

## Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы

А.А. Кельн<sup>1-3</sup>, А.В. Зырянов<sup>4</sup>, А.А. Измайлов<sup>5</sup>, П.Б. Зотов<sup>1</sup>, В.Г. Знобищев<sup>2, 3</sup>, А.В. Пономарев<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

<sup>2</sup>ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

<sup>3</sup>АО Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Артем Александрович Кельн [artyom-keln@yandex.ru](mailto:artyom-keln@yandex.ru)

**Введение.** В 2015 г. в России число впервые выявленных случаев рака предстательной железы (РПЖ) составило 38 812. Стандартизованный показатель заболеваемости – 40,23 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 г. – 135,5 %. Среднегодовой темп прироста – 7,76 %. Большое значение в диагностике и последующем выборе тактики лечения пациента имеет гистологическая верификация РПЖ. В настоящее время наиболее распространен метод трансректальной «слепой» биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем, который не имеет достаточной чувствительности и специфичности для обнаружения РПЖ, а морфологический результат содержит ограниченную информацию об агрессивности и стадии заболевания. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является на данный момент наиболее чувствительным и специфичным методом визуализации для диагностики РПЖ, все более широко в клинической практике используются методики таргетной биопсии предстательной железы.

**Цель исследования** – оценить безопасность и частоту осложнений при трансректальной, трансперинеальной и мультипараметрической МРТ/ТРУЗИ (магнитно-резонансная томография/трансректальное ультразвуковое исследование) таргетной биопсии.

**Материалы и методы.** Были обследованы 142 пациента. Средний возраст составил  $62,0 \pm 6,5$  года. Пациенты были разделены на 3 группы: пациентам 1-й группы ( $n = 49$ ) выполнена повторная трансректальная биопсия предстательной железы; 2-й группы ( $n = 39$ ) – промежностная биопсия предстательной железы; 3-й группы ( $n = 54$ ) – прицельная fusion-биопсия с применением МРТ/ТРУЗ-навигации.

**Результаты.** В 1, 2 и 3-й группах РПЖ был диагностирован в 26,5; 46,2 и 61,1 % случаев соответственно. Самым частым нежелательным явлением после выполнения биопсии предстательной железы оказалась гематурия (в 1-й группе у 33,3 % пациентов, во 2-й – у 42,5 % и в 3-й – у 42,2 %). Проведение лечебных мероприятий потребовалось 5 (11,9 %) пациентам 1-й группы, 8 (17,0 %) – 2-й и 5 (7,8 %) – 3-й. Стационарное лечение и назначение дополнительных медикаментов потребовались 8 (16,3 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,5 %) больному 2-й группы. Инфекционно-воспалительные осложнения являются часто диагностируемыми и требующими дополнительного лечения. В 1-й группе данный вид осложнений наблюдался у 16,3 % пациентов, во 2-й и 3-й – у 5,1 и 1,9 % соответственно. У 4,7 % пациентов 1-й группы диагностирован сепсис, во 2-й и 3-й группах данное осложнение не зарегистрировано. При оценке осложнений отмечены небольшое преобладание частоты осложнений после процедуры стандартной трансректальной биопсии и сравнительно меньший процент осложнений после проведения прицельной fusion-биопсии, однако эта разница была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Мы сравнили безопасность стандартной трансректальной и промежностной биопсий с новым подходом с использованием программного обеспечения для наложения изображений с магнитно-резонансной томографии и ультразвука для направления биопсий на подозрительные участки предстательной железы. Наши последние результаты свидетельствуют о превосходстве нового целевого подхода, хотя необходимы дальнейшие высококачественные доказательства для изменения существующей практики. Значительных статистических различий в показателях осложнений между группами не обнаружено.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биопсия предстательной железы, магнитно-резонансная томография, сатурационная биопсия предстательной железы, трансперинеальная совмещенная биопсия, осложнение

**Для цитирования:** Кельн А.А., Зырянов А.В., Измайлов А.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы. Онкоурология 2019;15(1):66–74.

Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy

A.A. Keln<sup>1-3</sup>, A.V. Zyryanov<sup>4</sup>, A.A. Izmailov<sup>5</sup>, P.B. Zotov<sup>1</sup>, V.G. Znobishchev<sup>2,3</sup>, A.V. Ponomarev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

<sup>2</sup>Multispecialty Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

<sup>3</sup>Regional Urological Center "Neftyanik"; Build 1, 8 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia;

<sup>4</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

<sup>5</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia

**Background.** The indicator of detected cases of prostate cancer (PCa) in 2015 was 38,812. The standardized incidence rate was 40.23 per 100,000 population. Increase in the incidence of PCa from 2005 to 2015 – 135.5 %. The average annual growth rate is 7.76 %. The histological verification of PCa is of great importance in the diagnosis and subsequent choice of treatment tactics. Currently, the most common method of transrectal "blind" prostate biopsy is to control the control, which does not have sufficient sensitivity and specificity for detecting PCa, and the morphological result contains limited information about the aggressiveness and stage of cancer. In connection with the development of modern methods of magnetic resonance diagnostics, such as multiparametric magnetic resonance imaging, which is currently the most sensitive and specific imaging method for the diagnosis of PCa, methods of targeted prostate biopsy are increasingly used in clinical practice. Scientific work supports the rapidly growing use of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) as the most sensitive and specific imaging tool for detection, lesion characterisation and staging of PCa.

