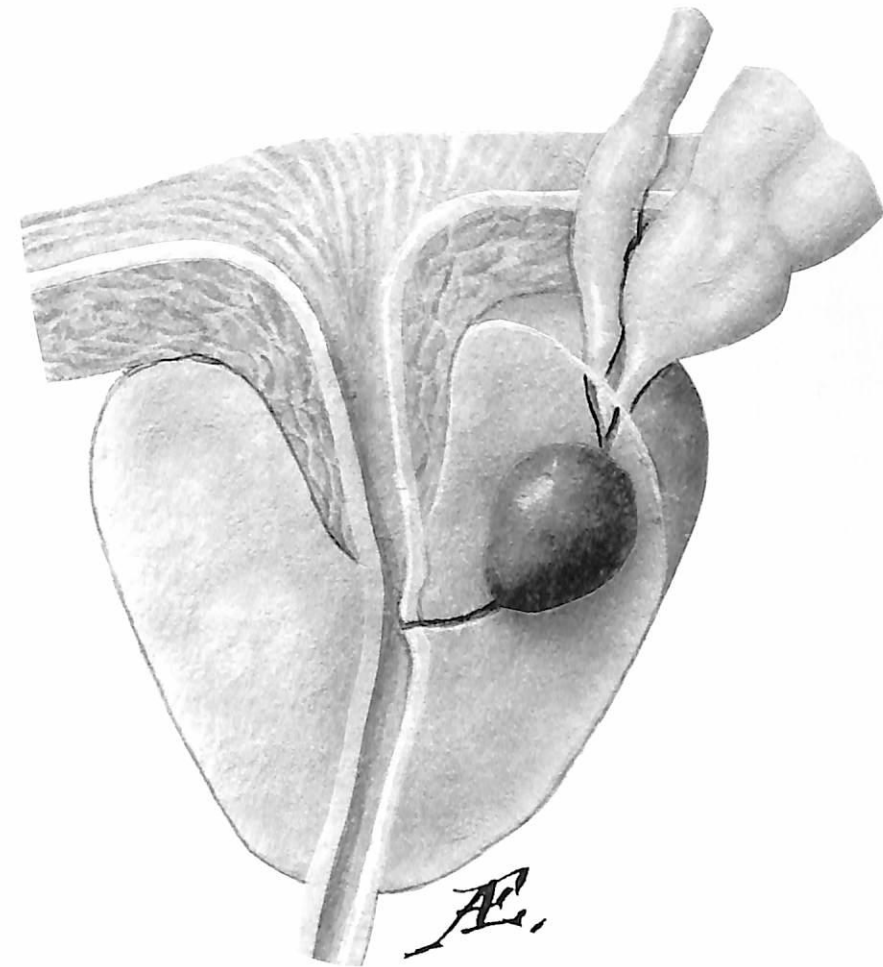


Рис. 4.3. **а** – киста семявыбрасывающего протока; **б** – эхограмма кисты семявыбрасывающего протока. Киста указана стрелкой, семенной пузырек – тонкой стрелкой.

а

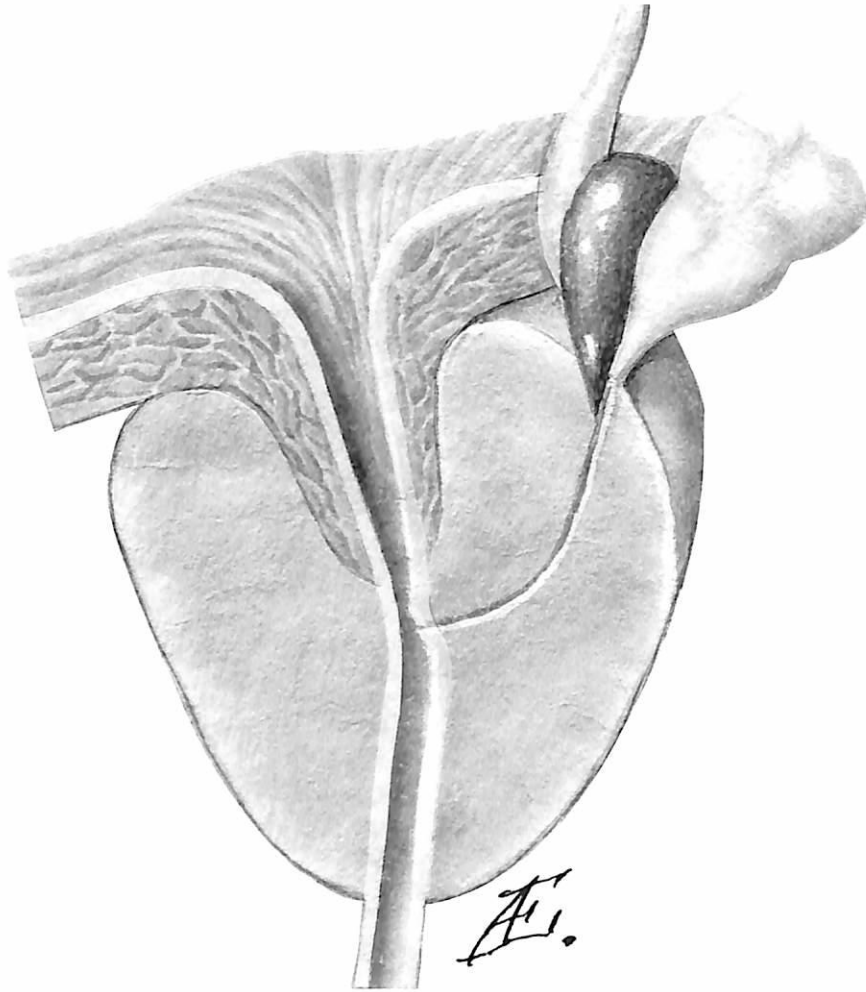


Рис. 4.4. а – киста семенного тракта на уровне соустья семявыносящего протока и семенного пузырька, вызывающая дилатацию обоих; б – эхограмма кисты (стрелка). Дилатированный семявыносящий проток и семенной пузырек указаны тонкими стрелками.

Рис. 4.5. Эхограммы предстательной железы с небольшой кистой семенного пузырька (стрелки). При аспирации кисты получена жидкость из семенного пузырька с единичными сперматозоидами.
а – продольный срез;
б – поперечный срез.

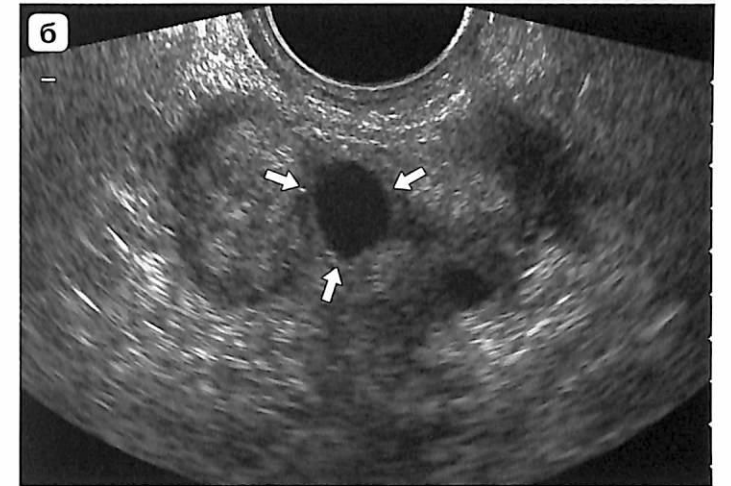
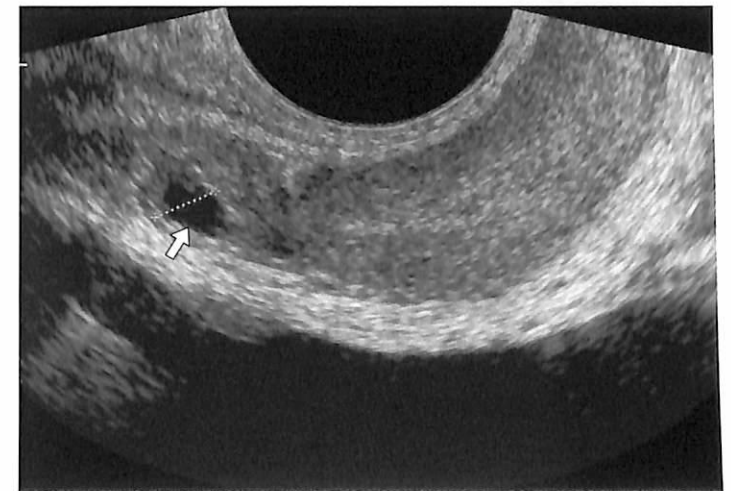


Рис. 4.6. Эхограмма предстательной железы с кистой в ампуле семявыносящего протока (стрелка).



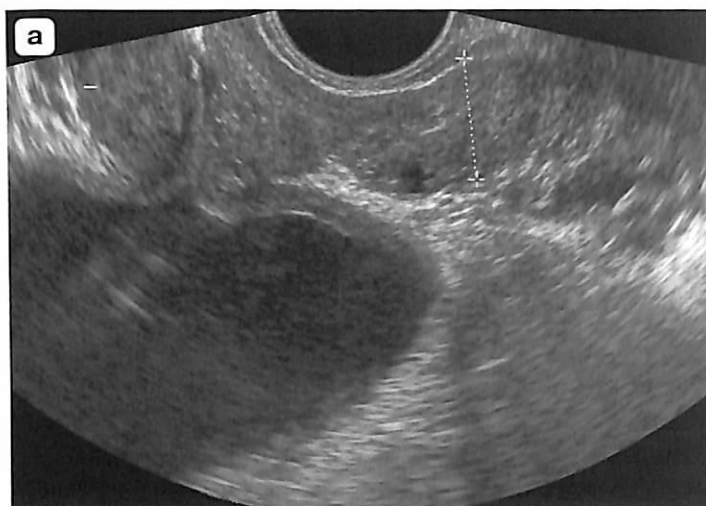
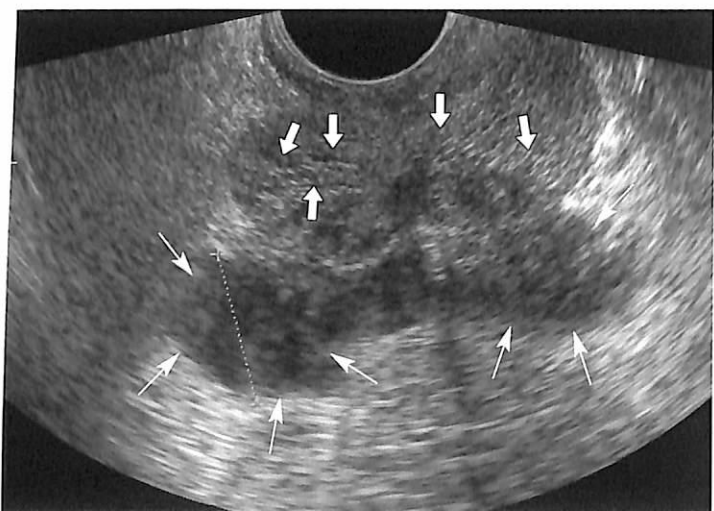


Рис. 4.7. Эхограммы простаты с кальцификацией семенного бугорка. В результате склеротических изменений в области семенного бугорка и отверстий семявыносящих протоков резко расширены и заполнены жидкостью семенные пузырьки. После эякуляции дилатация сохраняется. **а** – продольный, **б** – поперечный срез простаты.



Рис. 4.8. Эхограмма простаты и семенных пузырьков в поперечном срезе на уровне основания. За счет фиброза и кальциноза в области семенного бугорка отмечаются дилатация семенных пузырьков (стрелки), а также выраженные ретенционные изменения протоков железы (тонкие стрелки).



Классификация кист простаты по данным визуализации (КТ, МРТ, ТРУЗИ) весьма условна. Уточнить вид кисты можно исследованием жидкости после ее аспирации из полости кисты с ультразвуковым наведением и последующего введения специального красящего препарата. При этом при уретроскопии исследуется выделение контрастного вещества в уретру через предстательную маточку или через отверстия семявыбрасывающих протоков. При вазографии после аспирации в полость кисты вводится рентгеноконтрастный препарат с последующей рентгенографией. Различные виды кист, выявленных с помощью ТРУЗИ, представлены на рис. 4.1–4.6.

При выявлении кист, очагов фиброза и кальцификации, а также застойных изменений в семенных пузырьках (рис. 4.1–4.10) ТРУЗИ необходимо дополнять функциональными тестами: 1) тонкоигольной аспирацией жидкости из семенных пузырьков после эякуляции под ультразвуковым наведением; 2) тестом с индигокармином; 3) вазографией. Функциональные тесты необходимы для подтверждения наличия обструкции вследствие тех изменений, которые были выявлены при ТРУЗИ.

После проведения аспирации семенных пузырьков под контролем ТРУЗИ определяется состав жидкости семенных пузырьков. В норме в жидкости из семенных пузырьков находится очень незначительное количество подвижных сперматозоидов. Однако при обструкции и ретроградной эякуляции количество подвижных сперматозоидов увеличивается. Наличие более трех подвижных сперматозоидов в поле зрения при исследовании аспириата из семенного пузырька свидетельствует о дистальной обструкции.

Наличие обструкции можно подтвердить путем введения рентгеноконтрастного вещества в семенные пузырьки с последующей везикулографией, позволяющей выявить наличие и место обструкции семенного тракта. Однако везикулография может служить источником ятрогенного склероза семенного тракта, поэтому в семенной пузырьки лучше вводить индигокармин с одновременной уретроскопией и исследованием выделения контрастного вещества в уретру или через отверстия семявыбрасывающих трактов.

Кисты простаты, которые непосредственно не сообщаются с семявыбрасывающим трактом, тем не менее могут их сдавливать, поэтому даже однократная тонкоигольная трансперинеальная аспирация содержимого может привести к повышению фертильности.

Если кисты содержат сперму, то семенная жидкость, аспирированная во время пункции кисты, может использоваться для искусственного оплодотворения. Лечение кист, связанных с семявыбрасывающими протоками, проводится путем трансуретральной резекции семявыбрасывающего тракта и инцизии кисты.

При выявлении при ТРУЗИ фиброза и кальцификации (см. рис. 4.7–4.10) также проводится пункция семенных пузырьков для выявления признаков ретроградной эякуляции и наличия обструкции, обусловленных фиброзом и кальцификацией. При подтверждении обструкции оптимально проведение

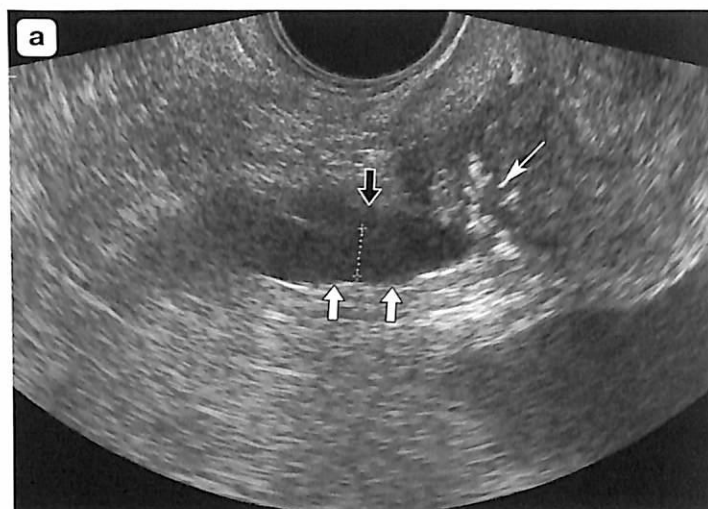


Рис. 4.9. Эхограмма предстательной железы с выраженным фиброзом и кальцификацией (тонкая стрелка) на уровне соустья семявыносящих протоков и семенных пузырьков, приведшая к расширению семявыносящих трактов (черная стрелка), семенных пузырьков (белые стрелки). **а** – эхограмма со срезом на уровне семявыносящего тракта; **б** – эхограмма с поперечным срезом, на котором визуализируются расширенные семенные пузырьки.



Рис. 4.10. Эхограмма простаты в поперечном срезе на уровне кальцинированного и кистозно измененного семенного бугорка. У данного пациента по результатам клинико-инструментального и лабораторного обследования диагностирована дистальная обструкция семенного тракта.

трансуретральной резекции семявыбрасывающих протоков, использование которой обычно дает существенное улучшение параметров спермограммы и повышение мужской фертильности [5, 8].

Список литературы

1. Schlegel P.N. Evaluation of male infertility. *Minerva Ginecol.* 2009; 61: 261–283.
2. Purohit R.S., Wu D.C., Shinohara K. et al. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J. Urol.* 2004; 171: 232–235.
3. Goluboff E.T., Stifelman M.D., Fisch H. Ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Urology* 1995; 45: 925–931.
4. Engin G., Kadioplu A., Orhan I. et al. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. *Acta Radiol.* 2000; 41: 288–295.
5. Donkol R.H. Imaging in male-factor obstructive infertility. *Wld J. Radiol.* 2010; 2 (5): 172–179.
6. Furuya R., Furuya S., Kato H. et al. New classification of midline cysts of the prostate in adults via a transrectal ultrasonography-guided opacification and dye-injection study. *Br. J. Urol. Int.* 2008; 102 (4): 475–478.
7. Heshmat S., Lo K.C. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men. *Canad. J. Urol.* 2006; 13 (Suppl. 1):18–21.
8. Schlegel P.N. Management of ejaculatory duct obstruction. In: Lipshultz L.I., Howards S.S. (eds). *Infertility in the male.* 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1997. 385–394.

