На правах рукописи

АНИКАНОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ЛИЗИС В ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.23 – урология (медицинские науки)

14.01.12 – онкология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ)

Научные руководители:
Доктор медицинских наук **Колонтарев Константин Борисович**
Доктор медицинских наук **Генс Гелена Петровна**

Официальные оппоненты:

Шпоть Евгений Валерьевич - доктор медицинских наук, доцент (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)), онкологическое урологическое отделение УКБ №1, руководитель отделения

Нюшко Кирилл Михайлович - кандидат медицинских наук **(**Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел онкологии репродуктивных органов, заведующий отделом

Ведущая организация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 27 » января 2021 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте http://dissov.msmsu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор **Акуленко Лариса Вениаминовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Внедрение программы скрининга и совершенствование диагностических алгоритмов существенно изменило картину заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ), позволив чаще выявлять больных с ранними стадиями заболевания. А самый высокий показатель заболеваемости регистрируют в группе пациентов старшего возраста (Globocan 2012; Каприн А.Д., 2019).

Выбор оптимальной лечебной тактики для этих пациентов остается одной из самых важных и нерешенных задач. Сложность её решения с одной стороны обусловлена наличием у данной категории пациентов выраженной сопутствующей патологии, ограничивающей возможность применения стандартного противоопухолевого лечения (Albertsen P.C., 2011). С другой стороны, методы стандартного противоопухолевого лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия или гормональная терапия) могут приводить к осложнениям, снижающим качество жизни пациентов и вызывающим у них психологическую неудовлетворенность своим здоровьем (Велиев Е.И., 2016; Колонтарев К.Б., 2012; Раснер П.И., 2017; Salomon L., 2015; Lardas M., 2017). Тактика динамического наблюдения негативно отражается на эмоциональном статусе пациентов, вызывая у них повышение тревожности и депрессии, что также неблагоприятно сказывается на качестве жизни и усиливает их социальную дезадаптацию (Dall'Era M.A., 2012; van den Bergh R.C.N., 2009; Watts S., 2015).

Кроме того, большое число пациентов пожилого и старческого возраста имеют симптомы нижних мочевых путей различной степени выраженности, связанные как возрастными изменениями в предстательной железе (ПЖ), так и её опухолевым поражением, что дополнительно отягощает их соматический статус (Alcaraz A., 2016; Boyle P., 2003; Welch G., 2002).

Оптимальным вариантом лечения данных пациентов являются методы малоинвазивного лечения, концепция которого направлена на уменьшение

травматичности и связанных с ним осложнений, а также сохранение качества жизни пациентов при полном контроле над заболеванием (Mottet N., 2017; van den Bos W., 2014).

К числу таких методов может быть отнесен и метод электрохимического лизиса (ЭХЛ), основанный на действии постоянного электрического тока низкого напряжения (<15 В) (Berendson J., 1998; Habal M.B., 1980; Vijh A.K., 1999; Xin Y.L., 1994). Разрушение клеток опухоли происходит в результате химической реакции электролиза с образованием токсических продуктов, воздействие которых приводит к разрушению клетки (Nordenstro¨m, B.E.W. 1983; Nilsson, E., 2000; Yeun-Hwa Gu. , 2019).

Разработка метода ЭХЛ и его применение в лечении больных РПЖ представляется перспективным направлением у пациентов, которым невозможно проведение стандартного противоопухолевого лечения.

Цель исследования

Целью исследования является улучшение результатов лечения больных локализованным раком предстательной железы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность терапии рака предстательной железы при помощи электрохимического лизиса в эксперименте.
2. Оценить возможность лечебного эффекта электрохимического лизиса с учетом параметров электровоздействия в эксперименте.
3. Разработать методику применения электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы.
4. Оценить функциональные результаты и безопасность применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы.
5. Оценить онкологические результаты лечения больных раком предстательной железы методом электрохимического лизиса.

Научная новизна

В экспериментальном исследовании показана техническая возможность проведения сеансов электрохимического лизиса на операционном материале *ex*

vivo. Впервые изучены морфологические изменения в тканях предстательной железы, возникающие после проведения электрохимического лизиса.

В экспериментальном исследовании оценена возможность лечебного эффекта с учетом параметров электровоздействия.

Разработана методика электрохимического лизиса для лечения больных раком предстательной железы. Получен Патент РФ на изобретение № 2014131803/(2572553) «Способ лечения больных раком предстательной железы».

В клинической части исследования впервые оценены функциональные результаты и безопасность метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы.

В клинической части исследования впервые оценены онкологические результаты лечения больных раком предстательной железы методом электрохимического лизиса.

Научная новизна исследования нашла отражение в выводах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в экспериментальном и клиническом исследованиях данные имеют практическое значение в лечении больных раком предстательной железы. На основании полученных данных экспериментального исследования была разработана и научно обоснована методика электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы. В работе подробно описаны все технические аспекты выполнения электрохимического лизиса предстательной железы.

