

Передрак передміхурової залози: критерії діагностики і тактики

Д.О. Кузнєцов, Л.І. Красилюк, О.В. Руденко, Р.В. Бахчєв
Одеський національний медичний університет МОЗ України

Останнім часом особливості розвитку передракових станів та діагностика ранніх стадій канцерогенезу раку передміхурової залози (РПЗ) привернули увагу дослідників. Простатична інтраепітеліальна неоплазія (ПН) та проліферативна запальна атрофія (РІА) є найбільш поширеними серед патологічних варіантів зміни епітелію передміхурової залози (ПЗ).

Відсутність досконалих скринінг-програм з раннього виявлення РПЗ ускладнює своєчасне виявлення пухлинного процесу та підвищує вірогідність спричинення занедбаних метастатичних форм. Своєчасне проведення комплексу діагностичних процедур підвищує результативність та успіх проведеного лікування. Рання діагностика та своєчасне лікування залишаються єдиним найефективнішим способом зниження захворюваності та смертності від РПЗ. Рання діагностика є однією з найскладніших проблем сучасної онкоурології внаслідок відсутності патологічних симптомів на ранніх стадіях РПЗ. Поєднана патологічна картина РПЗ з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічним простатитом (ХП) знижує специфічність, чутливість та точність такого широко вживаного алгоритму діагностики, як трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД), сироватковий простатичний специфічний антиген (ПСА) та пальцеве ректальне дослідження.

Проліферативна запальна атрофія (ПЗА) – явище, що пов'язане з проліферацією епітелію в осередках атрофії ПЗ, яке локалізується переважно в периферійних зонах ПЗ (дрібних протоках, ацинусів), не має дифузного характеру і не пов'язане зі стимуляцією андрогенами. Первинні низькомолекулярні медіатори імунної системи, до яких входять реактивні вільні радикали, здатні викликати генетичні мутації та епігенетичне порушення функціональної активності білків, зокрема білка р53, та молекулярної структури ДНК стромальних та епітеліальних клітин при реагуванні з ними.

Сучасні можливості молекулярної біології дозволяють визначити низку генетичних порушень завдяки метилюванню, який розкриває зв'язок між генетичними та епігенетичними процесами, які в разі його порушення призводять до виникнення та розвитку пухлин.

Мета дослідження: обґрунтувати доцільність діагностики ПН та індивідуальної лікувальної тактики хворих на пухлинні захворювання ПЗ задля запобігання розповсюдженості раку та доклінічної діагностики.

Завдання дослідження:

1. Сформулювати модель ПН з експериментально підтвердженою ланкою патогенезу.
2. Встановити найбільш вірогідні фактори, що викликають проліферацію епітелію в осередках атрофії ПЗ.
3. Довести ефективність фітоестрогену ЕКСО експериментальним шляхом.
4. Доповнити діагностичний алгоритм передраку ПЗ шляхом генетичного моніторингу рівнів метилювання промоторної області генів супресорів пухлинного росту.
5. Визначити індивідуальну тактику у хворих з ПН високого ступеня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 159 щурів-самців лінії Вістар тримісячного віку, масою 150 ± 20 г, які утримувалися в стандартних умовах у лабораторії біологічної клініки Одеського національного медичного університету.

Формування ПН підтверджено морфологічними дослідженнями тканини ПЗ експериментальних тварин. У групах тварин було досліджено активність ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза, каталаза) у крові та тканинах ПЗ та концентрацію продуктів ліпопероксидації (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід).

Групі тварин вводили внутрішньом'язово фітоестроген ЕКСО з розрахунку $0,2$ мг/кг щодня протягом 8 міс для виявлення можливостей запобіжного заходу в розвитку ПН. Молекулярно-генетичні властивості ПН вивчені у 76 хворих ДГПЗ. Роль генетичного моніторингу рівнів метилювання промоторної області генів APC, GSTP1, RAR β дало змогу оцінити роль ПН як передраку передміхурової залози, та скерувати методику спостереження хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Створена експериментальна модель ПН на щурах. Результатами морфологічних досліджень встановлено чотири основних періоди структурних зрушень. Розвиток експериментальної ПН супроводжувався дезінтеграцією метаболічного стану на органному (ПЗ) та організменному рівнях у цілому. Результати біохімічних досліджень підтверджують та відповідають тим основним змінам у структурі ПЗ, що зберігаються в кожному з чотирьох періодів морфологічних змін на шляху формування ПН. Нами вивчено вплив ЕКСО на ПОЛ у крові та ПЗ і стан антиоксидантного захисту.

Проведені також морфологічні дослідження впливу ЕКСО в якості запобіжної дії до утворення ПН та захисту на перебіг уже сформованої ПН для подальшого обґрунтування патогенетичного лікування передраку ПЗ, що моделюється в експерименті.

ВИСНОВКИ

Молекулярно-генетичні властивості такого передракового стану як ПН вивчені нами у 76 хворих на ДГПЗ. Предметом дослідження було метилювання промоторної області генів супресорів пухлинного росту GSTP1, APC і RAR β . Беручи до уваги, що метилювання характерно для пухлинного процесу, можна зробити висновок, що за комплексом молекулярно-генетичних ознак ПН та атипова дрібноацінарна проліферація відрізняється від типової ДГПЗ і має молекулярно-генетичні ознаки злоякісної пухлини.

Патогенез простатичної інтраепітеліальної неоплазії обґрунтований морфологічно. Оцінено метаболізм ферментів прооксидантного впливу та антиоксидантного захисту. Визначенням статусу метилювання промоторної області генів доведено, що ПН є передраком, який має молекулярно-генетичні ознаки злоякісної пухлини та потребує активного спостереження і лікування.