Глава 5

Диагностика простатитов

*Трудно найти черную кошку
в темной комнате, зная, что ее там нет¹*

По данным отечественных урологов [1], простатитом страдает 9% мужчин от общей популяции. Простатит является наиболее частым урологическим заболеванием у мужчин в возрасте до 50 лет, а средний возраст больного простатитом составляет 43 года. У 7–36% больных простатит осложнен везикулитом, эпидидимитом, расстройствами мочеиспускания, репродуктивной и половой функции.

5.1. Клиническая картина

Для *острого простатита* характерно внезапное начало с симптомами интоксикации на фоне высокой лихорадки и озноба. Больного беспокоят боль в промежности, над лобком, в заднем проходе, в области мошонки, выраженные дизурические расстройства вплоть до острой задержки мочи.

Клиническая картина хронического простатита характеризуется триадой симптомов: **боль, дизурические расстройства, сексуальная дисфункция**.

Боль и дискомфорт чаще локализуются в промежности, надлобковой, паховой областях, заднем проходе, по внутренней поверхности бедер, в мошонке, пояснично-крестцовой области. Односторонняя боль в яичке, как правило, не является симптомом хронического простатита. Боль во время и после эякуляции специфична для хронического простатита.

Нарушения мочеиспускания чаще проявляются ирритативной симптоматикой (дизурия, учащенное мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание). Реже хронический простатит является причиной инфра-везикальной обструкции (затрудненное мочеиспускание, прерывистая или слабая струя мочи, задержка мочеиспускания).

¹ Перефразированное высказывание Питера Лоренса.

Уменьшение объема эякулята и его качественные изменения при простатите являются одной из причин мужского бесплодия. Хронический простатит может быть причиной преждевременной или замедленной эякуляции, «стертости» оргазма, ослабления эрекции.

В национальном руководстве под редакцией Н.А. Лопаткина [1] подчеркивается, что «влияние хронического простатита на качество жизни, согласно унифицированной шкале оценки качества жизни, сопоставимо с влиянием инфаркта миокарда, стенокардии или болезни Крона». Нередко хронический простатит является причиной социальной дезадаптации человека.

5.2. Классификация простатитов

По определению Национального института здоровья США [2] понятие «хронический простатит» включает в себя боль в области малого таза/промежности, органах мочеполовой системы в течение по крайней мере 3 мес; наличие (или отсутствие) обструктивных или ирритативных симптомов нарушения мочеиспускания; положительный (или отрицательный) результат бактериологического исследования.

По классификации Национального института здоровья США простатиты [3, 4] делятся на:

- острый простатит (острое воспаление в ткани простаты и наличие уропатогенной флоры);
- хронический бактериальный простатит (хроническое воспаление в ткани простаты и наличие уропатогенной флоры);
- синдром хронической тазовой боли с наличием или без воспаления в ткани простаты, но без патогенной флоры в ткани простаты, секрете простаты, семенной жидкости и в моче.

Эта классификация признана в настоящее время и отечественными урологами (см. таблицу 5.1) [1].

5.3. Этиология простатитов

Как видно из приведенной выше классификации, хронический простатит относят к полиэтиологическим заболеваниям. **На долю инфекционных приходится всего около 10% всех простатитов.** Возбудителями инфекции наиболее часто являются *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *St. aureus*, *Enterococcus*, анаэробные *Corynebacter seminale*, вирусные, грибковые и паразитарные возбудители, а также инфекции, передающиеся половым путем, в частности хламидиоз, микоплазмоз, трихомоноз и гарднереллез. Инфицирование или реинфекция на фоне изменения реактивности организма (вследствие переохлаждения или иных факторов) с запуском аутоиммунных процессов будут приводить к рецидиву или обострению заболевания и манифестации его клинических признаков.

Таблица 5.1. Тип простатита по классификации Национального института здоровья США [3]

Тип простатита	Клинический диагноз	Клинические проявления
I	Острый бактериальный простатит	Выраженные симптомы простатита, генерализованная инфекция, острая бактериальная мочевая инфекция, пиурия
II	Хронический простатит	Хроническая бактериальная инфекция в простате. Симптоматика простатита может быть, но может и отсутствовать. Рецидивирующая мочевая инфекция, вызванная той же бактериальной флорой, что выявляется в секрете или ткани простаты
IIIА	Воспалительный вариант хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли*	Характеризуется хронической тазовой болью, дизурическими явлениями без бактериальной инфекции; в моче и простатическом секрете после массажа содержится лейкоциты. В ткани простаты отмечается лимфоцитарная инфильтрация, инфильтрация макрофагами, фибробластами, плазматическими клетками
IIIБ	Невоспалительный вариант хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли	Характеризуется хронической тазовой болью, дизурическими явлениями без бактериальной инфекции; в моче и простатическом секрете после массажа простаты лейкоциты отсутствуют
IV	Бессимптомный воспалительный процесс (гистологический простатит)	Признаки воспаления в ткани простаты без клинической картины простатита и инфекции мочевых путей**

* Тип IIIА характеризуется наличием лейкоцитов в сперме в количестве свыше 10^6 /мл; в секрете простаты после массажа – больше 5 в поле зрения при максимальном увеличении светового микроскопа, в последних порциях мочи при проведении пробы Мирса-Стеми – более 10 в поле зрения [5].

** Диагноз «гистологический простатит» устанавливается либо по анализу секрета простаты, назначенного, например, по поводу infertility, либо по результатам гистологического исследования ткани простаты. Материал обычно получают при трансуретральной резекции аденомы простаты, поэтому считать такой простатит бессимптомным можно только условно [6].

Однако основную массу пациентов (до 90–95%), обращающихся к урологу по поводу простатита, составляют именно пациенты с абактериальным хроническим простатитом /синдромом хронической тазовой боли. Как показывают современные исследования, у большинства таких пациентов признаков воспаления в моче, сперме, секрете простаты (до и после массажа) [7], а также при гистологическом исследовании ткани простаты [8] не выявляется. Так, по данным крупного рандомизированного исследования, включавшего 5597 пациентов, которым проводилась биопсия простаты, при гистологическом исследовании было установлено, что в группе мужчин с тазовым болевым синдромом/простатитом и в контрольной группе мужчин без таковых одинаково часто выявлялись гистологические признаки простатита! [8]. А это значит, что между тазовым болевым синдромом и гистологическими признаками воспаления в простате связи у большинства пациентов нет.

На сегодняшний день известно, что в основе развития простатита помимо инфекционных факторов могут лежать [1]:

- нейровегетативные дисфункции (нейрогенная дисфункция мышц тазового дна и мочевого пузыря, уретры, простаты);
- реакция на нормальную микрофлору простаты;
- гемодинамические изменения;
- иммунологические нарушения (снижение общего и местного иммунитета);
- аутоиммунные процессы с эндогенной выработкой цитокинов и лейкотриенов;
- гормональные сдвиги, связанные со снижением уровня тестостерона, что приводит к ухудшению репаративных процессов и дистрофическим изменениям в простате;
- химические факторы (например, рефлюкс мочи в протоки простатических желез) и другие более редкие изменения;
- психосоматические факторы, физический и эмоциональный стресс.

Однако для того чтобы поставить клинический диагноз, основанный преимущественно на жалобах пациента, необходимо исключить все другие причины боли, например: инфекционный простатит, интерстициальный цистит, инфекции, передающиеся половым путем, гипертрофию шейки мочевого пузыря, симптоматическую доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), сексуальную дисфункцию, поясничную радикулопатию, орхоэпидидимит, кокцигению, лонный остеит, заболевания прямой кишки, мочекаменную болезнь и многое другое. **Синдром хронической тазовой боли/ абактериальный простатит – это диагноз исключения.** При остром простатите или обострении хронического простатита часто эмпирически назначается терапия антибиотиком, например ципрофлоксацином. Больные с синдромом хронической тазовой боли обычно не отвечают на подобное лечение. Зато при назначении α -блокаторов obstructивная и ирритативная симптоматика значительно уменьшается, хотя болевой синдром может оставаться.

В качестве наиболее вероятной причины возникновения абактериально-воспалительного (связанного с повышением специфических иммуноглобулинов) простатита называют нейрогенную дисфункцию мышц тазового дна, диссинергию сфинктеров уретры и мочевого пузыря, приводящие к рефлюксу мочи в выводные протоки желез простаты с развитием химического простатита, особенно при повышенной концентрации солей мочевой кислоты в моче. Кроме того, диссинергия мускулатуры тазового дна и сфинктеров уретры может приводить к перераздражению тазово-промежностной невралгической сети с развитием нейропатического болевого синдрома (абактериального невоспалительного простатита – простатодинии, не связанного с повышением иммуноглобулинов предстательной железы) [9].

Определенную роль в возникновении синдрома хронической тазовой боли, вероятно, играет нарушение системной и местной гемодинамики [10, 11]. Однако материал, представленный отечественными авторами в этих работах, количественно ограничен.

Предпосылками для развития инфекционного простатита являются конгестия в венах малого таза, физические и эмоциональные стрессы, травмы промежности.

5.4. Патогенез и патоморфология классических воспалительных простатитов

При остром простатите инфекция попадает в ткань простаты тремя способами: через выводные отверстия протоков из задней уретры, лимфогенным путем (при остром уретрите, в том числе на фоне стояния мочевого катетера), гематогенным путем – при бактериемии.

При **остром простатите** могут преимущественно поражаться выводные протоки (катаральная форма), железистые доли (фолликулярная форма) или вся межуточная ткань (интерстициальная форма) с преобладанием альтеративного, экссудативного или продуктивного компонентов воспаления.

При **катаральном простатите** воспалительный процесс не распространяется глубже слизистого и подслизистого слоев выводных протоков, где выявляются преимущественно **лейкоцитарная инфильтрация** и **отек стромы**. При катаральном простатите отмечаются эктазия выводных протоков, стаз содержимого и гнойные пробки в их просветах. Катаральный простатит чаще развивается в результате проникновения инфекции из задней части уретры.

При распространении воспалительного процесса на ацинусы происходят более глубокие изменения в одной или нескольких железистых долях (это – фолликулярная форма). Если же поражается большая часть железистой и интерстициальной ткани железы, развивается **паренхиматозный простатит**. Инфекция легко преодолевает тонкие междольковые перегородки, и процесс принимает диффузно-гнойный характер. В одних случаях вследствие гнойного расплавления образуются ограниченные гнойные по-

лости (абсцессы), а в других – инфильтрат в интерстициальной ткани замещается рубцовой тканью, в результате чего ухудшается свободное опорожнение секрета, что способствует поддержанию воспалительных изменений. При формировании абсцесса на фоне инфильтрата появляются участки флюктуации. Абсцесс может вскрываться самостоятельно в заднюю уретру или мочевой пузырь. Иногда абсцессы вскрываются в перипростатическое пространство, инфекция распространяется в клетчаточные пространства таза с образованием тазовой флегмоны, парапроктита, гнойных параректальных свищей. При вскрытии абсцесса в прямую кишку часто формируются свищи, требующие хирургического лечения. Еще одним осложнением острого простатита является тазовый флебит.

При хроническом простатите у одного и того же больного часто могут встречаться морфологические изменения, характерные для всех перечисленных форм острого простатита. Хроническое воспаление предстательной железы проявляется разнообразием патоморфологических изменений, когда наряду с малоизмененными участками образуются зоны с участками гнойного воспаления, очаговой гиперплазией паренхимы, выраженным склерозом, кистозным перерождением и атрофией паренхимы. Чаще всего отмечается **перигландулярная инфильтрация лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками, смешанными с клетками острого воспаления.**

Первый период течения хронического простатита отличается явлениями альтерации и инфильтрации стромы лейкоцитами, которые располагаются преимущественно вокруг сосудов венозного типа. В интерстициальной ткани вокруг ацинусов встречаются гистиоциты и плазматические клетки. Возможно разрыхление стромы за счет экссудации, расширение ацинусов, переполнение их секретом. В просвете ацинусов содержится много лейкоцитов, клеток слущенного эпителия, видны отдельные лецитиновые зерна. Отек стромы приводит к сужению выводных протоков ацинусов, их просвет также заполнен лейкоцитами и слущенными эпителиальными клетками.

Во втором периоде течения хронического простатита под влиянием микродуктов воспаления и явлений ишемии, приводящих к нарушению микроциркуляции, преобладают пролиферативные процессы с метаплазией макрофагов в фибробласты и фиброциты и активацией их коллагенообразующей функции. Отмечается разной степени выраженности лимфоцитарная инфильтрация стромы. В сосудах стромы регистрируются явления васкулита. В области выводных протоков происходят рубцовые изменения и деформация, приводящие к нарушению их проходимости. Наряду с этим некоторые ацинусы кистозно расширены и содержат большое количество секрета. При нарушении оттока секрета они могут превращаться в микроабсцессы. Гистологические изменения, обусловленные вторым периодом течения хронического простатита, также характеризуются нарушением архитектуры долек, истончением и разрывом эпителия, потерей эпителиальной секреторной активности, гиперхромазией, полиморфизмом ядер эпителиальных клеток, повышением цитоплазматической базофилии. Эти

«диспластические» изменения могут быть ошибочно интерпретированы как рак предстательной железы.

Исход простатита зависит от многих факторов, в частности от преобладающей формы воспалительного процесса. Катаральное воспаление может завершиться полным восстановлением структуры железы. При фолликулярном и паренхиматозном простатите развивается более или менее выраженный склероз, сопровождающийся атрофией или полным исчезновением в этих местах железистой гладкомышечной ткани, эластических волокон.

Конечной стадией развития простатита является склероз предстательной железы с вторичными сужением уретры, стенозом шейки мочевого пузыря, фиброзом мочепузырного треугольника с нарушением функции пузырно-мочеточникового сегмента.

5.5. Диагностика простатитов

Клинические симптомы острого простатита обычно манифестны: характерно внезапное начало заболевания с симптомами интоксикации на фоне высокой лихорадки и озноба. Больного беспокоят боль в промежности, над лобком, в заднем проходе, в области мошонки, выраженные дизурические расстройства вплоть до острой задержки мочи. При тяжелом течении появляются признаки бактериемии и сепсиса.

Клиническая картина хронического простатита обычно нерезко выражена и прежде всего, нерезко выражен тазовый болевой синдром. Клиническая оценка выраженности симптомов хронического простатита производится с помощью специальных опросников: опросника индекса симптомов хронического простатита (NIH – CPSI) и международной анкеты эректильной функции (IIEF).

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) должно проводиться с осторожностью для того, чтобы при наличии гнойного процесса не вызвать бактериемию и септический шок. Примерно в 90% случаев будут выявляться болезненность, отек, напряженность, пастозность железы. При переходе воспаления на перипростатические ткани границы железы не определяются. При формировании абсцесса на фоне инфильтрата выявляются участки локального размягчения, может наблюдаться флюктуация.

Лабораторная диагностика. При остром простатите приходится ограничиться четырехстаканной пробой Мирса–Стеми, так как проведение массажа простаты для получения ее секрета противопоказано. Особенно важно исследовать 1-ю порцию мочи, которая вымывает гной из задней уретры, а также провести исследования 3-й и 4-й порций мочи, при которых выявляются лейкоцитурия и бактериурия, связанные с воспалением в простате. Изменения в 3-й и 4-й порциях мочи могут выявляться не сразу, а только в серии анализов, так как дренирование воспаленных участков происходит непостоянно. Отсутствие бактериальной флоры в моче, сперме и секрете простаты не обязательно исключает наличие бактериального простатита. Инфекция может выявляться при этом в ткани простаты [12].

Хронический простатит диагностируют, если секрет простаты или 4-я порция мочи четырехстаканной пробы Мирса–Стеми содержат бактерии. В другом варианте производится подсчет микробных тел при посевах всех порций мочи. Проба считается положительной, если выявлено увеличение микробных тел в 10 раз и более в последней порции мочи по сравнению с посевами в 1-й и 2-й порциях. В национальном руководстве приводится более простой вариант пробы Мирса–Стеми. Проба считается положительной, если в последней порции мочи выявляются бактерии или более 10 лейкоцитов в поле зрения [1]. Бактериологическое исследование секрета простаты или 1-й и 2-й порций мочи проводится до проведения массажа простаты, 3-й и 4-й порций мочи и вновь секрета простаты – после массажа простаты. В урологической практике часто используется более недорогой вариант пробы Мирса–Стеми – исследование мочи выполняется до и после проведения массажа простаты [13].

Если в секрете простаты отсутствует бактериальный рост при повышенном содержании лейкоцитов, необходимо исключить хламидиоз или другие инфекции, передаваемые половым путем (обычно с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе слизистой уретры). По результатам бактериологического исследования (бактериоскопия с окраской по Граму с максимальным увеличением светового микроскопа либо бактериальный посев) дифференцируют бактериальный и абактериальный простатит. По результатам световой микроскопии мочевого осадка или секрета простаты дифференцируют воспалительный и невоспалительный хронический простатит (диагноз простатита устанавливается, если в секрете простаты после массажа выявляется больше 5 лейкоцитов в поле зрения, а в последних порциях мочи при проведении пробы Мирса–Стеми – более 10 лейкоцитов в поле зрения). Для диагностики вирусной инфекции используют электронную микроскопию либо ПЦР-тесты.

Исследование иммунного статуса (маркеры острого и хронического иммунного ответа (иммуноглобулины А, G, M)) в секрете простаты помогает определить стадию заболевания и выработать правильную тактику лечения.