Проведение электрохимического лизиса по разработанной нами неинвазивной методике позволило улучшить качество мочеиспускания и качество жизни больных раком предстательной железы. Однако влияние метода на онкологические результаты лечения больных раком предстательной железы при наблюдении в сроки от 6 до 54 месяцев не было установлено.

Разработанная методика электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы нашла отражение в практических рекомендациях.

Сформированы предпосылки для дальнейшего изучения возможностей и эффективности метода электрохимического лизиса в клинической практике.

Методология и методы исследования

В экспериментальном исследовании определены морфологические изменения, возникающие в тканях предстательной железы в результате электрохимического воздействия, а так же оценена возможность лечебного эффекта с учетом параметров электровоздействия. Разработана методика электрохимического лизиса. В клиническом исследовании оценены функциональные и онкологические результаты применения метода электрохимического лизиса, его безопасность у больных раком предстательной железы.

В работе использованы методы клинической, клинико-лабораторной, инструментальной, морфологической и иммуногистохимической диагностики. Полученные результаты оценены статистическим методом.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод электрохимического лизиса улучшает мочеиспускание и качество жизни больных раком предстательной железы.
2. Метод электрохимического лизиса не может быть рекомендован к применению в качестве метода самостоятельного лечения у больных раком предстательной железы.
3. Необходима дальнейшая разработка и изучение метода электрохимического лизиса в комбинации с другими методами лечения больных раком предстательной железы.

Внедрение результатов исследования в практику

Практические рекомендации, предложенные в диссертации, применяют в онкологическом (урологическом) отделении и отделении гастроэнтерологии и

паллиативной терапии «Онкологического центра» ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» для улучшения мочеиспускания и качества жизни больных раком предстательной железы, которым по различным причинам не может быть проведено стандартное радикальное лечение. Полученные результаты исследования используют в обучении студентов и клинических ординаторов на кафедрах урологии и онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на сетевой научно-практической конференции ОАО «РЖД» «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии» (Москва, 2013г), Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2014, 2015, 2016, 2017гг), образовательном лекционном курсе «Железнодорожная телемедицина» (Москва, 2016г), междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» и I Конгрессе урологов ОАО «РЖД» (Москва, 2016г), международном научно-образовательном Форуме «Золотое сечение: медицина будущего» (Ярославль 2016г), XI Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2016г), IV Конгрессе Ассоциации Молодых Урологов России «Будущее урологии. Злокачественные и доброкачественные заболевания в урологии» (Казань, 2017г), I Конгрессе Ассоциации Сосудистых урологов и репродуктологов (Москва, 2017г), III Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов» (Москва, 2018г), конференции сети здравоохранения «РЖД-Медицина» «Актуальные вопросы онкоурологии» (Муром, 2019г).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 7 - в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Изданы 1 методические рекомендации для врачей онкологов, онкоурологов и урологов. Получен патент РФ на изобретение № 2014131803/(2572553) «Способ лечения больных раком предстательной железы».

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Е.В. Аниканова лично участвовала в каждой части диссертационного исследования. Автор осуществляла отбор пациентов в клинике, принимала активное участие в их обследовании. В ходе сбора материала для диссертационной работы соискателем были освоены различные устройства, рабочие инструменты и оборудование, в том числе терапевтическая установка BET-7 фирмы Horst Poduchka (производство Германия) для проведения электрохимического лизиса. Автор принимала участие в разработке методики проведения неинвазивного электрохимического лизиса, которая в последующем была ей успешно освоена. Большая часть операций в первой части исследования выполнена при непосредственном участии соискателя. Автором лично проведена статистическая обработка полученных данных в каждой части исследования, сделаны научные выводы и написаны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и дополнена 13 таблицами. Список литературы включает 125 публикаций, из которых 37 отечественных и 88 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы экспериментального исследования

Исследование проведено на кафедрах урологии и онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а так же на базе «Онкологического центра» ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» согласно протоколу, разработанному сотрудниками кафедр, и включало два этапа: экспериментальный и клинический.

Экспериментальное исследование выполнено на операционном материале 10 больных с морфологически подтвержденным локализованным РПЖ (степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона 6-8 баллов). Обязательным критерием отбора пациентов являлось наличие опухолевого поражения обеих долей ПЖ, подтвержденное до операции данными клинико-инструментального обследования и результатами морфологического исследования.

Для снижения вероятности влияния аутолитических процессов на изменения тканей вследствие электрохимического воздействия, процедуру ЭХЛ мы осуществляли сразу по завершении операции без предварительной фиксации макропрепаратов.