**Objective** is to the safety and frequency of complications of transperineal, transrectal, MRI/TRUS (magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound) fusion targeted-biopsy.

**Materials and methods.** The fusion of magnetic resonance imaging data with transrectal ultrasound enables the targeted biopsy of suspicious areas. 142 consecutively selected patients were examined, mean age of  $62.0 \pm 6.5$  years. According to aim we assigned patients to 3 groups: 1<sup>st</sup> group (n = 49) underwent repeated transrectal biopsy of the prostate; in patients of 2<sup>nd</sup> group (n = 39) perineal biopsy of the prostate; in 3<sup>rd</sup> group there were patients (n = 54) a targeted fusion biopsy with magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound-navigation.

**Results.** PCa was diagnosed in 26.5, 46.2 and 61.1 % respectively. The most frequent complication of biopsy of the prostate gland was hematuria. This symptom was found in 33.3 % patients of the 1<sup>st</sup> group, 42.5 % in the 2<sup>nd</sup> group and 42.2 % in the 3<sup>rd</sup> group. The prolongation of hospitalization due to hematuria was required by 5 patients (11.9 %) from 1<sup>st</sup> group, 8 (17.0 %) from 2<sup>nd</sup> and 5 (7.8 %) from group 3. Hospitalization and additional treatment was required in 8 (16.3 %) patients in 1<sup>st</sup> group and 1 (2.5 %) in 2<sup>nd</sup> group. Infectious-inflammatory complications are often diagnosed and require additional treatment. In 1<sup>st</sup> group patients, this type of complication was observed in 16.3 %, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups 5.1 % and 1.9 %, respectively. In 4.7 % of the patients in the 1<sup>st</sup> group, sepsis was diagnosed, complications were not recorded in patients of groups 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> of the data group. When assessing the complications, there was a slight predominance of the complication rate of the standard transrectal biopsy procedure, but this difference was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** We compared the security of standard biopsy and perineal biopsy to diagnose PCa against a novel approach using software to overlay the images from magnetic resonance imaging and ultrasound to guide biopsies towards the suspicious areas of the prostate. We found consistent findings showing the superiority of this novel targeted approach, although further high-quality evidence is needed to change current practice. No significant statistical differences were found in the complications rates between.

**Key words:** prostate cancer, prostate biopsy, magnetic resonance imaging, saturation prostate biopsy, transperineal fusion biopsy, complication

**For citation:** Keln A.A., Zyryanov A.V., Izmailov A.A. et al. Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):66–74.

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – 2-я ведущая причина смерти от рака и наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у мужчин. РПЖ по своей биологической структуре является неоднородным заболеванием, и его формы варьируют от индолентной до высокоагрессивной. В связи с этим своевременная верификация диагноза очень важна.

Современный диагностический подход, заключающийся в исследовании уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), пальцевом ректальном исследовании и ультразвуковом исследовании с последующей стандартной трансректальной ультразвуковой биопсией [1], не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью

при обнаружении РПЖ, а морфологический материал имеет ограниченную информацию о стадии и клинической агрессивности заболевания [2, 3]. Результаты большинства исследований показали, что концепция увеличения количества точек при биопсии за счет пункции периферических отделов предстательной железы (ПЖ) существенно улучшает диагностику РПЖ [4]. Эта стратегия была названа расширенной биопсией ПЖ, состоящей из 10–18 точек. Теоретически увеличение количества вколов при расширенной биопсии должно привести к увеличению выявляемости РПЖ. Схема с максимальной выявляемостью клинически значимого РПЖ и наименьшим количеством точек является оптимальной биопсией ПЖ.

В связи с мультифокальностью РПЖ, сложностью визуализации фокусов опухоли в органе, относительно невысокой специфичностью ультразвукового метода и малой информативностью стандартной биопсии, а также высокой чувствительностью мультипараметрического магнитно-резонансного томографа (мпМРТ) в урологическую практику внедрена fusion-биопсия с применением МРТ/ТРУЗ (магнитно-резонансная томография/трансректальный ультразвук). Прицельная биопсия под МРТ/ТРУЗ-навигацией позволяет более точно определить локализацию онкологического процесса, прогнозировать объем и степень злокачественности опухоли, что может быть использовано для планирования тактики лечения.

Существует 2 подхода к методам биопсии ПЖ: трансректальный и промежностный (трансперинеальный) [5].

Трансректальный метод применяется достаточно давно, но несмотря на простоту исполнения и малую инвазивность, абсолютно безопасным данное вмешательство назвать нельзя [6]. К нежелательным явлениям относятся боль, острый простатит и орхиэпидемит, гематурия, гемоспермия, острая задержка мочи, ректальное кровотечение. Анализ данных литературы продемонстрировал, что частота инфекционных осложнений составляет 4,8 % [6], серьезное инфицирование после трансректальной биопсии наблюдается менее чем в 1 % случаев [7], острая задержка мочи отмечается у 0,3–2,1 % пациентов [8], ректальное кровотечение – у 28,0 %, гематурия – у 66,3 % [9]. Зачастую данные состояния не требуют госпитализации и лечения и купируются самостоятельно [10].