Воспалительный процесс в простате может сопровождаться повышением простатспецифического антигена (ПСА). Следует помнить, что забор крови на ПСА необходимо осуществлять не ранее чем через 10 дней после ПРИ простаты и массажа простаты, иначе результат может быть ложноположительным. При повышении уровня ПСА при простатите рекомендуется его контрольное исследование через 4–8 нед после проведенного лечения для того, чтобы не пропустить рак простаты. При стихании воспалительного процесса уровень ПСА должен вернуться к изначальному.

Кроме клинико-лабораторных исследований, обязательно проведение урофлоуметрии и определение остаточной мочи с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

К дополнительным методам исследования относятся уродинамические исследования (более подробно уродинамические исследования описаны в главе 2) и трансректальное УЗИ (ТРУЗИ).

ТРУЗИ. Современная медицина не располагает достоверными сведениями относительно причин и механизмов развития хронического простатита, особенно абактериального. В большинстве случаев этиология и патогенез хронического абактериального простатита остаются неизвестными [14] и часто диагноз устанавливается методом исключения [15].

О наличии инфекционного агента судят по выявлению возбудителя в моче, сперме или секрете простаты. Нередко данная микрофлора является следствием контаминации из уретры. За счет образования специфических колоний бактерий с низким уровнем метаболизма, фиксированных к стенками ацинусов, часто не удается выявить микроорганизмы с помощью стандартных методик [16]. В настоящее время отсутствуют четкие диагностические критерии хронического абактериального простатита из-за низкого качества методологии [13, 14].

Доказано (уровень доказательности Ia), что корреляций между клиническими проявлениями простатита и гистоморфологией в большинстве случаев нет. Воспалительный процесс в простате с одинаковой частотой выявляется в группе пациентов, которые предъявляли жалобы на характерную для простатита боль и дискомфорт, и в группе пациентов, у которых симптомов простатита не было [17]!

Отечественные ученые подошли к проблеме с другой стороны. П.В. Глыбочко и соавт. [18] проводилось исследование взаимосвязи ультразвуковых изменений и гистологической картины у пациентов с хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Все пациенты длительное время получали безуспешное лечение по поводу данного заболевания. Всем им была выполнена биопсия предстательной железы. По наличию или отсутствию морфологических признаков воспаления пациенты были разделены на две группы. Ультразвуковые признаки хронического простатита были выявлены у 84% пациентов основной и у 74% – контрольной группы. Различия частоты обнаружения ультразвуковых изменений между группами оказались недостоверными ($p > 0,05$). Таким образом, авторы делают вывод, что опираться на классические ультразвуковые критерии хронического простатита не следует. К недостаткам работы следует отнести малочисленность основной и контрольной групп (всего 54 пациента). Конечно, проводить биопсию у мужчин с простатитом сложно и, может быть, не всегда оправданно. Однако статистика – есть статистика: поскольку средние величины отличаются, вероятно, что различия могли бы быть выявлены в большей выборке.

Поскольку нет четкого определения простатита, этиологии болевого, обструктивного и ирритативного синдромов, ни один из имеющихся методов диагностики не способен дать четкий ответ на вопрос: есть или нет простатит. Проба Мирса–Стеми не идеальна, так как обструктивные явления в выводных протоках, в том числе обусловленные и микробными колониями с низкой микробной активностью, часто не позволяют получить секрет простаты и выявить бактериальную флору стандартными методами. Опросники предлагают оценить выраженность симптомов простатита, од-

нако не могут подтвердить или снять диагноз простатита. Выявление повышенного уровня ПСА только осложняет диагностику, так как в этих случаях простатит приходится дифференцировать с раком простаты.

Тогда встает вопрос: как можно требовать от методов визуализации того, что по существу не имеет четкого патоморфологического субстрата? Поэтому будет лучше, если врач ультразвуковой диагностики не будет самостоятельно устанавливать пациенту диагноз хронического простатита, поскольку это может в некоторых случаях привести пациента к инвалидизации. Если же врач с уверенностью подтверждает подозрения пациента о наличии простатита, порочный круг замыкается, у пациента складывается устойчивая доминанта: «все его беды от простатита», и после этого он годами безуспешно лечится у урологов.

Наш ультразвуковой метод визуализации с использованием ректальных датчиков высокого разрешения максимально приближен к патоморфологическому исследованию, по крайней мере в его макроскопическом варианте. Поэтому если мы дадим урологу описательную картину изменений железы, уретры, семенных пузырьков и семявыбрасывающих протоков, то это в значительной степени облегчит его задачу в поисках ответа на вопрос: «есть ли субстрат для болезни в простате или его лучше поискать в другом месте (например, в голове пациента); и совпадает ли мнение уролога о данном пациенте с макроскопическими изменениями при ультразвуковом исследовании или нет?».

Диагноз хронического простатита вне обострения по совокупности данных должен устанавливать уролог, а иногда – целая команда врачей: уролог, хирург, психоневролог, невролог, травматолог и т.д.

Что же может ультразвук в настоящее время? С помощью УЗИ можно выявить:

- ретенционные изменения протоков и ацинусов желез (рис. 5.1);
- изменения, которые могут послужить причиной обструкции протоков (камни, кисты, участки склероза) (рис. 5.2–5.4);
- инфильтративные изменения паренхимы (очаговые или диффузные) (рис. 5.5–5.7);
- признаки абсцедирования (рис. 5.8–5.10);
- признаки парапростатического распространения воспалительного процесса (рис. 5.11);
- камни простаты (рис. 5.12);
- кисты простаты (рис. 5.13);
- признаки уретрита;
- признаки везикулита (рис. 5.14);
- венозную конгестию (рис. 5.15);
- склероз простаты (очаговый и диффузный) (рис. 5.16–5.20).

На эхограммах, представленных на рис. 5.1–5.20, вы можете увидеть эти изменения.



Рис. 5.1. Эхограммы простаты.

а – кистозно-измененные ацинусы и выводные протоки главных желез (тонкие стрелки);

б – расширенные протоки желез центральной зоны (тонкие стрелки) и расширенные семенные пузырьки (стрелки). У данного пациента – врожденная киста в области семенного бугорка, нарушающая отток из семявыбрасывающих трактов и ацинусов главных и дополнительных желез (эхограмма кисты не представлена. Если читатель заинтересуется, то может посмотреть главу 4 по диагностике мужского бесплодия).

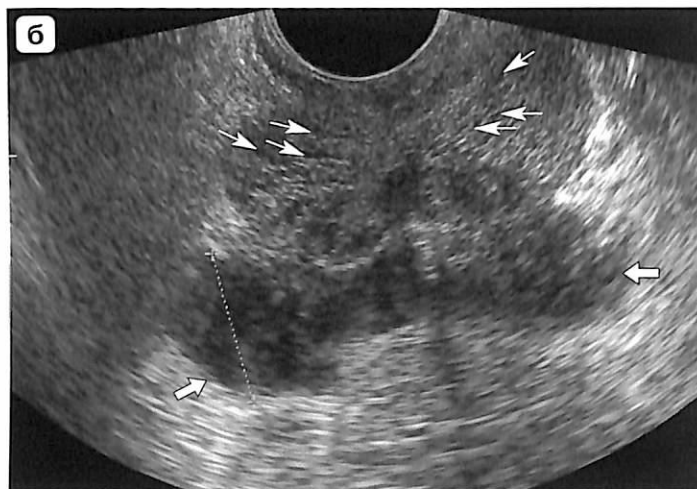


Рис. 5.2. На эхограмме визуализируются массивная кальцификация в центральных отделах предстательной железы, расширенные выводные протоки главных желез (тонкие стрелки), мелкая киста в области проекции семенного бугорка (стрелка), которая также может являться причиной нарушения оттока из протоков.

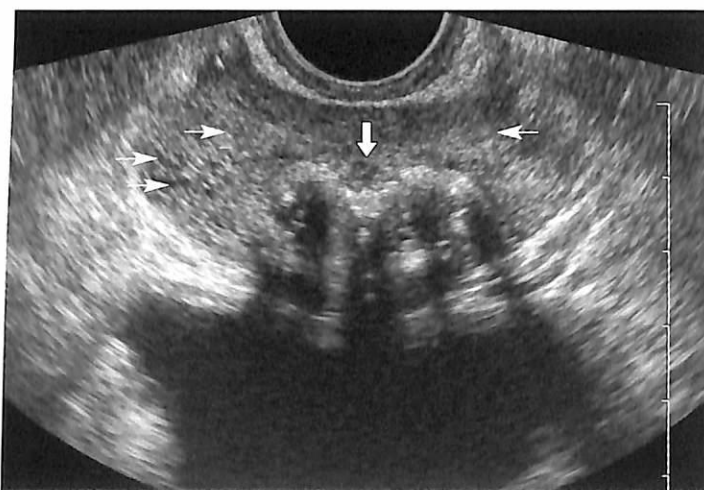


Рис. 5.3. На эхограмме определяется массивная кальцификация по ходу мочеиспускательного канала. Образование кальцификатов может быть следствием рефлюкса мочи с формированием камней в протоках. Массивная кальцификация в свою очередь может приводить к ретенционным изменениям в протоках.



Рис. 5.4. Массивная кальцификация и фиброз всей железы. Пациент в молодости неоднократно переносил урогенитальную инфекцию, лечился. В последующие годы его ничего не беспокоило. Тем не менее в настоящее время жалоб у пациента нет. Возможно, что настоящие визуальные изменения связаны с перенесенной в молодости инфекцией.

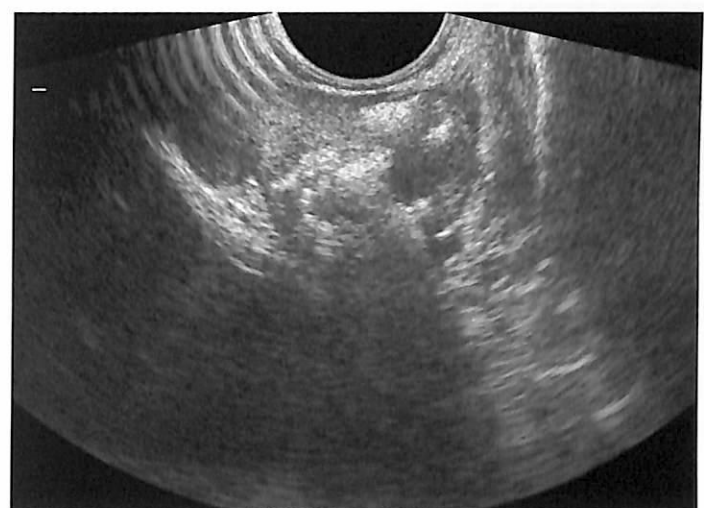
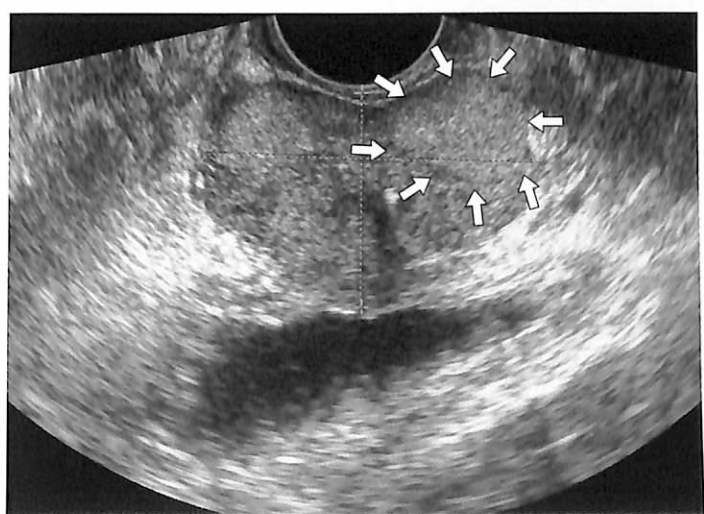


Рис. 5.5. На эхограмме представлен хронический бактериальный простатит в стадии обострения. В правой доле визуализируется выраженный воспалительный лейкоцитарный инфильтрат с деформацией контура железы (стрелки).



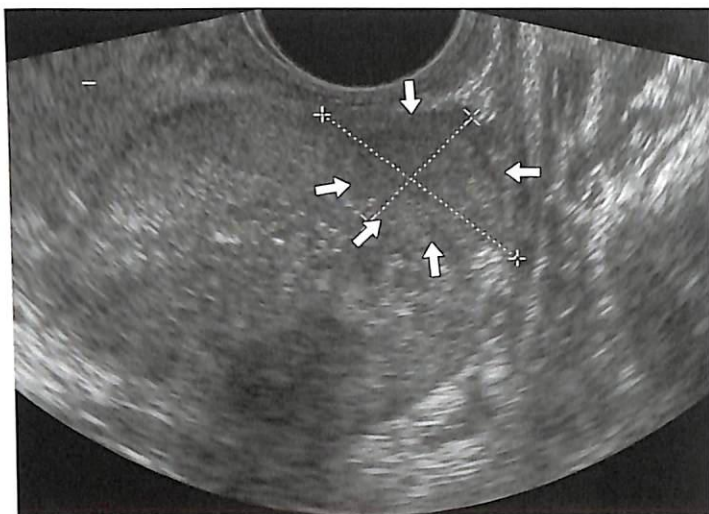


Рис. 5.6. На эхограмме представлен хронический бактериальный простатит в стадии обострения. В правой доле визуализируется очаг сниженной эхогенности в периферической зоне с выбуханием заднелатерального контура железы (стрелки). У пациента имелись жалобы на боль в области промежности, высокую лихорадку, затрудненное мочеиспускание. Отмечалось повышение уровня ПСА, который снизился только после 3 мес лечения. Через 4 нед лечения форма и структура железы восстановились до исходного уровня.

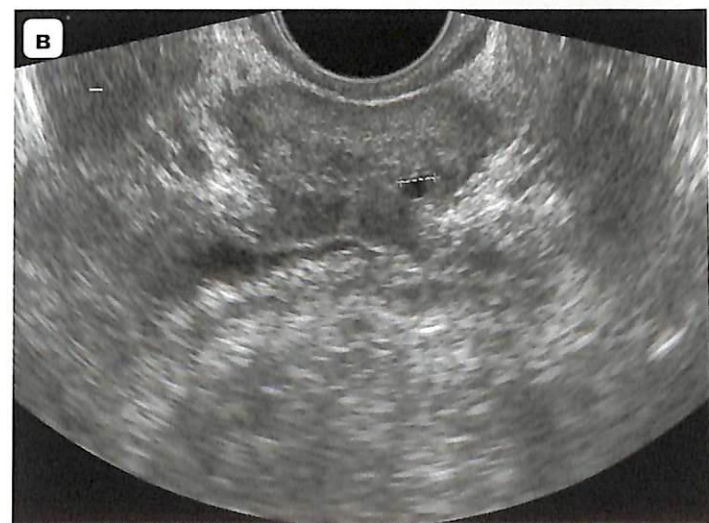
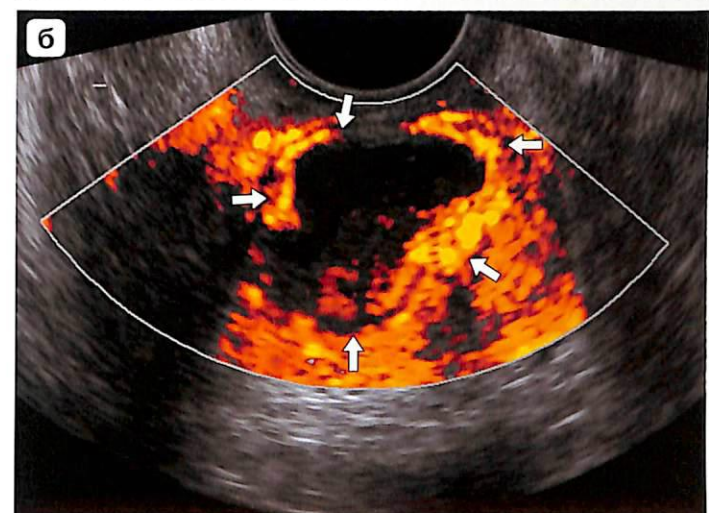
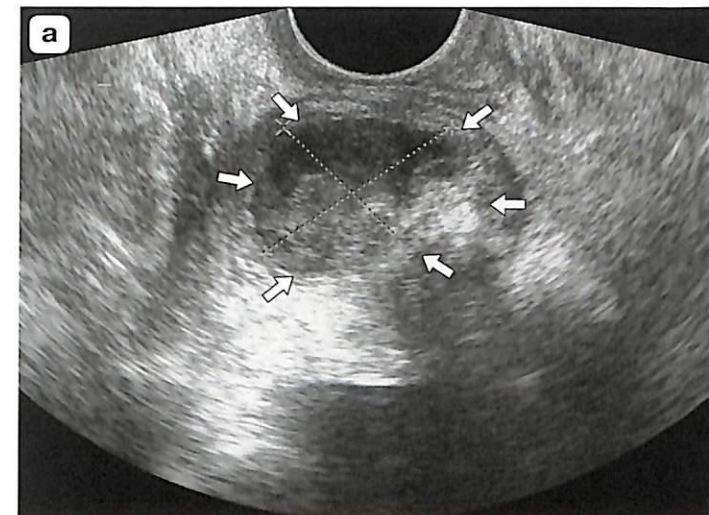


Рис. 5.7. Эхограмма при остром бактериальном простатите. Определяется диффузно-очаговая инфильтрация (эхогенность железы резко повышена). Отмечается повышение эхогенности окружающих перипростатических тканей, что свидетельствует о вовлечении их в инфильтративный процесс.

Рис. 5.8. Эхограммы пациента 48 лет с классической картиной абсцесса предстательной железы (зона абсцесса отмечена стрелками).