Сеансы ЭХЛ проводили на аппарате BET – 7 фирмы Horst Poduchka (производство Германия) с помощью пластинчатых электродов, которые фиксировали на поверхности одной из долей удаленной ПЖ строго параллельно друг другу. Во всех препаратах процедуру ЭХЛ проводили только на одной из долей ПЖ, другую долю использовали в качестве контроля. Размеры электродов определяли для каждого макропрепарата индивидуально таким образом, чтобы поверхность электрода полностью покрывала поверхность доли ПЖ. В основу такой неинвазивной методики ЭХЛ была положена математическая экспериментальная модель электрохимического лизиса злокачественных новообразований, разработанная М.А. Сысковой и С.И. Геращенко (2014г).

Воздействие осуществляли током силой от 50 до 70 мА в течение 180 минут. Значение напряжения тока между электродами было 10 В, которое

определяли путем его увеличения на 0,1 В от первоначального, задаваемого прибором, до достижения целевых значений силы тока (не менее 50 мА). Доза заряда, прошедшего через ткань ПЖ за период электровоздействия составляла в среднем 380 К (от 330 до 600 К).

После окончания сеанса ЭХЛ проводили визуальную оценку ткани в зоне воздействия. При гистологическом исследовании оценивали глубину деструкции ткани, некробиотические и дистрофические изменения паренхимы и стромы, сосудистую и периневральную реакцию на электрохимическое воздействие. Иммуногистохимическое исследование выполняли с антителами к простатическому специфическому антигену (PSA), к высокомолекулярному (34βE12) и общему цитокератину AE1/AE3, к α-метилацилКоА-рацемазе (AMACR). Для оценки лимфоцитарной инфильтрации в области воздействия использовали антитело CD 45, окрашивающее Т- и В-лимфоциты.

Материалы и методы клинического исследования

Клиническая часть исследования выполнена нами как сравнительное, контролируемое, рандомизированное, лонгитюдное, проспективное исследование с использованием параллельного вида дизайна. В его основу положены результаты обследования и лечения 102 больных РПЖ. Пациенты были распределены в две равные по численности группы (1:1). Основную группу составили больные РПЖ, пролеченные методом ЭХЛ. В контрольную группу включили больных РПЖ, за которыми осуществляли динамическое наблюдение.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным учитываемых клиническим характеристикам (возраст, индекс коморбидности Чарльсона, значение простатического специфического антигена (ПСА) общего сыворотки крови, значение объема ПЖ, значение максимальной потоковой скорости мочеиспускания (Q_{max}), балл по шкале IPSS и по шкале SF-36 «Оценка качества жизни»). Пациенты имели клиническую стадию заболевания

$cT1cN_0M_0$ со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона 6 (3+3) баллов.

Процедуру ЭХЛ выполняли на аппарате BET – 7 фирмы Horst Poduchka (производство Германия) по разработанной неинвазивной методике. Пластинчатые электроды располагали на коже пациентов в проекции предстательной железы: два пластинчатых электрода на коже надлобковой области, один или два – на коже в проекции крестца, один – на коже промежности. Длительность сеанса лечения составляла 180 минут, значение напряжения тока между электродами составляло 15 В, а его сила 50-70 мА. Доза заряда, прошедшего через предстательную железу за время процедуры электрохимического лизиса была 250-500 К. Каждому больному проведено от 3 до 5 лечебных сеансов с интервалом между ними 2-4 недели.

В дальнейшем за пациентами осуществляли динамическое наблюдение с проведением контрольных обследований через 6 и 12 месяцев. Контрольные обследования включали оценку клинического статуса пациента, определение значения ПСА общего сыворотки крови, трансректального ультразвукового исследования предстательной железы с определением ее объема, оценку максимальной потоковой скорости мочеиспускания, заполнение опросника IPSS и опросника SF-36 «Оценка качества жизни». Для оценки осложнений ЭХЛ применяли классификацию Clavien-Dindo. Для оценки биохимического прогрессирования использовали критерии RTOG-ASTRO Phoenix. Также определяли общую, безрецидивную и канцерспецифическую выживаемость в обеих группах.

Исследование завершили 96 человек, по 48 пациентов в каждой группе. По 3 (5,9%) человека выбыли из исследования в каждой группе пациентов. Значения показателей пациентов, выбывших из исследования в разные периоды наблюдения, статистическому анализу не подвергались, за исключением расчета показателей выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические результаты применения электрохимического лизиса (экспериментальное исследование)

При макроскопической оценке препаратов после окончания процедуры ЭХЛ обнаруживали участки деструкции ткани в проекции электродов. Размеры определяемых очагов деструкции под анодом соответствовали площади поверхности электродов, а под катодом превышали площадь поверхности электрода на 2-3 мм. Измененная ткань под катодом выглядела темно-бурой, отечной, стекловидной. При пальпации в этой зоне определяли участки размягчения ткани, тургор ткани был снижен. Измененная ткань в проекции анода выглядела тусклой, сухой, темно-серой, с участками обугленной ткани. При пальпации в проекции анода ткань железы была упругой с участками уплотнения. Во всех препаратах была видна граница между зоной деструкции и неизмененной тканью, где воздействие не выполняли.

