

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

КРИВОБОК АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.65-006-032.2-037-079.4

**ПАТОГЕНЕЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ПРОГНОЗ
ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.23 – урология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Золотухин С.Е.

доктор медицинских наук, профессор,

Малинин Ю.Ю.

кандидат медицинских наук

Донецк 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ I. Значение иммунологических нарушений в патогенезе и диагностике доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы.....	12
1.1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы...	12
1.2. Рак предстательной железы.....	16
1.3. Роль иммунных реакций в патогенезе доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы.....	20
1.4. Значение современных методов диагностики и прогноза доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы для эффективного лечения больных.....	26
РАЗДЕЛ II. Методы исследования.....	35
2.1. Характеристика групп больных.....	35
2.2. Методы исследования.....	40
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	47
РАЗДЕЛ III. Особенности иммунологических нарушений у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы....	49
Выводы.....	59
РАЗДЕЛ IV. Прогнозирование типа и тяжести рака предстательной железы.....	61
Выводы.....	69
РАЗДЕЛ V. Прогнозирование риска метастазирования и степени дифференцировки рака предстательной железы у пациентов.....	70
Выводы	78
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	80

ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	98
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) в возрасте старше 50 лет поражают практически все мужское население планеты. РПЖ по распространенности в странах Европы и США стоит наравне с раком легкого [102, 131]. Во всем мире число больных данной патологией ежегодно растет, причем каждые 10 лет оно удваивается, а летальность при РПЖ составляет 9% среди всех онкологических заболеваний [11, 46, 52]. Столь широкое распространение опухолевых заболеваний предстательной железы ставит эти заболевания в ряд наиболее важных актуальных проблем современности.

Введение в клиническую практику иммунологического определения уровня простат-специфического антигена (ПСА), биохимических исследований, в частности, определение тестостерона, гистологических методик с оценкой степени тканевой атипии, многочисленных инструментальных методов обследования (в первую очередь ультразвукового и рентгенологического) значительно расширило возможности ранней диагностики и дифференциальной диагностики объемных заболеваний предстательной железы [5, 9, 65, 67, 93].

Несмотря на имеющийся прогресс, точность диагностики объемных заболеваний предстательной железы (ПЖ) в настоящее время не превышает 45% [100, 105, 155]. С точностью диагностики коррелирует эффективность лечения. Между тем, пожилой и старческий возраст, а также наличие тяжелых коморбидных заболеваний увеличивает риск осложнений, связанных с оперативным лечением РПЖ и ограничивает использование радикальной простатэктомии [23, 30, 77, 99, 142]. Более того, даже стандартные методы лечения больных с РПЖ (гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия) сами по себе усугубляют имеющуюся иммунодепрессию у пациентов и могут снижать ожидаемую эффективность терапии и выживаемость [37, 62, 112, 118].

Следует отметить, что клиническое значение выраженности

иммунологических нарушений, сопровождающих рост и распространение опухоли в ПЖ, изучено недостаточно, а прогностические критерии комплексной оценки тяжести состояния больных, особенно при злокачественном течении заболевания, нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

Степень разработанности темы. Снижение функциональной активности иммунологического статуса проявляется на ранних стадиях РПЖ и усиливается по мере прогрессирования опухолевого процесса [26, 82, 115]. При злокачественном течении заболевания ведущими изменениями иммунологических показателей будут: снижение антигензависимой активности Т-лимфоцитов, уменьшение функциональной активности естественных клеток-киллеров [37, 63, 69, 89]. На более поздних стадиях происходит активация гуморального звена иммунитета, что может быть обусловлено прорастанием опухоли в соседние ткани и появлением метастазов [43, 58, 86, 107]. Следовательно, количественные изменения активированных Т-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов могут отражать начало экстракапсулярного роста опухоли ПЖ [97, 117, 127, 132]. Поэтому при обследовании пациентов с подозрением на первичную опухоль ПЖ современными учеными рекомендуется исследовать функциональную активность компонентов иммунной системы и комплиментарность их работы относительно друг друга [87, 126, 144]. Однако в настоящее время иммунологические критерии, а также методики прогнозирования типа и тяжести РПЖ не разработаны. Их разработка позволит повысить точность диагностики онкологической патологии, обеспечить индивидуальный подход к выбору средств и методов фармакологического и хирургического лечения больных, а также оценить эффективность проводимого лечения.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры урологии Государственной организации высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и является фрагментом темы «Совершенствование методов диагностики и тактики лечения опухолевых заболеваний предстательной железы на основе патогенетических механизмов». Соискатель являлся соисполнителем этой темы НИР.

