УДК 616.65-006-008.9-092.18-07

Ю.В. Григор'єва[1], С.Г. Гичка[2]

Структурні основи механізму підвищення рівня PSA в крові при захворюваннях передміхурової залози

[1]Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ,

[2]Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

Ключові слова: *передміхурова залоза, рак передміхурової залози, простатоспецифічний антиген, патоморфологія, діагностика.*

Зіставлено результати визначення рівня PSA в крові з патогістологічними особливостями біоптатів простати у 169 пацієнтів з різною патологією передміхурової залози. Встановлено механізми підвищення рівня PSA, залежні від нозологічної форми й характеру розвитку патологічних процесів у передміхуровій залозі.

Структурные основы механизма повышения уровня PSA в крови при заболеваниях предстательной железы

Ю.В. Григорьева, С.Г. Гичка

Сопоставлены результаты определения уровня PSA в крови с патогистологическим особенностями биоптатов простаты у 169 пациентов с разной патологией предстательной железы. Установлены механизмы повышения уровня PSA, зависящие от нозологической формы и характера развития патологических процессов в предстательной железе.

Ключевые слова: *предстательная железа, рак предстательной железы, простатоспецифический антиген, патоморфология, диагностика.*

Патологія. – 2010. – Т.7., №3. – С. 73–76

Structural basis of mechanism available for increasing of PSA blood level during prostate disease

J. Grygoryeva, S. Gychka

The correlative analysis of results of PSA blood level and histopathological features of prostate biopsies in 169 patients with has been made. It was detected a mechanism available for increasing of PSA blood level depending on disease form and spread of pathological process in prostate.

Key words: *prostate, prostate cancer, prostatespecific antigen, pathomorphology, diagnostics.*

Pathologia. 2010; 7(3): 73–76

Вивчення динаміки захворюваності на рак передміхурової залози (РПЗ) за останні десятиліття демонструє її неухильний ріст у різних країнах світу, включаючи й Україну. Так, в період з кінця 1980-х до 2003 року частотність виявлення РПЗ в Україні зросла з 5,8 до 23,7 на 100 тис. чоловіків (О.Ф. Возіанов і співавт., 2005). На жаль, більше половини випадків РПЗ в Україні реєструється вже на 3–4 стадіях. Це є однією з причин того, що понад 25% хворих на рак простати в Україні помирають уже протягом першого року після встановлення діагнозу. Така тенденція пов'язана з тим, що на ранніх стадіях захворювання має безсимптомний перебіг, а клінічні прояви з'являються здебільшого в тих випадках, коли радикальне лікування вже неможливе. Саме тому існує необхідність розробки чітких критеріїв клініко-морфологічної діагностики.

Для діагностики захворювань передміхурової залози (ПЗ) нині використовують такі методи обстеження: пальцеве ректальне дослідження, трансректальне ультразвукове дослідження, визначення простатоспецифічного антигену (PSA) в крові, біопсію під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) з подальшою гістологічною оцінкою (К. Абооу зі співавт., 2005). Відомо, що причиною підвищення рівня PSA є не тільки РПЗ, але й доброякісна гіперплазія простати, простатит і деякі інші стани. Крім того, у 20–40% випадків РПЗ рівень PSA не перевищує прийняту на сьогодні норму 4 нг/мл (I.M. Thompson, 2004). Вирішальне ж значення належить гістологічному дослідженню.

Мета роботи

Розкрити структурне підґрунтя підвищення діагностичного рівня PSA в крові при захворюваннях передміхурової залози.

Матеріали і методи дослідження

На базі клінічної лікарні «Феофанія» проведено ретроспективний зіставний аналіз результатів клінічних обстежень і патоморфологічних особливостей біоптатів ПЗ. Для аналізу відібрано 169 хворих, яким у період 2006–2009 рр. проведено трансректальну пункційну біопсію ПЗ (ТПБ).

Усі хворі розподілені на 3 основні групи, залежно від нозології (*табл. 1*).

Середній вік хворих склав 68,6±0,23 років. Мінімальний вік становив 47 років, максимальний – 87 років. Найбільшу вікову групу склали хворі віком 60–69 років (45%) і 70–79 років (36,7%).

Середній вік хворих, віднесених у групу осіб з пухлиноподібними захворюваннями, становив 69,7±0,66 років, групу чоловіків з передпухлинними станами – 66,7±1,2 років, зі злоякісними новоутвореннями – 68,6±0,39 років.