При микроскопии ПЖ мы оценивали изменение ткани согласно наложенным электродам. Изучение препаратов показало, что во всех исследуемых макропрепаратах в местах наложения электродов определяли однотипные изменения, характерные для повреждающего воздействия электрического тока.

Область деструкции ткани ПЖ под электродом определялась в виде равномерной полосы. Глубина деструкции составляла 1,7 ± 0,8 мм (от 0,9 до 2,5 мм) под катодом и 4,8 ± 1,7 мм (от 2,1 до 7,6 мм) под анодом. В тканях железы в зоне непосредственного прилежания электрода с фиксированным зажимом «крокодил» участки некроза имели сферическую форму с более обширным распространением в глубину ткани. Объем некротической ткани у анода составлял в среднем 20,5 ± 9,7 мм^3 и 5,6 ± 2,1 мм^3 у катода.

Под анодом бесструктурная ткань имела признаки коагуляционного некроза, окрашивалась преимущественно базофильно. В клетках фиброзно-мышечной стромы, сосудах, нервных волокнах, железистых структурах ПЖ в

зоне воздействия определялся кариопикноз, отмечалась гомогенизация волокон и клеток, потеря архитектоники желез. Так же определялось расслоение «капсулы» предстательной железы. Железы ацинарной аденокарциномы теряли свою форму, приобретали достаточно гомогенный вид, становились не различимы отличия, позволяющие дифференцировать их по системе градации Глисона. Утрачивалась граница между железистой структурой и стромой в опухолевом узле ацинарной аденокарциномы простаты. В местах, вероятно, наиболее интенсивного воздействия тока структура желез утрачивалась полностью, вплоть до того, что различимы были только «тени» ядер.

Под катодом определялась бесструктурная масса с признаками колликвационного некроза, с более слабым восприятием основных красителей. Среди бесструктурных масс местами встречались обрывки желез с почти полной утратой архитектоники. В основном железистый компонент, представленный набухшими клетками с небольшими, слабо прокрашенными ядрами, свободно лежащими в бесструктурных массах. В прилежащей фиброзно-мышечной строме встречались участки расщепления соединительнотканных волокон. Клетки фиброзно-мышечной стромы имели признаки некроза.

Обращало на себя внимание четкое ограничение зоны воздействия электрического тока от окружающей, микроскопически не измененной ткани. Учитывая, что электрохимическое воздействие осуществляли на удаленный орган в условиях отсутствия кровотока, воспалительной реакции и так называемой зоны реактивно-деструктивных изменений мы не наблюдали. По мере удаления от участков некроза вглубь железы ткань приобретала нормальную структуру с сохранением архитектоники ткани.

Применение иммуногистохимического метода в диагностике рака предстательной железы после электрохимического воздействия не являлось достоверным в нашем исследовании. При окрашивании тканей железы антителами CD 45 наблюдали диффузное окрашивание лимфоцитов во всей

ткани ПЖ, что так же свидетельствовало об отсутствии зоны демаркации измененных тканей.

На основании полученных результатов экспериментального исследования, нами был сделан вывод, что в результате электрохимического воздействия в течение 180 минут током силой от 50 до 70 мА в тканях ПЖ возникает деструкция, характерная для повреждающего воздействия электрического тока с признаками колликвационного некроза под катодом и признаками коагуляционного некроза под анодом. Морфологические изменения были одинаково выражены как в опухолевой ткани ПЖ, так и в нормальной ткани железы вне опухолевого роста, что свидетельствует о неизбирательном повреждении метода.

Результаты применения метода электрохимического лизиса (клиническое исследование)

Методика неинвазивного электрохимического лизиса

Электрохимическое воздействие постоянным электрическим током низкого напряжения проводили с помощью пластинчатых электродов, которые фиксировали на коже пациента в проекции ПЖ.

Фиксацию пластинчатых электродов на коже пациента осуществляли следующим образом: два пластинчатых электрода (анод) размером 12,8 х 5,6 см, располагали на коже надлобковой области справа и слева от белой линии живота. На коже промежности фиксировали пластинчатый электрод размером 5,6 х 5,6 см, на коже в проекции крестца располагали пластинчатые электроды размером 12,8 х 5,6 см (рисунок 1а,б,в). Все электроды с помощью зажима типа «крокодил» и провода, подключали к распределительной коробке прибора.

Для профилактики электротравмы кожных покровов между электродами и кожей помещали прокладку, смоченную физиологическим раствором, размерами на 2-3 см превышающими размеры электродов. Электроды дополнительно фиксировали к коже медицинским ленточным лейкопластырем.

Рисунок 1. Фиксация электродов: а) анод на коже надлобковой области, б) катод в промежности, в) катод - на коже в проекции крестца.