Цель исследования: установить роль иммунологических нарушений в патогенезе опухолевых заболеваний ПЖ и на основе наиболее информативных показателей, характеризующих эти нарушения, разработать методы прогнозирования типа опухоли и тяжести состояния больных.

Задачи исследования:

1. Уточнить механизмы нарушений иммунитета при ДГПЖ и противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с РПЖ. Установить роль ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ10 и ФНО- α в механизмах противоопухолевой защиты и стимуляции опухолевой пролиферации у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы.

2. Установить особенности иммунологической реактивности у больных с ДГПЖ и РПЖ для разработки метода прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса.

3. Разработать метод прогнозирования типа и тяжести при РПЖ на основе комплексного учета лабораторных и инструментальных данных.

4. Разработать метод прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани при РПЖ на основании лабораторно-инструментальных показателей у пациентов.

Объект исследования: патогенез ДГПЖ, высоко- и низкоагрессивных форм РПЖ у больных.

Предмет исследования: патогенетическая значимость иммунологических, морфологических, гистологических (шкала Глисона), биохимических (тестостерон, ПСА) признаков ДГПЖ и РПЖ, их связь с характером опухолевого процесса и тяжестью состояния больных; прогнозирование типа и тяжести опухолевого процесса и вероятности

метастазирования после консервативного и оперативного лечения РПЖ.

Научная новизна полученных результатов. Уточнен механизм нарушений иммунитета у пациентов с ДГПЖ, противоопухолевой иммунологической толерантности и стимуляции опухолевой пролиферации у пациентов с РПЖ. Получены результаты, свидетельствующие о важной роли субпопуляций регуляторных Т-клеток CD4⁺, CD8⁺, а также NK клеток в контроле опухолевого роста. Выявлено нарушение механизмов реализации цитотоксической функции лимфоцитов и патогенетическое значение ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ10 и ФНО- α при РПЖ. Показано, что в процессе озлокачествления опухолевой ткани важное значение имеет снижение потенциала цитотоксичности лимфоцитов.

Приведена патогенетическая оценка связи иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных ДГПЖ и РПЖ с уровнем андрогенов, ПСА, гистологической картиной опухолевой ткани, показателями трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Выявлены наиболее информативные показатели, отражающие нарушения в иммунной и гормональной системе, в гистологической структуре ткани, характерные для разных типов злокачественности опухоли ПЖ и тяжести состояния больных.

Разработаны на основе комплексного учета лабораторных и инструментальных данных метод прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса предстательной железы, а также метод прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани у пациентов.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. У пациентов с ДГПЖ уточнен механизм нарушений иммунитета. В этом механизме гиперплазированной клеткой запускается каскад иммунных реакций с участием нормальных киллеров (NK-клеток), цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов. Указанные иммунocyты способны активировать В-лимфоциты с последующей их дифференцировкой в плазмocитарные

клетки, а также обеспечивать синтез специфических иммуноглобулинов. Данные гуморальные факторы иммунитета обладают способностью подавлять разрастание ткани ПЖ. При РПЖ такой механизм противоопухолевого иммунитета нарушается за счет развития противоопухолевой иммунологической толерантности, при которой угнетаются синтез и функции цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов. Происходит также прямое и/или опосредованное подавление активности В-лимфоцитов и снижение синтеза гуморальных факторов иммунной защиты. Указанные нарушения приводят к прогрессии роста опухолевой ткани в ПЖ.

