

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

# Эффективность применения золедроновой кислоты при лечении остеопороза у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**А.В. Сивков<sup>1</sup>, А.А. Трудов<sup>1</sup>, С.А. Голованов<sup>1</sup>, Н.Г. Кешишев<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, ул. 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

<sup>2</sup> Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; д. 6, корп. 1, Мичуринский пр., Москва, 119285, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр., Москва, 125284, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

**Контакт:** Трудов Алексей Александрович, [atrudov@mail.ru](mailto:atrudov@mail.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Установлено, что длительная андроген-депривационная терапия (АДТ) рака предстательной железы (РПЖ) приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличивает риск переломов, что является важной медицинской и социальной проблемой. Наиболее часто для профилактики остеопороза на фоне АДТ применяют препараты золедроновой кислоты (ЗК).

**Цель.** Определить эффективность и безопасность ЗК для лечения и профилактики остеопороза при неметастатическом РПЖ на фоне АДТ агонистами ГнРГ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 45 мужчин в возрасте 54-81 лет с морфологически верифицированным РПЖ (стадии T2-4 N0-1 M0), которые не менее чем за 6 месяцев до включения перенесли хирургическую кастрацию или непрерывно получали терапию агонистами ГнРГ. В качестве основного маркера состояния костной резорбции использовали уровень СТХ-1 в крови. Для оценки МПКТ применяли скрининг метод двухдиапазонной рентгеновской денситометрии пяточной кости с лазерным определением области обследования (DXL) с использованием аппарата CALSCAN и программного обеспечения DXL Calscan Workstation. Пациенты были рандомизированы на группы по 15 человек в каждой: Группа 1 – получала внутривенную инфузию ЗК в дозе 4 мг в начале исследования и через 3 мес. лечения; Группа 2 получала ЗК по 2 мг в том же режиме; Группа 3 – контрольная. Для антирезорбтивной терапии (АРТ) использовали препарат Резорба (АО «Фарм-Синтез», Россия). Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

**Результаты.** У 13 из 15 пациентов группы 1 через 3 мес. после первого введения ЗК наблюдали снижения уровня СТХ-1 на 50% и более, а через 6 мес. все 15 больных (100%) достигли возрастной нормы («полный ответ»). Пациенты группы 2 также ответили на АРТ и к 6 мес. 13 из 15 (87%) достигли «полного ответа». В контрольной группе снижения СТХ-1 к 6 мес. не было отмечено ни у одного из пациентов. Исходно значения МПКТ в исследуемых группах не отличались. К 3-му мес. исследования показатель МПКТ значительно повысился только у пациентов группы 1. У пациентов группы 2 этот показатель достоверно повысился к 6-му мес. лечения. При этом у пациентов группы 1 через 6 мес. показатель МПКТ достиг более высоких значений, чем у пациентов группы 2: увеличение на 27% и 13% соответственно. В группе контроля к 6-му мес. наблюдения отмечено значимое снижение МПКТ на 12%. В группе 1 число пациентов с остеопорозом уменьшилось до 6%, а с нормальным уровнем МПКТ – достигло 40%.

**Заключение.** Продемонстрирована высокая эффективность и достаточная безопасность ЗК в дозах 4 мг и 2 мг в/в 1 раз в 3 месяца в качестве средства антирезорбтивной терапии у пациентов, получающих длительную гормональную терапию агонистами ГнРГ.

**Ключевые слова:** остеопороз; рак предстательной железы; золедроновая кислота; бисфосфонаты; маркеры резорбции костной ткани; СТХ-1; агонисты ГнРГ; резорбция костной ткани; остеоденситометрия; DXL; ВДМ.

**Для цитирования:** Сивков А.В., Трудов А.А., Голованов С.А., Кешишев Н.Г., Каприн А.Д. Эффективность применения золедроновой кислоты при лечении остеопороза у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):45-58; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

# Effectiveness of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in prostate cancer patients receiving GnRH agonist therapy

CLINICAL STUDY

**A. V. Sivkov<sup>1</sup>, A. A. Trudov<sup>1</sup>, S. A. Golovanov<sup>1</sup>, N. G. Keshishev<sup>2</sup>, A. D. Kaprin<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

<sup>2</sup> United hospital with a polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 6, bild. 1, Mi-churinsky Ave, Moscow, 119285, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; 3, Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 117198, 6. st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia.

**Contacts:** Alexey A. Trudov, atrudov@mail.ru

### Summary:

**Introduction.** It has been established that prolonged androgen-deprivation therapy (ADT) of prostate cancer leads to a decrease in bone mineral density (BMD) and increases the risk of fractures, which is an important medical and social problem. Zoledronic acid (ZA) is most often used for the prevention of osteoporosis against the background of ADT.

**The purpose** of the study is to determine the efficacy and safety of ZA for the treatment and prevention of osteoporosis in non-metastatic prostate cancer against the background of ADT therapy with GnRH agonists.

**Materials and methods.** The study included 45 men aged 54-81 years with morphologically verified prostate cancer (stages T2-4 N0-1 M0) who underwent surgical castration at least 6 months before inclusion or continuously received therapy with GnRH agonists. The blood level of CTX-1 was used as the main marker of bone resorption. To assess the BMD, the screening method of dual-band X-ray densitometry of the calcaneus with laser determination of the examination area – DXL using the CALSCAN apparatus and the DXL Calscan Workstation software was used. Patients were randomized into groups of 15 people each: Group 1 – received intravenous infusion of ZA at a dose of 4 mg at the beginning of the study and after 3 months of treatment; Group 2 received ZA at 2 mg in the same mode; Group 3 – control. For anti-resorptive therapy (ART), the drug Resorba (JSC «Pharm-Synthesis», Russia) was used. The duration of follow-up was 6 months.

**Results.** In 13 out of 15 patients of Group 1, 3 months after the first administration of ZA, a decrease in the level of CTX-1 by 50% or more was observed, and after 6 months all 15 patients (100%) reached the age norm («complete answer»). Group 2 patients also responded to ART and by the 6th month 13 out of 15 (87%) had achieved a «complete response». In the control group by the 6th month the decrease in CTX-1 was not observed in any of the patients.

Initially, the values of BMD in the studied groups did not differ. By the 3rd month of the study, the BMD index significantly increased only in Group 1. In Group 2 this indicator significantly increased by the 6th month of treatment. At the same time, in Group 1 after 6 months the BMD index reached higher values than in Group 2: an increase of 27% and 13%, respectively. In the control group, by the 6th month of observation, a significant decrease in BMD by 12% was noted. In Group 1, the number of patients with osteoporosis decreased to 6% and with a normal level of BMD – reached to 40%.

**Conclusion.** High efficacy and sufficient safety of ZA in doses of 4 mg and 2 mg i/v one time in 3 months for anti-resorptive therapy in patients receiving long-term hormonal therapy with GnRH agonists has been demonstrated.

**Key words:** osteoporosis; prostate cancer; zoledronic acid; bisphosphonates; markers of bone resorption; CTX-1; GnRH agonists; bone resorption; osteodensitometry; DXL; BMD.

**For citation:** Sivkov A.V., Trudov A.A., Golovanov S.A., Keshishev N.G., Kaprin A.D. Effectiveness of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in prostate cancer patients receiving GnRH agonist therapy. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):45-58; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

## ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин. В последнее время в связи с улучшением ранней диагностики и повышением качества лечения пациенты с диагнозом РПЖ стали жить дольше [1].

В России в 2019 году состояло на учете в онкологических учреждениях 258 794 больных РПЖ. Впервые было выявлено 40 986 случаев, из них 5 и более лет наблюдали 43,0% пациентов с РПЖ. При этом, несмотря на положительную динамику выявления РПЖ на ранних стадиях, сохраняется относительно высокая доля распространенных форм заболевания. В 2019 году удельный вес РПЖ, выявленного в III и IV стадиях, из числа впервые выявленных случаев, составил 20,7% и 18,7%, соответственно [2]. Пациентам с местнораспространенным и метастатическим РПЖ назначают антиандрогенную депривационную терапию (АДТ). То есть, около 40% или более 100 000 больных РПЖ в нашей стране являются кандидатами на проведение АДТ.