Сеанс ЭХЛ начинали после проведения пробного воздействия в тестовом режиме, во время которого определяли минимально переносимую величину силы тока путем увеличения напряжения на 0,1 В, ориентируясь на субъективные ощущения больного, до достижения значения силы тока 50 мА. После определения оптимально переносимых пациентом значений напряжения электротока программу переводили в лечебный режим, а сеанс лечения продолжали на достигнутых значениях показателей. Критерием эффективно протекающего процесса воздействия служило снижение значения сопротивления тканей в течение первых 15-20 минут лечения до порогового значения, равного 300 кОм (установлено фирмой-производителем).

Динамика показателя максимальной скорости потока мочи в процессе исследования

На основании результатов статистического анализа нами было установлено, что у больных, получавших сеансы ЭХЛ, через 6 месяцев после лечения среднее значение показателя максимальной скорости потока мочи увеличивалось с 15,3 ± 6,8 мл/сек до 18,2 ± 5,2 мл/сек ($p<0,001$). Однако к 12 месяцам наблюдения среднее значение Q_{max} было меньше ранее достигнутого значения и составляло 16,6 ± 5,8 мл/сек ($p<0,001$). В то время как у пациентов из группы контроля средние значения показателя в процессе исследования составили 16,2 ± 5,2 мл/сек, 15,7 ± 4,5 мл/сек и 15,2 ± 4,8 мл/сек и не имели статистически значимых отличий ($p>0,1$). Динамики средних значений показателя у пациентов основной и контрольной групп имели статистически значимое отличие ($p = 0,00004$).

В ходе анализа величины изменений значения показателя (Δ Q_{max}) у пациентов в основной группе, было установлено, что в период наблюдения от начала исследования до 6 месяцев медиана Δ Q_{max} составила 3 [1; 5] мл/сек, в период наблюдения от 6 до 12 месяцев Δ Q_{max} составила -1,0 [-2,5; 0,0] мл/сек, а за весь период наблюдения − 1,0 [0,0; 3,0] мл/сек.

Таким образом, на основании полученных результатов статистического анализа нами установлено, воздействие электрохимическим лизисом приводит к увеличению значения Q_{max} у больных первые 6 месяцев после лечения. При дальнейшем наблюдении значение этого показателя становилось ниже ранее достигнутого значения, но не превышало значение показателя до лечения.

Динамика показателя объема предстательной железы в процессе исследования

В процессе статистического анализа было установлено, что в группе больных основной группы через 6 месяцев после проведения сеансов ЭХЛ среднее значение объёма ПЖ уменьшалось с 48,5 ± 9,4 см^3 до 45,6 ± 9,7 см^3. Через 12 месяцев после лечения среднее значение показателя было 46,4 ± 8,7 см^3. У больных контрольной группы средние значения объёма ПЖ вначале исследования, через 6 месяцев и через 12 месяцев составили 48,1 ± 10,1 см^3, 48,0 ± 10,2 см^3, 48,9 ± 8,9 см^3 соответственно. Статистически значимых различий динамик средних значений показателя объёма ПЖ у пациентов в основной и контрольной группах выявлено не было ($p = 0,099$). В связи с отсутствием достоверных различий динамик средних значений признака в исследуемых группах, анализ внутригрупповых и межгрупповых сравнений средних для данного признака мы не выполняли.

Однако в результате анализа величины изменений значения показателя (Δ V ПЖ) было установлено, что у больных, получавших сеансы ЭХЛ, в период наблюдения от начала исследования до 6 месяцем наблюдения медиана Δ V ПЖ составила -3,0 [-5,0; -2,0] см^3. В период наблюдения от 6 до 12 месяцев

мпедиана Δ V ПЖ была 1,5 [-1,0; 3,0] $см^3$, а за весь период наблюдения − -2,0 [-4,5; -0,5] $см^3$.

На основании результатов проведенного статистического анализа нами все же было сделано заключение о положительном влиянии метода ЭХЛ на объём ПЖ, заключавшееся в уменьшении значения объема ПЖ через 6 месяцев после лечения и отсутствии значимых изменений значения показателя к 12 месяцу наблюдения.

Динамика балла IPSS в процессе исследования

В процессе статистического анализа было установлено, что у больных основной группы, средний балл IPSS снижался к 6 месяцу наблюдения с 15,3 ± 5,5 до 11,4 ± 4,4 ($p<0,001$), а к 12 месяцу наблюдения отмечали увеличение значения показателя 12,5 ± 4,3 ($p = 0,3299$). У больных в группе динамического наблюдения средний балл IPSS через 6 месяцев наблюдения (15,2 ± 4,9) не изменялся по сравнению с первоначальным значением (15,0 ± 5,1) ($p = 0,9998$) и был статистически значимо выше указанных значений через 12 месяцам наблюдения (17,2 ± 5,3) ($p<0,001$ для каждого сравнения). Динамики средних значений показателя у пациентов основной и контрольной групп имели статистически значимое отличие ($p = 0,00000$).

Медиана изменения балла IPSS (Δ IPSS) у пациентов в основной группе в сроки наблюдения от начала исследования до 6 месяцев составила -3,0 [-5,0, -1,0], в сроки наблюдения от 6 до 12 месяцев − 0,0 [-7,0; 5,5], а за весь период наблюдения была -2,5 [-7,0; 1,5].

