



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61513

(13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИБОРУ МЕТОДУ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 2003021460

(22) 19 02 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Гузенко Валерій Миколаєвич, Шевченко Тетяна Іванівна, Божко Микола Миколаєвич, Мотков Костянтин Віталійович

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) 1 Спосіб вибору методу консервативного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), який включає об'єктивне обстеження хворого на ДГПЗ, який відрізняється тим, що додатково визначають діагностичні коефіцієнти показників анамнезу і ультразвукового (сонографічного) дослідження передміхурової залози конкретного пацієнта, підсумовують їх за методом розпізнавання Вальда і за умов досягнення діагностичного порога, який дорівнює +130 з вірогідністю 95% діагностують переважання епітеліального компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів групи інгібіторів 5- α -редуктази, за умов досягнення порога, який дорівнює -130 - переважання фібро-мускулярного компоненту, що вимагає призначення препаратів групи α -адреноблокаторів, при отриманні суми діагностичних коефіцієнтів, яка не сягає жодного з порогів, діагностують змішану форму гіперплазії передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів обох груп, причому дози препаратів при змішаному варіанті ДГПЗ визначаються ступенем наближення суми діагностичних коефіцієнтів до того чи іншого з порогів, при значенні суми діагно-

стичних коефіцієнтів, що наближається до нуля, вважають, що співвідношення епітеліального і фібро-мускулярного компонентів є практично рівним, отже, дози препаратів також мають бути однаковими

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що досліджують анамнестичні дані (вік хворого, тривалість захворювання, група крові і резус-фактор, місце постійного мешкання, сезон дати народження, гостра затримка сечі в анамнезі, попереднє консервативне лікування), сонографічні параметри передміхурової залози (об'єм передміхурової залози, характер її контурів, наявність середньої (третьої) частки, деформації шийки сечового міхура, гіпоехогенних ділянок, внутрішньоміхуровий чи підміхуровий характер росту, індекс залишкової сечі), а також рівень загального простатспецифічного антигену в крові та за отриманими даними розраховують діагностичні коефіцієнти за формулою

$$DK(x_i) = 100 \lg \frac{P(x_i / A_1)}{P(x_i / A_2)},$$

де DK - діагностичний коефіцієнт, $P(x_i / A_1)$ - частота зустрічальності x_i -ознаки при переважанні епітеліального компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, $P(x_i / A_2)$ - частота зустрічальності x_i -ознаки при переважанні фібро-мускулярного компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, x_i - параметри анамнестичних даних хворого, сонографічних характеристик передміхурової залози

Винахід належить до галузі медицини, а саме до клінічної медицини і здатний бути використаним для вибору оптимального методу консервативного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ)

У теперішній час відомі критерії, за якими необхідно призначати хворим на ДГПЗ консервативне або хірургічне лікування [Переверзев А С, Сер-

гиенко Н Ф Аденома предстательной железы - Киев, 1998 - 277с 1] При цьому, у випадку наявності ускладнень ДГПЗ (гостра затримка сечі, об'єм залишкової сечі понад 100мл, усі види гематурії, наявність середньої частки передміхурової залози, що різко випинається у сечовий міхур тощо), призначають різновиди хірургічного лікування, а за відсутності таких - консервативну медика-

(13) A

(11) 61513

(19) UA

ментозну терапію

Серед медикаментозних засобів лікування ДГПЗ розрізняють дві основні групи препаратів за механізмом їх фармакологічного впливу: α -адреноблокатори і інгібітори 5- α -редуктази. При цьому препарати групи α -адреноблокаторів впливають на так називаний "динамічний" компонент інфравезикальної обструкції, тобто запобігають спастичному скорочуванню гладких м'язів у передміхуровій залозі і сечовому міхурі, а препарати групи інгібіторів 5- α -редуктази переважно усувають "механічний" компонент, пов'язаний із збільшенням розмірів передміхурової залози внаслідок утворення аденоматозних вузлів через проліферацію епітелію ацинусів передміхурової залози.