Установлено, что мужчины, получающие АДТ, подвергаются риску развития побочных эффектов, в том числе остеопороза. Длительная АДТ приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличивает риск переломов, что является важной медицинской и социальной проблемой [3-6].

Исследования показали, что у части пациентов потеря костной ткани, вследствие АДТ, развивается на ранних этапах лечения. Проспективное исследование скорости потери костной массы после начала АДТ у мужчин с РПЖ продемонстрировало наиболее значимое снижение МПКТ в первые 12 месяцев после начала АДТ, что подчеркивает важность ранних профилактических мероприятий. Выявлено, что скорость потери костной массы у больных РПЖ на фоне АДТ была в 5-10 раз выше, чем у здоровых мужчин соответствующего возраста, как и у пациентов с РПЖ и нормальным уровнем тестостерона и эстрогенов [7].

Показательно, что еще до начала АДТ у мужчин с распространенным РПЖ регистрировали более высокую частоту остеопороза и остеопении, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [8]. Так, из 174 пациентов с распространенным РПЖ, до начала АДТ остеопороз наблюдали у 42% (Т-критерий < - 2,5) и остеопению – у 37% (Т-критерий от - 1 до - 2,4), в сравнении с 27% остеопороза в контрольной группе соответствующего возраста ( $p = 0,022$ ).

Пагубное воздействие АДТ на состояние костной ткани непосредственно связано с длительностью андрогенной депривации. Прогрессирующее снижение МПКТ наблюдали при длительном, до 10 лет, применении АДТ, что было более выражено при непрерывной АДТ или хирургической кастрации, по сравнению с интермиттирующей гормональной терапией [9].

V.B. Shahinian и соавт. оценили результаты наблюдения 50 613 пациентов с РПЖ, проживших не менее 5 лет с момента постановки диагноза. Переломы костей были зарегистрированы у 19,4% больных на фоне АДТ, против 12,6% ( $p < 0,001$ ) среди не получавших такого лечения [10].

Популяционное когортное исследование показало, что у мужчин с высоким исходным риском развития костных осложнений после начала АДТ возникало больше переломов [11]. Существует обратная зависимость между риском перелома и МПКТ с примерно двукратным увеличением риска перелома с каждым снижением стандартного отклонения МПКТ [12, 13]. Кроме того, остеопоротические переломы у мужчин с РПЖ коррелируют с плохими исходами выживаемости [11, 14].

Переломы, связанные с остеопорозом, имеют важное социально-экономическое значение. E. Hernlund и соавт. заявили, что в 2010 году в Евросоюзе было зарегистрировано 3,5 миллиона новых переломов на фоне остеопороза, а экономические затраты оценили в 37 млрд евро. Ожидается, что к 2025 году этот показатель и затраты возрастут еще на 25% [15].

Клиническое руководство NICE (National Institute for Health and Care Excellence) в Великобритании реко-

мендует учитывать риск переломов у всех мужчин, получающих АДТ и проводить лечение всем пациентам с выявленным остеопорозом [16]. Аналогичным образом рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), Европейского общества радиотерапии и онкологии (ESTRO) и Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) говорят о том, что оценку МПКТ необходимо обязательно проводить до начала долгосрочной АДТ [17].

Больным РПЖ для лечения остеопороза, развившегося на фоне АДТ, рекомендуют применение золедроновой кислоты (ЗК), ингибитора RANKL деносумаба и алендроната натрия [18-20]. При этом, систематический обзор 12 клинических исследований показал, что применение препаратов кальция и витамина D для профилактики остеопороза у больных РПЖ получающих АДТ, недостаточно для предотвращения потери МПКТ [21]. Схема развития костных нарушений на фоне АДТ и точки приложения препаратов, применяемых для коррекции этих нарушений, представлены на рисунке 1.

Эффективность бисфосфонатов в снижении потери МПКТ у мужчин с РПЖ, получающих АДТ, изучена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. 🇷🇺

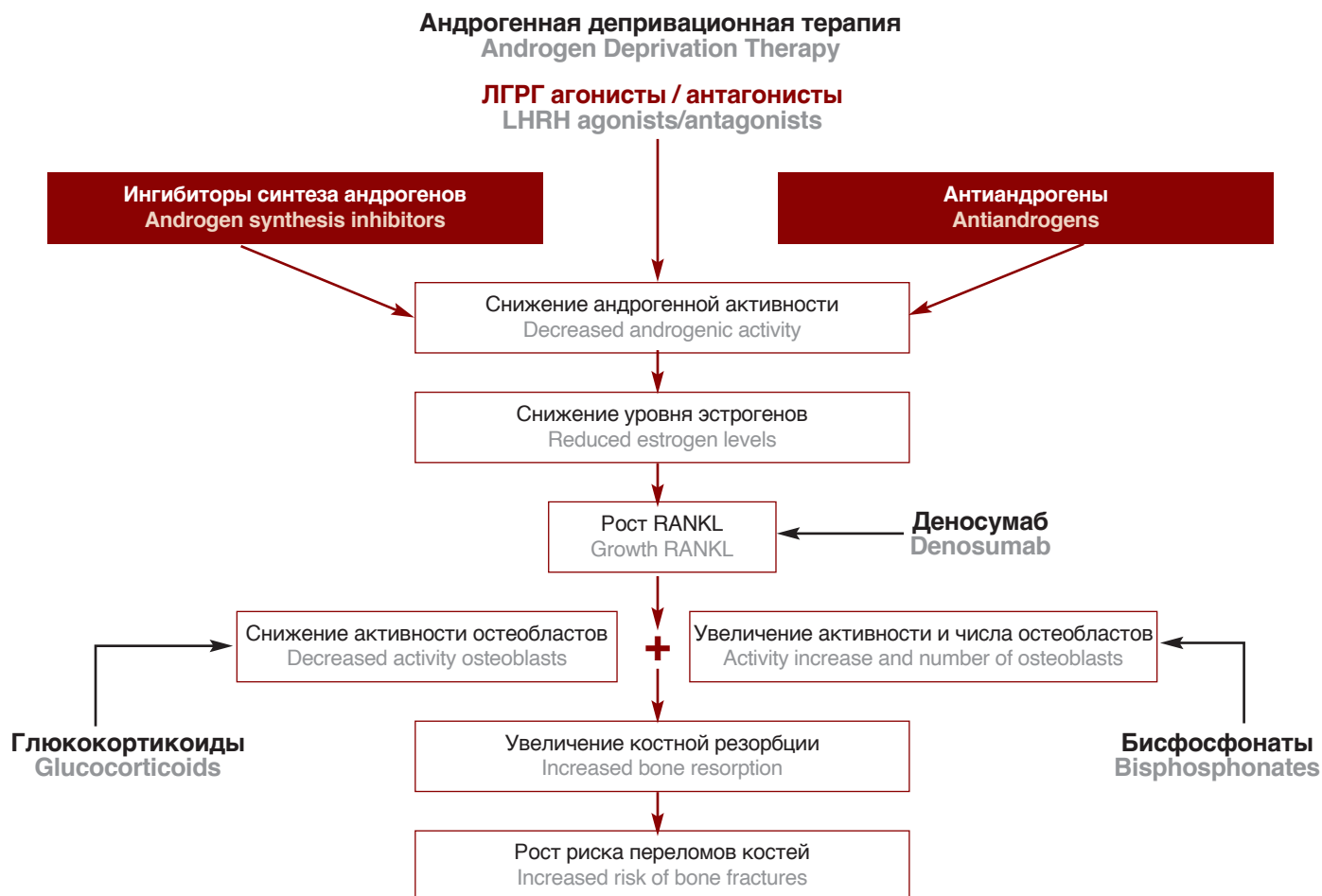


Рис. 1. Схема развития костных нарушений на фоне АДТ и точки приложения препаратов, применяемых для их коррекции [18]  
Fig. 1. Scheme of the development of bone disorders against the background of ADT and points of application of drugs used for their correction [18]

Серией небольших работ продемонстрировано влияние бисфосфонатов на уменьшение потери МПКТ у больных РПЖ получающих АДТ. Однако важно отметить, что разнообразие дизайна исследований, изучаемых препаратов и гетерогенность популяции, делает сложным прямое сравнение их результатов. Кроме того, основной конечной точкой в большинстве этих исследований было изменение МПКТ, а не частота переломов, что имеет большее клиническое значение [22-25].