Таким образом, на основании статистического анализа результатов объективных и субъективных показателей, нами сделан вывод, что метод ЭХЛ улучшает качество мочеиспускания у больных РПЖ с симптомами нижних мочевых путей. Однако достигнутый терапевтический эффект длится в течение 6 месяцев после лечения и его выраженность снижается к 12 месяцу наблюдения.

Динамика показателя ПСА общего в процессе исследования

В процессе статистического анализа было установлено, что у больных, получавших сеансы ЭХЛ, среднее значение показателя ПСА общего сыворотки крови снижалось с 6,9 ± 1,6 до 4,9 ± 1,9 нг/мл (p<0,001) к 6 месяцу наблюдения и возрастало до 5,1 ± 1,6 нг/мл к 12 месяцу наблюдения (p=0,08). У больных контрольной группы в динамике отмечали увеличение среднего значения показателя с 6,7 ± 1,5 нг/мл вначале исследования, до 7,1 ± 1,7 нг/мл через 6 месяцев наблюдения, до 7,5 ± 2,2 нг/мл через 12 месяцев наблюдения. При этом статистически значимые различия выявлены только при сравнении средних значений показателя вначале исследования и через 12 месяцев после лечения (p=0,004). Динамики средних значений показателя у пациентов в основной и контрольной группах имели статистически значимое отличие (p=0,00000).

В процессе анализа величины изменений значений показателя (Δ ПСА) у пациентов в основной группе в период наблюдения от начала исследования до 6 месяцев медиана Δ ПСА составила -2,3 [-2,8,-1,1] нг/мл. В сроки наблюдения от 6 до 12 месяцев медиана Δ ПСА составила 0,7 [- 0,3; 1,2] нг/мл, а за весь период наблюдения медиана Δ ПСА была - 1,9 [-3,1; -0,6].

Таким образом, нами было установлено, что воздействие электрохимическим лизисом приводит к снижению значений ПСА общего сыворотки крови у больных РПЖ в течение 6 месяцев после лечения. Однако нулевых значений онкомаркера ни в одном клиническом наблюдении получено не было. Уже к 12 месяцу после лечения значение ПСА общего сыворотки крови увеличивалось, но не превышало исходных значений показателя.

Показатели выживаемости

Медиана наблюдения за пациентами в клинической части исследования составила 42 ± 4,8 месяца (от 31 до 54 месяцев). В группе больных, получавших сеансы ЭХЛ, медиана наблюдения была 42 ± 7,9 месяцев (от 6 до 54), а у больных группы динамического наблюдения - 39 ± 8,3 месяца (от 6 до 50

месяцев). Онкологические результаты клинического исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Онкологические результаты клинического исследования.

Выживаемость	Больные основной группы	Больные контрольной группы
3-летняя общая	100%	97,3 ± 2,7%
3-летняя безрецидивная	88,2 ± 6,5%	88,2 ± 6,5%
3-летняя канцерспецифическая	100%	100 %

Различия показателей 3-летней общей, безрецидивной и канцерспецифической выживаемости пациентов в сравниваемых группах статистически не значимы, так как медиана выживаемости не была достигнута.

Таким образом, на основании статистического анализа динамики онкомаркера ПСА общего и анализа выживаемости нами сделан вывод об отсутствии влияния метода на онкологические результаты лечения больных РПЖ.

Оценка качества жизни пациентов в процессе исследования с помощью опросника SF-36 «Оценка качества жизни»

Динамики среднего балла, характеризующего «физический компонент здоровья» (SF-PH) и среднего балла, характеризующего «психический компонент здоровья» (SF-MH), опросника SF-36 «Оценка качества жизни» внутри групп сравнения вместе с 95% доверительными интервалами для оценки среднего представлены в таблице 2. Динамики средних баллов, характеризующих «физический компонент здоровья» и «психический компонент здоровья» у пациентов в основной и контрольной группах имели статистически значимое отличие (p=0,00000).

В ходе анализа величины изменений значений балла, характеризующего «физический компонент здоровья» (Δ SF-PH) и «психический компонент здоровья» (Δ SF-MH), установлено, что у пациентов в основной группе в сроки от начала исследования до 6 месяцев наблюдения медиана Δ SF-PH составила

3,7 [0,3; 6,3]. В сроки наблюдения от 6 до 12 месяцев Δ SF-PH составила -1,4 [-2,6; 0,1], а за период наблюдения 12 месяцев − 2,0 [-0,3; 4,7]. Медиана Δ SF-MH в указанные выше сроки наблюдения составила 3,7 [0,3; 6,3], -1,4 [-2,6; 0,1] и 2,0 [-0,3; 4,7] соответственно.

Таблица 2. Динамики среднего балла SF-PH и SF-MH больных в основной и контрольной группах в процессе клинического исследования.