Теоретические преимущества трансперинеального доступа по сравнению с трансректальным связаны с проведением процедуры в асептических условиях из-за отсутствия контаминации кишечной микрофлоры и более качественным забором материала ввиду продольного расположения ПЖ [11, 12]. При изучении современной литературы по данной проблеме выделено 2 противоположных мнения о том, что промежностный метод даже при сатурационной биопсии является одним из безопасных [13–15], и наоборот [16–18].

**Цель исследования** – оценка распространенности осложнений и сравнение нежелательных явлений при различных методах биопсии: стандартной трансректальной, промежностной картирующей и прицельной трансперинеальной fusion с применением МРТ/ТРУЗ-навигации.

#### Материалы и методы

Работа выполнена в период с сентября 2016 г. по декабрь 2017 г. на базе отделения онкоурологии областного урологического центра МСЧ «Нефтяник» г. Тюмень. Проведено комплексное полное обследо-

вание 142 пациентов с подозрением на РПЖ, в том числе с ранее выполненной биопсией, по результатам которой опухолевая патология не была выявлена. Показания для проведения повторной биопсии: отрицательные результаты биопсии в анамнезе, но стойкое подозрение; предраковые состояния после первичной биопсии – атипичная мелкоацинарная пролиферация и простатическая интраэпителиальная неоплазия. В большинстве случаев поводом для повторной биопсии явились повышенное содержание в сыворотке крови ПСА и/или патологические изменения по данным мпМРТ (балл по шкале PI-RADS (Prostate Imaging Reporting And Data System)  $\geq 3$ ).

Ранее все пациенты были подвергнуты стандартной биопсии под ТРУЗ-контролем. Возраст пациентов составил 44–74 года (средний возраст  $62,0 \pm 6,5$  года). Клинические методы исследования включали изучение жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента, объективные данные осмотра, в том числе пальцевого ректального исследования, результаты лабораторных (уровень ПСА и его фракции) и лучевых (ТРУЗИ и мпМРТ) методов исследования.

Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам 1-й группы ( $n = 49$ ) проводили повторную стандартную трансректальную биопсию ПЖ, 2-й группы ( $n = 39$ ) – промежностную картирующую биопсию. У пациентов 3-й группы ( $n = 54$ ) по результатам выполненной мпМРТ были выявлены очаговые изменения в ткани ПЖ с категорией по шкале PI-RADSv2 не ниже 3, им была проведена трансперинеальная fusion-биопсия под МРТ/ТРУЗ-навигацией. У пациентов 3-й группы использовали одновременно 2 трансперинеальных метода биопсии: рандомную и таргетную, что связано с желанием определить вероятность мультифокального характера роста аденокарциномы. Техника выполнения трансперинеальной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗ-навигацией нами была подробно описана [19].

В последние 10 лет мпМРТ ПЖ претерпела существенные технические изменения. Данный метод все чаще стал использоваться для отбора пациентов, которые требуют повторной биопсии, путем выявления областей, интересных как мишень, и для направленной биопсии под визуальным контролем. Обобщенная чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике РПЖ, по данным литературы, составляет 78–82 и 79–82 % соответственно. Основными целями мпМРТ являются диагностика и определение локализации фокусов, которые соответствуют клинически значимому РПЖ. Результаты последних исследований показали, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна выявить среднюю и высокую степень аплазии при размере опухоли  $< 5$  мм.

В соответствии с опубликованным руководством PI-RADSv2 следует помнить, что целесообразность

Распределение пациентов групп в зависимости от количества ранее сделанных биопсий, n (%)

Patients' distribution depending on the number of previously performed biopsies, n (%)

Количество биопсий в анамнезе Number of biopsies in medical history	1-я группа (n = 49) 1 <sup>st</sup> group (n = 49)	2-я группа (n = 39) 2 <sup>nd</sup> group (n = 39)	3-я группа (n = 54) 3 <sup>rd</sup> group (n = 54)
0	–	5 (12,8)	12 (22,3)
1	34 (79,1)	21 (53,8)	22 (40,7)
2–3	9 (20,9)	10 (25,6)	16 (29,6)
≥4	–	3 (7,8)	4 (7,4)

проведения таргетной биопсии ПЖ может рассматриваться при категории PI-RADS не менее 3. При категориях PI-RADS 1 или PI-RADS 2 биопсия признается нецелесообразной. В случаях с установленной категорией PI-RADS 3 вопрос о назначении биопсии решается не только на основании данных мпМРТ, но и по результатам лабораторных исследований, пальцевого ректального исследования, данным анамнеза и т. д. Подозрительные зоны оценивались по шкале PI-RADS: 9 (16,7 %) очагов с 5 баллами, 12 (22,2 %) очагов с 4 баллами и 33 (61,1 %) очага с 3 баллами.

Возраст пациентов 1-й группы составил  $65,5 \pm 5,8$  года, 2-й –  $62,6 \pm 4,6$  года, 3-й –  $61,6 \pm 7,8$  года. На момент выполнения манипуляции уровень ПСА у пациентов 1-й группы составил в среднем  $9,7 \pm 5,8$  нг/мл, 2-й –  $13,52 \pm 4,6$  нг/мл, 3-й –  $10,7 \pm 4,2$  нг/мл. Большинству пациентов ранее уже была проведена хотя бы одна биопсия ПЖ, у 5 (12,8 %) пациентов 2-й группы и 12 (22,3) пациентов 3-й не было биопсии в анамнезе (см. таблицу). Объем ПЖ у пациентов 1-й группы составил в среднем  $42,7 \pm 12,4$  нг/мл, 2-й –  $63,1 \pm 14,4$  нг/мл, 3-й –  $55,8 \pm 15,7$  нг/мл.

