

## 616.65-006 ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рыбкина Д.С.

Научный руководитель — д.м.н., профессор М.А. Нуртдинов

Кафедра хирургических болезней, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа  
[missetat@list.ru](mailto:missetat@list.ru)

Целью исследования стало изучение показателей биологического возраста в характере течения онкоурологических заболеваний и результатах лечения. Материал исследования. Было обследовано 1123 онкоурологических больных, из которых в исследование были включены 174 пациента. Методы исследования включали батарею тестов по Войтенко В.П. с определением должного (ДБВ), календарного и биологического (БВ) возрастов. Темп старения вычислялся по соотношению БВ-ДБВ. В исследование были включены больные с хроническим простатитом, гиперплазией предстательной железы и раком простаты и мочевого пузыря различной степени выраженности. У мужчин рак предстательной железы БВ-ДБВ оказался равным -  $6,71 \pm 3,3$ . При хроническом простатите -  $1,3 \pm 0,6$ . У больных, оперированных по удалению доброкачественной гиперплазии предстательной железы -  $3,5 \pm 0,8$ . У пациентов с раком мочевого пузыря -  $5,61 \pm 2,5$ . Установлено, что, вычислив разницу между биологическим и календарным возрастом человека, можно определить интенсивность старения организма. Показано, что имеется корреляция между тяжестью онкоурологической патологии и темпами старения, поэтому, определив контингент лиц с онкоуропатологией, у которых будет ускоренный темп старения, можно им предложить щадящие методы оперативного воздействия. Включение методов диагностики биологического возраста для больных онкоурологическими заболеваниями, как интегрального показателя функционального состояния организма, позволяет снизить число ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: биологический возраст, урологические заболевания.

### ONTOGENETIC INDICATORS IN DISEASES OF THE PROSTATE

Rybkina D.S.

Scientific Advisor – Ph. D. in Medicine, Full professor M.A.Nurtdinov

Department of surgical diseases, Bashkir state medical university, Ufa

[missetat@list.ru](mailto:missetat@list.ru)

The aim of the study was to study the parameters of biological age in the nature of the course of oncological diseases and the results of treatment. Material of the study. 1123 oncurologic patients were examined, of which 174 patients were included in the study. The research methods included a battery of tests by VP Voitenko. with the definition of due (DBW), calendar and biological (BV) age. The aging rate was calculated from the ratio of BV-DBW. Patients with chronic prostatitis, prostatic hyperplasia and prostate and bladder cancer of varying severity were included in the study. In men, prostate cancer with BV-DBW was equal to -  $6.71 \pm 3.3$ . For chronic prostatitis, it is  $1.3 \pm 0.6$ . In patients operated on for benign prostatic hyperplasia,  $3.5 \pm 0.8$ . In patients with bladder cancer,  $5.61 \pm 2.5$ . It is established that by calculating the difference between the biological and calendar age of a person, one can determine the intensity of aging of the organism. It is shown that there is a correlation between the severity of oncurological pathology and the rates of aging. Therefore, having determined the contingent of persons with oncuro pathology who will have an accelerated rate of aging, they can be offered sparing methods of operative treatment. Inclusion in diagnostic algorithms of patients with oncological diseases methods of diagnosing biological age as an integral indicator of the functional state of the organism allows reducing the number of early postoperative complications.

Key words: biological age, urological diseases.

**Актуальность проблемы.** Совершенствование диагностики и лечения основных онкоурологических заболеваний является важной проблемой современной клинической урологии. Хронические дисрегенераторные заболевания предстательной железы и рак мочевого пузыря преобладают среди онкоурологических состояний, так до 58% мужчин болеют хроническим простатитом (ХП), доброкачественная гиперплазия простаты (ДГЖП) выявляется больше чем у 70% пациентов старше 60 лет. Частота встречаемости рака предстательной железы (РПЖ) имеет отчетливую тенденцию к росту и составляет в России от 33,69 на 100 тыс. взрослого [2]. Заболеваемость раком мочевого пузыря в структуре онкологической патологии составляет 4,5% у мужчин и около 1% у женщин [4,8], смертность в Российской Федерации выше мировых показателей на 19,8 %.