Незважаючи на те, що відомі різні гістологічні варіанти гіперплазії передміхурової залози [1-й - із переважанням залозистого (епітеліального) компоненту, 2-й - із переважанням сполучнотканинно-гладком'язового (фібро-мускулярного) компоненту, 3-й - приблизно рівне співвідношення епітеліального і фібро-мускулярного компонентів (змішана форма гіперплазії)], вибір засобів медикаментозного лікування ДГПЗ не враховує ці характеристики. Об'єктивною перешкодою цьому є те, що морфологічне дослідження особливостей будови тканини передміхурової залози є інвазивною маніпуляцією, оскільки вимагає хірургічного втручання (біопсії). Внаслідок цього, призначення медикаментозних препаратів тієї чи іншої групи не має ніякого обґрунтування, тобто здійснюється емпіричним шляхом. Це призводить до того, що результати лікування, за даними різних авторів, суттєво відрізняються, причому спостерігається як значне поліпшення самопочуття хворих і об'єктивне зменшення симптомів ДГПЗ, так і відсутність клінічного ефекту від лікування, а інколи - навіть погіршення стану хворих, аж до виникнення ускладнень (наприклад, гостра затримка сечі) [Боржневський Ц К, Строй А А, Галун А А, Суценко М И, Куляк Ю М. Наш опыт использования проскара в консервативном лечении аденомы предстательной железы].

Більшість дослідників підкреслюють, що не існує прямого кореляційного зв'язку між розмірами гіперплазованої передміхурової залози і вираженістю та особливостями її клінічної симптоматики. Разом з тим, зрозуміло, що ці особливості мають бути обумовлені співвідношенням у гіперплазованій тканині передміхурової залози залозистого (епітеліального), тобто менш щільного, компоненту, або фібро-мускулярного (сполучнотканинно-гладком'язового) компоненту, тобто більш щільного компоненту. Звичайно, що при переважанні останнього клінічна симптоматика, навіть при незначному збільшенні об'єму передміхурової залози, буде більш ранньою і клінічно більш "агресивною".

Відомий спосіб комбінованого лікування ДГПЗ, за яким одночасно використовують інгібітори 5 α -редуктази і блокатори α -адренорецепторів, обраний за прототип [В Н Ткачук, С Х Аль-Шукри, А Э Лукьянов и др. Комбинированное применение ингибиторов 5 α -редуктазы и блокаторов α -адренорецепторов у больных доброкачественной гиперплазией простаты //

Урол и нефрол - 1998 - №3 - С 5-7]. За способом-прототипом хворі одержували одночасно інгібітор 5 α -редуктази проскар (финастерид, MSD, США) і уроселективний блокатор α_1 -адренорецепторів альфузозин (дальфаз, "Synthelabo Group", Франція). Проскар хворі одержували на протязі 12-14 міс, альфузозин - на протязі перших 4-5 міс. Препарати призначували одночасно, але перші 2-3 доби хворі одержували тільки альфузозин на ніч. При цьому доза проскару дорівнювала 5 мг 1 раз на добу зранку, а доза альфузозина - 5 мг двічі на добу (зранку і ввечері).

Головним недоліком способу прототипу є те, що призначення препаратів виконували не враховуючи наявність різних гістологічних варіантів гіперплазії передміхурової залози у хворих, призначаючи препарати на всяк випадок. Об'єктивне обстеження хворих використовували виключно для вибору консервативного або хірургічного лікування.

Таким чином, враховуючи наявність медикаментозних засобів, здатних цілеспрямовано впливати на усунення динамічного (обумовленого переважно фібромускулярним компонентом) і механічного (обумовленого переважно проліферацією епітелію, тобто залозистим компонентом) компонентів інфравезикальної обструкції, для підвищення ефективності консервативного лікування ДГПЗ доцільним було б перед початком лікування визначати особливості гістологічної будови тканини передміхурової залози.