а – исследование в режиме серой шкалы. Обратите внимание на толстую слоистую капсулу и крупнодисперсную взвесь в полости абсцесса;

б – исследование в режиме ЭК. Полость абсцесса аваскулярна, капсула и окружающие ткани резко гипervasкулярны. Пациенту проводилось вскрытие абсцесса; **в** – эхограмма того же пациента через 6 мес после лечения.



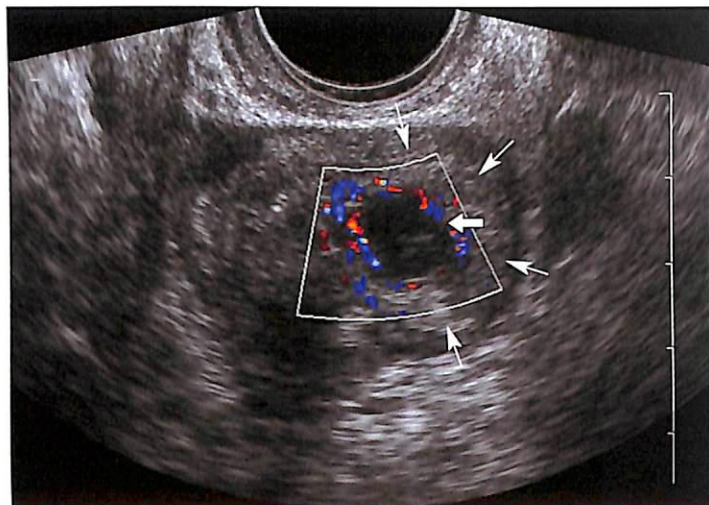


Рис. 5.9. Эхограмма абсцесса (стрелка) в правой доле на фоне инфильтративных изменений. Вокруг абсцесса определяется грануляционный вал, представленный сосудистым ободком. Инфильтрат вокруг гнойной полости обозначен тонкими стрелками.

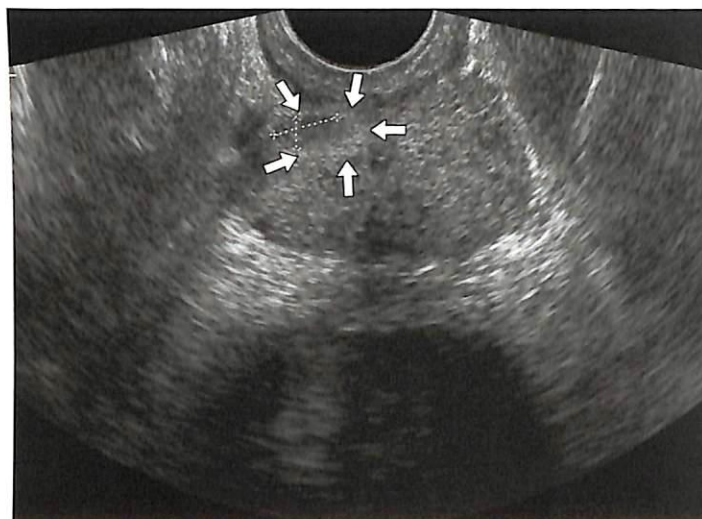


Рис. 5.10. Обострение хронического простатита с формированием мелких абсцессов (стрелки). У пациента в секрете простаты получен гной.

Рис. 5.11. Резко выраженные инфильтративные изменения в простате и перипростатических тканях. Эхограммы в режиме ЭК. Отсутствует нормальный сосудистый рисунок по капсуле, гипervasкулярны железа и перипростатические ткани.
а – поперечный,
б – продольный срез простаты.

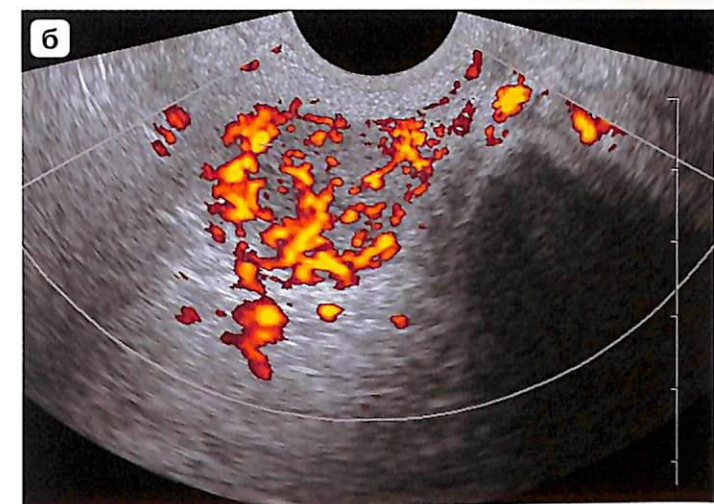
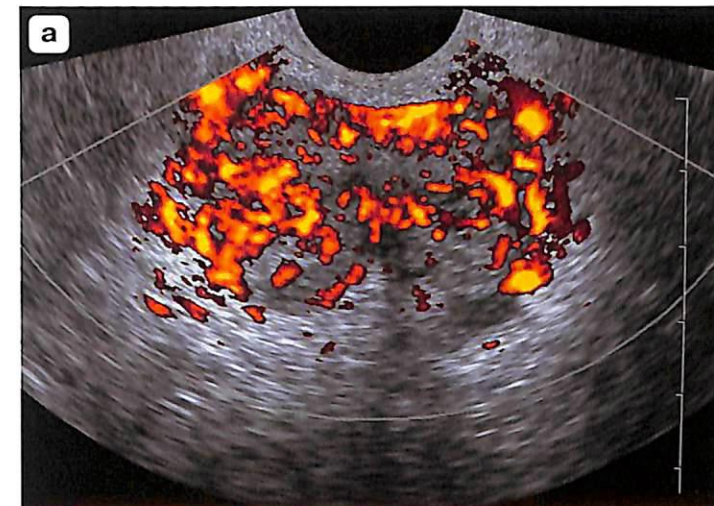


Рис. 5.12. Эхограмма простаты пациента 45 лет. Массивные камни в ткани предстательной железы. Пациент лечится от рецидивирующей хламидийной инфекции в течение 15 лет. Камни могут маскировать опухоль простаты. Уровень ПСА на момент исследования 1,4 нг/мл. Биопсия простаты не проводилась.





Рис. 5.13. Эхограмма пациента, предъявляющего жалобы на боли в малом тазу и кровь в сперме. При УЗИ была выявлена киста предстательной маточки (стрелка). В области верхушки визуализируется крупная зона фиброза (тонкие стрелки). Киста имеет явно врожденный характер, а зона фиброза, по всей видимости, образовалась после перенесенного фокального воспаления.



Рис. 5.14. Эхограмма простаты у пациента с острым простатитом и везикулитом (отмечается значительное повышение эхогенности ткани простаты), повышение эхогенности стромы семенных пузырьков с жидкостными включениями в них. В анализах мочи, секрета простаты, эякулята определялось большое количество лейкоцитов.

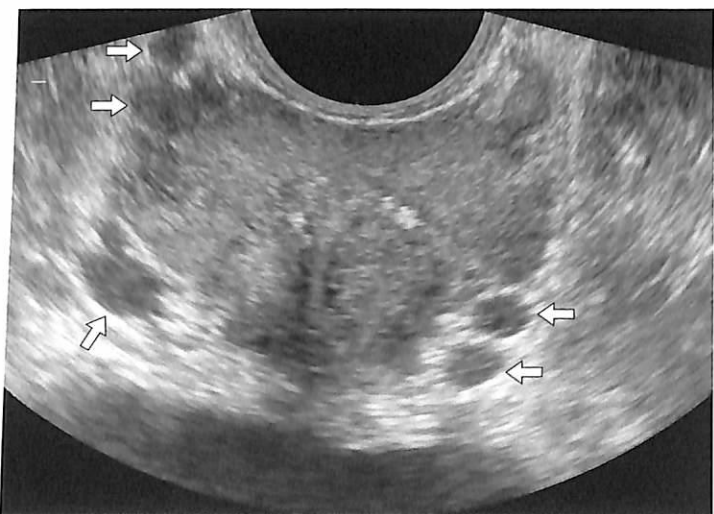


Рис. 5.15. Эхограмма предстательной железы с признаками расширения вен перипростатического сплетения и венозным стазом. Обратите внимания на расширенные вены (стрелки), которые выглядят не анэхогенными, а гипоэхогенными за счет стаза венозной крови.

Рис. 5.16. Эхограмма предстательной железы. Очаговый склероз и кальцификация после перенесенного острого фолликулярного бактериального простатита (тонкие стрелки).

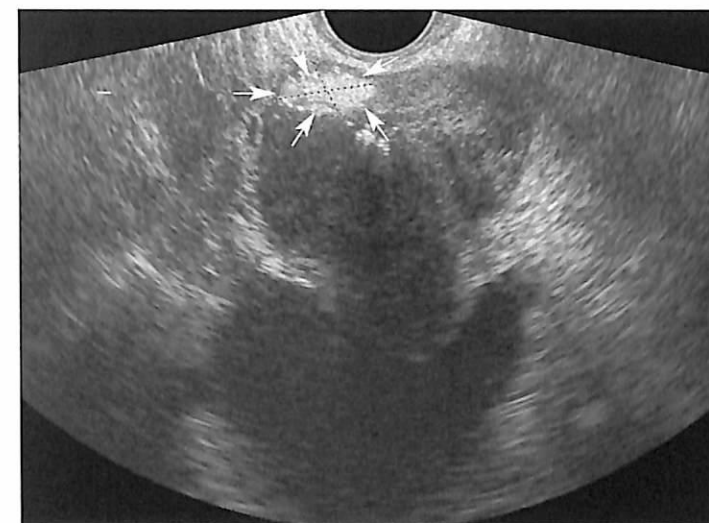


Рис. 5.17. Эхограмма предстательной железы с ДГПЖ. В периферической зоне определяются симметричная кальцификация и фиброз. Однако ставить на основании наличия фиброза и кальцификации диагноз простатита неправильно, так как данные изменения могут быть обусловлены сдавлением выводных протоков главных желез гиперплазированной тканью центральных отделов железы. В таком случае лучше ограничиться заключением: «ДГПЖ, симметричный фиброз и кальцификация в периферической зоне».

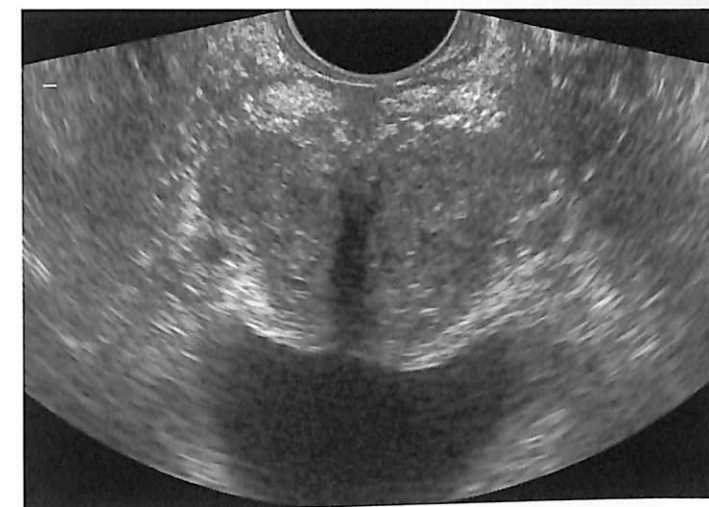




Рис. 5.18. Эхограмма простаты пациента 58 лет с длительным анамнезом хронической тазовой боли/хроническим простатитом. Отмечается неоднородная эхоструктура простаты с дилатированными протоками (тонкие стрелки), с чередованием зон повышенной и пониженной эхогенности. В центральных отделах определяется шаровидная зона кальцификации (стрелка). Поскольку данные изменения наблюдаются на фоне ДГПЖ, в этом случае лучше ограничиться описательной картиной.



Рис. 5.19. Эхограмма простаты пациента 42 лет с длительно текущим абактериальным воспалительным простатитом. Склероз и кальцификация железы. Гипоэхогенные аваскулярные участки в периферической зоне (стрелки) соответствуют зонам фиброза по данным МРТ. Уровень ПСА 1,3 нг/мл.



Рис. 5.20. Эхограмма простаты в продольном срезе. Массивный фиброз и кальцификация в области верхушки железы (стрелки). У пациента в анамнезе самостоятельно дренировавшийся на фоне антибиотикотерапии парауретральный абсцесс.

Ретенционные изменения и конгестия в протоках железы характеризуются появлением трубчатых гипо-, анэхогенных структур, идущих в радиальном направлении от периферии к центру. При использовании датчиков с высоким разрешением (с максимальной частотой 14–16 МГц и высокой плотностью кристаллов) можно получить изображение протока толщиной 0,1 мм.

Уретрит проявляется утолщением всех слоев уретры, появлением слоистости структуры.

С помощью **доплерографического исследования** можно получить дополнительную информацию о наличии или отсутствии обострения болезни, оценить динамику острого процесса, проводить дифференциальный диагноз между раком, простатитом и ДГПЖ [19], а также выявить гемодинамические нарушения, которые могут быть причиной хронической тазовой боли /хронического простатита.

В острой стадии воспалительного процесса отмечается симптом гиперемии: резкое усиление кровотока по всем сосудистым зонам простаты и околопростатического пространства (рис. 5.21, 5.22). Часто на фоне острого воспаления наблюдается острая задержка мочи (рис. 5.23).

При формировании плотного инфильтрата происходит обеднение сосудистого рисунка в инфильтрате, а в зоне абсцесса формируется очаг с грануляционным валом и соответствующим ему сосудистым ободком (рис. 5.24).

После вскрытия абсцесса (хирургического или самостоятельного) и проведения соответствующего антибактериального и дезинтоксикационного лечения явления воспаления (инфильтрации и отека) стихают. При этом эхоструктура либо восстанавливается, либо остаются зоны фиброза и кальцификации. Восстанавливается нормальный сосудистый рисунок, но чаще он остается деформированным (рис. 5.25).

При хроническом простатите в стадии обострения имеются признаки острого и хронического воспалительного процесса: зоны воспалительной инфильтрации в виде гипо- или гиперэхогенных по периферии железы чередуются с зонами кальцификации и фиброза; расширенные за счет острого процесса или обструкции протоки чередуются со старыми кистозно измененными структурами ацинусов и выводных протоков (рис. 5.26–5.28). Сосудистый рисунок дезорганизуется: при доплерографии участки гиперваскуляризации чередуются с зонами обедненного и деформированного рисунка. Часто выявляемая по ходу уретры кальцификация может являться причиной ретенционных изменений протоков железы. Однако кальцификация по уретре в свою очередь может быть следствием рефлюкса мочи в протоки железы с развитием химического хронического простатита.

Выявляемая при доплерографическом исследовании венозная конгестия (расширение перипростатических сплетений и сплетения Санторини) (рис. 5.29) может быть причиной синдрома хронической тазовой боли. Дуплексная доплерография позволяет оценить артериальный кровоток в ткани простаты (рис. 5.30). По предположению отечественных ученых, синд-

ром хронической тазовой боли может быть связан с ишемией ткани простаты в результате снижения уровня артериального кровоснабжения по простатическим артериям и ее ветвям. В исходе заболевания формируются фиброз и кальцификация железы.

Таким образом, несмотря на обилие приведенных признаков острого и хронического простатита, мы не рекомендуем ставить диагноз хронического простатита вне обострения и ограничиваться описательной картиной. Дело в том, что по данным гистологических исследований в ряде случаев вне обострения признаков воспаления в простате (лейкоцитарной, лимфоцитарной, макрофагальной инфильтрации, инфильтрации плазматическими клетками) может уже не быть, а изменения эхоструктуры вследствие предшествующих эпизодов воспаления (неоднородность структуры, кисты, дилатация протоков, участки фиброза, камни и петрификаты) могут сохраняться.

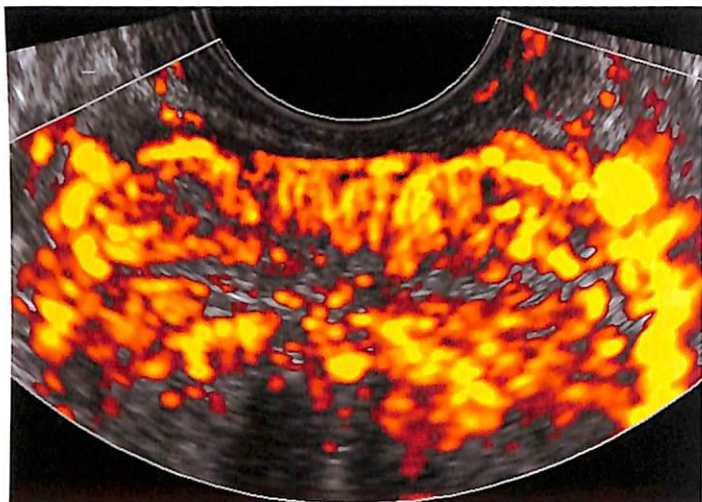


Рис. 5.21. Допплерографическое исследование простаты в режиме ЦДК. Острый бактериальный простатит характеризуется резким симметричным усилением сосудистого рисунка по всем зонам. Обратите внимание, что в данном случае визуализируются даже радиально расположенные межжелезистые сосуды, которые в норме не видны.