		Вначале исследования	Через 6 месяцев	p value	Через 12 месяцев	p value
Больные основной группы	средний балл SF-PH	**44,7 ± 8,1**	**48,2 ± 7,6**	<0,001	46,8 ± 7,6,	0,251
	средний балл SF-MH	**37,7 ± 5,9**	**43,1 ± 6,5**	<0,001	**41,0 ± 5,8**	<0,001
Больные контрольной группы	средний балл SF-PH	46,0 ± 6,7	**45,3 ± 5,7**	0,877	**43,7 ± 7,1**	<0,001
	средний балл SF-MH	**40,6 ± 6,7**	**38,2 ± 6,3**	<0,001	**36,9 ± 5,7**	<0,001

Примечание: значения показателей представлены в виде среднего вместе с 95% доверительными интервалами для оценки среднего.

На основании статистического анализа полученных результатов нами было сделан вывод, что метод ЭХЛ улучшает качество жизни больных раком предстательной железы как за счет психического, так и за счет физического функционирования.

Осложнения метода электрохимического лизиса

Структурный анализ осложнений ЭХЛ и их распределение по степени тяжести согласно классификации Clavien-Dindo, представлены в таблице 3.

Согласно данным таблицы 3, проведение ЭХС сопровождалось развитием осложнений легкой степени по классификации Clavien-Dindo. Осложнений тяжелой степени в нашем исследовании зарегистрировано не было. На основании полученных данных нами сделано заключение о безопасности метода ЭХЛ.

Таблица 3. Осложнения метода ЭХЛ по классификации Clavien-Dindo

Степень	Осложнения	Абс.	%
I	Эритема кожи	8	15,6
	Гипертермия	2	3,9
	Электрометки на коже	11	21,6
II	-	-	-
III	Гнойно-воспалительный процесс кожи	1	1,9
IV	-	-	-
V	-	-	-
Всего		23	43

ВЫВОДЫ

1. В ходе экспериментального исследования установлено, что в результате электрохимического лизиса в ткани предстательной железы в местах наложения электродов развивается деструкция ткани, характерная для повреждающего воздействия электрического тока.

2. В ходе экспериментального исследования установлено, что формирование деструктивных изменений в ткани предстательной железы происходит при электровоздействии в течение 180 минут постоянным током силой от 50 до 70 мА и напряжением между электродами 10 В.

3. Разработана методика применения неинвазивного электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы с использованием накожных пластинчатых электродов, которая проста в исполнении, воспроизводима.

4. Метод электрохимимческого лизиса безопасен в применении, достоверно улучшает качество мочеиспускания и качество жизни больных раком предстательной железы с симптомами нижних мочевых путей.

5. Не установлено достоверного влияния метода электрохимического лизиса на онкологические результаты лечения больных раком предстательной железы в сроки наблюдения от 6 до 54 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод электрохимического лизиса может быть применен у больных раком предстательной железы с отягощенным соматическим статусом и симптомами нижних мочевых путей только для улучшения качества мочеиспускания в отсутствии возможности проведения этим пациентам стандартной терапии.

2. Для улучшения качества мочеиспускания больным необходимо проводить не менее 3 сеансов электрохимического лизиса длительностью не менее 180 минут с интервалом от 2 недель до 1 месяца. Для поддержания достигнутых показателей мочеиспускания требуется повторение сеансов электрохимического лизиса каждые 6 месяцев.

3. Метод электрохимического лизиса не может быть рекомендован к применению в качестве метода самостоятельного лечения больных раком предстательной железы и не может быть включен в рекомендации по лечению больных раком предстательной железы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вельшер, Л.З. Малоинвазивные методы в лечении больных раком предстательной железы / Л. З. Вельшер, М. Л. Стаханов, Д.Ю. Пушкарь, М.Р. Калинин, Ю.Ю. Горчак, Е.В. Аниканова, Г.Б. Ишевский, Е.Ю. Костин, Г.А. Чочуа // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии**. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С.111-119
2. Патент России № 2572553. Способ лечения рака предстательной железы / Вельшер Л. З., Стаханов М. Л., Калинин М.Р., Пушкарь Д. Ю., Горчак Ю. Ю., Аниканова Е.В. и др.; Заявл. № 2014131803/14, 01.08.2014. Опубликовано: 20.01.2016 Бюл. № 2
3. Вельшер, Л.З. Применение метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы / Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, Д.Ю. Пушкарь, Ю.Ю. Горчак, Е.В. Аниканова, Г.Б. Ишевский, К.А. Фирсов, С.М. Гайнединов // **Паллиативная медицина и реабилитация**. −2016.− №4.− С. 16-24.
4. Вельшер, Л.З. Электрохимический лизис в лечении больных раком предстательной железы / Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, М.Р. Калинин, Ю.Ю. Горчак, Е.В. Аниканова, Г.Б. Ишевский, К.А. Фирсов //**Онкология. Журнал им. П.А. Герцена**. − 2016. − Т.5. − №3 − С. 33-38.
5. Вельшер, Л.З. Новые методы фокальной терапии в лечении больных раком предстательной железы / Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, М.Р. Калинин, Ю.Ю.