К важнейшей причине риска развития онкопатологии относят избыточную экспозицию организма человека повреждающим фактором, который влияет на скорость пролиферации, дифференциации клетки, апоптоз и репарацию. Внешние воздействия нарушают геномные механизмы регуляции, в результате чего происходит злокачественная трансформация уротелия, нарушаются молекулярные взаимодействия, возникает сбой клеточного гомеостаза [4]. То есть, геномные факторы являются важнейшим фактором риска развития онкоуропатологии. В тоже время роль внегеномных, эпигенетических причин и их манифестация в процессе онтогенеза малоизучена[1].

Организм человека является результатом экспрессии генома и модификации последнего под воздействием факторов внешней среды, в этой связи представляется важным в прогнозировании течения онкоурологических заболеваний исследования онтогенетических показателей, в частности исследования биологического возраста (БВ) [3].

Существенное количество научных исследований посвящено изменениям сердечно - сосудистой системы в процессе старения, есть единичные публикации, посвященные хирургическим заболеваниям и роли биологического возраста [5]. Однако, крайне мало работ, посвященных течению заболеваний предстательной железы и мочевого пузыря [1,3] в зависимости от возрастных изменений. Имеются работы, описывающие темпы старения при хронических заболеваниях органов пищеварительного тракта [6]. Мало изучено преждевременное старение и выбор метода медикаментозной терапии и хирургического лечения при заболеваниях предстательной железы и мочевого пузыря.

В этой связи представляется актуальным исследование зависимостей между состоянием темпов старения [2] и возможностями современных методов лечения [7].

**Цель исследования.** Целью исследования стало изучение показателей биологического возраста в характере течения онкоурологических заболеваниях и результатах лечения.

**Материал исследования.** Было обследовано 1123 онкоурологических больных, из которых в исследование были включены 174 пациента, находившимися на лечении урологических отделениях ГКБ №8, клинике БГМУ и РКБ им.Г.Г.Куватова.

**Методы исследования.** Кроме рутинных урологических тестов, урофлулометрии, определения по шкале Глиссона и пр. больные были исследованы с помощью батареи тестов, которые применяли в работе для определения биологического возраста (БВ) [1]. :

1. Артериальное давление систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) измерялось по общепринятой методике с помощью аппарата Рива-Роччи на правой руке в положении сидя трижды с интервалами 5 минут. Учитывались результаты того измерения, при котором артериальное давление имело наименьшую величину. Пульсовое артериальное давление

(АДп) - разница между артериальным давлением систолическим и артериальным давлением диастолическим.

2. Скорость распространения пульсовой волны по артериальным сосудам измерялось методом прямой артериопьезографии с помощью датчиков типа «П-2А» на 6 канальном электрокардиографе на сосудах эластического типа (Сэ, участок сонная артерия - бедренная артерия) и мышечного типа (См, участок сонная артерия - лучевая артерия) по данным реовазографии.

3. Продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (ЗДвд) и глубокого выдоха (ЗДввд) измерялось трижды с интервалом в 5 минут с помощью секундомера. Учитывалась наибольшая величина ЗДвд и ЗДввд.

4. Аккомодация (А) определялась для ведущего глаза путем нахождения ближайшей точки ясного зрения при чтении шрифта №2 из таблиц Сивцева в условиях корреляции аметропии и пресбиопии.

5. Слуховой порог или острота слуха (ОС) измерялся при частоте слуховых колебаний 4000 Тц на аудиометре любого типа.

6. Статистическая балансировка (СБ) определялась при стоянии испытуемого на левой ноге, без обуви, с закрытыми глазами, руки опущенными вдоль туловища и прижаты к бедрам (без предварительной тренировки). Продолжительность СБ измерялась с помощью секундомера трижды с интервалом в 5 минут. Учитывался наилучший результат.

7. Масса тела (МТ), в легкой одежде без обуви, регистрировалась с помощью медицинских весов. Рост тела определялся при помощи ростомера в см.