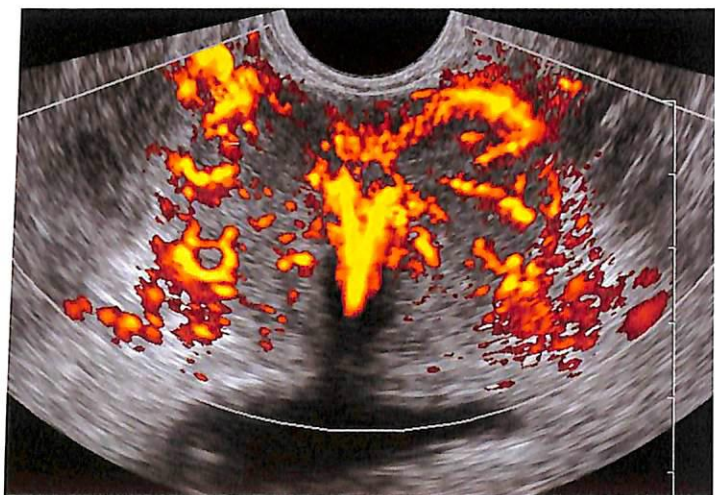


Рис. 5.22. Допплерографическое исследование простаты в режиме ЦДК. Острый бактериальный простатит характеризуется резким симметричным усилением сосудистого рисунка по капсуле, в периуретральной зоне, в межжелезистых септах, в перипростатическом пространстве.

Рис. 5.23. Эхограмма простаты и мочевого пузыря у пациента с острой задержкой мочи. Пациенту установлен катетер Фолея (стрелка).

а – в режиме серой шкалы предстательная железа резко неоднородна, с мелкими гипоэхогенными очагами на фоне гиперэхогенной инфильтрации;

б – в режиме ЭК регистрируется резко выраженная гиперемия железы на фоне острого простатита, который и явился причиной острой задержки мочи.

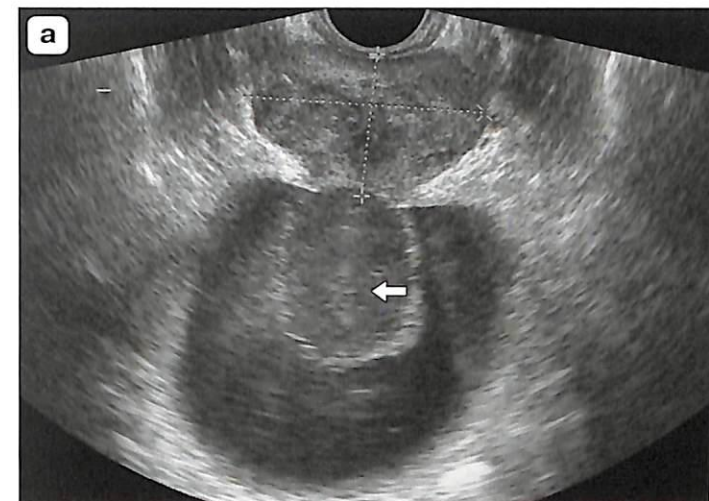


Рис. 5.24. Эхограмма пациента с абсцессом предстательной железы. На фоне плотного инфильтрата с обедненным сосудистым рисунком определяется неправильной формы полость с гноем (стрелка). Вокруг полости сформировался грануляционный вал – сосудистый ободок (тонкие стрелки).

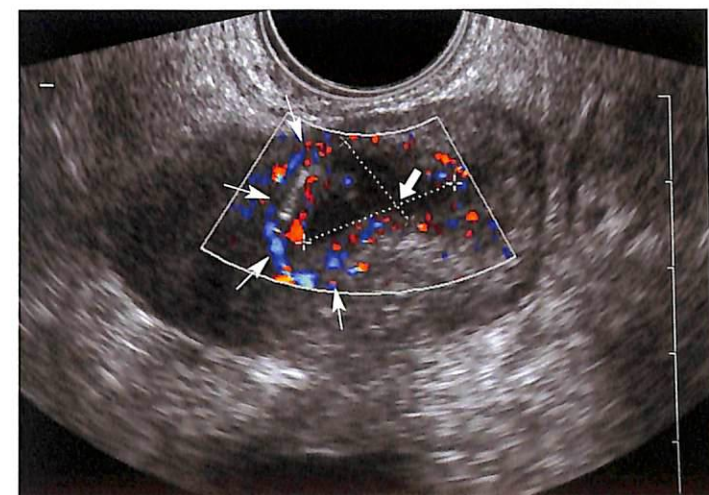




Рис. 5.25. Эхограммы в режиме с ЭК пациентов с перенесенным острым простатитом.
а – в стадии стихания воспалительного процесса;
б – остаточная деформация сосудистого рисунка через 5 мес после острого воспаления в простате.



Рис. 5.26. Хронический абактериальный простатит в стадии обострения. На эхограмме в увеличенной неоднородной железе в периферической зоне определяются участки неправильной формы сниженной эхогенности (стрелки) с гиперэхогенным ободком. В связи с повышением уровня ПСА и невыраженной клинической симптоматикой была проведена мультифокальная биопсия. Из гипоэхогенных участков были получены столбики с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией.

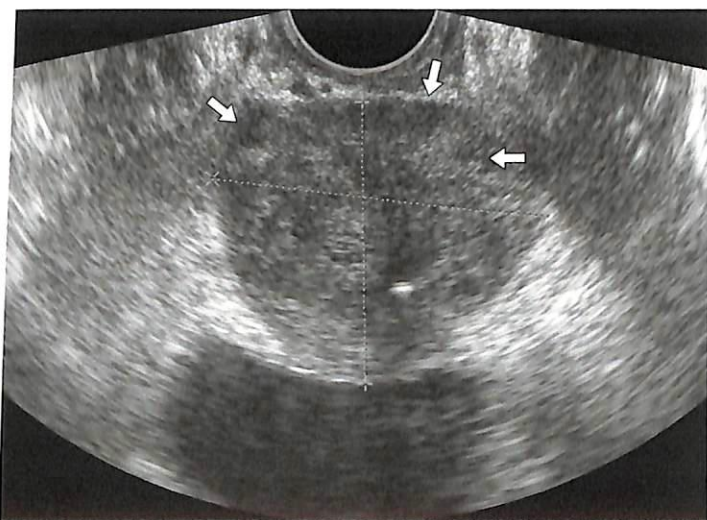


Рис. 5.27. Хронический простатит в стадии обострения. На эхограмме на фоне фиброза и кальцинации в ткани железы визуализируется мелкий гипоэхогенный очаг (стрелки).

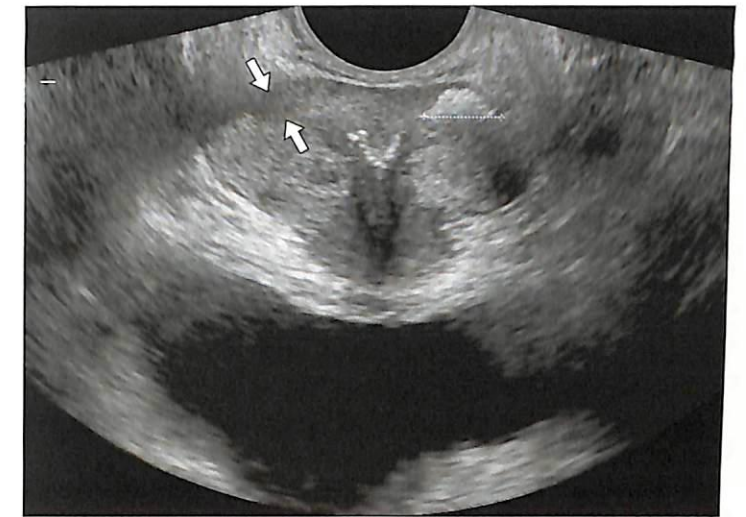


Рис. 5.28. Обострение хронического простатита. На эхограмме на фоне инфильтративных изменений визуализируются расширенные выводные протоки главных желез (стрелки).

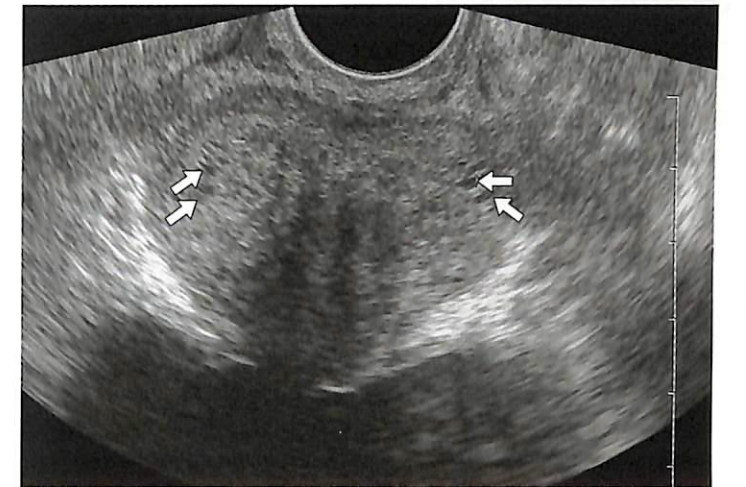
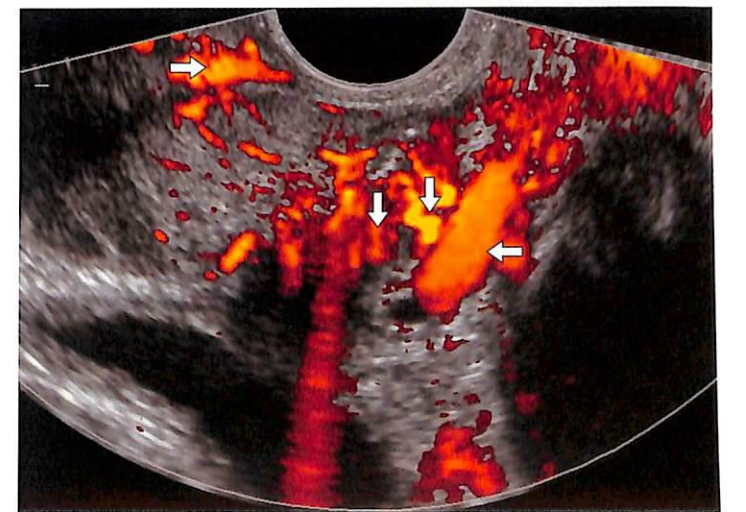


Рис. 5.29. Эхограмма простаты пациента с синдромом хронической тазовой боли/хроническим простатитом. При самом тщательном обследовании кроме выраженного расширения всех венозных сплетений железы (стрелки) никаких других причин для болевой симптоматики выявлено не было.



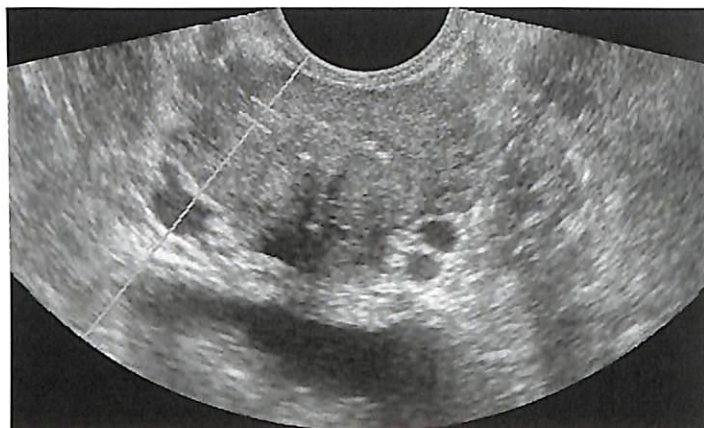


Рис. 5.30. Дуплексное сканирование простаты у пациента с хроническим простатитом. По капсулярным артериям и междолевым артериям кровотоки снижены до 7–8 см/с.

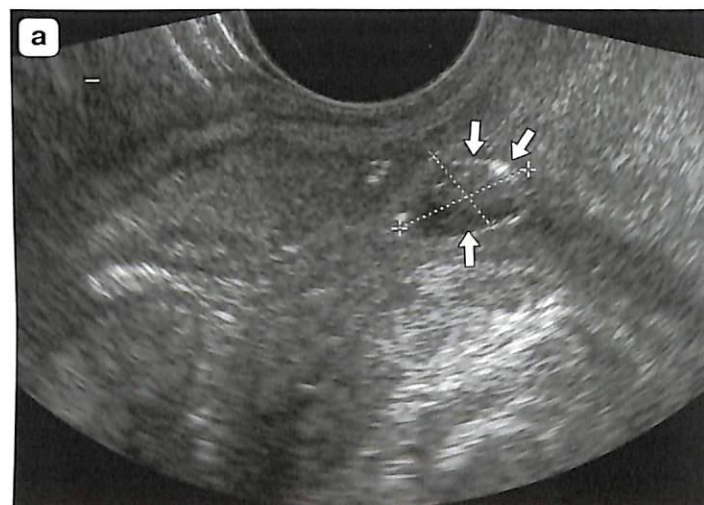


Рис. 5.31. Эхограмма молодого пациента с парауретральным абсцессом (стрелки).
а – продольный срез в режиме серой шкалы;
б – парауретральный абсцесс в режиме ЭК.



Не нужно забывать, что дилатация протоков, кальцификация, кисты, участки фиброза могут быть следствием не простатита, а очень распространенной ДГПЖ, а также рака.

5.6. Коротко о лечении

Острый бактериальный простатит успешно лечится антибиотиками. В редких случаях требуется хирургическое вмешательство для лечения осложнений острого простатита, например вскрытие абсцесса, которое желательнее проводить трансуретрально под контролем ТРУЗИ. Периауретральные абсцессы (см. рис. 5.20, 5.31) чаще дренируются самостоятельно через уретру.

Лечение хронического бактериального простатита требует длительного курса антибактериальной терапии.

Лечение небактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли требует более сложной терапии: антибиотикотерапии для эрадикации возможной патогенной флоры, включая хламидийную инфекцию и уреоплазму, применения α -блокаторов, особенно у больных с симптомами обструкции, миорелаксантов, противовоспалительных, гормональных препаратов, препаратов для лечения нейропатической боли, иногда – антидепрессантов и транквилизаторов [20].

Список литературы

1. Урология: Национальное руководство; Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Collins M.M., Stafford R.S., OLeary M.P., Barry M.J. How common is prostatitis? A national survey of physician visit. *J.Urol.* 1998; 159: 1224–1228.
3. Krieger J.N., Nyberg L.Jr., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *J.A.M.A.* 1999; 282: 236–237.
4. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1690–1698.
5. Meares E.M., Stamey T.A. Bacteriological localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1998; 5: 492 – 518.
6. Kaplan S.A., Lee J.Y., Meehan A.G. et al. MTOPS Research Group. Long – term Treatment With Finasteride Improves Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia in Men with an Enlarge Versus a Smaller Prostate: Data From the MTOPS Trial. *J. Urol.* 2011; 185 (4): 1369–1373.
7. Schaeffer A.J., Knauss J.S., Landis J.R. et al. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leucocytes and bacterial Counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J. Urol.* 2002; 168 (3): 1048–1053.
8. Nickel J.C., Alexander R.B., Schaeffer A.J. et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J. Urol.* 2007; 178 (Pt 3): 896.
9. Hedelin H., Fall M. Controversies in chronic abacterial prostatitis/ pelvic pain syndrome. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2008. 42 (6): 198–204.

10. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли /хроническом простатите. Урология 2011; 3: 22–28.
11. Kogan M.I., Belousov I.I. et al. Relationship of low urinary tract symptoms and chronic pelvic pain syndrome with pelvic hemodynamic disorders. Eur. Urol. 2009; 8 (4, Suppl.): 258.
12. Nickel J.C., Costerton J.W. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. Prostate 1993; 23 (2): 107.
13. Nickel J.C. The pre and post massage test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech. Urol. 1997; 3: 38–43.
14. Nickel J.C. Prostatitis. Canadian urology Association Guideline. Canad. Urol. Assoc. J. 2011; 5 (5): 306–315.
15. Shoskes D.A. (ed.). Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. New York: Humana Press, 2008.
16. Krieger J.N., Jakobs J.J., Ross S.O. Does The chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? J. Urol. 2000; 164: 1554–1558.
17. Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'leary M.P. Examination of the Relationship Between Symptoms of Prostatitis and Histological Inflammation: Baseline Data From the REDUCE Chemoprevention Trial. J. Urol. 2007; 178 (3): 896–901.
18. Глыбочко П.В., Винаров, К.Л. Локшин и др. Ультразвуковые и морфологические параллели при хроническом абактериальном простатите. Мед. вестн. Башкортостана 2011; 6 (2): 46–49.
19. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Зырянова О.Н. и др. Дифференциальная диагностика рака предстательной железы и простатита методами лабораторной и комплексной лучевой диагностики. Ультразвук. и функцион. диагн. 2005; 2: 14–31.
20. Westesson K.E., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? Curr. Urol. Rep. 2010; 11 (4): 261–264.

Глава 6

Современная ранняя диагностика рака предстательной железы – благо или профессиональное «минное поле»? Или как диагностика клинически незначимого рака может испортить больному жизнь

В этой главе мы хотим остановиться на проблеме ранней диагностики рака предстательной железы, т.е. на выявлении рака, который не имеет клинических проявлений и не ведет к летальному исходу. В англоязычной литературе чаще используется термин «overdiagnosis», что переводится как «гипердиагностика». Термин «гипердиагностика» сегодня все чаще используется в медицинской литературе для обозначения побочного эффекта технического прогресса. В частности, этой проблеме посвящена книга д-ра Н.Г. Welch «Гипердиагностика: превращение пациента в больного в погоне за здоровьем» [1], в которой автор разоблачает многие медицинские заблуждения. По его мнению, «на самом деле мы значительно здоровее, чем мы думаем, хотя нам все чаще говорят, что мы больны. Нам ставят клеймо в виде диагноза, хотя оно может не иметь никакого отношения к истинному состоянию нашего здоровья».