Горчак, Е.В. Аниканова, Г.Б. Ишевский, К.А. Фирсов // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** − 2016. − Т.5. − №1 − С. 66-71.

6. Вельшер, Л.З. Морфологические результаты применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы /Л.З. Вельшер, Д.Ю. Пушкарь, М.Л. Стаханов, Ю.Ю. Горчак, Е.В. Аниканова, О.В. Андреева, К.А. Фирсов, Г.Б. Ишевский // **РМЖ**. − 2017.− Т.25.− № 27.− С. 2026-2031.
7. Аниканова, Е.В. Электрохимический лизис в терапии рака предстательной железы (экспериментальное исследование) / Е.В. Аниканова, К.Б. Колонтарев, Г.П. Генс, Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь // **Экспериментальная и клиническая урология**. — 2020. —№ 2. — С. 58-66.
8. Аниканова, Е.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком предстательной железы методом электрохимического лизиса / Е.В. Аниканова, Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, Ю.Ю. Горчак, Г.Б. Ишевский // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал. – УП «Профессиональные издания» - 2014. – №3. – Т.3. - С. 668-669.
9. Аниканова, Е.В. Результаты применения метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы / Е.В. Аниканова // Сборник материалов 36-й Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М.: МГМСУ. – 2014. – С. 137.
10. Аниканова, Е.В. Непосредственные результаты лечения больных раком предстательной железы методом электрохимического лизиса / Е.В. Аниканова // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки». – Оренбург: ОрГМУ. − 2015. – С. 148.
11. Аниканова, Е.В. Применение метода электрохимического лизиса для лечения больных раком предстательной железы / Е.В. Аниканова // Сборник материалов XXXVII Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М.: МГМСУ. – 2015. – С. 187.
12. Вельшер, Л. З. Электрохимический лизис в лечении больных опухолевыми заболеваниями предстательной железы. Методические рекомендации / Л. З. Вельшер, В. Н. Плохов, Д.Ю. Пушкарь, М. Л. Стаханов, М. Р. Калинин, Т.К. Дудицкая, С. Э. Цалко, Д.Н. Решетов, Ю. Ю. Горчак, Г. Б. Ишевский, Г. А. Чочуа, Л. И. Коробкова, Е.В. Аниканова, Л.И. Коробкова. – Москва, 2015. – 30 с.
13. Вельшер, Л. З. Применение метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы / Л. З. Вельшер, М. Л. Стаханов, Ю.Ю. Горчак, Д.Ю. Пушкарь, Е.В. Аниканова, Г.Б. Ишевский, К.А. Фирсов//

Материалы XI Конгресса Российского общества онкоурологов 29-30 сентября 2016 г. – М.: − 2016.– С. 121

14. Аниканова, Е.В. Метод электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы / Е.В. Аниканова // Сборник материалов XXXVIII Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М.: МГМСУ. – 2016. – С. 216.
15. Вельшер, Л. З. Применение метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы / Л. З. Вельшер, М. Л. Стаханов, М.Р. Калинин, Ю.Ю. Горчак, Е.В. Аниканова, Г.Б. Ишевский, К.А. Фирсов // Материалы междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием и I Конгресса урологов ОАО «РЖД» «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний». – Москва, 2016. – 175 с.
16. Аниканова, Е.В. Морфологические результаты применения метода электрохимического лизиса у больных раком предстательной железы / Е.В. Аниканова // Сборник научных трудов XXXX Юбилейной Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М.: МГМСУ. – 2018. – С. 360 .
17. Аниканова, Е.В. Морфологические изменения ткани предстательной железы после электрохимического лизиса / Е.В. Аниканова, Е.А. Прилепская,Ю М.В. Ковылина, К.Б. Колонтарев, Г.П. Генс, Д.Ю. Пушкарь // Материалы XV Международного конгресса Российского общества онкоурологов 30 сентября – 2 октября 2020 г. – М.: − 2020.– С. 111.
18. Аниканова, Е.В. Электрохимический лизис в лечении больных раком предстательной железы / Е.В. Аниканова, К.Б. Колонтарев, Г.П. Генс, Д.Ю. Пушкарь // Материалы XV Международного конгресса Российского общества онкоурологов 30 сентября – 2 октября 2020 г. – М.: − 2020. – С. 111.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РПЖ – рак предстательной железы

ЭХЛ – электрохимический лизис

ПЖ – предстательная железа

ПСА – простатический специфический антиген

Q max – максимальная потоковая скорость мочеиспускания

IPSS (International Prostatic Symptom Score) − Международная шкала оценки простатических симптомов

SF-36 (The Short Form - 36) − опросник «Оценка качества жизни»

Подписано в печать: 11.11.2020
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №21510
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13