В 2012 г. Serra Neto и соавт. провели метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований применения бисфосфонатов у больных РПЖ получающих АДТ. Авторы заключили, что применение бисфосфонатов оказало существенное влияние на профилактику переломов (Risk Ratio 0,80;  $p = 0,005$ ) и остеопороза (Risk Ratio 0,39;  $p < 0,00001$ ), не вызвав никаких серьезных побочных эффектов [26].

Опубликовано относительно немного работ, изучавших эффективность деносуема на МПКТ и риск переломов у пациентов с неметастатическим РПЖ, получавших АДТ. Показательным является крупное двойное слепое клиническое исследование, проведенное M.R. Smith и соавт., в котором было рандомизировано 1468 пациентов, получавших или 6-месячные подкожные инъекции деносуема (60 мг) в течение 3 лет или плацебо. Результаты продемонстрировали значительное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника через 24 месяца в группе деносуема по сравнению с плацебо (+ 5,6% против - 1,0%,  $p < 0,001$ ), с уменьшением частоты новых переломов позвонков через 36 месяцев (1,5% против 3,9% с плацебо, HR 0,38; 95% доверительный интервал от 0,19 до 0,78;  $p = 0,006$ ). Эти положительные эффекты наблюдали уже через 1 месяц и сохранялись в течение 36 месяцев [27].

Однако наиболее часто для профилактики остеопороза на фоне АДТ применяют препараты золедроновой кислоты. Одним из самых крупных явилось исследование RADAR (TROG 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy), включившее 1071 пациента с РПЖ (стадия T2b-4 или T2a при Gleason > 7, ПСА > 10), подлежащих лучевому лечению, которые были разделены на 4 группы, в зависимости от проводимой лекарственной терапии. Две из них получили только АДТ, причем одна – только 6-месячный курс неoadъювантного лечения лейпрорелином, а другая – еще и дополнительный курс адъювантной терапии лейпрорелином на протяжении 12 месяцев. Оставшимся двум группам назначили такие же курсы АДТ, но помимо этого, еще и лечение ЗК (4 мг в/в один раз в 3 месяца). Среднее время наблюдения составило 5,6 лет. В течение 3-х лет инциденты с переломами грудного и поясничного отделов позвоночника наблюдали всего у 14,6% пациентов. Причем корреляция продолжительности АДТ и факта терапии ЗК оказалась близка к достовер-

ной. Мультивариантный анализ показал, что назначение ЗК недостоверно снижало вероятность перелома позвоночника в течение 3-х лет, по сравнению с лицами не принимавшими бисфосфонаты. Кроме того, на избранной группе из 222 пациентов с использованием метода DEXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрическая денситометрия) было продемонстрировано, что длительность АДТ влияет на степень потери МПКТ. У больных, получавших АДТ в течение 6 месяцев, через 2 года отмечено снижение МПКТ бедра, в среднем, на 2,6% ( $p < 0,001$ ), хотя некоторое восстановление было очевидно через 4 года, при том, что общая потеря на 1,7% сохранилась ( $p = 0,001$ ). Через 2 года снижение МПКТ у пациентов, получивших дополнительно 12 месяцев АДТ, составило 4,1% ( $p < 0,001$ ), а через еще 2 года – снижение составило 3,7% относительно исходного показателя ( $p < 0,001$ ). Восемнадцать месяцев применения ЗК было достаточно для предотвращения потерь МПКТ, вызванных АДТ в обеих группах. По сравнению с исходным уровнем, средняя МПКТ тазобедренного сустава увеличилась через 2 года на 0,6% ( $p = 0,18$ ) и до 1,8% через 4 года ( $p = 0,003$ ) в группе пациентов получивших АДТ 6 месяцев и до 0,5% ( $p = 0,41$ ) и 1,2% ( $p = 0,09$ ) в группе дополнительной АДТ 12 месяцев. При этом, не было выявлено достоверной разницы между группами в частоте переломов позвонков, что исследователи связали с недостаточным объемом выборки и длительностью наблюдения [28].

Таким образом, исследования показали эффективность терапии остеопороза бисфосфонатами, в особенности ЗК, с целью поддержания или увеличения МПКТ у пациентов с АДТ [29]. В частности, терапия ЗК способна существенно увеличить МПКТ даже при однократном внутривенном введении [23].

В настоящем исследовании была выбрана ЗК, как средство для предупреждения и терапии остеопороза при проведении АДТ, с учетом, в том числе, наличия отечественных импортзамещающих препаратов. При этом оценивали эффективность ЗК в предотвращении и восстановлении АДТ-индуцированной потери костной массы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 45 мужчин в возрасте от 54 до 81 года с морфологически верифицированным РПЖ (стадии T2-4 N0-1 M0), более чем за 6 месяцев до включения в исследование перенесших хирургическую кастрацию или непрерывно получавших терапию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

В исследование не включали пациентов, у которых до начала АДТ имелись метастазы РПЖ, остеопоротические переломы костей в анамнезе, страдающих хронической почечной недостаточностью или принимавших бисфосфонаты.

Всем пациентам провели обследование, включавшее: сбор анамнеза, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела, общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на уровень креатинина, простатспецифический антиген (ПСА) и тестостерон, исследование кальция в крови и моче, определение в крови основного фактора костной резорбции – СТХ-1, остеоденситометрию пяточной кости и остеосцинтиграфию с  $^{99}\text{Tc}$  (по показаниям).

В качестве основного маркера состояния костной резорбции, на основании анализа научной литературы, был выбран уровень фактора СТХ-1 в крови, который представляет собой концевой телопептид коллагена I типа (C-terminal telopeptide cross-laps) и является наиболее значимым продуктом деградации коллагена в сыворотке крови и моче [29].

Изменения метаболизма костной ткани приводят к изменению концентраций СТХ-1 в сыворотке крови и моче [30]. Повышение уровня СТХ-1 выше возрастной нормы в плазме крови указывает на усиление резорбции и разрушения костной ткани пациентов с РПЖ, получающих антиандрогенную терапию [31]. Доказано, что уровень СТХ-1 существенно снижается на фоне антирезорбтивной терапии [32]. К особенностям СТХ-1 относятся его циркадные изменения, поэтому взятие образца для анализа выполняют утром натощак [33]. Некоторые авторы указывают на СТХ-1, как маркер выбора при оценке костной резорбции [29, 34].

Наиболее распространенным методом оценки МПКТ является DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия). Как правило, измеряют конкретные области скелета, включая проксимальный отдел бедренной кости или шейку бедренной кости и поясничный отдел позвоночника. Результаты измерений обычно представляют с помощью T-критерия в виде T – шкалы, включающей величины стандартного отклонения (S) от среднего значения МПКТ для возраста, в котором в данном участке скелета МПКТ достигает максимума: остеопороз ( $< -2,5$ ); остеопения (от  $-2,5$  до  $-1$ ); норма (от  $-1$  до  $+2,5$ ) [35, 36].

В настоящем исследовании применяли другой известный метод неинвазивной скрининг-оценки МПКТ на основе двухдиапазонной рентгеновской денситометрии пяточной кости с лазерным определением области обследования (DXL) с использованием аппарата CALSCAN (Demetech AB, Sweden) и программного обеспечения DXL Calscan Workstation. В данном методе система в автоматическом режиме проводит цифровую калибровку перед каждым исследованием, что повышает точность результатов, и автоматически определяет показатели МПКТ. Время сканирования составляет менее 1 минуты. В ряде исследований была показана сопоставимость результатов, получаемых при использовании технологий DEXA и DXL при диагностике остеопороза и остеопении [37, 38].

Определение СТХ-1 крови и МПКТ проводили ежемесячно.