6.1. Что такое гипердиагностика рака?

По определению, известному врачам с институтских времен, «рак – это злокачественное заболевание, естественное течение которого приводит к летальному исходу». Однако данное утверждение было справедливым в те времена, когда диагноз рака ставился пациентам, обратившимся к врачу

уже с выраженными симптомами заболевания. Сегодня же внедрение новых технологий и скрининговых программ все чаще приводит к тому, что диагноз ставится на основании результатов исследований пациентов, у которых нет, а возможно, никогда и не появится симптомов заболевания. Термин «рак» на сегодняшний день обозначает лишь патологическое поведение клеток с варибельным естественным течением. Некоторые опухоли растут очень быстро, другие медленно, часть из них полностью прекращает свой рост, а некоторые даже регрессируют. Таким образом, именно гистологическая картина в основном определяет прогноз заболевания, поэтому слепое следование сложившемуся представлению о необходимости лечить любой рак приводит к злоупотреблению противоопухолевой терапией. Термин «гипердиагностика» используется в случае диагностики заболевания, течение которого не приведет к клиническим проявлениям или смерти пациента [2].

Возможных причин гипердиагностики рака по крайней мере две:

- 1) заболевание не прогрессирует (или даже регрессирует);
- 2) заболевание прогрессирует медленно, и пациент умирает до развития симптомов рака от других причин.

В целом прогноз рака определяется размерами опухоли на момент постановки диагноза, скоростью прогрессирования заболевания и наличием сопутствующих факторов риска летального исхода. В связи с этим даже быстро прогрессирующий рак может оказаться гипердиагностированным, если он выявлен у пациента с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни.

Гипердиагностику не следует путать с ложноположительными результатами тестов; о гипердиагностике может идти речь только в гистологически верифицированных случаях. С гипердиагностикой перекликается понятие «непрогрессирующих» опухолей (гистологически верифицированные опухоли, которые не растут или даже регрессируют). Хотя концепция непрогрессирующего рака может показаться неправдоподобной, ученые начали открывать биологические механизмы остановки прогрессирования рака [3–5]. Некоторые опухоли перерастают возможности их кровоснабжения (испытывают гипоксию), другие могут быть распознаны иммунной системой хозяина или другими механизмами защиты, которые успешно сдерживают рост опухоли или приводят к снижению ее агрессивности. Таким образом, гипердиагностика, как правило, возникает при обнаружении непрогрессирующих или медленно прогрессирующих раков. Проблема состоит в том, что врачи не могут знать, кто из пациентов попадет в категорию гипердиагностированных на момент постановки диагноза рака. Гипердиагностику рака можно констатировать у конкретного пациента, если он: 1) никогда не обращался за медицинской помощью по поводу онкологического заболевания и 2) в дальнейшем умер от других причин. Так как врачи не знают, какие пациенты окажутся в группе гипердиагностики, они предпочитают лечить всех. Это решение, с одной стороны, усугубляет проблему наращивания расходов в здравоохранении, с другой стороны, пациенту может быть причинен вред вследствие ненужного лечения.

6.2. Предпосылки для гипердиагностики рака

6.2.1. Наличие резервуара болезни

Одной из первых предпосылок гипердиагностики является наличие существенного числа субклинических случаев рака, так называемый резервуар выявляемого заболевания¹.

Представления о размерах резервуара онкологического заболевания опираются на данные гистологических исследований, выполненных при аутопсии лиц, умерших от не связанных с раком причин. Этот вопрос наиболее изучен для рака простаты и щитовидной железы, так как эти железы достаточно малы, что позволяет полностью изучить тонкие срезы всего органа.

Рассмотрим результаты исследований по изучению резервуара рака простаты по данным аутопсии мужчин разного возраста. M. Sakr и соавт. [6] изучили предстательную железу 525 американских мужчин, умерших от несчастного случая, K. Stamatou и соавт. [7] исследовали 212 греческих мужчин, умерших от других причин, у которых при пальпации не было обнаружено рака предстательной железы. В работе R. Damiano и соавт. [8] приведены результаты изучения образцов тканей простаты, полученных при радикальной цистэктомии. Для этих исследований характерен значительный разброс частоты выявления рака простаты в зависимости от возраста, которая варьировалась от 30 до 70% среди мужчин старше 60 лет. H.G. Welch и соавт. [1] сопоставили данные приведенных исследований с показателями частоты смертельных исходов или метастатического поражения в течение жизни (бремя болезни) при раке предстательной железы. Возможные масштабы гипердиагностики, по их мнению, можно грубо оценить по степени, в которой размеры резервуара рака превышают бремя болезни. Эта вероятность составила 87–94%.

6.2.2. Вмешательства, направленные на выявление резервуара болезни

Наличие резервуара болезни само по себе не ведет к гипердиагностике, поэтому второй предпосылкой к ее возникновению являются усилия, направленные на раннюю диагностику рака. Безусловно, наиболее очевидным из них является скрининг рака. Для рака предстательной железы – это в первую очередь измерение уровня простатспецифического антигена (ПСА). В 2010 г. «изобретатель» ПСА Ричард Аблин (R. Ablin) назвал скрининг ПСА «бедствием для здравоохранения» – в результате скрининга спасение одного человека от рака сопровождается развитием импотенции и недержания мочи у 47 других мужчин без убедительных обоснований [9]. Кроме того, к ранней диагностике рака могут привести вмешательства, не

¹ Резервуар онкологического заболевания – это его распространенность в том случае, когда оно было выявлено только по данным аутопсии, но не было диагностировано при жизни. (McFarlane M.J. et al. J.A.M.A. 1987; 258(3): 331–338).

связанные со скринингом. Изучение тканей после трансуретральной резекции предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии может также выявить гистологические признаки рака простаты [10]. Рак может быть случайной находкой при проведении различных диагностических исследований: ТРУЗИ, МРТ малого таза и т.д.

6.2.3. Доказательства гипердиагностики рака по результатам научных исследований

Самые достоверные результаты по оценке эффективности скрининга могут быть получены в рандомизированных исследованиях с контролем. При их отсутствии эффективность скрининга может оцениваться в когортных исследованиях и исследованиях «случай–контроль», имеющих более низкий уровень доказательности, чем рандомизированные исследования.

Несмотря на отсутствие долгосрочного наблюдения, некоторое понимание масштабов гипердиагностики дают недавно опубликованные результаты рандомизированных исследований по ПСА-скринингу рака предстательной железы. В исследовании PLCO не обнаружено различий в смертности между группами, несмотря на возрастание на 22% частоты выявления рака в группе скрининга [11]. Однако исследование имело ряд серьезных методологических недостатков (например, проведение скрининга в контрольной группе). На сегодняшний день пока не ясно, уменьшатся ли эти различия при продолжении клинического наблюдения за счет появления «догоняющего рака» в контрольной группе.

В Европейском рандомизированном исследовании предстательной железы (ERSPC) показанием к биопсии был уровень ПСА ниже порогового (3 нг/мл, а не 4 нг/мл), интервал между контрольными осмотрами был больше (4 года, а не 1 год) и, по мнению экспертов, имелось меньше методологических недостатков, чем в PLCO [12]. Было установлено, что скрининг ПСА связан с 20% сокращением смертности от рака предстательной железы; частота выявления рака предстательной железы в группе скрининга была на 70% выше, чем в контроле, – дополнительно выявлено 34 случая рака на 1000 обследованных мужчин. Около 60% случаев можно предположительно отнести к категории гипердиагностики, однако эта цифра также может быть завышена в связи с небольшим периодом наблюдения. В предшествующей публикации европейской группы риск гипердиагностики, по оценкам исследователей, составил 48% [13].

Несмотря на трудности установления факта гипердиагностики в каждом конкретном случае, сравнительно легче оценить ее распространенность на популяционном уровне. Быстрорастущие темпы тестирования и диагностики заболеваний в условиях стабильных показателей смертности наводят на размышления о гипердиагностике. В последние 15 лет смертность от рака простаты снизилась примерно на $\frac{1}{3}$ (с 38,6 на 100 000 до 24,6 на 100 000) [14]. Это снижение является результатом скрининга и повышения эффективности терапии. Таким образом, раннее обнаружение рака простаты ведет как к снижению показателей смертности, так и к гипердиагностике заболевания.

6.3. Возможные варианты решения проблемы гипердиагностики рака

6.3.1. Совместное информированное принятие решения о необходимости скрининга или лечения на основе доказательной медицины

Одним из важнейших условий эффективного развития клинической практики является совершенствование ее методологических основ. Примером влияния на клиническую практику новой методологии может служить доказательная медицина. Журнал *British Medical Journal* признал доказательную медицину одной из 15 лучших идей в области медицины, возникших с 1840 г., наряду с анестезией, антибиотиками и расшифровкой кода ДНК [15].

Внедрение доказательной медицины в повседневную практику на сегодняшний день является показателем качества медицинской помощи. Однако высококачественная медицинская помощь не следует автоматически за научными знаниями. Проблема несоответствия реальной медицинской практики лучшим научно обоснованным методам получила широкий общественный резонанс после публикации отчета американского Института медицины «Преодолеть пропасть, разделяющую качество» [16]. Лейтмотивом этого отчета является утверждение о том, что «между медицинской помощью, которую мы имеем и которую могли бы иметь, существует не просто разрыв, а целая пропасть». Выводы отчета Института медицины подтверждаются многочисленными данными. Например, исследователи из Нидерландов и США подсчитали, что 30–45% пациентов не получают медицинскую помощь в соответствии с научно обоснованными принципами [17], а в 20–25% случаев медицинская помощь оказывается ненужной или потенциально вредной [18].

Сегодня технологию доказательной медициной все шире используют врачи, однако это движение не коснулось в полной мере пациентов. Принятие клинических решений является центральной проблемой для практикующего врача, но еще в большей мере она сложна для пациента. Врач, как правило, имеет необходимую медицинскую подготовку, информирован о результатах научных исследований, имеет собственный клинический опыт. Пациент же зачастую ограничен информацией, предоставленной врачом или почерпнутой из научно-популярной литературы, мнениями родственников или знакомых, он не имеет достаточной медицинской подготовки, чтобы правильно оценить клиническую ситуацию. Кроме того, существуют и психологические аспекты, усугубляющие трудности принятия решения пациентом, так как решение касается его лично. По данным литературы [19], около 50% пациентов не хотят принимать участие в решении медицинских вопросов и целиком возлагают ответственность за решение на врача, несмотря на то что их участие положительно влияет на исходы и общее состояние здоровья. Большинство врачей также не настроены на диалог

с пациентом и принимают решение самостоятельно, заручившись его формальным согласием.

Для решения этой проблемы в современной медицине предложена технология совместного принятия решения, которая активно развивается в последнее время. Задачей этой технологии является обеспечение самостоятельного принятия решений пациентом с использованием принципов и методик доказательной медицины. По данным библиографической базы данных MEDLINE, количество публикаций в медицинских журналах по теме научно обоснованного принятия решений (evidence-based decision making) неуклонно росло с 280 в 2001 г. до 440 в 2005 г. и 695 в 2011 г.

Современная медицина стремится к идеальной ситуации, когда все трудные или противоречивые решения в медицинской практике решаются профессионалами совместно с пациентами после обсуждения преимуществ и возможных побочных эффектов всех доступных вариантов с учетом целей пациента и его индивидуального профиля риска.

В каких же медицинских ситуациях использование технологии совместного принятия решения наиболее востребовано? В принципе все виды медицинских вмешательств независимо от их характера (скрининг, обследование, лечение) можно разделить на 3 типа [20]:

- стандартное вмешательство, обязательное для всех пациентов в определенном состоянии (польза значительно перевешивает риск);
- вмешательства, регламентированные клиническими руководствами (польза, как правило, перевешивает риск);
- несколько вариантов клинической тактики, для которых соотношение пользы и риска одинаково или точно неизвестно.

В случае стандартов медицинской помощи исходы, как правило, известны, и врач с пациентом обычно склоняются в пользу медицинского вмешательства. Диалог врача с пациентом и совместное принятие решения сводятся к процедуре информированного согласия пациента. Примером может служить применение инсулина при диабете типа 1 или хирургическое вмешательство по поводу острого аппендицита.

Если выбор вмешательств регламентирован клиническими рекомендациями или существует несколько вариантов медицинской тактики, то исходы, как правило, не столь определенные и соотношение риск : польза не столь однозначно. Именно в этой ситуации необходимо участие пациента в принятии окончательного решения. Например, существует несколько вариантов лечения рака предстательной железы (наблюдение, лучевая терапия, хирургическое вмешательство), а также несколько вариантов исходов этих вмешательств (благополучное излечение, побочные эффекты от лекарственных препаратов, недержание мочи или импотенция после хирургического вмешательства). В этой ситуации выбор остается за пациентом. S.G. Pauker и J.P. Kassiger [21] выделили следующие клинические ситуации, в которых необходимо совместное принятие решения врачом и пациентом о выборе медицинского вмешательства:

- возможны различные исходы или осложнения в зависимости от выбора медицинского вмешательства;
- требуется компромиссный выбор между краткосрочными и долгосрочными исходами;
- один из вариантов вмешательства может привести к неблагоприятному исходу;
- имеются значительные различия в исходах в зависимости от выбранного вмешательства.

Основные неблагоприятные последствия скрининга рака предстательной железы заключаются в гипердиагностике с последующим ненужным лечением. В отличие от ложноположительных результатов тестов, побочный эффект от которых носит временный характер, вред от гипердиагностики может быть пожизненным, ухудшать качество жизни пациентов, состояние их здоровья и даже продолжительность жизни. Для врачей и пациентов гипердиагностика усложняет процесс информированного принятия решений: в то время как одним ранняя диагностика может помочь, другим она, несомненно, может навредить. В целом практически невозможно найти компромисс между возможностью предотвратить смерть от рака и риском гипердиагностики. В этой ситуации следует проанализировать конкретную клиническую ситуацию с учетом персонального выбора пациента.

Часто решение о том, следует ли проводить раннюю диагностику рака, предполагает деликатный баланс между преимуществами и недостатками, разные люди в одной и той же ситуации могут сделать различный выбор. Для решения проблем гипердиагностики важно, чтобы пациенты были должным образом информированы о характере и масштабах возможных последствий, связанных с ранним выявлением рака. Такое обсуждение широко пропагандируется как необходимый компонент ПСА-скрининга, но тем не менее принятие решения всегда сложно для пациентов. В первую очередь они должны четко понимать суть проблемы: хотя скрининг может снизить риск смерти от рака, он также может индуцировать проявления. Затем они должны понять масштабы проблемы. Информация должна быть максимально наглядной и доступной.

Не менее сложен для пациента выбор метода лечения раннего рака простаты. Перед пациентом, у которого в результате скрининга обнаружена опухоль, стоит проблема выбора: выжидательная тактика /активное наблюдение или агрессивное лечение, включающее простатэктомию, лучевую терапию в сочетании с гормональной терапией или без таковой либо криотерапию. Поскольку различия в смертности при разных методах лечения минимальны и все виды вмешательств могут сопровождаться побочными эффектами, значительно снижающими качество жизни, в настоящее время среди специалистов нет единого мнения об оптимальной тактике ведения пациентов с ранними стадиями рака предстательной железы. В этой ситуации выбор тактики ведения больного во многом зависит от его предпочтений [22, 23].

Очевидно, что пациент, стоящий перед таким сложным выбором, остро нуждается в достоверной информации, изложенной в доступной и непредвзятой форме. Однако специальные исследования показывают, что большинство мужчин с раком предстательной железы не получают информации, необходимой для принятия взвешенного решения, и вместо этого полагаются на мнение врача, рассказы знакомых и случайную информацию [24–26]. Не ориентируясь в методах лечения и патофизиологии рака предстательной железы, зачастую находясь в состоянии растерянности и тревоги, они чаще всего перекладывают бремя решения на плечи лечащего врача [27–29].

Однако, согласно научным исследованиям, перед врачами и пациентами с раком предстательной железы стоят разные цели [30], и врач не всегда точно оценивает предпочтения своих пациентов [31, 32]. Самым значимым предиктором выбора тактики ведения пациента с локализованным раком оказываются не его предпочтения, а специальность врача, убеждающего остановиться именно на «его» методе [33, 34]. Поэтому неудивительно, что соотношение видов лечения раннего рака сильно варьируется как географически, так и в разных социально-демографических группах, находясь под мощным влиянием немедицинских факторов [35–37].

В уже упоминавшемся выше отчете Института медицины «Преодолеть пропасть, разделяющую качество» говорится, что пациенты «должны иметь необходимую информацию и возможность настолько контролировать принятие решений об оказываемой им помощи, насколько посчитают нужным». Одним из путей привлечения пациентов к активному участию в собственном лечении авторы отчета называют пособия для пациентов по принятию решений. По мнению некоторых исследователей, рак предстательной железы является идеальным полигоном для разработки и апробации технологии поддержки принятия решения для пациентов [38].

В последнее десятилетие эти технологии поддержки принятия решения для пациентов (известные как пособия по принятию решения) стали предметом активного изучения. По данным американской библиографической базы данных MEDLINE, количество публикаций в медицинских журналах по теме «decision support aids» выросло в 2,5 раза (с 50 в 2001 г. до 126 в 2011 г.).