В данном исследовании помимо традиционных медицинских критериев постарались оценить мнение пациента относительно субъективных ощущений путем опроса. Оценивали следующие параметры: 1) безопасность манипуляции; 2) нарушение мочеиспускания; 3) примесь крови в стуле; 4) примесь крови в моче; 5) проявление симптомов нижних мочевых путей; 6) проявление симптомов воспалительных заболеваний яичек и придатков (болезненность, локальная гипертермия, увеличение объема органа); 7) проведение дополнительных медикаментозных методов лечения и стационарное лечение.

Параметры боли оценивались по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль, купируемая наркотическими анальгетиками; симптомы с 2 по 4 оценивались по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 – отсутствие нарушений, 1 –

незначительные, 2 – значительные нарушения, требующие дополнительного медикаментозного лечения, и 3 – выраженные нарушения, требующие стационарного лечения и дополнительных хирургических вмешательств.

Статистическую обработку данных выполняли на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. В начале статистического анализа все количественные признаки оценивали на нормальность их распределения методом дисперсионного анализа. Для анализа взаимной корреляции методов выполнения биопсии, их взаимосвязи с результатами мпМРТ использовали коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты

Средняя продолжительность процедуры биопсии у пациентов 1-й группы составила  $10,6 \pm 2,4$  мин, 2-й –  $28,9 \pm 8,4$  мин, 3-й –  $56,7 \pm 10,9$  мин. Общее количество полученных биоптатов у пациентов 1-й группы составило 516, 2-й – 1039, 3-й – 1369. РПЖ был верифицирован у 64 (45,1 %) больных: у 13 (26,5 %) пациентов 1-й группы, у 18 (46,2 %) – 2-й, у 33 (61,1 %) – 3-й. У пациентов 1-й группы количество «положительных» биоптатов, полученных из 74 очагов (средний объем таргетного очага  $3,23 \pm 0,86$  см<sup>3</sup>), подверженных прицельной биопсии, составило 39 (7,6 %), у пациентов 2-й группы – 53 (5,1 %), 3-й – 187 (13,6 %). Количество биоптатов, взятых по рандомной промежностной методике биопсии, у пациентов 3-й группы – 1182 (86,4 %). Аденокарцинома выявлена в 114 биоптатах, что составило 8,3 % от количества всех биоптатов. Количество биоптатов, полученных при прицельной биопсии, – 75 (65,8 % от общего количества «положительных» биоптатов), при рандомной – 39 (34,2 % от общего количества «положительных» биоптатов). Различия в количестве

полученных «положительных» биоптатов при рандомной и таргетной методиках у пациентов 3-й группы являются статистически значимыми ( $p < 0,01$ ; коэффициент корреляции Спирмена 0,8). При анализе данных мпМРТ и морфологического заключения выявляемость аденокарциномы, соответствующей PIRADS 3, составила 33,3 % ( $n = 13$ ), PIRADS 4 – 75,0 % ( $n = 9$ ), PIRADS 5 – 77,8 % ( $n = 7$ ).

Пациентам 1-й группы биопсию выполняли в амбулаторных условиях. Время наблюдения за пациентом после процедуры составило 2–4 ч. При отсутствии выраженных жалоб и показаний для стационарного лечения пациенты могли покинуть клинику с рекомендациями приема антибактериальных препаратов, альфа-блокаторов, пероральных и ректальных нестероидных противовоспалительных средств.

Период послеоперационного течения у пациентов 2-й и 3-й групп составлял 1–2 сут. Уретральный катетер после биопсии удаляли ориентировочно через 8–12 ч. В послеоперационном периоде не проводилась антибактериальная терапия, рекомендовалось применение альфа-блокаторов, пероральных и ректальных нестероидных противовоспалительных средств.

Общее число осложнений, выявленных при анализе историй болезней, составило 72 (в 1-й группе – 21, во 2-й – 23, в 3-й – 28). Степень тяжести осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo. В 1-й группе осложнения II и IIIa степени развились в 14 (28,6 %) и 2 (4,7 %) случаях соответственно, во 2-й группе – в 11 (28,2 %) и 1 (2,6 %) случае. В 3-й группе самыми значительными были осложнения II степени – 6 (11,1 %) случаев, осложнения IIIa степени не зарегистрированы. Осложнений IIIb – V ни в одной группе не выявлено (рис. 1).