В зависимости от характера антирезорбтивной терапии (АРТ) пациенты были рандомизированы на группы по 15 человек в каждой, получавших внутривенную инфузию ЗК в дозе 4 мг в начале исследования и через 3 месяца лечения (группа 1), по 2 мг в том же режиме (группа 2) и контрольную группу (3), в которой пациенты не получали лечения ЗК. Использовали препарат Резорба (АО «Фарм-Синтез», Россия). Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования включала 2 этапа: описательная статистика и оценка значимости различий между группами пациентов, получавших терапию препаратом ЗК, в сравнении с контрольной группой. Описательную статистику выполнили путем анализа базы данных в программе Microsoft Office Excel. Она включала определение характеристик распределения исследуемых переменных соответствующим представлением в таблицах следующих параметров: выборочного среднего (M), стандартного отклонения (S), максимального (макс) и минимального (мин) значения для каждой количественной переменной. Для номинальных переменных указывали абсолютную частоту встречаемости признака и его процентную долю в выборке. Статистический анализ значимости различий проводили с помощью программного обеспечения SPSS-17. Оценка значимости различий включала: анализ исходных данных с целью проверки их однородности (отсутствие различий), между 3 группами (1 группа – терапия препаратом ЗК, 4 мг; 2 группа – терапия ЗК, 2 мг; 3 группа – контроль) и оценку динамики параметров оценки терапевтической эффективности для 3 временных точек (исходные значения, после 3 месяцев и после 6 месяцев АРТ). Учитывая, что оценку значимости различий проводили не только для 2-х значений переменных, но и для 3-х значений (3 группы и 3 временные точки) использовали статистические критерии различий для множественных выборок, а для оценки попарных различий показателей между группами и их динамики во времени выполняли апостериорный post hoc анализ. Для статистического анализа различий исследуемых параметров и их изменений использовали следующие критерии: оценка нормальности распределения – критерий Шапиро-Уилка; для количественных нормально распределенных переменных – t-критерий Стьюдента для 2-х независимых или связанных выборок; для 3-х независимых или связанных выборок – соответственно дисперсионные критерии АНОВА и АНОВА-П, при выявлении этими критериями факта различий в выборках для оценки попарных различий использовали метод Тьюки; для 2-х независимых или связанных выборок количественных переменных, имеющих отличные от нормального распределения, соответственно, использовали непараметрические критерии Манна-Уитни или Вилкоксона; для 3-х независимых

выборки использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении этим критерием факта наличия различий для оценки попарных различий использовали критерий Манна-Уитни; для 3-х связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана и при проведении попарных сравнений – критерий Вилкоксона; для номинальных частотных переменных при 2-х или 3-х признаках – критерий  $\chi^2$  Пирсона для 4-польных или многопольных таблиц сопряженности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходные данные пациентов

Возраст пациентов колебался от 54 лет до 81 года. Длительность предшествовавшей антиандрогенной терапии агонистами ГнРГ или максимальной андрогенной блокадой (МАБ) – от 6 до 24 месяцев. Исходные показатели ПСА колебались в пределах от 0,08 до 3,96 нг/мл, а уровень тестостерона сыворотки крови – от 0,1 до 0,78 нг/мл. Достоверных различий между группами по

исходным показателям выявлено не было,  $p > 0,05$  (табл. 1).

Важным условием адекватного анализа данных явилось отсутствие межгрупповых различий показателей, использованных для сравнительной оценки ответов пациентов на АРТ (табл. 2). Не было выявлено достоверных различий между группами по показателю МПКТ (Т-шкала денситометрии), числу пациентов с признаками остеопороза или остеопении и нормальными значениями МПКТ. Также не установлено различий в показателях СТХ-1. Из 45 пациентов, включенных в исследование, у 69% были выявлены повышенные значения СТХ-1.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ

#### Изменение СХТ-1

Важным показателем эффективности АРТ является ее влияние на маркер костной резорбции СТХ-1. Исследование продемонстрировало статистически достоверное снижение уровне СТХ-1 в группах,

Таблица 1. Исходные данные пациентов

Table 1. Baseline patient data

Показатели Parameters	Общие данные, n = 45 All data, n = 45	Группа 1 ЗК (4 мг) (n = 15) Group I ZA (4 mg) (n = 15)	Группа 2 ЗК (2 мг) n = 15 Group II ZA (4 mg) n=15	Группа 3 Контроль n = 15 Group 1 Control n=15	Критерий p p criteria
Возраст, лет., M ± S (мин; макс) Age, years., M ± S (min; max)	67 ± 7 (54; 81)	69 ± 7 (54; 81)	66 ± 6 (56; 77)	67 ± 6 (55; 79)	АНОВА, p = 0,34
Длительность АДТ, мес. M ± S (мин; макс) ADT Duration, months M ± S (min; max)	14 ± 5 (6; 24)	15 ± 4 (7; 24)	13 ± 4 (6; 22)	13 ± 5 (7; 22)	АНОВА, p = 0,68
АДТ агонистом ГнРГ, число пациентов, (%) ADT GnRH agonist, number of patients, (%)	23 (51%)	8 (53%)	8 (53%)	7 (47%)	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,92
АДТ МАБ, число пациентов, (%) ADT MAB, number of patients, (%)	22 (49%)	7 (47%)	7 (47%)	8 (53%)	
ПСА (нг/мл) M ± S (мин; макс) PSA (ng/ml) M ± S (min; max)	1,16 ± 0,93 (0,08; 3,96)	1,19 ± 1,03 (0,16; 3,96)	1,03 ± 0,65 (0,08; 2,57)	1,25 ± 0,73 (0,10; 3,01)	Кр-Уол, p = 0,85
Тестостерон, нг/мл M ± S (мин; макс) Testosterone, ng/ml M ± S (min; max)	0,31 ± 0,15 (0,10; 0,78)	0,27 ± 0,15 (0,10; 0,78)	0,33 ± 0,12 (0,14; 0,59)	0,29 ± 0,16 (0,11; 0,64)	Кр-Уол, p = 0,95

Таблица 2. Исходные значения показателей, использованных для оценки эффективности антирезорбтивной терапии

Table 2. Initial values of indicators used to assess the effectiveness of antiresorptive therapy

Показатели Parameters	Общие данные, n = 45 All data, n = 45	Группа 1 ЗК (4 мг) (n = 15) Group I ZA (4 mg) (n = 15)	Группа 2 ЗК (2 мг) n = 15 Group II ZA (4 mg) n=15	Группа 3 Контроль n = 15 Group 1 Control n=15	Критерий p p criteria
МПКТ, Т – шкала BMD, T – scale	-2,0 ± 0,8 (-3,5; -0,5)	-2,0 ± 0,8 (-3,4; -0,7)	-2,0 ± 0,7 (-3,5; -0,6)	-1,9 ± 0,8 (-3,2; -0,5)	АНОВА, p = 0,83
Остеопороз, число пациентов, (%) Osteoporosis, number of patients, (%)	11 (24%)	4 (27%)	3 (20%)	4 (27%)	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,95
Остеопения, число пациентов, (%) Osteopenia, number of patients, (%)	31 (69%)	10 (67%)	11 (74%)	10 (67%)	
Норма, число пациентов, (%) Norm, number of patients, (%)	3 (7%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	
СТХ-1, нг/мл, M ± S (мин; макс) CTX-1, ng/ml, M ± S (min; max)	0,834 ± 0,257 (0,578; 1,712)	0,845 ± 0,179 (0,596; 1,671)	0,826 ± 0,258 (0,578; 1,712)	0,831 ± 0,222 (0,612; 1,682)	АНОВА, p = 0,88
СТХ-1 норма, число пациентов, (%) CTX-1 norm, number of patients, (%)	14 (31%)	5 (33%)	5 (33%)	4 (27%)	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,9
СТХ-1 выше нормы, число пациентов, (%) CTX-1 above normal, number of patients, (%)	31 (69%)	10 (67%)	10 (67%)	11 (73%)	

При  $p < 0,05$  – различия значимы At  $p < 0,05$ , the differences are significant

получавших ЗК в дозах 4 мг и 2 мг, как через 3, так и через 6 месяцев лечения (табл. 3).

Уменьшение этого маркера среди пациентов, которым вводили большую дозу ЗК, было также существенно больше, по сравнению группой, получавшей 2 мг препарата. Так, в группе 1 отметили снижение уровней СТХ-1 через 3 и 6 месяцев в среднем на 74% и 76% соответственно. В группе 2 в эти же сроки уменьшение уровней СТХ-1 в среднем составило 52% и 62% соответственно. Статистически значимого изменения показателя СТХ-1 в контрольной группе не выявлено (табл. 4).

Характерно, что значительное уменьшение уровней СТХ-1 с достижением «плато» наблюдали уже после первого месяца терапии в группах 1 и 2, в отличие от контрольной группы (рис. 2).