На сегодняшний день существует более 500 различных пособий по принятию решений [39]. В результате международного сотрудничества специалистов в этой области (International Patient Decision Aid Standards Collaboration – IPSAD) были разработаны стандарты и критерии качества пособий по принятию решений. С помощью дельфийской методики и тщательного анализа доказательной базы были разработаны согласованные критерии качества пособий по принятию решений. Критерии представлены в виде списка контрольных вопросов по трем основным разделам [40]: содержание, процесс разработки, эффективность. Сейчас эти критерии используются в качестве руководства для разработчиков пособий. Специалистами из канадского института Ottawa Hospital Research Institute были разработаны рекомендации по структуре и основным разделам, которые должны

быть отражены в пособии [41]. Процесс принятия решения состоит из 5 этапов [42]: формулировка проблемы, определение роли пациента, выявление потребностей пациента, оценка соотношения пользы и риска для всех вариантов решений и, наконец, выбор медицинского вмешательства.

В последнем систематическом обзоре, посвященном пособиям по принятию решений в области лечения или скрининга и включившем 86 исследований (20 209 пациентов), продемонстрированы положительный эффект использования пособий по информированному принятию решений пациентами, улучшение взаимодействия между пациентами и врачами, отмечен различный эффект на продолжительность консультации [43]. По мнению авторов, пособия повышают информированность, способствуют вовлечению пациентов в процесс принятия решения и формированию реальных представлений о наиболее вероятных результатах лечения. Не отмечено неблагоприятного влияния на клинически важные исходы и удовлетворенность пациентов.

Аналогичный обзор по использованию пособий для пациентов с раком предстательной железы [44], включивший 3 рандомизированных и 10 нерандомизированных исследований (всего 1821 пациент), показал, что пособия расширяют знания пациентов о заболевании и методах его лечения (включая побочные эффекты), увеличивают долю пациентов, готовых активно участвовать в принятии решений (например, 74% против 29% в контроле в исследовании J.J. van Tol-Geerdink и соавт. [45]), и способствуют снижению тревоги.

Для практического применения можно использовать пособия по информированному принятию решений у пациентов, которым предстоит проведение скрининга и выбор метода лечения [46–48]. Подобные пособия, так же как и информационные материалы по результатам клинических исследований, представленные в них, должны стать предметом дальнейшего изучения с целью их валидации и стандартизации.

В качестве примера того, как важно совместное информированное решение врача и пациента для определения необходимости скрининга рака простаты, в конце главы мы приводим клинический разбор истории болезни пациента П., 75 лет, с использованием технологии доказательной медицины.

6.3.2. Генетические исследования

Возможно, новые открытия в области генетики позволят нам более точно прогнозировать поведение опухоли у конкретного пациента. Международная группа исследователей из Fred Hutchinson Cancer Research Center выявила 5 наследственных генетических маркеров (SNPs), ассоциированных с агрессивным и летальным раком простаты: *LEPR*, *RNASEL*, *IL4*, *CRY1* и *ARVCF* [49]. Это открытие может привести к разработке простого генетического теста для определения прогноза течения заболевания с целью выбора оптимальной тактики лечения. Однако эти исследования были проведены на мужчинах американского и шведского происхождения, поэтому их

результаты не могут автоматически экстраполироваться на другие популяции без дополнительного изучения. Кроме того, научно обоснованных данных по практическому использованию генетических тестов для выбора тактики лечения рака предстательной железы на сегодняшний день не существует.

6.3.3. Другие подходы

При определении стратегии ведения пациента важно учитывать вероятность предполагаемого заболевания. Для любой патологии есть некоторая вероятность, ниже которой врач пренебрегает диагнозом и отказывается от дальнейшего тестирования, – это диагностический порог. Кроме того, при некоторой вероятности врач считает диагноз подтвержденным, решает прекратить тестирования и перейти к лечению. Это терапевтический порог. Если вероятность заболевания лежит между этими двумя пороговыми значениями, то диагностический процесс продолжается. Одной из возможных стратегий борьбы с гипердиагностикой является повышение порогового значения диагностического теста. Выбор диагностического порога для скрининг-тестов, как правило, носит произвольный характер (например, ПСА > 4 нг/мл). В течение долгого времени существовала тенденция к снижению диагностического порога для ПСА-теста, потому что публиковались данные [50,51], что люди с уровнем ПСА ниже порогового значения могут иметь рак (например, проведение биопсии при уровне ПСА > 2,5 нг/мл). Однако проблемы с гипердиагностикой мотивируют проведение рандомизированных исследований с более высоким диагностическим порогом, что, вероятно, уменьшит частоту не только гипердиагностики, но и ложноположительных результатов тестов.

Энтузиазм по поводу новых скрининговых тестов в медицинских кругах часто основывается на предварительных исследованиях, часто проведенных с методологическими недостатками. Следовательно, обучение врачей основам доказательной медицины, грамотной оценке результатов скрининга является необходимым условием борьбы с отрицательными последствиями скрининга клинически незначимого рака предстательной железы.

Клинический пример

Пациент П., 75 лет, с диагнозом:

Основной: рак предстательной железы T1cN0M0 G3 GI 7 (3+4).
Операция: мультифокальная биопсия предстательной железы (06.09.11). ДГПЖ I стадии. Гидроцеле.

Сопутствующие: ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения I функционального класса. Гипертоническая болезнь II стадии, степень 3, класс риска 4 (очень высокий). Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. II функциональный класс по NYHA.

Бронхиальная астма, смешанная форма (аллергическая и неаллергическая), средней степени тяжести, медикаментозно контролируемое течение, вне обострения. Дыхательная недостаточность I степени. Аллергия к пыльце деревьев, полыни, домашней пыли, клещам дерматофагоидам, эпидермису животных. Лекарственная аллергия к лидокаину и метиленовой сини с проявлениями ангиотека лица в анамнезе.

Сахарный диабет типа 2, легкого течения, компенсация. Многоузловой эутиреоидный зоб.

Множественные атеросклеротические стенозы артерий нижних конечностей.

Анамнез: страдает ДГПЖ с 2003 г. Наблюдается постепенное нарастание симптомов нарушения мочеиспускания (по шкале IPSS от 10 до 23 баллов). Беспокоит учащенное мочеиспускание до 4–5 раз в ночное время. В течение нескольких лет проходит сознательный и целенаправленный скрининг на выявление онкозаболеваний.

Уровень общего ПСА за время наблюдения с 2003 г. от 2,08 до 4,2 нг/мл (fPSA 23–19%). Принимал рапафло, аводарт. Уровень общего ПСА 1,77 нг/мл (30.08.11).

Исходно PCA3 (13.08.10) – 20. В течение 2010–2011 гг. отмечено нарастание значения экспрессии гена PCA3 до 129, что указывало на повышенный риск выявления латентного рака простаты при биопсии.

Пациент принимает варфарин в дозировке 3,75 мг/сут.

Было проведено следующее обследование.

ТРУЗИ предстательной железы (11.08.11). Объем предстательной железы 55 см³. Объем аденомы 48,6 см³ (объем средней доли 7 см³). Контуры: ровные, четкие. Форма: шаровидная, с небольшим нарушением симметрии за счет правой доли. Эхогенность: смешанная. Эхоструктура: диффузно-неоднородная, ретен-

ционные кисты, кальцинаты, расширение мелкой протоковой системы, аденоматозные узелки. Периферическая зона атрофична, кровоток симметричный. Очаговых изменений в периферической зоне не визуализируется. В правой доле по боковой поверхности сохраняется изоэхогенный узел с ободком и мелкокистозным компонентом диаметром 9 мм, подобные мелкие узлы визуализируются в переходных зонах с обеих сторон и на границе с периферической зоной справа. Кровоток при ЦДК определяется по капсуле узлов. В обеих долях патологической васкуляризации не выявлено. Васкуляризация ткани железы умеренно повышена. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: сонографическая картина ДГПЖ (трехдолевая форма, преимущественный рост боковых долей), хронического простатита.

MPT предстательной железы (06.06.11). Предстательная железа: расположена типично, ясно визуализируются боковые доли и междолевая борозда; доли слегка асимметричны – правая больше левой, междолевая борозда незначительно смещена влево. Контуры четкие, ровные. Капсула прослеживается. Размеры: 47 × 44 × 51 мм. Паренхима на нативных изображениях диффузно-неоднородна, в T2-режиме центральные отделы слегка гиперинтенсивны по отношению к периферическим. Переходная зона преимущественно аденоматозного строения, размер узлов до 11 мм. Периферическая зона истончена до 3,5–4,5 мм. Убедительных данных о наличии узловых образований периферической зоны не получено. **Динамическое сканирование с контрастным усилением:** относительно равномерное прогредиентное контрастное усиление паренхимы от центра к периферии с умеренной диффузной неоднородностью. При анализе кинетики контрастного усиления обращает на себя внимание неправильной формы участок переходной зоны слева (время контрастного усиления 40 с). Подобной интенсивности усиления на других участках не выявлено. Кистозно-измененные участки без признаков контрастного усиления. В режиме DWI и карте ADC описанная зона имеет гипоинтенсивный сигнал. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: МР-картина ДГПЖ, хронического простатита. При сравнении с данными от 10.11.08 уменьшение размеров периферической зоны. Участок переходной зоны слева подозрительный на узлообразование.

Гистологическое исследование от 09.09.12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: в материале под №6 фокус умеренно дифференцированного мелкоацинарного светлоклеточного рака, соответствующего 7 (3+4) баллам по сумме Глисона, занимающего до 30% площади одного из двух биоптатов, без признаков перинеуральной инвазии в пределах исследованного материала. Во всех остальных исследованных фрагментах ткани предстательной железы гистологическая картина смешанной (аденоматозной и мышечно-фиброзной) гиперплазии с атрофическими изменениями желез, очаговой атипич-

ческой мелкоацинарной гиперплазии (в №12) и тяжелой ПИН (в №9 – 11) на фоне выраженного хронического простатита.

Заключения консультантов (некоторые консультации были проведены по собственной инициативе пациента):

Кафедра урологии МГМСУ (Россия): рекомендована роботическая простатэктомия, возможно проведение криодеструкции.

ФТУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ (Россия): возможно хирургическое радикальное лечение, но предпочтительнее проведение конформной лучевой терапии.

Вестчестерский медицинский центр Нью-Йорка, Медицинский колледж Альберта Эйнштейна (США): может быть применена тактика активного наблюдения. В случае появления новых симптомов, других признаков прогрессирования заболевания – дистанционная лучевая терапия + гормонотерапия.

Простат-центр (Англия): может быть применена тактика активного наблюдения. С целью уменьшения выраженности обструктивной симптоматики – Solifenacin 5 мг вечером. При стойком сохранении обструктивной симптоматики может быть обсуждена следующая тактика: ТУР предстательной железы – брахитерапия через 6 мес после ТУР.

Учебный центр больницы Св. Галлена (Швейцария): брахитерапия не рекомендуется, так как в дальнейшем могут возникнуть тяжелые проблемы с мочеиспусканием. Лучшее решение – внешнее облучение. (Данные пациента: объем предстательной железы 55 см³, IPSS 23.)

Университетская клиника Майнца (Германия): предпочтительными методами лечения являются хирургическое лечение и лучевая терапия.

Простат-центр штата Флорида (США): рекомендована роботическая простатэктомия.

Нами был проведен поиск клинических руководств, оригинальных исследований по сравнительной эффективности различных методов ведения пациентов с раком предстательной железы.

Тип вопроса	Сравнение эффективности лечения
Информационные ресурсы	DynaMed, PubMed, Google
Поисковые термины	Prostate cancer (early or localized)
Клинические рекомендации	EAU Guidelines on Prostate Cancer. EUROPEAN UROLOGY 2011

Содержание рекомендаций / Строгость рекомендаций

Стадия	Лечение	Примечание	Уровень рекомендаций*
T1b–T2b	Активное наблюдение	<ul style="list-style-type: none"> Показано пациентам с cT1c–cT2a, уровнем ПСА <10 нг/мл, баллом Глисона ≤6, ≤2 положительных биопсий, ≤50% опухолевой ткани в биоптате Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет или отказывающимся от других видов лечения из-за осложнений 	B
	РПЭ	<ul style="list-style-type: none"> Стандартное лечение для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, которые информированы о возможных послеоперационных осложнениях 	A
	Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, которые информированы о возможных осложнениях лечения При противопоказаниях к хирургическому лечению Пациентам с низкодифференцированными опухолями с продолжительностью жизни 5–10 лет (комбинированное лечение) 	B
	Брахи-терапия	<ul style="list-style-type: none"> Низкодозная брахитерапия для пациентов с раком предстательной железы низкого риска, объемом предстательной железы ≤50 мл, баллом IPSS ≤12 	B
	Комбинированное лечение	<ul style="list-style-type: none"> Для пациентов высокого риска неoadъювантная гормональная терапия и сопутствующая гормональная терапия плюс лучевая терапия повышают выживаемость. 	A

* A: на основании научных доказательств высокого качества.

B: на основании научных доказательств среднего качества.

Клинические рекомендации Prostate cancer. Practice guidelines
J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2011

Содержание рекомендаций / Строгость рекомендаций

Стратификация риска по NCCN

Стадия опухоли	Сумма Глисона	Уровень ПСА, нг/мл	Риск рецидива
T1–T2a	2–6	<10	Низкий ¹
T2b–T2c	7	10–20	Промежуточный
T3a	8–10	>20	Высокий
T3b–T4	НП	НП	Очень высокий (местнораспространенный)
Любая T, N1 или любая T, любая N, M1	НП	НП	Метастатический

НП – не применяется.

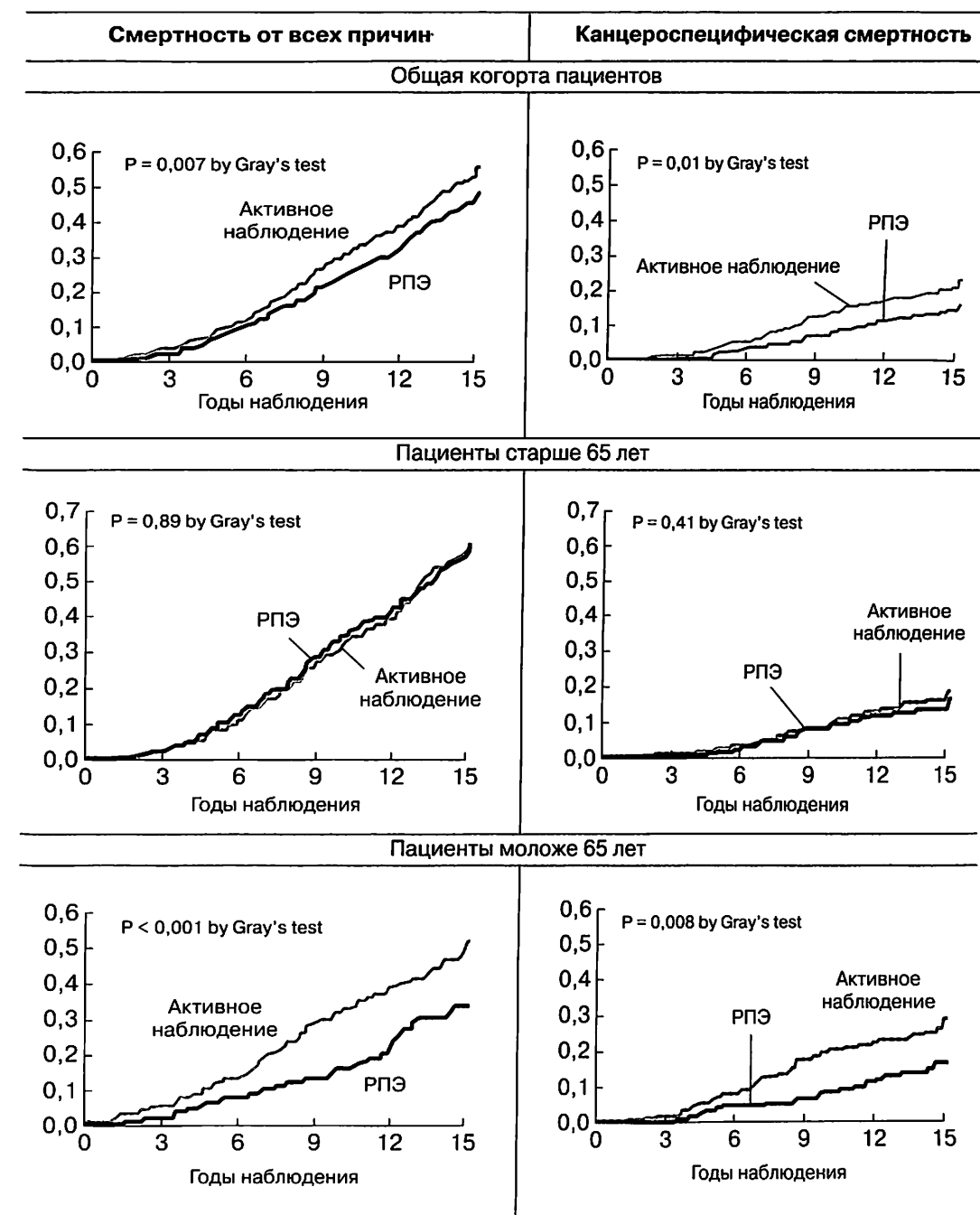
¹ Очень низкий риск, если T1c, сумма Глисона 2–6, уровень ПСА <10 нг/мл, наличие раковых клеток в менее 3 участках биопсии, ≤50% раковых клеток в каждом биоптате, плотность ПСА <0,15 нг/мл/г (категории 2B).