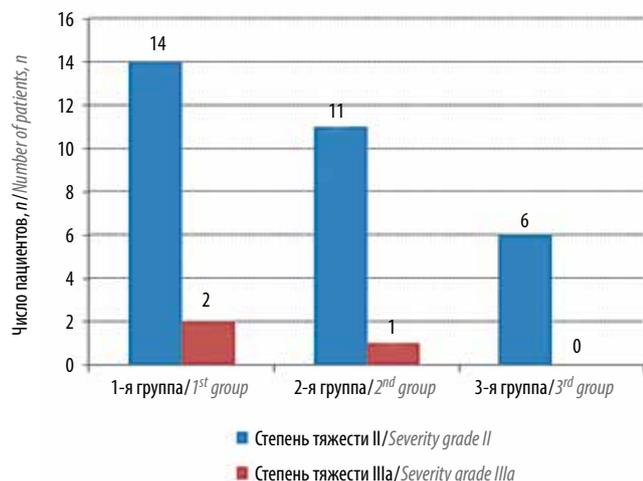
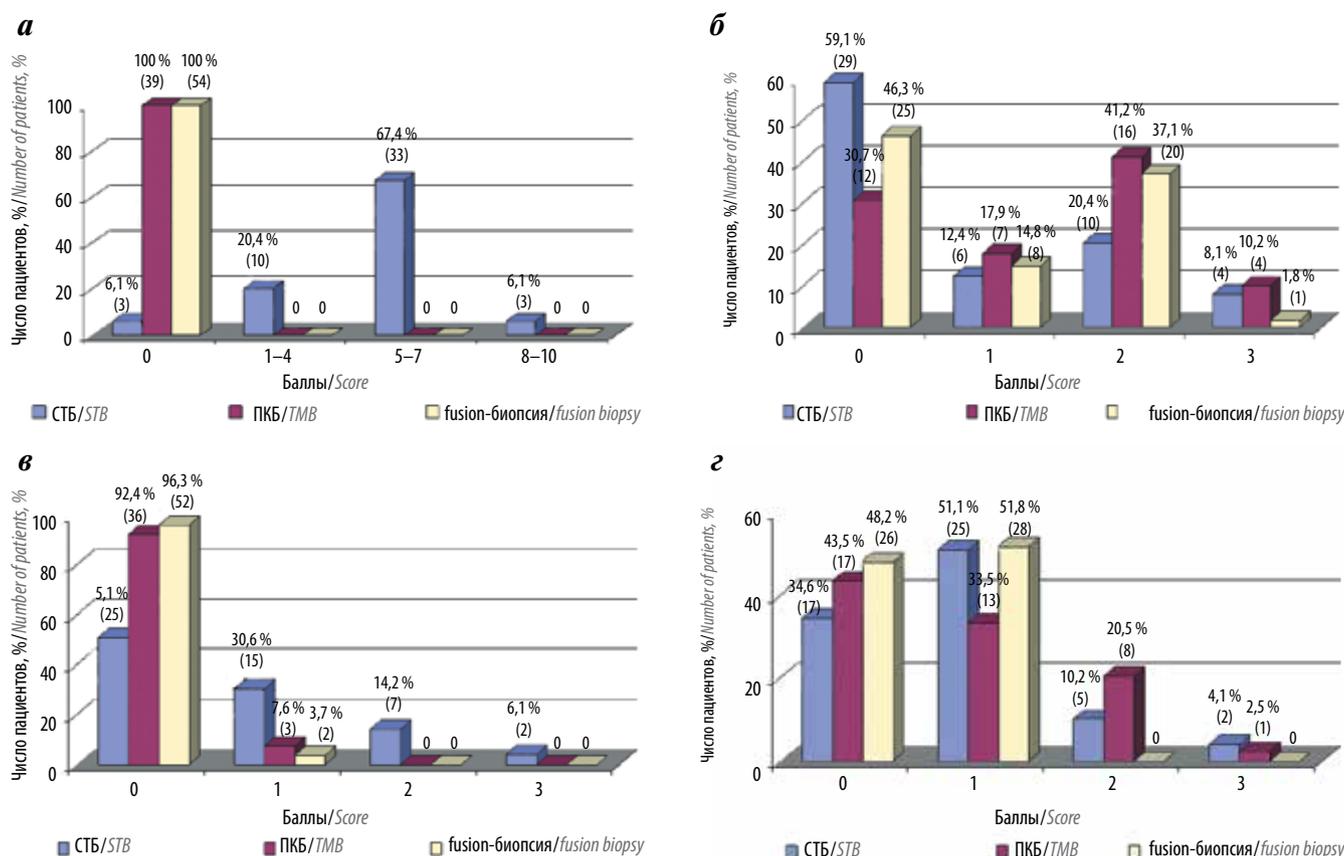


Рис. 1. Структура осложнений пациентов по классификации Clavien–Dindo

Fig. 1. Structure of complications in patients per the Clavien–Dindo classification

У большинства пациентов отмечалась гематурия различной степени выраженности (в 1-й группе – у 14 (33,3 %) пациентов, во 2-й – у 20 (42,5 %), в 3-й – у 27 (42,2 %)), которая в большинстве случаев купировалась самостоятельно и не требовала дополнительного лечения. Наличие незначительной примеси крови в моче, сохраняющейся в течение 2–3 сут после проведения биопсии ПЖ, или в семенной жидкости, сохраняющейся в течение 1–2 мес, считается ожидаемым после данной манипуляции, и все пациенты были проинформированы об этом. Проведение лечебных мероприятий по поводу гематурии потребовалось 5 (11,9 %) пациентам из 1-й группы, 8 (17,0 %) – из 2-й и 5 (7,8 %) – из 3-й. Гемотампонада развилась у 1 (2,4 %) пациента 1-й группы и у 2 (4,2 %) – 2-й. Выполнение дополнительных манипуляций (отмывание мочевого пузыря) потребовалось 1 пациенту из 1-й группы и 2 – из 2-й, а также назначалась гемостатическая терапия 4 пациентам из 1-й группы, 6 – из 2-й и 5 – из 3-й. Как правило, проводился короткий курс (2–3 сут), после чего гематурия купировалась полностью.