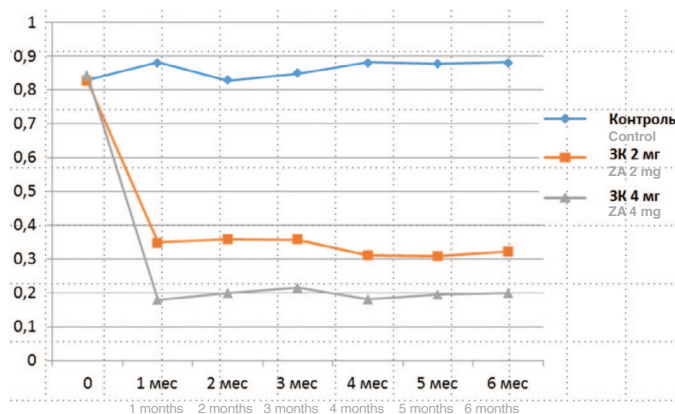


Рис. 2. Динамика уровня СТХ-1 (нг/мл) при АРТ разными дозами ЗК, в сравнении с контролем  
Fig. 2. Dynamics of the level of CTX-1 (ng/ml) in ART with different doses of ZA, in comparison with the control

Таблица 3. Сравнительная оценка динамики СТХ-1 в процессе антирезорбтивной терапии

Table 3. Comparative assessment of CTX-1 dynamics during antiresorptive therapy

Группы Groups	СТХ-1, нг/мл, М ± S (мин; макс) CTX-1, ng/ml, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
	Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
Группа 1, ЗК (4 мг) n = 15 Group 1, ZA (4 mg) n=15	0,845 ± 0,247 (0,596; ,671)	0,215 ± 0,124 (0,084; 0,395)	0,199 ± 0,086 (0,098; 0,351)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: ρ <sub>3-и</sub> = 0,001* ρ <sub>6-и</sub> < 0,001* ρ <sub>6-3</sub> = 0,54
Группа 2, ЗК (2 мг) n = 15 Group 2, ZA (2 mg) n=15	0,826 ± 0,266 (0,578; 1,712)	0,387 ± 0,138 (0,159; 0,616)	0,322 ± 0,116 (0,153; 0,591)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: ρ <sub>3-и</sub> = 0,001* ρ <sub>6-и</sub> < 0,001* ρ <sub>6-3</sub> = 0,69
Группа 3, Контроль, n = 15 Group 3, Control, n=15	0,831 ± 0,258 (0,612; 1,682)	0,841 ± 0,312 (0,644; 1,748)	0,882 ± 0,297 (0,668; 1,753)	F-test, p = 0,31
Критерий, p p criteria		Кр-Уол, p = 0,001* М-У критерий: ρ <sub>1-2</sub> = 0,001*; ρ <sub>1-3</sub> < 0,001*; ρ <sub>2-3</sub> = 0,001*	Кр-Уол, p = 0,001* М-У критерий: ρ <sub>1-2</sub> = 0,005*; ρ <sub>1-3</sub> < 0,001*; ρ <sub>2-3</sub> < 0,001*	—

\*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

Таблица 4. Процентное изменение уровней СТХ-1 к 3 и 6 месяцам АРТ

Table 4. Percent change in CTX-1 levels at 3 and 6 months of ART

№	Группы Groups	Изменение СТХ-1 в % от исходного уровня, нг/мл, М ± S (мин; макс) Change CTX-1 in % of initial level, M ± S (min; max)		Критерий p p criteria
		3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	Группа 1, ЗК (4 мг) n = 15 Group 1, ZA (4 mg) n=15	-74,0 ± 17,1 (-89,4; -53,3)	-75,5 ± 12,7 (-87,1; -52,0)	t - пар, p = 0,42
2	Группа 2, ЗК (2 мг) n = 15 Group 2, ZA (2 mg) n=15	-52,2 ± 14,9 (-77,4; -35,5)	-62,2 ± 13,7 (-81,8; -46,9)	t - пар, p < 0,001*
3	Группа 3, Контроль, n = 15 Group 3, Control, n=15	-3,6 ± 9,2 (-22,7; 10,8)	4,5 ± 9,7 (-14,6; 22,9)	t - пар, p = 0,06
	Критерий, p p criteria	АНОВА-Т: ρ <sub>1-2</sub> = 0,001*; ρ <sub>1-3</sub> < 0,001*; ρ <sub>2-3</sub> < 0,001*	АНОВА-Т: ρ <sub>1-2</sub> = 0,005*; ρ <sub>1-3</sub> < 0,001*; ρ <sub>2-3</sub> < 0,001*	—

\* различия значимы the differences are significant

Согласно существующим положениям, «полным ответом» на АРТ считают достижение возрастной нормы СТХ-1, что обычно соответствует снижению СТХ-1  $\geq 50\%$  [39]. В описываемом исследовании уже к 3 месяцу 13 из 15 пациентов, получавших 4 мг препарата, достигли 50% и более снижения СТХ-1, а к 6 месяцу все 15 больных достигли «полного ответа». Пациенты, получавшие 2 мг препарата, также ответили на АРТ и к 6 месяцам 13 из 15 достигли «полного ответа» (табл. 5). Следует отметить, что в контрольной группе снижение СТХ-1 к 6 месяцам наблюдения не было отмечено ни у одного из пациентов.

#### Изменение МПКТ

Как видно из таблицы 6, исходные значения МПКТ в 3-х исследуемых группах не отличались. К 3-му месяцу исследования показатель МПКТ значимо повысился только у пациентов 1 группы (ЗК 4 мг). У пациентов 2 группы (ЗК 2 мг) – этот показатель досто-

верно повысился к 6-му месяцу лечения. При этом, у пациентов 1 группы через 6 месяцев показатель МПКТ достиг более высоких значений, чем у пациентов 2 группы. В противоположность росту показателя МПКТ под влиянием АРТ в группе контроля к 6-му месяцу наблюдения отмечено его значимое снижение, что указывает на дальнейшее ухудшение состояния костной ткани у пациентов, получающих АДТ без протекторной антирезорбтивной терапии.

Наиболее выраженные и заметные различия динамики Т-критерия между исследуемыми группами пациентов были получены при сравнительном анализе изменений этого показателя относительно исходного уровня. Так, у пациентов 1 группы уже к 3 месяцу повышение показателя МПКТ более чем в 2 раза превысило рост МПКТ в группе 2. Эта тенденция сохранилась и к 6-му месяцу исследования. В группе же контроля уже к 3 месяцу отметили снижение показателя МПКТ относительно исходного уровня, а к 6 месяцу

**Таблица 5. Абсолютное число и доля пациентов (в %) со снижением СТХ-1 на 50% и более к 3 и 6 месяцам АРТ**  
Table 5. Absolute number and proportion of patients (in %) with 50% or more decrease in CTX-1 after 3 and 6 months of ART

№	Группы Groups	Изменение СТХ-1 в % от исходного уровня, нг/мл, M ± S (мин; макс) Change CTX-1 in % of initial level, M ± S (min; max)		Критерий p p criteria
		3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	-74,0 ± 17,1 (-89,4; -53,3)	-75,5 ± 12,7 (-87,1; -52,0)	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,543
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	-52,2 ± 14,9 (-77,4; -35,5)	-62,2 ± 13,7 (-81,8; -46,9)	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,046*
	Критерий, p p criteria	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,046*	$\chi^2$ Пирсона, p = 0,543	—

\*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

**Таблица 6. Влияние антирезорбтивной терапии на показатели МПКТ**  
Table 6. Effect of anti-resorptive therapy on BMD

№	Группы Groups	Значения Т-критерия, M ± S (мин; макс) T-test values, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
		Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	-2,0 ± 0,8 (-3,4; -0,7)	-1,8 ± 0,8 (-3,3; -0,6)	-1,6 ± 0,8 (-3,2; -0,5)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: p <sub>3-и</sub> = 0,01* p <sub>6-и</sub> = 0,001* p <sub>6-3</sub> = 0,02*
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	-2,0 ± 0,7 (-3,5; -0,6)	-1,9 ± 0,7 (-3,4; -0,6)	-1,8 ± 0,7 (-3,4; -0,6)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: p <sub>3-и</sub> = 0,33 p <sub>6-и</sub> = 0,01* p <sub>6-3</sub> = 0,03*
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	-1,9 ± 0,8 (-3,3; -0,5)	-2,0 ± 0,8 (-3,3; -0,6)	-2,1 ± 0,7 (-3,4; -0,8)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: p <sub>3-и</sub> = 0,42 p <sub>6-и</sub> = 0,002* p <sub>6-3</sub> = 0,019*
	Критерий, p p criteria		Кр-Уол, p = 0,82	Кр-Уол, p = 0,044* М-У критерий: p <sub>1-3</sub> = 0,015*; p <sub>2-3</sub> < 0,06*; p <sub>1-2</sub> < 0,04*	—

\*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant



это снижение оказалось еще более выраженным (табл. 7 и рис. 3).