© Ю.В. Григор'єва, С.Г. Гичка, 2010

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологією

Нозологія	Кількість випадків (абс. кількість і відсоток)
Пухлиноподібні ураження ПЗ, з них	44 (26)
- доброякісна нодозна гіперплазія	38 (22,5)
- постатрофічна гіперплазія	6 (3,5)
Передпухлинні стани ПЗ, з них:	28 (16,6)
- атипова аденоматозна гіперплазія	10 (5,9)
- простатична інтраепітеліальна неоплазія	18 (10,6)
Злоякісні новоутворення ПЗ, з них:	97 (57,4)
- сума балів за Глісоном 2–4,	13 (7,7)
- сума балів за Глісоном 5–7	60 (35,5)
- сума балів за Глісоном 8–10	18 (10,7)
- різна градація за Глісоном у різних долях	6 (3,5)
Всього	169 (100)

Проведенню біопсії передували пальцеве ректальне обстеження ПЗ, трансректальне ультразвукове дослідження, визначення рівня PSA в крові.

При вимірюванні рівня PSA в крові, згідно даних спеціальної літератури, за норму прийнято значення від 0 до 4 нг/мл, 4–10 нг/мл розцінено як «сіру зону», більше 10 нг/мл – як діагностично значущі (Д.Ю. Пушкарь, 2003; I.M. Thompson, 2004; Ian M. Thompson, 2007; Е.О. Левицький, 2007).

Пункційна біопсія проводились з використанням УЗ апарату HAWK BK «Medical» 2004 року випуску. Отримані при пункції біоптати простати фіксували в нейтральному 10% формаліні з подальшою проводкою в спиртах та заливкою в парафінові блоки, з яких на санному мікротомі виготовляли гістологічні зрізи. Окрім забарвлення препаратів гематоксиліном та еозином застосовано гістохімічну методику постановки PAS-реакції та імуногістохімічне визначення експресії PSA в тканині простати. Також використано морфометричні методи з дослідженням співвідношення залозистого компоненту до стромального, щільності судинного русла, активності запалення та мітотичної активності (Г.Г. Автандилов, 1990).

Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопу фірми Olimpus (CX41RF).

Статистична обробка даних здійснена за допомогою прикладних програм Microsoft Excel з розрахунком середніх арифметичних (M), їх помилок (m) та критерію Стьюдента (С.Н. Лапач і співавт., 2002; Д.А. Новиков і співавт., 2005).

Результати та їх обговорення

При ретроспективній оцінці даних трансректального ультразвукового дослідження враховувались обсяг ПЗ, форма, контури, ехоструктура, наявність додаткових включень. ПЗ у переважній кількості випадків збільшена в розмірах (від 43,7±0,11см^3 при доброякісних процесах до 56,4±0,23см^3 при РПЗ), орган часто виступав у просвіт сечового міхура, структура залози неоднорідна за рахунок включень різної ехогенності, іноді – петрифікатів. В окремих випадках РПЗ виявлено ознаки порушення цілісності капсули, при яких гістологічно верифіковано РПЗ. Однак у деяких випадках гістологічно підтвердженого РПЗ ехоструктура залози не була змінена.

У 50% випадків пухлиноподібні та передпухлинні стани поєднувались з хронічним неспецифічним простатитом. У 51,5% випадків РПЗ виявлено лише в одній долі простати; серед них у 72% випадків аденокарцинома поєднувалась з ДГПЗ, у 8% – з ПІН, у 6% – з ААГ, у 6% – з нормальною тканиною ПЗ, у 2% – з ПАГ, крім того, в 34% випадків виявлено ХП

Метастатичне ураження виявлено у 10 хворих (10,2%) з РПЗ.

Аналізуючи показник PSA в крові, можна стверджувати, що існують певні закономірності між зростанням рівня PSA в крові та характером розвитку патологічних процесів у тканині ПЗ.

При пухлиноподібних процесах середній показник сироваткового PSA дорівнював 9,2±0,47 нг/мл. Серед цих же хворих з наявністю ХП середній показник становив 9,4±0,97 нг/мл. У 81,8% хворих рівень PSA був вище норми (4 нг/мл). При дослідженні хворих з передпухлинними станами встановлено, що середній показник рівня PSA дорівнював 11,68±0,8 нг/мл. Серед хворих з ХП середній показник становив 11,99±1,5 нг/мл. При цьому, у 71,4% хворих рівень PSA був вище норми (4 нг/мл). При дослідженні рівня сироваткового PSA у онкохворих встановлено, що середній показник рівня PSA дорівнював 36,57±2,4 нг/мл (при високодиференційованій аденокарциномі – 11,19±1,4 нг/мл, при помірнодиференційованій – 32,43±4,2нг/мл, при низькодиференційованій – 46,74±10,1 нг/мл). При рості пухлини у всіх долях рівень PSA складав 35,26 нг/мл, а за наявності раку лише в одній долі рівень PSA становив 20,29 нг/мл. Однак, тільки в 73,2% випадків рівень PSA вище норми (4 нг/мл), в 66,3% випадків – вище 10 нг/мл, в 10,2% випадків – вище 100 нг/мл. У всіх випадках підвищення PSA вище 100 нг/мл при подальшому обстеженні виявлено метастатичне ураження (*рис. 1*).