Дополнительное стационарное лечение и назначение дополнительных медикаментов потребовались 8 (16,3 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,5 %) – 2-й. Из них у пациентов 1-й группы – 2 (4,7 %) случая выраженного ректального кровотечения и 2 (4,7 %) случая острой задержки мочи, у пациентов 2-й и 3-й групп – по 1 (2,1 и 1,6 %) случаю. При развитии острой задержки мочи (в 1-й группе – у 2 (4,7 %) пациентов, во 2-й – у 1 (2,1 %), в 3-й – у 1 (1,6 %)) применялось дренирование нижних мочевых путей уретральным катетером Фолея (не более 2 сут) с курсом лекарственной терапии, включавшим применение альфа-адреноблокаторов, антибактериальных, противовоспалительных препаратов. Ввиду неэффективности консервативных методов разрешения острой задержки мочи потребовалось выполнение эпицистостомии 2 (4,7 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,1 %) – 2-й. Длительное стационарное лечение и смена антибактериальной терапии на карбопенемовый ряд, в связи с фазой острейшего постбиопсийного воспаления ПЖ, потребовались 2 (4,7 %) пациентам 1-й группы. При анализе историй болезни выяснилось, что оба пациента ранее подверглись 3 последовательным стандартным трансректальным биопсиям и им ранее во всех случаях назначалась химиопрофилактика антибактериальными препаратами фторхинолонового ряда. Данные факты, по нашему мнению, стали предикторами развития септических состояний у этих 2 пациентов. Развитие гнойно-септических осложнений у пациентов 2-й и 3-й групп не зарегистрировано, что связано с асептическими условиями выполнения биопсий и адекватно подобранной антибактериальной и противовоспалительной терапией.



**Рис. 2.** Данные анкетирования пациентов после стандартной трансректальной биопсии (СТБ), промежностной картирующей биопсии (ПКБ) и трансперинеальной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗИ (магнитно-резонансная томография/трансректальное ультразвуковое исследование) навигацией: а – шкала боли во время биопсии (числовые обозначения: 0 – отсутствие боли, 1–4 – незначительно выраженная боль, 5–7 – умеренная боль, 8–10 – выраженная боль); б – оценка мочеиспускания; в – оценка примеси крови в стуле; г – оценка примеси крови в моче (числовые обозначения: 0 – отсутствие симптома, 1 – незначительное проявление симптома, не влияющее на качество жизни, 2 – значительное проявление симптома, снижающее качество жизни, 3 – значительное нарушение, включающее задержку мочи, кишечное кровотечение и выраженную гематурию)

**Fig. 2.** Patients' questionnaire data after standard transrectal biopsy (STB), transperineal mapping biopsy (TMB) and MRI/TRUS-guided (magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound) transperineal fusion biopsy: a – pain scale during biopsy (numerical values: 0 – no pain, 1–4 – insignificant pain, 5–7 – moderate pain, 8–10 – significant pain); б – micturition evaluation; в – evaluation of blood in stool; г – evaluation of blood in urine (numerical values: 0 – no symptom, 1 – insignificant symptom not affecting quality of life, 2 – significant symptom decreasing quality of life, 3 – significant disorder including urinary retention, rectal bleeding and pronounced hematuria)

Частота осложнений стандартной трансректальной биопсии, промежностной картирующей биопсии и прицельной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗ-навигацией была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

Данные опроса пациентов сгруппированы и представлены в виде диаграмм (рис. 2). В большинстве случаев последствия биопсии носили невыраженный характер, не требовали дополнительного лечения и купировались самостоятельно.

Из представленных на диаграммах данных следует, что пациенты после стандартной трансректальной биопсии наиболее часто испытывали выраженный болевой синдром, а также у этих пациентов в постбиопсийном периоде значительно чаще отмечалась примесь крови в моче и стуле. Во 2-й и 3-й группах (оценка субъективного отношения пациента и клинического проявления) частота развития макрогематурии

сопоставима с данными литературы, что напрямую связано с методикой расширенной биопсии.

При проведении анкетирования пациенты 1-й группы чаще отмечали проявления симптомов нижних мочевых путей – в 79,6 % ( $n = 39$ ) случаев, пациенты 2-й и 3-й групп – в 28,2 % ( $n = 11$ ) и 29,6 % ( $n = 16$ ) случаев соответственно. Симптомы воспалительных заболеваний яичек и придатков после биопсии чаще отмечали пациенты 1-й группы – в 16,3 % ( $n = 8$ ) случаев, тогда как пациенты 2-й и 3-й групп – в 5,1 % ( $n = 2$ ) и 1,9 % ( $n = 1$ ) случаев соответственно.