Підґрунтя винаходу становить завдання створення способу вибору оптимального методу консервативного лікування доброякісного гіперплазії передміхурової залози, в якому забезпечується діагностика гістологічного варіанту гіперплазії передміхурової залози із точністю до 95% без виконання інвазивних маніпуляцій (біопсії).

Поставлене завдання вирішується шляхом того, що у спосіб, який вибирає об'єктивне обстеження хворого на ДГПЗ, відповідно до винаходу, додатково визначають діагностичні коефіцієнти показників анамнезу і ультразвукового (сонографічного) дослідження передміхурової залози конкретного пацієнта, підсумовують їх за методом розпізнавання Вальда і за умов досягнення діагностичного порога, який дорівнює +130 з вірогідністю 95% діагностують переважання епітеліального компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів групи інгібіторів 5- α -редуктази, за умов досягнення порога, який дорівнює -130 - переважання фібро-мускулярного компоненту, що вимагає призначення препаратів групи α -адреноблокаторів, при отриманні суми діагностичних коефіцієнтів, яка не сягає жодного з порогів, діагностують змішану форму гіперплазії передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів обох груп.

Причому дози препаратів при змішаному варіанті ДГПЗ визначаються ступенем наближення суми діагностичних коефіцієнтів до того чи іншого з порогів, при значенні суми діагностичних коефіцієнтів, що наближається до нуля, вважають, що співвідношення епітеліального і фібро-мускулярного компонентів є практично рівним,

отже, дози препаратів також мають бути однаковими

Суть винаходу полягає в тому, що досліджують анамнестичні дані (вік хворого, тривалість захворювання, група крові і резус-фактор, місце постійного мешкання, сезон дати народження, гостра затримка сечі в анамнезі, попереднє консервативне лікування), сонографічні параметри передміхурової залози (об'єм передміхурової залози, характер її контурів, наявність середньої (третьої) частки, деформації шийки сечового міхура, гіпоехогенних ділянок, внутрішньоміхуровий чи підміхуровий характер росту, індекс залишкової сечі), а також рівень загального простат-специфічного антигену в крові

За отриманими даними розраховують діагностичні коефіцієнти (ДК) за формулою

$$DK(x_i) = 100 \lg \frac{P(x_i / A_1)}{P(x_i / A_2)},$$

де ДК - діагностичний коефіцієнт, $P(x_i / A_1)$ - частота зустрічаємості x_i -ознаки при переважанні епітеліального компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, $P(x_i / A_2)$ - частота зустрічаємості x_i -ознаки при переважанні фібро-мускулярного компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, x_1, \dots, x_n - параметри анамнестичних даних хворого, сонографічних характеристик передміхурової залози

Отримані діагностичні коефіцієнти підсумовують і за умов досягнення діагностичного порога, який дорівнює +130, з вірогідністю 95% (відповідно до таблиці порогових сум діагностичних коефіцієнтів, [Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов - М. Медицина, 1978 - 296с.]) діагностують переважання епітеліального компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів групи інгібіторів 5- α -редуктази, за умов досягнення порога, який дорівнює - 130 - переважання фібро-мускулярного компоненту, що вимагає призначення препаратів групи α -адреноблокаторів, при отриманні суми діагностичних коефіцієнтів, яка не сягає жодного з порогів, діагностують змішану форму гіперплазії передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів обох груп

Новим у заявляемому способі є те, що додатково обчислюють діагностичні коефіцієнти анамнестичних даних (вік хворого, тривалість захворювання, група крові і резус-фактор, місце постійного мешкання, сезон дати народження, гостра затримка сечі в анамнезі, попереднє консервативне лікування), сонографічних параметрів передміхурової залози (об'єм передміхурової залози, характер її контурів, наявність середньої (третьої) частки, деформації шийки сечового міхура, гіпоехогенних ділянок, внутрішньоміхуровий чи підміхуровий характер росту, індекс залишкової сечі), а також рівня загального простат-специфічного антигену в крові, а також їх суму, яка становить інтегральний інформативний показник, що дозволяє діагностувати співвідношення у тканині гіперплазованої передміхурової залози епітеліального і фібро-мускулярного компонентів і надає можливість здійснювати своєчасне цілеспрямоване індивідуа-