Однак, показники рівня PSA чітко корелювали з патоморфологічними особливостями біоптатів. Зокрема, в групах з низьким рівнем PSA в крові (<4 нг/мл) спостерігались склеротичні процеси в тканині простати й дистрофічно-дегенеративні зміни в клітинах ацинарного епітелію (вакуолізація клітин). В окремих випадках

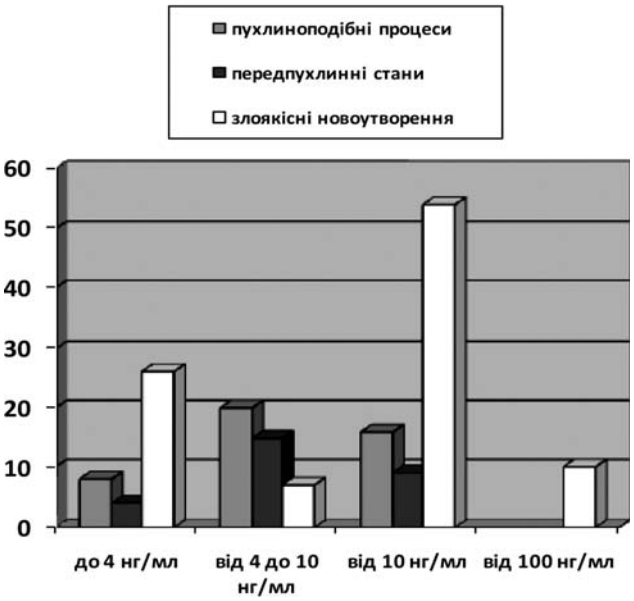

Рис. 1. Розподіл хворих, залежно від рівня PSA в крові.

при низькодиференційованій аденокарциномі рівень PSA також знижувався, що, можливо, пов'язано з втратою пухлинною клітиною специфічних властивостей, а саме здатності до синтезу PSA.

Рівень PSA достовірно збільшувався:

- за наявності виразної гіперплазії залозистого компонента: збільшення співвідношення ацинарного компонента зі стромальним у 4,04 рази при пухлиноподібних станах (від 21,3±0,13% при рівні PSA<4нг/мл до 86,1±0,61% при рівні PSA>10 нг/мл), у 2,1 рази – при передпухлинних процесах (від 43,1±0,2% при рівні PSA<4нг/мл до 91,3±0,43% при рівні PSA>10 нг/мл), у 1,2 рази – при злоякісних новоутвореннях (від 79,4±0,26% при рівні PSA<4 нг/мл до 98,4±0,55% при рівні PSA>10 нг/мл) (*рис. 2*);

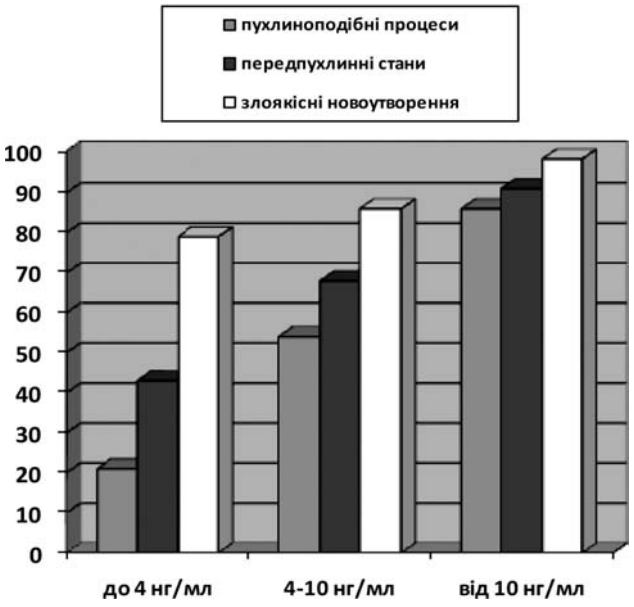

Рис. 2. Залежність рівня PSA в крові від виразності гіперплазії залозистого компонента.