Риск определяется по наибольшему классифицируемому риску из указанных показателей (стадия опухоли, уровень ПСА, сумма Глисона).
Выбор тактики лечения в зависимости от степени риска

Категория риска	Варианты лечения
Очень низкий риск (при ожидаемой продолжительности жизни <20 лет)	Активное наблюдение (2B): – ПСА каждые 6 мес – ПРИ каждые 12 мес – повторная биопсия каждые 12 мес ¹
Низкий риск (ожидаемая продолжительность жизни < 10 лет)	Активное наблюдение (2A): – ПСА каждые 6 мес – ПРИ каждые 12 мес
Низкий риск (ожидаемая продолжительность жизни ≥10 лет)	Активное наблюдение (2A): – ПСА каждые 6 мес – ПРИ каждые 12 мес – повторная биопсия каждые 12 мес Лучевая терапия (ДЛТ ² или с брахитерапией) (2A) РПЭ с или без резекции тазовых лимфатических узлов (2A)
Промежуточный риск	Активное наблюдение, если ожидаемая продолжительность жизни <10 лет (2A): – ПСА каждые 6 мес – ПРИ каждые 12 мес ДЛТ ² (2A) с или без: – брахитерапия (2A) – андрогенподавляющая терапия в течение 4–6 мес (2A) РПЭ с или без резекции тазовых лимфатических узлов, если предполагаемая продолжительность жизни ≥10 лет (2A)

¹ Повторная биопсия не рекомендуется при предполагаемой продолжительности жизни < 10 лет или при возрасте пациента >75 лет.² ДЛТ – дистанционно-лучевая терапия с использованием 3D-форматной и модулируемой по интенсивности лучевой терапии с ежедневной наведенной лучевой терапией.

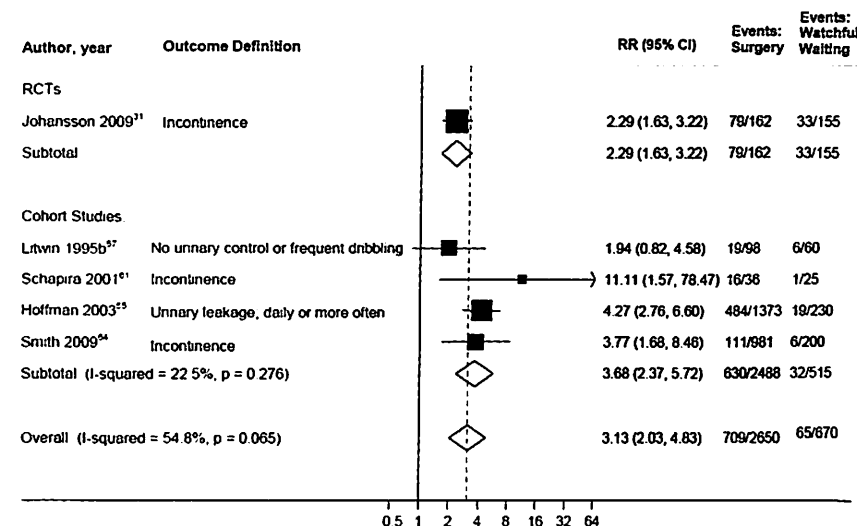
Публикация	Bill-Axelson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 1708–1717.
Дизайн исследования	Рандомизированное исследование с контролем по сравнению выживаемости пациентов с локализованным раком предстательной железы, перенесших простатэктомию или находившихся под клиническим наблюдением, проведенное в 14 центрах Швеции, Финляндии и Исландии. Медиана наблюдения – 12,8 года. Причины смерти оценивали маскированно, пациентов учитывали в группах, к которым они были исходно причислены. Полнота наблюдения – 100%. Уровень достоверности – 1b
Пациент / проблема	695 пациентов с гистологически подтвержденным локализованным раком предстательной железы, средний возраст 65 лет, ожидаемая продолжительность жизни ≥ 10 лет; уровень ПСА < 50 нг/мл
Вмешательство	– 347 перенесли РПЭ
Сравнение	– 348 находились под динамическим наблюдением
Исходы/ результаты	Оценивали общую и канцероспецифическую смертность с помощью кривых Каплана–Майера
Вывод	15-летняя смертность от всех причин и канцероспецифическая смертность у пациентов с локализованным раком предстательной железы старше 65 лет достоверно не отличаются
Недостатки исследования	Анализ в подгруппах не был заранее предусмотрен протоколом и не было определено число событий (смертей), необходимых для выявления различий в выживаемости



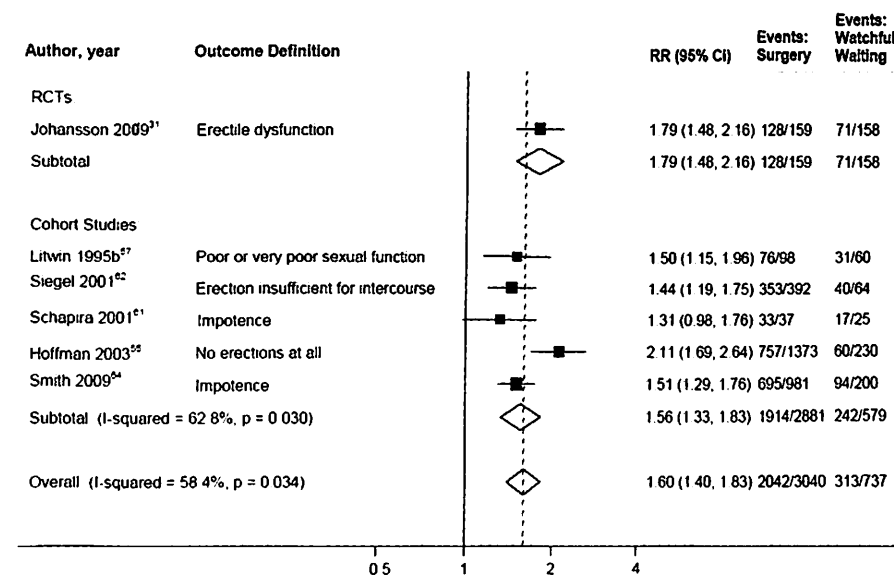
Публикация	Treatments for Localized Prostate Cancer: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation, 2011
Дизайн исследования	Систематический анализ 2 рандомизированных и 14 когортных исследований, сравнивающих общую и канцероспецифическую смертность, а также риск побочных эффектов у пациентов, перенесших РПЭ и другие виды активного лечения, по сравнению с выжидательной тактикой
Пациент/проблема	Пациенты с локализованным раком предстательной железы (стадия Т3 не более чем у 10% пациентов)
Вмешательство	Динамическое наблюдение (ДН)
Сравнение	РПЭ, лучевая терапия, гормональная терапия
Исходы/результаты	Риск побочных эффектов в зависимости от вида лечения, общая и канцероспецифическая смертность

- Суммированные количественные результаты**
- По данным рандомизированного исследования хорошего качества РПЭ связана со снижением общей и канцероспецифической смертности в сроки до 13 лет: относительный риск 0,62 (95% ДИ 0,44; 0,87), однако этот эффект ограничен возрастной группой до 65 лет
 - Относительный риск недержания мочи после РПЭ по сравнению с ДН составил 3,13 (95% ДИ 2,37; 5,72)
 - Относительный риск эректильной дисфункции после РПЭ по сравнению с ДН составил 1,6 (95% ДИ 1,4; 1,83)
 - Относительный риск недержания мочи после лучевой терапии по сравнению с ДН составил 1,37 (95% ДИ 0,78; 2,43)
 - Относительный риск эректильной дисфункции после лучевой терапии по сравнению с ДН составил 1,33 (95% ДИ 1,20; 1,47)

Частота недержания мочи после РПЭ по сравнению с динамическим наблюдением



Частота эректильной дисфункции после РПЭ по сравнению с динамическим наблюдением



Выводы	Исходя из результатов преимущественно когортных исследований, лечение примерно 3 мужчин с помощью простатэктомии, 7 мужчин с помощью лучевой терапии и 2–3 мужчин с помощью гормональной терапии приводит к одному дополнительному случаю эректильной дисфункции по сравнению с ДН. Лечение примерно 5 мужчин с помощью простатэктомии приводит к дополнительному случаю недержания мочи по сравнению с ДН.
Недостатки исследования	Включены только англоязычные статьи, опубликованные до II квартала 2011 г., рандомизированное исследование хорошего качества было всего одно
Применимость в практике медицинского центра	Выживаемость пациентов с раком простаты выше при проведении РПЭ по сравнению с выживаемостью тех, кто получал лучевую терапию или в отношении которых была выбрана выжидательная тактика. Однако этот эффект имеет место в группе пациентов до 65 лет. Нашему пациенту – 75 лет. Кроме того, из-за высокого риска 10-летней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у нашего пациента любое активное вмешательство (РПЭ, лучевая терапия) не показано. Наиболее рациональным является активное наблюдение.
Шифр специальности	С61 онкология

РЕЗЮМЕ

Пациент относится к группе лиц с очень высоким риском 10-летней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (доказанная ишемическая болезнь сердца, атеросклероз магистральных сосудов, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, сахарный диабет). В клинических руководствах подчеркивается, что скрининг рака простаты рационален у лиц с предполагаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. Возможно, следуя устойчивой традиции выявлять рак как можно раньше, мы все-таки недостаточно четко разъяснили пациенту, что наряду с положительными моментами существуют и отрицательные последствия скрининга. А уже при выявлении рака у пациента отступить было поздно, поскольку рак промежуточного риска прогрессии подлежит лечению. В настоящий момент пациент полностью информирован обо всех недостатках и преимуществах всех видов лечения с учетом имеющейся у него стадии рака и риска прогрессии. Пациент настаивает на проведении РПЭ, хотя она ему не показана. Что выберет пациент? Решение остается за ним. Открыв «ящик Пандоры» скрининга рака простаты, пациент значительно ухудшил качество своей жизни уже только тем, что ощущает себя больным раком, а в нашей стране, по мнению большинства людей, диагноз рака – это приговор. При этом наш пациент рискует потратить оставшиеся ему бесценные годы жизни на бесконечные скитания по «профессорам и экспертам», постоянные обследования, постоянный эмоциональный дискомфорт и страх прогрессии рака или лечения, сопряженного с высоким риском осложнений.

Вопрос о необходимости скрининга рака простаты в любой возрастной группе пока не имеет однозначного решения, но если врач имеет дело с пожилым пациентом с большим количеством коморбидных состояний, к вопросу о необходимости скрининга необходимо подходить особенно осторожно, чтобы просто не испортить пациенту жизнь. Подумайте об этом!

Список литературы

1. Welch H.G., Schwartz L., Woloshin S. Over-diagnosed: Making people sick in the pursuit of health. Boston: Beacon Press, 2011.
2. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 605–613.
3. Mooi W.J., Peeper D.S. Oncogene-induced cell senescence—halting on the road to cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (10): 1037–1046.
4. Folkman J., Kalluri R. Cancer without disease. *Nature* 2004; 427 (6977): 787.
5. Serrano M. Cancer regression by senescence. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (19): 1996–1997.
6. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P. et al. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur. Urol.* 1996; 30 (2): 138–144.
7. Stamatiou K., Alevizos A., Agapitos E., Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate* 2006; 66 (12): 1319–1328.
8. Damiano R., Lorenzo G.D., Cantiello F. et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur. Urol.* 2007; 52 (3): 648–657.
9. Ablin R.J. The great prostate mistake. *New York Times* 2010; March 10.
10. Merrill R.M., Feuer E.J., Warren J.L. et al. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150 (8): 848–860.
11. Andriole G.L., Grubb R.L., Buys S.S. for the PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1310–1319.
12. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. for the ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1320–1328.
13. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95 (12): 868–878.
14. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 225–249.
15. Godlee F. Milestones on the long road to knowledge. *Br. Med. J.* 2007; 334: s2–s3.
16. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington DC: National Academy Press, 2001.
17. McGlynn E.Q., Asch S.M., Adams J. et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2635–2645.
18. Canadian Strategy for Cancer Control, 2001.
19. Greenfield Sh. et al. Patients participation in medical care. *J. General Internal. Med.* 1988; 3 (5): 448–457.
20. Eddy D.M. A manual for assessing health practices & designing practice policies: The explicit approach. *Am. Coll. Phys. (Philadelphia)* 1992.
21. Pauker S.G., Kassirer J.P. Decision Analysis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 250–258.
22. Wilt T.J., MacDonald R., Rutks I. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 435–448.
23. Fleming C., Wasson J.H., Albertsen P.C. et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *J.A.M.A.* 1993; 269: 2650–2658.
24. Berry D.L., Ellis W.J., Woods N.F. et al. Treatment decision-making by men with localized prostate cancer: the influence of personal factors. *Urol. Oncol.* 2003; 21: 93–100.
25. Denberg T.D., Melhado T.V., Steiner J.F. Patient treatment preferences in localized prostate carcinoma: the influence of emotion, misconception, and anecdote. *Cancer* 2006; 107: 620–630.
26. Davison B.J., Oliffe J.L., Pickles T., Mroz L. Factors influencing men undertaking active surveillance for the management of low risk prostate cancer. *Oncol. Nurs Forum* 2009; 36: 89–96.
27. Steginga S.K., Occhipinti S., Gardiner R.A. et al. Making decisions about treatment for localized prostate cancer. *Br. J. Urol. Int.* 2002; 89: 255–260.
28. Dale W., Bilir P., Han M., Meltzer D. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. *Cancer* 2005; 104: 467–478.
29. McGregor S. What information patients with localised prostate cancer hear and understand. *Patient Educ Couns* 2003; 49: 273–278.
30. Crawford E.D., Bennett C.L., Stone N.N. et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997; 50: 366–372.
31. Elstein A.S., Chapman G.B., Chmiel J.S. et al. Agreement between prostate cancer patients and their clinicians about utilities and attribute importance. *Health Expect* 2004; 7: 115–125.
32. Stalmeier P.F., van Tol-Geerdink J.J., van Lin E.N. et al. Doctors' and patients' preferences for participation and treatment in curative prostate cancer radiotherapy. *Clin. Oncol.* 2007; 25: 3096–3100.
33. Sommers B.D., Beard C.J., D'Amico A.V. et al. Predictors of patient preferences and treatment choices for localized prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 2058–2067.
34. Fowler F.J. Jr., McNaughton C.M., Albertsen P.C. et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *J.A.M.A.* 2000; 283: 3217–3222.
35. Wilt T.J., Cowper D.C., Gammack J.K. et al. An evaluation of radical prostatectomy at Veterans Affairs Medical Centers: time trends and geographic variation in utilization and outcomes. *Med. Care* 1999; 37: 1046–1056.
36. Lu-Yao G.L., McLerran D., Wasson J., Wennberg J.E. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *J.A.M.A.* 1993; 269: 2633–2636.
37. Harlan L.C., Potosky A., Gilliland F.D. et al. Factors associated with initial therapy for clinically localized prostate cancer: prostate cancer outcomes study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 1864–1871.
38. O'Connor A.M., Stacey D., Entwistle V. et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2: CD00143.
39. http://ipdas.ohri.ca/IPDAS_checklist.pdf
40. <http://ipdas.ohri.ca/resources.html>
41. <http://decisionaid.ohri.ca/index.html>
42. <http://decisionaid.ohri.ca/docs/das/OPDG.pdf>

43. Stacey D., Bennett C.L., Barry M.J. et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD001431.
44. Lin G.A., Aaronson D.S., Knight S.J. et al. Patient Decision Aids for Prostate Cancer Treatment. A Systematic Review of the Literature. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 379–390.
45. van Tol-Geerdink J.J., Leer J.W., van Lin E.N. et al. Offering a treatment choice in the irradiation of prostate cancer leads to better informed and more active patients, without harm to well-being. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 442–448.
46. Prostate cancer screening: A decision guide. Michigan Cancer Consortium: CDC, 2008.
47. Making the Choice. Deciding What to Do About Early Stage Prostate Cancer. Michigan Cancer Consortium: CDC, 2008.
48. American Cancer Society. Testing the Prostate Cancer, 2010.
49. Lin D.W. et al. Genetic Variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF Genes are Prognostic Markers of Prostate Cancer-Specific Mortality. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (9): 1928–1936.
50. PCPT. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 213–222.
51. Meigs J.B., Barry M.J., Oesterling J.E. et al. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J. Gen. Intern. Med.* 1996; 11 (9): 505.

316.800,0

Научное медицинское издание

Назаренко Герасим Игоревич
Хитрова Алла Николаевна

**Ультразвуковая диагностика
предстательной железы
в современной урологической практике**

2-е издание

Дизайн обложки, макета	А.И. Морозова
Обработка иллюстраций	А.И. Морозова
Компьютерная верстка	Д.А. Коклюхина Ю.А. Кушель
Корректор	Т.И. Луковская
Выпускающий редактор	Л.С. Родионова

Иллюстрации (рисунки) Александра Веняминовича Евсеева

ООО «Издательский дом Видар-М», 109028 г. Москва, а/я 16
тел./факс (495) 589-86-60
<http://www.vidar.ru>, info32@vidar.ru
Лицензия ИД № 00322 от 27.10.99 в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Подписано в печать 21.11.2016
Формат 70 × 100 1/16
Бумага мелованная
Печать офсетная
Печ. л. 18
Тираж 1000
Заказ 1845

Отпечатано в ООО «Типография КЕМ»
129626, г. Москва, Графский пер., д. 9, к. 2
<http://www.a-kem.ru>, info@a-kem.ru



Назаренко Герасим Игоревич
доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор Медицинского центра Банка России



Хитрова Алла Николаевна
доктор мед. наук, заслуженный врач РФ, заведующая отделением ультразвуковых методов исследования Медицинского центра Банка России

ISBN 978-5-88429-232-1



9 785884 292321