8. Субъективная оценка здоровья (СОЗ) осуществлялась с помощью анкеты, включающей 29 вопросов. После заполнения анкеты подсчитывалось общее число неблагоприятных ответов, которое может колебаться от 0 до 29, и эта величина входила в формулу для определения БВ.

9. Символ — цифровой тест Векслера (ТВ) выполнялся с помощью стандартного протокольного бланка. Испытуемому ставилась задача в течение 90 секунд с максимальной возможной для него скоростью вписать в пустые ячейки символы, соответствующие расположенным в каждой ячейке цифрам. Подсчитывалось число ячеек, правильно заполненных, в течение 90 сек. Это число и входило в формулу для определения БВ[1].

При расчете БВ величины определенных показателей были выражены в следующих единицах измерения: Адс, Адд и АД,, - в мм. рт. ст. Сэ и См - в м/с, ЗДвд, ЗДввд. и СБ - в сек., А - в диоптриях, ОС - в децибелах, МТ - в кг, СОЗ - в условных единицах (число правильно заполненных ячеек) и ТВ - в условных единицах.

В ходе исследования были использованы два варианта определения БВ, предложенным Киевским институтом геронтологии (1984), разработанные В.П. Войтенко, И.И.Токарем и А.М. Плюховым [1].

Первый вариант позволял оценить БВ с помощью 4 достаточно информативных, но технически простых тестов. Этот вариант оценки БВ, по мнению авторов, целесообразно использовать при обследовании больших контингентов в амбулаторных условиях (амбулаторный метод). Формула для определения БВ мужчин [1]:

$$БВ=26,985+0,215*Адс-0,149*ЗДвд-0,151*СБ+0,723*СОЗ$$

Другой вариант определения БВ основан на изучении 4 наиболее информативных параметров из 13 исходных (стационарный метод). Формула для определения БВ мужчин:

$$БВ=51,079+0,920*См-2,376*А+0,259*ОС-0,268*ТВ$$

В соответствии с рекомендациями В.П. Войтенко, А.В. Токаря, А.М. Плюхова [1] с помощью приведенных выше формул можно было вычислить величины БВ для каждого обследуемого. Выраженность «старения» оценивалась путем сопоставления БВ или непосредственно с календарным возрастом [1], или с должным биологическим возрастом - ДБВ [1]. По мнению авторов, ДБВ является популяционным стандартом темпа старения.

Величина ДБВ вычислялась по следующим формулам.

Первый вариант:

$$\text{Мужчины: ДБВ}=0,837*КВ+8,13$$

Второй вариант:

$$\text{Мужчины: ДБВ}=0,629*КВ+18,56$$

Далее было проведено определение «темпа старения» - в группах обследуемых по формуле.

АБВ-БВ-ДБВ

Вычислив индекс (БВ/ДБВ), можно было сказать, во сколько БВ обследуемого пациента больше или меньше, чем ДБВ его сверстников. Если степень старения обследуемого меньше, чем средняя степень постарения лиц, равного с ним КВ, то БВ/ДБВ<1, а БВ-ДБВ<0. Если степень старения обследуемого больше, чем средняя степень старения лиц, равного с ним КВ, то БВ/ДБВ>1, а БВ-ДБВ>0. Если степень старения обследуемого соответствует средней степени старения лиц, равного с ним КВ, то БВ/ДБВ приближается к 1, а БВ-ДБВ приближается к 0 [1].

**Результаты.** На первом этапе в клинике урологии в 2010-2012 гг. у 98 больных с онкоурологическими заболеваниями исследовался биологический возраст (БВ) по методу Войтенко [3]. Структура заболеваемости – с хроническим простатитом было 24 (24,5%)

пациента, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) – 32 (32,6%), раком предстательной железы – 22 (23,4%) и раком мочевого пузыря – 20 (20,4%) пациента.

Средний календарный возраст (КВ) -  $53,6 \pm 12,2$  г. У мужчин раком предстательной железы БВ-ДБВ оказался равным -  $6,71 \pm 3,3$ . При хроническом простатите –  $1,3 \pm 0,6$ . У больных, оперированных по удалению доброкачественной гиперплазии предстательной железы –  $3,5 \pm 0,8$ . У пациентов с раком мочевого пузыря –  $5,61 \pm 2,5$ .