- при вираженій проліферативній активності ацинарного епітелію: підвищення мітотичної активності від 0,64±0,04 при рівні PSA<4 нг/мл до 1,54±0,096 при показниках PSA 10–100 нг/мл (для злоякісних новоутворень) і від 0,32±0,01 при рівні PSA<4 нг/мл до 0,53±0,024 при показниках PSA вище 10 нг/мл при передпухлинних станах (*рис. 3*).

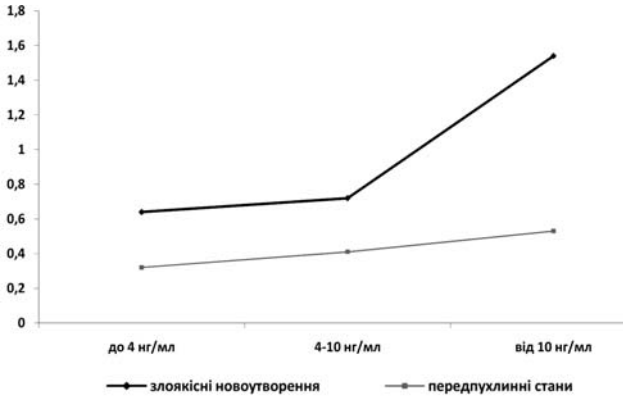

Рис. 3. Залежність рівня PSA в крові від мітотичної активності.

- при щільності капілярного русла: збільшення кількості судин на одиницю площі в 3,3 рази при пухлиноподібних станах (від 8,3±0,11% при рівні PSA<4 нг/мл до 27,1±0,26% при рівні PSA>10 нг/мл), у 2,7 рази – при передпухлинних процесах (від 13,7±0,24% при рівні PSA<4 нг/мл до 37,5±0,21% при рівні PSA>10 нг/мл), в 2,9 рази – при злоякісних новоутвореннях (від 12,1±0,1% при рівні PSA<4 нг/мл до 35,6±0,32% при рівні PSA>10 нг/мл) (*рис. 4*);

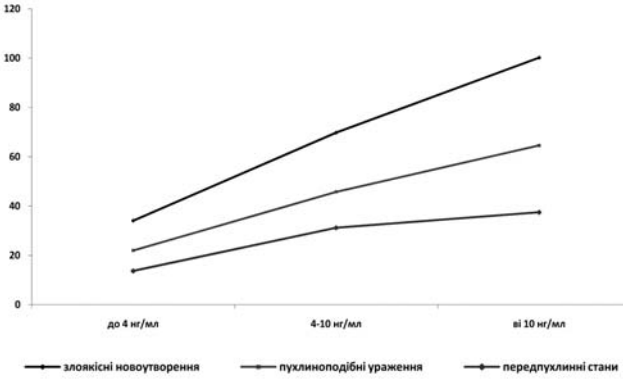

Рис. 4. Залежність рівня PSA від судинної щільності.

- за високої секреторної активності епітеліальних клітин, набряку строми й базальних мембран,
- при інвазивному рості пухлини, наявності метастазів;
- при загостренні запального процесу – збільшення кількості запальних клітин на одиницю площі в 3,2 рази при пухлиноподібних станах (від 25,2±0,2 при рівні PSA<4 нг/мл до 79,4±0,22 при рівні PSA>10 нг/мл), в 5,7 рази – при передпухлинних процесах (від 14,6±0,17

при рівні PSA<4 нг/мл до 83,5±0,43% при рівні PSA>10 нг/мл) (*рис. 5*).

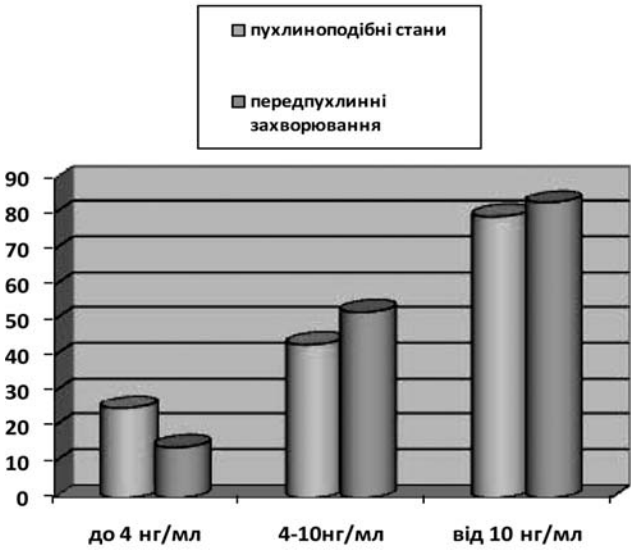

Рис. 5. Залежність рівня PSA в крові від запальної інфільтрації.