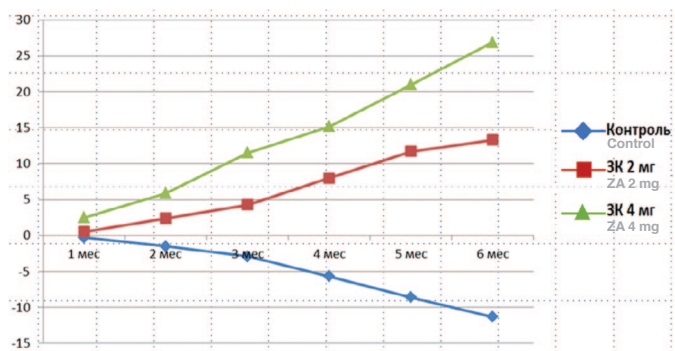


Рис. 3. Изменение МПКТ в процессе АРТ от исходного уровня (в %) Исследования МПКТ методом денситометрии выполнены в конце каждого месяца в течение 6 месяцев.

Fig. 3. Change in BMD during ART from baseline (in %). BMD studies by densitometry were performed at the end of each month for 6 months

В таблице 8 представлены число и процентное соотношение пациентов 1 и 2 групп, у которых повышение

МПКТ к 6-му месяцу под влиянием АРТ препаратом ЗК позволило снять диагноз «остеопороз», а также число пациентов, у которых показатели МПКТ достигли уровня нормы. Как видно, в группе 1 (ЗК 4 мг) остался только 1 больной с остеопорозом, а показатель нормы отметили у 6 пациентов, тогда как в группе 2 (ЗК 2 мг) осталось 2 пациента с остеопорозом, а нормальные значения МПКТ подтвердили у 4-х мужчин. В противоположность этому, в группе контроля к концу 6-го месяца продолжающейся АДТ без АРТ, остеопороз выявили у 6, а показатель нормы только у 1 пациента.

**Основные биохимические показатели больных РПЖ в процессе АРТ**

У пациентов, получающих АДТ аналогами ГнРГ отмечали кастрационный уровень тестостерона и максимально сниженные значения ПСА. Как видно из таблицы 9, показатели ПСА у пациентов 3-х групп оставались

Таблица 7. Динамика МПКТ по Т-критерию (в %) к 3 и 6 месяцам АРТ  
Table 7. Dynamics of BMD by T-criterion (in %) by 3 and 6 months of ART

№	Группы Groups	Изменение Т-критерия в % от исходного уровня, нг/мл, М ± S (мин; макс) Change T-test in % of initial level, M ± S (min; max)		Критерий p p criteria
		3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	11,5 ± 7,4 (27; 0)	26,9 ± 6,0 (36; 15)	W критерий, p = 0,01*
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	4,3 ± 7,7 (27; -6)	13,3 ± 10,5 (36; 0)	W критерий, p = 0,03*
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	-2,9 ± 7,8 (9; -20)	-12,1 ± 7,8 (0; -25)	W критерий, p = 0,01*
	Критерий, p p criteria	Кр-Уол: p < 0,001* M-U критерий: p <sub>1-2</sub> = 0,006*; p <sub>1-3</sub> = 0,004*; p <sub>2-3</sub> < 0,001*		—

\*различия значимы the differences are significant

Таблица 8. Число пациентов с различным состоянием МПКТ к 6 месяцам АРТ  
Table 8. Number of patients with different BMD status after 6 months of ART

№	Группы Groups	Остеопороз Osteoporosis	Остеопения Osteopenia	Норма Normal	Критерий p p criteria
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	1 (7%)	8 (53%)	6 (40%)	χ <sup>2</sup> Пирсона, p <sub>1-3</sub> = 0,028*; p <sub>2-3</sub> < 0,14*; p <sub>1-2</sub> < 0,67*
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	2 (13%)	9 (60%)	4 (27%)	
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	6 (40%)	8 (53%)	1 (7%)	

\*различия значимы the differences are significant

Таблица 9. Динамика ПСА (нг/мл) в процессе АРТ  
Table 9. Dynamics of PSA (ng/ml) during ART

№	Группы Groups	ПСА, нг/мл, М ± S (мин; макс) PSA, ng/ml, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
		Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	1,19 ± 1,03 (0,16; 3,96)	1,48 ± 0,87 (0,12; 3,54)	1,34 ± 1,07 (0,1; 3,88)	ANOVA-П, p = 0,45
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	1,03 ± 0,65 (0,08; 2,57)	1,11 ± 0,87 (0,1; 2,5)	1,14 ± 0,84 (0,09; 2,45)	ANOVA-П, p = 0,43
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	1,29 ± 0,78 (0,13; 3,01)	1,27 ± 0,82 (0,11; 3,13)	1,32 ± 0,91 (0,12; 3,27)	ANOVA-П, p = 0,68
	Критерий, p p criteria	ANOVA-П, p = 0,64			ANOVA-П, p = 0,87

\*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

на низком уровне, соответствующем действию АДТ, в течение всех 6-и месяцев наблюдения. При этом, различий между группами выявлено не было.

Аналогичные результаты были получены и при анализе показателей тестостерона сыворотки крови (табл. 10). Кастрационный уровень тестостерона, соответствующий действию АДТ, сохранялся у пациентов всех групп на протяжении 6-и месячного периода наблюдения. Статистических различий между группами также выявлено не было.

#### Анализ безопасности АРТ с использованием ЗК

Из 30 пациентов, получавших АРТ, у 2-х (у одного после первой инфузии 4 мг ЗК и у второго после первой инфузии 2 мг ЗК) отметили нежелательные явления, в виде реакции острой фазы с гриппоподобными симптомами: лихорадка, озноб, артралгия. Эти симптомы разрешились в течение трех дней на фоне противовоспалительной терапии парацетамолом. Других побочных эффектов, связанных с терапией препаратом ЗК, выявлено не было. В частности, креатинин крови у 30 пациентов, получивших АРТ препаратом ЗК, оставался на уровне 100 мкмоль/л в течение всех 6-и месяцев наблюдения. Экскреция креатинина также находилась в пределах (7,1 – 18,5 ммоль/сут). Уровень общего кальция в плазме крови был в диапазоне возрастной нормы: от 2,1 до 2,5 ммоль/сут, а экскреция кальция – колебалась от 1,4 до 5,5 ммоль/сут. В ходе исследования костных переломов у пациентов зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования свидетельствуют о развитии остеопении и остеопороза у больных РПЖ на фоне АДТ, снижении общей прочности костей за счет уменьшения МПКТ [39-40]. Так, через 12 месяцев АДТ наблю-

дали значительное снижение МПКТ: бедренной кости на 2,4 – 2,5% и позво-ночника на 3,3 – 4,0% [7]. В настоящем исследовании у пациентов, получавших АДТ не менее 6 месяцев, показатель МПКТ (Т-критерий), полученный методом DXL денситометрии, до начала АРТ был снижен у 93% пациентов. При этом остеопороз отметили у 24% и остеопению у 69% больных. О динамике процесса нарушений в костях судить было невозможно, так как измерения МПКТ до начала АДТ не проводили. Такая распространенность костных нарушений, в нашем исследовании оказалась несколько выше, чем в работах со сходным дизайном. Так в исследовании Campbell S.C. и соавт., доля пациентов с остеопорозом и остеопенией составила 68% [41].