Таким образом, темп старения у больных с хроническими онкоурологическими заболеваниями был существенно выше, чем средне-популяционный показатель.

В связи в вышеизложенным, в качестве одного из критериев при определении показаний к выбору метода хирургического лечения был взят биологический возраст в двух группах больных: 1-я группа – 36 пациентов, которым была выполнена эмболизация пузырных артерий (при раке предстательной железы), и 2-я группа, (40 случаев) которым было произведено традиционное оперативное вмешательство, больные были рандомизированы по виду, распространённости и агрессивности рака предстательной железы.

В 1-ю группу были включены пациенты с высокими темпами старения, так у больных с раком предстательной железы соотношение БВ-ДБВ было  $8,6 \pm 3,4$ , в группе сравнения –  $3,4 \pm 2,6$ . То есть, обе группы достоверно отличались по разнице календарного и должного биологического возраста.

В качестве критериев эффективности выбора способа лечения были взяты общесоматические осложнения.

В первой группе послеоперационные осложнения возникли у 1 (2,7%) пациента - гипостатическая пневмония, в группе сравнения – нагноение послеоперационной раны возникло у одного (2,5%) больного и послеоперационная пневмония – у 1 (2,5%) пациента. В группе сравнения умер один (2,5%) больной 68 лет на вторые сутки от тромбоэмболии легочной артерии при неэффективности проводимых реанимационных мероприятий.

Результаты лечения были сравнены с группой больных (74 пациента), у которых не был применен критерий БВ-ДБВ, из них у 38 пациентов, была выполнена эмболизация пузырных артерий (при раке предстательной железы), и 2-я группа (36 случаев), которым была проведена позадилоная простатэктомия. В первой группе – послеоперационные осложнения возникла в 3 случаях, во второй группе – в 5 случаях.

Были сравнены ранние послеоперационные осложнения с применением критерия Хи-квадрат и поправки Йетса результаты с группами с эндоваскулярным лечением - Хи квадрат - 0,3562, поправка Йетса -  $p = 0,6829$ .

При сравнении ранних послеоперационных осложнений групп с позадилонной простатэктомией, Хи-квадрат оказался  $p=0,2231$ , поправка Йетса -  $p=0,4103$ .

В группе больных с аденомой предстательной железы также был взят в качестве критерия определения показаний к оперативному лечению биологический возраст.

В 1-й группе (42 пациентов) с высокими темпами старения БВ-ДБВ –  $7,2\pm 2,1$  было выполнена ТУР, в группе сопоставления (48 больных) темпы старения были достоверно ниже  $3,1\pm 1,7$ , у этих больных выполнена традиционная аденомэктомия. Обе группы были сходные по размерам предстательной железы, показателям урофлуометрии и пр.

В первой группе послеоперационные осложнения возникли у 1 (2,4%) пациента – инфаркт миокарда, в группе сравнения – нагноение послеоперационной раны возникло у одного (2,1%) больного и инсульт – у 1 (2,1%) пациента, с летальным исходом.

Были исследованы результаты по критерию ранних послеоперационных осложнений в группе больных, которым выполнена ТУР или традиционная аденомэктомия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы без учета критериев БВ-ДБВ. У больных которым была выполнена ТУР (39 больных) послеоперационные осложнения возникли у 5 больных, в группе пациентов с традиционной операцией (47 пациентов) ранние послеоперационные осложнения были у 8 человек.

Таким образом, при сравнении с использованием непараметрической статистики пациентов с ТУР критерий Хи-квадрат оказался -  $p=0,0963$ , поправка Йетса -  $p=0,2149$ . При сравнении больных с традиционной операцией и ранних послеоперационных осложнений – критерий Хи-квадрат был -  $p=0,0660$ , поправка Йетса -  $p=0,1322$ .