лізоване медикаментозне лікування ДГПЗ, отже, підвищити ефективність її консервативної терапії шляхом збільшення кількості сприятливих наслідків

Опрацювання заявляемого способу стало можливим завдяки вперше встановленому авторами науковому факту під час зіставлення клініко-анамнестичних і сонографічних параметрів передміхурової залози у пацієнтів із морфологічно верифікованим переважанням залозистого (епітеліального) або сполучнотканинно-м'язового (фібро-мускулярного) компоненту доброякісної гіперплазії передміхурової залози виявлені вірогідні відмінності у таких показниках як вік хворого, тривалість захворювання, група крові і резус-фактор, місце постійного мешкання, сезон дати народження, гостра затримка сечі в анамнезі, попереднє консервативне лікування, об'єм передміхурової залози, характер її контурів, наявність середньої (третьої) частки, деформації шийки сечового міхура, гіпоехогенних ділянок, внутрішньоміхуровий чи підміхуровий характер росту, індекс залишкової сечі, а також рівень загального простат-специфічного антигену в крові

Із застосуванням Байєсовського методу були визначені частоти зустрічаємості певних діагнозів ознак при переважанні у структурі гіперплазованої передміхурової залози епітеліального або фібро-мускулярного компонентів, обчислені їх діагностичні коефіцієнти та їх сумарна інформативність. За отриманими даними нами створена діагностична таблиця (табл 1), до якої увійшли лише показники з інформативністю не нижчою, ніж 0,5

Диференційна діагностика переважання епітеліального або фібро-мускулярного компонентів у структурі гіперплазованої тканини передміхурової залози здійснюється подальшим чином

У пацієнтів, що страждають на ДГПЗ, визначають такі показники як вік хворого, тривалість захворювання, група крові і резус-фактор, місце постійного мешкання, сезон дати народження, гостра затримка сечі в анамнезі, попереднє консервативне лікування, об'єм передміхурової залози, наявність середньої (третьої) частки, деформації шийки сечового міхура, гіпоехогенних ділянок, внутрішньоміхуровий чи підміхуровий характер росту, індекс залишкової сечі, а також рівень загального простат-специфічного антигену в крові, значення яких зіставляють з відповідними діапазонами діагностичної таблиці і визначають за нею діагностичні коефіцієнти, які потім підсумовують. При величині суми ДК, яка дорівнює +130, з вірогідністю 95% діагностують переважання епітеліального компоненту у гіперплазованій тканині передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів групи інгібіторів 5- α -редуктази, за умов досягнення порога, який дорівнює - 130 - переважання фібро-мускулярного компоненту, що вимагає призначення препаратів групи α -адреноблокаторів, при отриманні суми діагностичних коефіцієнтів, яка не сягає жодного з порогів, діагностують змішану форму гіперплазії передміхурової залози, що вимагає призначення препаратів обох груп

Наводимо конкретні приклади здійснення способу

Приклад 1. Хворий Р-ський В.П., 59 років (тут і

дали в дужках наведені значення ДК-36 48), історія хвороби №11403. Взагалі тривалість захворювання становила 2 місяці (-23 96). За даними обстеження отримані подальші значення клініко-лабораторних параметрів: група крові A(II) (-46 09), резус-позитивна (+3 94), за даними сонографії об'єм передміхурової залози -58мл (-14 30), третя частка простати відсутня (+5 31), деформація шийки сечового міхура відсутня (-3 91), гіпоехогенні ділянки не визначаються (-6 36), характер росту передміхурової залози підміхуровий (-9 59), індекс залишкової сечі -66 7% (+23 74), PSA загальний -4 4 нг/мл (-21 30), гостра затримка сечі в анамнезі відсутня (-6 35), консервативне лікування не одержував (+5 47), мешканець міста (+12 35), народився 26 02 - взимку (-43 23).