В ряде руководств по профилактике и лечению потери костной массы в результате АДТ, не указан препарат первой линии для лечения остеопороза, имеются только ссылки на хорошие результаты применения ЗК и деносумаба [20, 42]. Также, нами не найдено работ, описывающих в сравнении эффективность и безопасность 4 мг и 2 мг доз ЗК при лечении остеопороза, вызванного АДТ.

Ранее было показано, что однократное введение ЗК не обеспечивает долговременного антирезорбтивного эффекта [43]. Поэтому мы использовали кратное введение ЗК с интервалом в 3 месяца, что до этого применяли и в других работах [41].

Проведенное исследование показало, что АРТ с использованием препарата ЗК эффективно подавляет резорбцию костной ткани, существенно повышенную у больных гормонально-чувствительным РПЖ, перенесших хирургическую кастрацию или получающих АДТ агонистами ГнРГ. При АРТ в группах, получивших препарат ЗК дважды через каждые 3 месяца в дозах 4 мг и 2 мг, показатель МПКТ увеличился к 6-ому месяцу на 27% и 13% соответственно. В группе контроля он снизился на 12%. При этом, под влиянием терапии пре-

Таблица 10. Динамика уровня тестостерона в процессе АРТ  
Table 10. Dynamics of blood testosterone levels during ART

№	Группы Groups	Тестостерон, нг/мл, M ± S (мин; макс) Testosterone, ng/ml, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
		Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	0,27 ± 0,15 (0,10; 0,78)	0,35 ± 0,23 (0,10; 0,87)	0,36 ± 0,20 (0,12; 0,79)	ANOVA-П, p = 0,49
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	0,33 ± 0,12 (0,14; 0,59)	0,38 ± 0,18 (0,10; 0,79)	0,37 ± 0,17 (0,11; 0,72)	ANOVA-П, p = 0,73
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	0,31 ± 0,15 (0,11; 0,64)	0,29 ± 0,20 (0,12; 0,68)	0,36 ± 0,18 (0,11; 0,75)	ANOVA-П, p = 0,63
Критерий, p p criteria			ANOVA-П, p = 0,66	ANOVA-П, p = 0,89	—

\*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

паратом ЗК в дозе 4 мг число пациентов с остеопорозом уменьшилось до 6%, а с нормальным уровнем МПКТ – достигло 40%.

В похожем по дизайну исследовании, после 12 месяцев лечения ЗК в дозе 4 мг раз в три месяца, МПКТ поясничного отдела позвоночника увеличилась на 4,17% ( $p < 0,0001$ ), а МПКТ обеих бедренных костей и шейки правой бедренной кости также значимо выросла ( $p < 0,05$ ). Показатели МПКТ (Т-критерий  $> -2,0$ ), свидетельствующие об отсутствии остеопороза, наблюдали у 25% больных [42]. То есть, продемонстрирован тренд, характерный и для нашего исследования. Имеющиеся различия, вероятно, связаны с разными методами измерения МПКТ и различием состояния в группах пациентов из-за малой выборки.

В данном исследовании в качестве скрининг-метода определения МПКТ успешно применили DXL денситометрию, которая характеризуется простотой, быстротой проведения, мобильностью и более низкой стоимостью, что важно при организации обследования больших потоков пациентов. Проведенные ранее исследования показали сравнимую эффективность методов DEXA и DXL [44, 45]. При этом, следует иметь в виду

необходимость использования одного и того же метода при оценке МПКТ в динамике.

В настоящем исследовании, как и ряде работ ранее, в качестве основного биохимического маркера костной резорбции использовали СТХ-1 [29, 32, 34]. Нами продемонстрировано снижение уровня СТХ-1, одного из наиболее информативных маркеров костной резорбции, в 4 раза к 3 месяцам наблюдения, после однократной инфузии 4 мг препарата ЗК. После повторного введения 4-х мг ЗК этот уровень СТХ-1 сохранился и к 6-и месяцам наблюдения. При инфузии в аналогичном режиме препарата ЗК в дозе 2 мг, также наблюдали снижение СТХ-1, но менее выраженное, чем в первом случае. Важно отметить, что у всех пациентов после двукратной инфузии 4 мг ЗК, показатели СТХ-1 снизились к 6-ому месяцу до уровня возрастной нормы (100%). При терапии препаратом ЗК в дозе 2 мг, такой результат наблюдали у 87% больных.

Ряд специалистов считают, что если у пациентов, которым планируется АДТ, уже есть остеопороз, то лечение остеомодифицирующими кость агентами следует проводить параллельно, так как эти больные подвергаются повышенному риску переломов [41]. Более



Рис. 4. Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с потерей костной массы, вызванной лечением рака [43]  
Fig. 4. Algorithm for providing medical care to patients with bone loss caused by cancer treatment [43]

того, показано, что проведение денситометрии и лечение мужчин с высоким риском перелома костей является экономически эффективным [46].

Японскими авторами из JSBMR (Japanese Society Bone and Mineral Research) в руководстве 2020 года по ведению пациентов с потерей костной массы, обусловленной лечением рака, предложен алгоритм, основанный на оценке Т-критерия и рекомендованной ВОЗ шкалы FRAX – Fracture Risk Assessment Tool, использующей антропометрические данные пациента, результаты специального опросника и показатели денситометрии (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) [42]. Применение данного инструмента может быть полезным при отборе пациентов, получающих длительную терапию агонистами ГнРГ в ходе АДТ (рис. 4).

Применение ЗК у больных РПЖ может, помимо антирезорбтивного действия, оказывать и противоопухолевый эффект. В обзоре J. Zekri и соавт. описаны возможные прямые и косвенные механизмы противоопухолевого действия ЗК. Авторы указывают, что противоопухолевый эффект может быть опосредован ингибированием пролиферации опухолевых клеток, индукцией апоптоза, синергическим/аддитивным ингибирующим действием цитотоксических агентов, ингибированием ангиогенеза, снижением адгезии опухолевых клеток к кости, уменьшением инвазии и миграции опухолевых клеток, дезорганизацией клеточного цитоскелета и активацией специфического клеточного противоопухолевого иммунного ответа. Существуют также данные клинических испытаний, свидетельствующие о том, что применение ЗК улучшило результаты долгосрочной выживаемости у больных РПЖ с метастазами в кости и без них [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность и достаточную безопас-

ность препарата ЗК (Резорба) в дозах 4 мг и 2 мг в/в 1 раз в 3 месяца в качестве средства антирезорбтивной терапии у пациентов, получающих длительную гормональную терапию агонистами ГнРГ. ■

### Сокращения:

М – среднее;

S – стандартное отклонение;

мин – минимальное значение;

макс – максимальное значение;

АНОВА – дисперсионный параметрический критерий для множественных сравнений;

АНОВА-П – дисперсионный критерий для множественных повторных сравнений;

Кр-Уол – «Краскела-Уоллиса» непараметрический критерий для множественных сравнений;

$\chi^2$  Пирсона – критерий различий для частотных показателей;

F-test – критерий Фрийдмана оценки значимости различий для множественных повторных измерений;

Wil-Bon – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферони для оценки различий между 3-мя и 6-ю месяцами терапии при повторных измерениях;

M-U – Bon – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферони для оценки межгрупповых различий;

$p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-2}$  – уровни значимости межгрупповых различий;

$p_{3-и}$ ,  $p_{6-и}$  – уровни значимости различий между исходными показателями и показателями на 3-й и 6-й месяц терапии;