Установлена роль цитокинов в формировании противоопухолевого иммунитета и развитии противоопухолевой иммунологической толерантности. Выявлено, что ИЛ-4 и ФНО- α усиливают противоопухолевую цитотоксичность и подавляют размножение опухолевых клеток. ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α активируют Т-лимфоциты, НК-клетки, производство и дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию антител. ИЛ-1 β и ИЛ-6 также способны стимулировать опухолевую пролиферацию, а ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α – угнетать противоопухолевый иммунитет. Угнетение противоопухолевого иммунитета проявляется в подавлении миело- и лимфопоэза, активности Т-лимфоцитов, в стимулировании апоптоза нейтрофилов с высокой цитотоксической активностью.

Непосредственное значение для клинической практики имеют разработанный метод прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса предстательной железы, а также метод прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани у пациентов. Высокая достоверность прогнозирования этих методов обеспечивает более точную степень диагностики и дифференциальной диагностики РПЖ и персонифицирует выбор оптимального лечения.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику урологической службы Донецкого клинического территориального

медицинского объединения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, а также в педагогический процесс кафедр патологической физиологии им. Н.Н. Транквилиати и урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Методология и методы исследования. Работа выполнена на материале клиники урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Исследование построено на классических принципах выполнения НИР, основанных на фундаментальных и современных представлениях патологической физиологии и урологии. В работе были использованы современные клинические и математико-статистические методы исследований. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме иммунологических нарушений у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. При разработке метод прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса предстательной железы и метода прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани у пациентов применяли корреляционно-регрессионный анализ. Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7.

Положения, выносимые на защиту:

1. Субпопуляции регуляторных Т-клеток CD4⁺, CD8⁺, NK клеток, а также цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ10 и ФНО- α в контроле роста опухолевой ткани в предстательной железе имеют важное патогенетическое значение.

2. С повышением степени злокачественности тканей РПЖ и,

соответственно, тяжести состояния больных, усугубляются нарушения на уровне клеточного и гуморального иммунитета. В максимальной степени они выражены у пациентов с метастатическим РПЖ (Т3-4М1а-с). Наибольшее значение в этом процессе имеет снижение потенциала цитотоксичности лимфоцитов.

3. Наличие различий в иммунологических показателях, а также в показателях, отражающих структуру и функцию предстательной железы, у больных с ДГПЖ и РПЖ дает основание для разработки методов прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса, степени дифференцировки опухолевой ткани и ее способности к метастазированию.

4. Метод прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса предстательной железы, а так же метод прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани при РПЖ могут применяться в клинической практике для повышения точности диагностики и дифференциальной диагностики объемных заболеваний предстательной железы и персонификации выбора оптимального лечения.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным исследованием автора. Диссертантом персонально проанализирована научная литература по исследуемой проблеме и проведен патентный поиск. В соответствии с поставленной руководителями диссертации целью работы для ее достижения соискателем сформулированы задачи и составлен план исследований. Диссертант самостоятельно вел

больных с ДГПЖ и РПЖ, проводил у них исследования ТРУЗИ, биохимических показателей и иммунного статуса, разработал методы прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса ПЖ, а также метод прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку и внедрение результатов в практику. Им также самостоятельно написаны главы диссертации и автореферат. Диссертантом в работе не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилитати и кафедры урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». Основные положения диссертации были представлены на Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» 11-12 ноября 2021 года.

Публикации. По материалам выполненных исследований по теме диссертации опубликовано 7 статей в научных профессиональных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и 5 тезисов в материалах съездов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследований, разделов описания результатов исследований, обобщения и анализа полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы, который содержит наименований 166 (120 кириллицей и 46 латиницей). Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и 6 таблицами.

РАЗДЕЛ I. ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДГПЖ является одним из самых распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста [11, 83, 102, 131]. В настоящее время определены основные условия для развития ДГПЖ: возраст и уровень андрогенов в крови [25, 28, 149]. Наибольшее признание получила эндокринная теория развития ДГПЖ, или теория коррелятивной дисфункции половых желёз у мужчин [44, 61, 83, 126]. Роль андрогенов подчеркивает тот факт, что у мужчин, подвергнутых кастрации до достижения половой зрелости, ДГПЖ не развивается [33, 92, 98, 108].