### Обсуждение

Частыми осложнениями биопсии ПЖ в нашем исследовании и литературе являются инфекционные (инфекция мочевых путей, простатит, эпидидимит, орхит, бактериемия и сепсис). По данным

американских ученых, частота развития инфекционных осложнений колеблется от 0,1 до 7,0 %, сепсиса – от 0,3 до 3,1 % [20–22] в зависимости от схем антибиотикопрофилактики и устойчивости к антибактериальным препаратам в различных географических регионах. Нередко (1–3 %) эти осложнения являются достаточно серьезными, что приводит к госпитализации. В эпоху фторхинолоновой профилактики наиболее распространенной причиной инфекции после трансректальной биопсии ПЖ была фторхинолонорезистентная *Escherichia coli*. По данным J. Кнааріа и соавт., 20 (4,1 %) из 294 пациентов имели осложнения, связанные с биопсией, у 11 % из них причиной воспаления был штамм *E. coli*, устойчивый к вводимому профилактическому антибактериальному препарату [23]. По данным M. Siczkowski и соавт., фторхинолоновые резистентные штаммы были выделены из 9,62 % пациентов [24]. Во всех случаях они были связаны с *E. coli*, и все эти штаммы были устойчивы как к левофлоксацину, так и к ципрофлоксацину. Фторхинолоны показали бóльшую противомикробную активность против *E. coli* ( $p < 0,05$ ), чем ампициллин, амоксициллин/клавуланат и цефалотин. Незначительные инфекционные осложнения наблюдались у 3 (2,91 %) пациентов. Связь резистентности *E. coli* к фторхинолонам с риском повторной госпитализации, а также с инфекционными осложнениями была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Общая устойчивость к фторхинолонам растет, вероятно, из-за глобального увеличения использования данной группы препаратов. Наиболее распространенным и предопределяющим фактором риска для биопсийных инфекций является воздействие противомикробных препаратов в течение 6 мес до проведения биопсии [25], что может способствовать наличию устойчивых микроорганизмов. Почти каждый 5-й мужчина колонизирован штаммами *E. coli*, устойчивыми к фторхинолону, в их фекальной флоре.

По данным литературы и результатам проведенного исследования, трансперинеальный метод биопсии связан с низкими показателями инфекционных осложнений, хотя по утверждению группы авторов неясно, отличается ли риск общих осложнений от такового при трансректальной биопсии. Результаты проспективного исследования с участием 820 мужчин с отрицательными результатами первоначальной биопсии показали, что повторная биопсия не имеет существенной разницы в уровне боли при биопсии и количестве осложнений [26]. Согласно данным исследования ERSPC среди почти 13 тыс. мужчин, подвергшихся биопсии ПЖ, не зафиксировано ни одного смертельного случая, связанного с биопсией [27]. G. Onik и соавт. показали, что частота таких осложнений, как острая задержка мочи и макрогематурия, после промежностной сатурационной биопсии по сравнению с трансректальной была выше, однако острый простатит развивался реже [28]. R. Naga и соавт. при сравнении трансректальной и промежностной биопсии ПЖ не выявили различий в осложнениях [16]. F.B. Zhang и соавт. показали, что по количеству осложнений (макрогематурии, острого простатита и острой задержки мочи) трансректальная и промежностная сатурационная биопсии существенно не различаются, в том числе и по количеству случаев острой задержки мочи [29].

### Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что применение промежностной картирующей и трансперинеальной fusion-биопсии под МРТ/ТРУЗ-навигацией позволяет выявить злокачественные изменения в достоверно большем количестве биоптатов и эти методы диагностики являются безопасными и инвазивными. Неоспоримое преимущество трансперинеальной расширенной и таргетной биопсии по сравнению с трансректальной «слепой» биопсией – значительно меньшее количество инфекционных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зырянов А.В., Федоров Н.М., Зотов П.Б. и др. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения Тюменской области в 2017 г. Тюменский медицинский журнал 2017;19(2):55–9. [Zyryanov A.V., Fyodorov N.M., Zotov P.B. et al. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the population of Tyumen region in 2017. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2017;19(2):55–9. (In Russ.)].
2. Donovan J., Hamdy F., Neal D. et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess 2003;7(14):1–88. PMID: 12709289.
3. Eichler K., Hempel S., Wilby J. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175(5):1605–12. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00957-2. PMID: 16600713.
4. Berger A.P., Gozzi C., Steiner H. et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol 2004;171(4):1478–80. DOI: 10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7. PMID: 15017202.
5. Кельн А.А., Зырянов А.В., Суриков А.С. и др. Fusion-биопсия предстательной железы у пациентов с ранее отрицательной биопсией в анамнезе. Вестник урологии 2017;5(4):29–38; 39–46. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-39-46. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Surikov A.S. et al. Fusion prostate biopsy in patients with previous negative standard prostate biopsy. Vestnik urologii = Herald Urology 2017;5(4):29–38; 39–46. (In Russ.)].
6. Кельн А.А., Лыков А.В., Сальников М.А. PSA-скрининг в Тюменской области. Тюменский медицинский журнал 2014;16(4):25–6. [Keln A.A., Lykov A.V.,