Таким чином, підсумкова сума ДК склала -160 74, що дозволило із вірогідністю 95% діагностувати переважання у структурі тканини пперплазованої передміхурової залози фібромускулярного компоненту, що вимагає призначення препаратів групи α -адреноблокаторів.

Приклад 2. Хворий Б-т В М, 75 років (тут і далі в дужках наведені значення ДК+10 10), історія хвороби №23340. Взагалі тривалість захворювання становила 10 років (+7 83). За даними обстеження отримані подальші значення клініко-лабораторних параметрів: група крові B(III) (+54 41), резус-позитивна (+3 94), за даними сонографії об'єм передміхурової залози -113мл (+64 10), третя частка простати відсутня (+5 31), деформація шийки сечового міхура відсутня (-3 91), гіпоехогенні ділянки не визначаються (-6 36), характер росту передміхурової залози внутрішньоміхуровий (+19 18), індекс залишкової сечі -57 1% (+23 74), PSA загальний -7 45 нг/мл (+18 81), гостра затримка сечі в анамнезі відсутня (-6 35), консервативне лікування не одержував (+5 47), мешканець міста (+12 35), народився 03 10 - восени (+23 68).

Таким чином, підсумкова сума ДК склала +232 30, що дозволило із вірогідністю 95% діагностувати переважання у структурі тканини пперплазованої передміхурової залози епітеліального компоненту, що вимагає призначення препаратів групи інгібіторів 5- α -редуктази.

Приклад 3. Хворий К-нко С А, 64 роки (тут і далі в дужках наведені значення ДК-36 48), історія хвороби №19289. Взагалі тривалість захворювання становила 6 років (+7 83). За даними обстежен-

ня отримані подальші значення клініко-лабораторних параметрів: група крові A(II) (-46 09), резус-позитивна (+3 94), за даними сонографії об'єм передміхурової залози -42мл (-14 30), третя частка простати відсутня (+5 31), деформація шийки сечового міхура відсутня (-3 91), визначаються гіпоехогенні ділянки (+54 41), характер росту передміхурової залози внутрішньоміхуровий (+19 18), індекс залишкової сечі -68 6% (+23 74), PSA загальний -4 1 нг/мл (-21 30), гостра затримка сечі в анамнезі відсутня (-6 35), консервативне лікування одержував (-54 55), мешканець міста (+12 35), народився 12 03 - навесні (+41 50).

Таким чином, підсумкова сума ДК склала -14 72, що дозволило діагностувати приблизно рівне співвідношення у структурі тканини пперплазованої передміхурової залози фібро-мускулярного і епітеліального компонентів, що вимагає призначення препаратів як групи α -адреноблокаторів, так і групи інгібіторів 5- α -редуктази.

Переваги запропонованого способу, поряд з високою точністю діагнозу, яка становить 95%, полягають також у тому, що, керуючись діагностичною таблицею, можливо неінвазивними методами, доступними навіть лікарю-урологу поліклінічного прийому, визначити особливості гістологічної будови пперплазованої передміхурової залози і призначити цілеспрямоване, патогенетично об'рунтоване медикаментозне лікування конкретному пацієнтові, що дає можливість поліпшити клінічні результати консервативної терапії ДГПЗ. Використання діагностичної таблиці робить діагноз не лише точним і вірогідним, але й незалежним від рівня кваліфікації та особистого досвіду лікаря, дозволяє уніфікувати, оптимізувати та індивідуалізувати лікувальні заходи, спрямовані на медикаментозну корекцію клінічних симптомів ДГПЗ.