В развитии заболевания также имеет значение изменение гормонального фона на фоне естественного старения организма и нормального функционирования яичек, нарушение активности оксидоредуктаз, синтез цитокинов и факторов роста [27, 83, 152]. В здоровой ПЖ динамическое равновесие процессов пролиферации, функционирования и апоптоза клеток поддерживаются определенным уровнем андрогенов [1, 3, 33, 58]. Ключевыми гормонами для изменения клеток ПЖ считаются дигидротестостерон и эстрадиол, соотношение которых в гормональном спектре с возрастом увеличивается. В настоящее время центральное место в патогенезе ДГПЖ отводится активности 5- α -редуктазы, ферменту, который участвует в превращении тестостерона в более биологически активный метаболит – дигидротестостерон [44, 110, 111]. В связи с нарушением регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, в ПЖ происходит рост активности фермента 5- α -редуктазы. Воздействуя через андрогенные рецепторы и ДНК ядер клеток ПЖ, 5- α -редуктаза вызывает активизацию тканевых факторов роста (фибробластического, инсулиноподобного,

трансформирующего), которые и стимулируют пролиферацию стромальных клеток ПЖ, приводя к развитию ее гиперплазии [2, 17, 57, 91]. Наиболее значимыми в патогенезе ДГПЖ факторами роста, которые оказывают влияние на пролиферацию клеток ПЖ, являются: фактор роста фибробластов-7 и фактора роста кератиноцитов [47, 54, 96, 135]. При нарушении соотношения влияния стимулирующих и ингибирующих факторов, влияющих на пролиферацию и апоптоз клеток ПЖ, происходит развитие гипертрофии и гиперплазии тканей.

По объему ПЖ (согласно данным ТРУЗИ) выделяют: малая ПЖ – до 25 см³, средняя - 26-80 см³, крупная – более 80 см³, гигантская – свыше 250 см³. По морфологической структуре (данные гистологического исследования) ДГПЖ различают: железистую, фиброзную, миоматозную, и смешанную формы [13, 75, 110].

Ведущей клинической классификацией ДГПЖ является классификация, предложенная Гюйоном (1899). Согласно этой классификации в клиническом течении ДГПЖ различают три стадии:

I – компенсации;

II – субкомпенсации;

III – декомпенсации [13, 55, 162].

В I стадии заболевания возникают расстройства мочеиспускания при полном опорожнении мочевого пузыря. Больные отмечают изменение акта мочеиспускания, которое становится менее интенсивным и более частым. Появляется никтурия до двух и более раз. Моча выделяется вялой струей, иногда падает почти вертикально. Часто при мочеиспускании в его начале или в конце приходится напрягать переднюю брюшную стенку. Эта стадия может продолжаться долгие годы и состояние больного за счет резервных возможностей мочевого пузыря, верхних мочевых путей и почек может оставаться стабильным.

Во II стадии значительно нарушается функция мочевого пузыря и в нем появляется остаточная моча (200 мл и более). Для опорожнения мочевого

пузыря больные вынуждены напрягать мышцы живота на протяжении всего акта мочеиспускания. Мочеиспускание затруднено, прерывисто, с периодами отдыха по несколько минут.

III стадия характеризуется декомпенсацией функции мочевого пузыря. В этой стадии опорожнение мочевого пузыря не эффективно. Стенка мочевого пузыря сильно растягивается, сам пузырь переполняется мочой. При этом наблюдается парадоксальное сочетание задержки и недержания мочи (*ischuria paradoxa*) – моча при переполненном мочевом пузыре произвольно выделяется по каплям. Нарушение функции почек и верхних мочевых путей приводит к хронической почечной недостаточности.