Висновки

1. При вивченні структури патології простати за даними трансректальних пункційних біопсій, проведених у клінічній лікарні «Феофанія» у 169 хворих за період 2006–2009 рр., встановлено, що найбільшу частку захворювань складають злоякісні новоутворення передміхурової залози – 57,4% (рівень сироваткового PSA>4 нг/мл виявлено у 73,2%), пухлиноподібні захворювання виявлено у 26% випадків (рівень сироваткового PSA>4 нг/мл виявлено у 81,8%), передпухлинні стани – 16,6% (рівень сироваткового PSA>4 нг/мл виявлено у 71,4%). Серед злоякісних новоутворень найбільше (35,5%) помірнодиференційованих аденокарцином передміхурової залози (сума балів за Глісоном 5–7).

2. Зіставлення патогістологічної картини біоптатів простати при пухлиноподібних захворюваннях і передпухлинних станах засвідчує корелятивний зв'язок підвищення рівня PSA та його експресії в тканинах з виразністю гіперплазії залозистого компонента (збільшення співвідношення ацинарного компонента до стромального в 4,04 рази при пухлиноподібних станах, в 2,1 рази – при передпухлинних процесах, в 1,2 рази – при злоякісних новоутвореннях); високого ступеня секреції, активності запального процесу (збільшення активності запалення в 3,16 рази при пухлиноподібних станах, в 5,9 рази – при передпухлинних процесах) і підвищенням проникності базальних мембран епітелію залоз.

Низький рівень PSA спостерігається при дистрофічно-дегенеративних змінах ацинарного епітелію та низькій активності трансмембранного всмоктування компонентів секрету.

3. Експресія PSA в тканинах не залежить від ступеня гістологічного диференціювання раку простати за Глісоном, за винятком окремих випадків низькодиференційованої аденокарциноми, коли пухлинні клітини втрачають специфічні властивості, в тому числі, й здатність до синтезу PSA. При низькодиференційованій аденокарциномі простати не виявлено зв'язку між рівнем PSA в крові та ступенем інвазії пухлини, тому рівень PSA в крові не може достовірно свідчити про інфільтративний ріст пухлини.

4. Рівень експресії PSA у тканинах і рівень PSA в крові значно зростають при значній проліферативній активності пухлини (підвищення мітотичної активності в 1,65 рази при передпухлинних процесах, у 2,4 рази – при злоякісних новоутвореннях), інфільтративному її рості в тканинах простати (перинервальний ріст, проростання капсули), метастазуванні за умов наявності морфологічних ознак секреторної активності й відсутності значних дистрофічно-дегенеративних процесів.

Література

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия / Автандилов Г.Г. – М.: Медицина, 1990. – 384с.
2. *Абооу К.* Рекомендації Європейської асоціації урології / Абооу К., Абрамс П., Д.Акерман [та ін.] – 2005. – С. 14–22.
3. *Возіанов О.Ф.* Аналіз роботи Урологічної служби в Україні / Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П. // Урологія. – 2005. – Т. 9, №1. – С. 5–9.
4. *Лапач С.Н.* Статистика в науке и бизнесе / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
5. *Левицький Е.О.* Сучасні алгоритми діагностики пухлин передміхурової залози: Монографія / Левицький Е.О. – Житомир: «Полісся», 2007. – 320 с.
6. *Новиков Д.А.* Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Новиков Д.А., Новочадов В.В. – Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 84 с.
7. *Пушкарь Д.Ю.* Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы / Пушкарь Д.Ю. – М.: МЕДпресс-информ., 2003. – 160 с.
8. *Ian M.* Thompson Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer / Ian M. Thompson, Donna P. Ankerst. // CMAJ. – 2007. – №176 (13). – P. 1853–1858.
9. *Thompson I.M.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostatespecific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter / Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L. et al. // N Engl J Med. – 2004. – №350. – P. 2239–2246.

Відомості про авторів:

Григор'єва Ю. В., лікар-патологоанатом КЛ «Феофанія».

Гичка С.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії, гістології і судової медицини Київського медичного університету Української асоціації народної медицини.

Адреса для листування:

Григор'єва Юлія Володимирівна. 03680, м. Київ, вул. Заболотного, 21, клінічна лікарня «Феофанія».

Тел.: (095) 310 14 04,

E-mail: grygoryeva@yahoo.com