Таким чином, сукупність ознак формули винаходу надає можливість отримання технічного результату. Досягненням технічного результату за заявленим способом є висока вірогідність діагнозу (95%), інформативність показників, можливість розрахунку суми ДК на етапі вибору найбільш оптимального методу консервативної терапії ДГПЗ, що дозволяє підвищити її ефективність та заощадити кошти за рахунок цілеспрямованого, патогенетично об'рунтованого лікування.

За заявленим способом обстежено 82 хворих на ДГПЗ.

Таблиця 1

Діагностична таблиця для визначення компоненту, що переважає у структурі пперплазованої передміхурової залози (епітеліальний чи фібромускулярний) за даними клініко-анамнестичного та сонографічного обстеження пацієнта

1	2	3	4	5
Параметри	Рх1/А1	Рх1/А2	ДК	Σ
1 Вік хворого				4 17
- до 65 років	0 136	0 315	-36 48	
- 66 і більше років	0 863	0 684	+10 10	
2 Тривалість захворювання				2 13
- до 6 місяців	0 182	0 316	-23 96	
- 7 і більше місяців	0 818	0 683	+7 83	
3 Група крові				13 47
- I (0)	0 500	0 316	+19 93	
- II (A)	0 182	0 526	-46 09	

1	2	3	4	5
- III (B)	0 182	0 052	+54 41	
- IV (AB)	0 136	0 105	+11 24	
4 Rh-фактор				0 87
- позитивний	0 864	0 789	+3 94	
- негативний	0 136	0 211	-19 07	
5 Місце проживання				7 47
- місто	0 909	0 684	+12 35	
- село	0 091	0 316	-54 05	
6 Сезон дати народження				10 96
- зима	0 136	0 368	-43 23	
- весна	0 273	0 105	+41 50	
- літо	0 227	0 316	-14 37	
- осінь	0 364	0 211	+23 68	
7 Об'єм передміхурової залози				16 58
- до 40мл	0 091	0 263	-46 09	
- 41-70мл	0 454	0 631	-14 30	
- 71мл і більше	0 455	0 104	+64 10	
8 Контури передміхурової залози				0 07
- рівні	0 556	0 583	-2 06	
- хвилясті	0 444	0 417	+2 73	
9 Наявність 3-ої частки простати				0 84
- так	0 227	0 316	-14 37	
- ні	0 773	0 684	+5 31	
10 Наявність деформації шийки сечового міхура				1 07
- так	0 182	0 105	+23 89	
- ні	0 818	0 895	-3 91	
11 Наявність плексогенних ділянок				3 95
- так	0 182	0 052	+54 41	
- ні	0 818	0 947	-6 36	
12 Характер росту простати				2 10
- внутрішньоміхуровий	0 409	0 263	+19 18	
- підміхуровий	0 591	0 737	-9 59	
13 Індекс залишкової сечі				10 65
- до 50%	0 214	0 545	-40 60	
- 51-100%	0 786	0 455	+23 74	
14 Гостра затримка сечі в анамнезі				0 82
- так	0 409	0 316	+11 20	
- ні	0 591	0 684	-6 35	
15 PSA загальний				4 54
- норма (до 4 нг/мл)	0 357	0 583	-21 30	
- вище норми	0 643	0 417	+18 81	
16 Консервативне лікування в анамнезі				3 39
- так	0 045	0 158	-54 55	
- ні	0 955	0 842	+5 47	

Примітки: РхІ/А1 - частота діапазону ознаки в групі пацієнтів із переважанням епітеліального компоненту пперплазованої тканини передміхурової залози, РхІ/А2 - частота діапазону ознаки в групі пацієнтів із переважанням фібро-мускулярного компоненту пперплазованої тканини передміхурової залози, DK - величина діагностичного коефіцієнта певного діапазону ознаки, ΣІ - сумарна інформативність усіх діапазонів ознаки
Сірим фоном відзначені ознаки, що мають інформативність нижче 0,5, внаслідок чого вони не можуть бути використані для диференційної діагностики переважання епітеліального або фібро-мускулярного компонентів у структурі пперплазованої тканини передміхурової залози