У больных раком мочевого пузыря, в число которых были включены больные с мышечно-неинвазивными формами рака мочевого пузыря (МНРМП), были разделены на две группы: с высокими темпами старения, 1-я группа (46 человек) БВ-ДБВ —  $7,6\pm 2,2$ , и вторая группа (42 пациента) - БВ-ДБВ –  $3,1\pm 1,6$ .

Больные были рандомизированы по размерам опухоли, полу, количеству опухолевых очагов, стадии Т, наличие или отсутствие CIS, степень дифференцировки опухоли.

У больных первой группы была выполнена трансуретральная резекция (ТУР), во второй группе - трансвезикальная резекция.

В 1-й группе, послеоперационных осложнения были у 2 (4,3%) больных, в группе сравнения – у 4 (9,5%) пациента. Летальности не было.

Результаты были сравнены с группами больных, у которых не осуществлялась исследование по критерию БВ-ДБВ. В группе больных с выполненной при МНРМП ТУР (44 пациента) послеоперационные осложнения встретились в 8 случаях, при сравнении с группой больных

с обследованием по критерию БВ-ДБВ, критерий Хи-квадрат был -  $p=0,0617$ , поправка Йетса -  $p=0,1249$ .

При сравнении ранних послеоперационных осложнений у больных с транвезикальной резекцией у которых был в качестве дооперационного критерий применен БВ-ДБВ и группы без учёта данного показателя 48 больных число осложнений - 9 – критерий Хи-квадрат был -  $p=0,2962$ , поправка Йетса -  $p=0,4555$ .

**Обсуждение полученных результатов.** Установлено, что, вычислив разницу между биологическим и календарным возрастом человека, можно определить интенсивность старения организма. Показано, что имеется корреляция между тяжестью онкоурологической патологии и темпами старения, поэтому, определив контингент лиц с онкоуропатологией, у которых будет ускоренный темп старения, можно им предложить щадящие методы оперативного воздействия. Включение методов диагностики биологического возраста для больных онкоурологическими заболеваниями, как интегрального показателя функционального состояния организма, позволяет снизить число ранних послеоперационных осложнений.

**Выводы.** Таким образом, персонифицированный подход к оперативному лечению с учетом показателей биологического возраста может влиять на ближайшие результаты оперативных вмешательств при онкоурологических заболеваниях, в то же время небольшой объем исследования требует дальнейших разработок в этой области.



## Список литературы:

1. Иммунологические показатели и биологический возраст в определении показаний к хирургическому лечению/ Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Меньшиков А.М., и др. //Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8. № 1. С. 282.
2. Попков В.М. Заболевания предстательной железы: клинико-диагностические, терапевтические и прогностические критерии. автореф. дис. ... док. мед. наук. - Москва, 2012. – С36.
3. Сравнительный анализ систем оценки биологического возраста /Н.И. Фадеева, Е.А. Турова, Т.В. Кончугова и др.// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.- №2, 2014.-с. 43-47.
4. Нуртдинов М.А. Буддистская философия и психоанализ: дискурсивные пересечения. В сборнике: Судьбы национальных культур в условиях глобализации материалы III международной научной конференции. ответственный редактор и составитель Смирнов М.Г.. 2015. С. 158-162.
5. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Суфияров И.Ф. Интегративные подходы в хирургии язвенной болезни. Уфа, 2016.
6. Нуртдинов М.А. Оптимизация комплексного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургической клинике. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, 2005
7. Результаты хирургического лечения прободной гастродуоденальной язвы у женщин. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Сафаргулов Х.С., Меньшиков А.М., Бакиров С.Х. Эндоскопическая хирургия. 2009. Т. 15. № 3. С. 47-49.
8. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Бакиров И.С., Бакиров С.Х., Меньшиков А.М. Десятилетний опыт использования протезирующей герниопластики /Анналы хирургии. 2009. № 3. С. 57-58
9. Хасанов А.Г., Бадретдинов А.Ф., Нуртдинов М.А., Бакиев И.М. Результаты миниинвазивных вмешательств при повторных операциях на органах брюшной полости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2006. № 11. С. 29-32
10. Нуртдинов М.А. Особенности язвообразования и выбор оптимального метода хирургического и медикаментозного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у мужчин. автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, 1996.