- Salnikov M.A. PSA screening in the Tyumen region. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2014;16(4):25–6. (In Russ.).
7. Гильмутдинов Т.Р., Магер В.О., Журавлев О.В. и др. Оценка безопасности трансректальной биопсии предстательной железы. Уральский медицинский журнал 2017;(2):75–7. [Gilmutdinov T.R., Mager V.O., Zhuravlev O.V. et al. Safety evaluation for transrectal biopsy of the prostate. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2017;(2):75–7. (In Russ.).]
  8. Kobayashi S., Maki T., Kobayashi T. et al. Significance of the antimicrobial drug used to prevent febrile infection following prostate needle biopsy. Hinyokika Kyo 2014;60(5):227–30. PMID: 24894858.
  9. Efesoy O., Bozlu M., Çayan S., Akbay E. Complications of transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: a single center experience with 2049 patients. Turk J Urol 2013;39(1):6–11. DOI: 10.5152/tud.2013.002. PMID: 26328070.
  10. Tsivian M., Abern M.R., Qi P., Polascik T.J. Short-term functional outcomes and complications associated with transperineal template prostate mapping biopsy. Urology 2013;82(1):166–70. DOI: 10.1016/j.urol.2013.01.071. PMID: 23697794.
  11. Кельн А.А., Зырянов А.В., Суриков А.С. и др. Первый опыт совместной МРТ-ТРУЗИ биопсии предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана 2017;12(3):91–4. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Surikov A.S. et al. The first experience of MRI-TRUS fusion biopsy of the prostate. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal 2017;12(3):91–4. (In Russ.).]
  12. Lee F. Transrectal ultrasound in the diagnosis, staging, guided needle biopsy and screening for prostate cancer. Prog Clin Biol Res 2006;237:73–109. PMID: 3317434.
  13. Kawakami S., Okuno T., Yonese J. et al. Optimal sampling sites for repeat prostate biopsy: a recursive partitioning analysis of threedimensional 26-core systematic biopsy. Eur Urol 2007;51:675–82.
  14. Li H., Yan W., Zhou Y. et al. Transperineal ultrasound-guided saturation biopsies using 11-region template of prostate: report of 303 cases. J Urol 2007;70(6):1157–61. DOI: 10.1016/j.urol.2007.07.072. PMID: 18158038.
  15. Abdollah F., Novara G., Briganti A. et al. Transrectal versus transperineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? Urology 2011;77(4):921–5. DOI: 10.1016/j.urol.2010.08.048. PMID: 21131034.
  16. Hara R., Jo Y., Fujii T., Kondo N. et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. J Urol 2008;71(2):191–5. DOI: 10.1016/j.urol.2007.09.029. PMID: 18308081.
  17. Borghesi M., Ahmed H., Nam R. et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. Eur Urol 2017;71(3):353–65. DOI: 10.1016/j.euro.2016.08.004. PMID: 27543165.
  18. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013;64(6):876–92. DOI: 10.1016/j.euro.2013.05.049. PMID: 23787356.
  19. Зырянов А.В., Кельн А.А., Суриков А.С. и др. Диагностическая ценность повторной биопсии предстательной железы под fusion-контролем. Онкоурология 2017;13(3):71–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-71-75. [Zyryanov A.V., Kel'n A.A., Surikov A.S. et al. The prognostic value of repeated prostate fusion biopsy. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(3):71–5. (In Russ.).]
  20. Machuca J., Briaies A., Labrador G. et al. Interplay between plasmid-mediated and chromosomal-mediated fluoroquinolone resistance and bacterial fitness in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2014;69(12):3203–15. DOI: 10.1093/jac/dku308. PMID: 25139837.
  21. Rhodes N.J., Gardiner B.J., Neely M.N. et al. Optimal timing of oral fosfomicin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. J Antimicrob Chemother 2015;70(7):2068–73. DOI: 10.1093/jac/dkv067. PMID: 25802286.
  22. Wagenlehner F.M., Pilatz A., Wäliszewski P. et al. Reducing infection rates after prostate biopsy. Nat Rev Urol 2014;11(2):80–6. DOI: 10.1038/nrurol.2013.322. PMID: 24418806.
  23. Knaapila J., Gunell M., Syvänen K. et al. Prevalence of complications leading to a health care contact after transrectal prostate biopsies: a prospective, controlled, multicenter study based on a selected study cohort. Eur Urol Focus 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.001. PMID: 29275146.
  24. Sieczkowski M., Gibas A., Bronk M., Matuszewski M. Fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(9):1815–21. DOI: 10.1007/s10096-015-2417-7. PMID: 26048634.
  25. Kuru T.H., Roethke M.C., Rieker P. et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. BJU Int 2013;112(8):1080–7. DOI: 10.1111/bju.12259. PMID: 23937255.
  26. Djavan B., Waldert M., Zlotta A. et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol 2001;166(3):856–60. PMID: 11490233.
  27. Carlsson S.V., Holmberg E., Moss S.M. et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. BJU Int 2011;107(12):1912–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09712.x. PMID: 20950305.
  28. Onik G., Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. Urol Oncol 2008;26(5):506–10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.03.005. PMID: 18774464.
  29. Zhang F.B., Shao Q., Du Y., Tian Y. Ultrasound-guided transperineal 24-core saturation prostate biopsy is superior to the 14-core scheme in detecting prostate cancer in patients with PSA <20 microg/L. Zhonghua Nan Ke Xue 2012;18(4):306–9. PMID: 22574363.

#### Вклад авторов

А.А. Кельн, В.Г. Знобишев: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Зырянов: разработка дизайна исследования;

А.А. Измайлов, А.В. Пономарев: статистический анализ полученных данных;

П.Б. Зотов: редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

A.A. Keln, V.G. Znobishchev: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Zyryanov: developing the research design;

A.A. Izmailov, A.V. Ponomarev: statistical analysis of the data;

P.B. Zotov: article editing, reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.А. Кельн/A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

А.В. Зырянов/A.V. Zyryanov: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

А.А. Измайлов/A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-924>

В.Г. Знобищев/V.G. Znobishchev: <https://orcid.org/0000-0002-9240-3792>

А.В. Пономарев/A.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0002-8343-9435>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.10.2018. Принята к публикации: 27.02.2019.

Article received: 21.10.2018. Accepted for publication: 27.02.2019.