$p_{6-3}$  – уровень значимости различий между показателями на 3 и 6 месяцев терапии;

t-пар – парный параметрический критерий Стьюдента для оценки различий повторных измерений.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Mens Health* 2018;12(6):1807–23. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. [под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой]. М., 2020; 239 с. URL: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf) [The state of oncological care for the population of Russia in 2019 [editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova]. M., 2020. 239 p. URL: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf). (In Russian)].
3. Wu CT, Yang YH, Chen PC, Chen MF, Chen WC. Androgen deprivation increases the risk of fracture in prostate cancer patients: a population-based study in Chinese patients. *Osteoporos Int* 2015;26(9):2281–90. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3135-9>.
4. Wang A, Obertova Z, Brown C, Karunasinghe N, Bishop K, Ferguson L, et al. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer* 2015(15):837. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1843-3>.
5. Nguyen C, Lairson DR, Swartz MD, Du XL. Risks of Major Long-term side effects associated with androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2018;38(10): 999–1009. <https://doi.org/10.1002/phar.2168>.
6. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):136–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00033-9).
7. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6410–7.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0183>.
8. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 2003;92(7):690–4. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04471.x>
  9. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001;57(1):127–32.
  10. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(2):154–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041943>.
  11. Shao YH, Moore DF, Shih W, Lin Y, Jang TL, Lu-Yao GL. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013;111(5):745–52. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11758.x>.
  12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1185–94. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050304>.
  13. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254>.
  14. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1005–7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000024395.86788.cc>.
  15. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
  16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline [NG131]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>. 14 August 2019.
  17. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4):618–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
  18. El Badri S., Salawu A., Brown J. Bone health in men with prostate cancer: review article. *Current Osteoporosis Reports* 2019;17(6):527–537. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00536-8>.
  19. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Быстров С.В. Профилактика остеопороза у больных раком предстательной железы при максимальной андрогенной блокаде при применении препарата деносумаб. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2):277–282. [Rusakov I.G., Alekseyev B.Ya., Bystrov S.V. Osteoporosis prevention in prostate cancer patients with androgen-deprivation therapy using denosumab. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2011;6(2):277–282. (In Russian)].
  20. Манзюк Л.В., Багрова С. Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2017;7(S2):477–485. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-477-485>. [Manzyuk L.V., Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I., Semiglazova T.Yu. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennyye opu-kholi: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practice guidelines RUSSCO* 2017;7(S2):477–485. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-477-485>].
  21. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist* 2012;17(9):1171–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0051>.
  22. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pami-dronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345(13):948–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010845>.
  23. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Random-ized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1038–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3361>.
  24. Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, Broderick WR, Iyer P, Arcenas AG, et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2009;182(5):2257–64. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.046>.
  25. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006;176(3):972–8; discussion 8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.04.078>.
  26. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(1):36–44. <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.4>.
  27. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>.
  28. Denham JW, Nowitz M, Joseph D, Duchesne G, Spry NA, Lamb DS, et al. Impact of androgen suppression and zoledronic acid on bone mineral density and fractures in the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy (RADAR) randomized controlled trial for locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(3):344–53. <https://doi.org/10.1111/bju.12497>.
  29. Сивков А.В., Кешисhev Н.Г., Рабинович Э.З., Трудов А.А. Остеопороз при гормональной терапии рака предстательной железы и маркеры ремоделирования костной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015(4):46–53. [Sivkov A.V., Keshishev N.G., Rabinovich E.Z., Trudov A.A. Osteoporosis during the hormonal therapy of prostate cancer and markers of bone tissue remodeling. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015(4):46–53. (In Russian)].
  30. Vinholes J, Coleman R, Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1996;22(4):289–331. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(96\)90021-3](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(96)90021-3).
  31. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, Bang Henriksen D. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000;26(5):505–511. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00248-9](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00248-9).
  32. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):19–26. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
  33. Bjarnason NH, Henriksen EEG, Alexandersen P, Christgau S, Henriksen DB, Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002;30(1):307–313. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00662-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00662-7).
  34. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22(2):391–420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
  35. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Adult Official Positions of the ISCD as updated in 2019. URL: <https://www.iscd.org/officialpositions/2019-iscd-official-positions-adult/>.
  36. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137–41. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

37. Родионова С.С., Морозов А.К., Варецкая-Чивилихина Н.Б., Мунина Л.И., Лягинский А.В. Оценка диагностической значимости остеоденситометра DXL CALSCAN. *Остеопороз и остеопатии* 2005(3):24-28. [Rodionova S.S., Morozov A.K., Varetskaya-Civilikhina N.B., Munina L.I., Lyaginskii A.V. Evaluation of the diagnostic significance of the DXL CALSCAN osteodensitometer. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy* 2005(3):24-28. (In Russian)].
38. Thorpe JA, Steel SA. The DXL Calscan heel densitometer: evaluation and diagnostic thresholds. *Br J Radiol* 2006;79(940):336-41. <https://doi.org/10.1259/bjr/22191429>.
39. Alibhai SM, Yun L, Cheung AM, Paszat L. Screening for osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy. *JAMA* 2012;307(3):255-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2022>.
40. Cheung AS, Hoermann R, Ghasem-Zadeh A, Tinson AJ, Ly V, Milevski SV, et al. Differing effects of Zoledronic acid on bone microarchitecture and bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2020;35(10):1871-80. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4106>.
41. Campbell SC, Bhoopalam N, Moritz TE, Pandya M, Iyer P, Vanveldhuizen P, et al. The use of zoledronic acid in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer with severe osteopenia or osteoporosis. *Urology* 2010;75(5):1138-43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.11.083>.
42. Fukumoto S, Soen S, Taguchi T, Ishikawa T, Matsushima H, Terauchi M, et al. Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. *J Bone Miner Metab* 2020;38(2):141-144. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01087-0>.
43. Watanabe D, Kimura T, Watanabe R, Takano Y, Uehara Y, Minowa T, et al. Effects of once-yearly zoledronic acid on bone density and incident vertebral fractures in nonmetastatic castration sensitive prostate cancer patients with osteoporosis. *BMC Cancer* 2021;17(1):422 <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08177-w>.
44. Salminen H, Sääf M, Ringertz H, Strenger L-E. Bone mineral density measurement in the calcaneus with DXL: comparison with hip and spine measurements in a cross-sectional study of an elderly female population. *Osteoporos Int* 2005;16(5):541-51. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1719-x>.
45. Muschitz C, Dimai HP, Kocjan R, Kaidar A, Zendeli A, Kühne F, et al. The discriminatory capacity of BMD measurements by DXA and dual X-ray and laser (DXL) at the calcaneus including clinical risk factors for detecting patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2013;24(8):2181-90. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2266-0>.
46. Ito K, Elkin E.B, Girotra M, Morris MJ. Cost-effectiveness of fracture prevention in men who receive androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2010;152(10):621-629 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00002>.
47. Zekri J, Mansour M, Mustafa Karim S. The anti-tumour effects of zoledronic acid. *J Bone Oncol* 2014;3(1):25-35. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2013.12.001>.

## Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru); РИНЦ Author ID 622663

Трудов А.А. – врач-уролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [atrudov@mail.ru](mailto:atrudov@mail.ru); РИНЦ AuthorID 787871

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; [sergeygo1124@mail.ru](mailto:sergeygo1124@mail.ru); РИНЦ Author ID 636685

Кешишев Н.Г. – к.м.н., врач-уролог объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ; Москва, Россия; [nkeshishev@gmail.com](mailto:nkeshishev@gmail.com); РИНЦ AuthorID 636185

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 96775

## Вклад авторов:

Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, руководство работой, написание и редактирование текста, 50%  
Трудов А.А. – сбор клинического материала, сбор и анализ литературы, написание текста статьи, 20%  
Голованов С.А. – анализ лабораторных показателей, статистическая обработка материала, 15%  
Кешишев Н.Г. – сбор и анализ клинического материала, 10%  
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

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

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

**Статья поступила:** 14.01.22

**Результаты рецензирования:** 04.02.22

**Исправления получены:** 14.02.22

**Принята к публикации:** 24.02.22

## Information about authors:

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Trudov A.A. – urologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [atrudov@mail.ru](mailto:atrudov@mail.ru)

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [sergeygo1124@mail.ru](mailto:sergeygo1124@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Keshishev N.G. – PhD, urologist at the joint hospital with a polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation; Moscow, Russia; [nkeshishev@gmail.com](mailto:nkeshishev@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-3726-4010>

Kaprin A.D. – Dr. Sc., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko RUDN University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

## Authors' contributions:

Sivkov A.V. – research design development, work supervision, text writing and editing, 50%  
Trudov A.A. – collection of clinical material, collection and analysis of literature, writing the text of the article, 20%  
Golovanov S.A. – analysis of laboratory parameters, statistical processing of the material, 15%  
Keshishev N.G. – collection and analysis of clinical material, 10%  
Kaprin A.D. – general work management, 5%

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

**Financing.** The article was published without financial support.

**Received:** 14.01.22

**Peer review:** 04.02.22

**Corrections received:** 14.02.22

**Accepted for publication:** 24.02.22