Нарушения проходимости мочевыводящих путей при ДГПЖ развиваются благодаря нарушениям уродинамики, которые вызывает увеличение объема опухолевой ткани ПЖ [22, 111]. Опухолевая ткань сдавливает простатическую часть мочеиспускательного канала, что приводит к нарушению акта мочеиспускания и появлению остаточной мочи. При последующем росте опухоли деформируется шейка мочевого пузыря. Также могут сдавливаться устья мочеточников, что вызывает расширение верхних отделов мочевыводящих путей и развитие пузырно-мочеточниковых и мочеточниково-лоханочных рефлюксов и повышение давления в полости мочевого пузыря. Сочетание повышенного давления в мочевом пузыре с его неполным опорожнением приводит на ранних стадиях к его гипертрофии, а затем – к атонии пузыря [30, 61].

Таким образом, ДГПЖ предрасполагает к возникновению воспалительных процессов в органах мочеполовой системы. Наиболее грозным является пиелонефрит, который может протекать остро и хронически, способствует прогрессированию хронической почечной недостаточности. Кроме того, часто у больных развивается орхоэпидидимит, простатит, уретрит [1, 93, 110]. Наличие хронической задержки мочи способствует развитию уретерогидронефроза, камней мочевого пузыря. У трети больных из-за нарушения иннервации, связанной с большим объемом

опухолевой ткани, возникает острая задержка мочи, требующая ургентной медицинской помощи [55, 111].

Выбор тактики лечения ДГПЖ зависит от степени выраженности симптомов хронической задержки мочи и ее осложнений. В настоящее время 85 – 90% больных ДГПЖ получают медикаментозное, а 10 – 15% больных – оперативное лечение [30, 76, 163]. При компенсированной стадии за пациентом осуществляют динамическое наблюдение (ежегодное обследование) и проводят профилактику воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. На стадии субкомпенсации применяется консервативная терапия, направленная на улучшение качества жизни и восстановление нормального акта мочеиспускания: альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфаредуктазы и их комбинации. Также в комбинированной терапии используются ингибиторы 5-фосфодиэстеразы при наличии эректильной дисфункции. Принципы выбора фармакологического лечения ДГПЖ базируются на современном понимании патогенеза заболевания [1, 59, 119]. Оперативное лечение пациентов с ДГПЖ осуществляется на декомпенсированной стадии. Для выбора определенного метода оперативного лечения пациента с ДГПЖ определены четкие показания и изучена эффективность метода [30, 161]. Широкий выбор методов оперативного лечения включает в себя аденомэктомию (открытую или лапароскопическую), трансуретральную резекцию ПЖ, при больших объемах ПЖ проводят малоинвазивное лечение (трансуретральная вапоризация, игольчатая абляция, трансуретральная микроволновая терапия и др.). При тяжелой сопутствующей патологии в качестве паллиативной терапии проводят установку эпицистостомы. Тем не менее, у 12-16% пациентов после операции возникают различные осложнения, в первую очередь, хронический пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность [9, 28, 30, 99].

1.2. Рак предстательной железы

По статистике ежегодно в мире выявляется до 900 тысяч новых случаев РПЖ, что в структуре онкологической заболеваемости составляет 14% [17, 157]. В России в структуре онкопатологии РПЖ после рака легких и желудка занимает второе место, составляя 14.2%, а в Европе третье – 15% [11, 52]. С 2013 по 2023 годы прирост заболеваемости РПЖ составил – 174,6% [52, 102]. Уровень стандартизованного показателя темпа прироста заболеваемостью РПЖ в России вырос более чем на 55%, смертности – на 41% [25, 102]. Наибольшая заболеваемость РПЖ приходится на возрастные группы 70-74 лет – 18,1% и 75-79 – 18,7% [25, 157]. Для РПЖ имеет место зависимость заболеваемости от географической зоны. Самая высокая заболеваемость наблюдается в США, а наиболее низкая – в странах Азии и Африки [5, 52, 131].

По гистологической форме РПЖ различают: аденокарциному (крупно-, и мелкоацинарная, криброзная, солидная), переходно-клеточный, плоскоклеточный и недифференцированный рак. Аденокарцинома ПЖ – в высшей степени гетерогенная опухоль. [2, 35, 113]. Основными факторами риска РПЖ являются: возраст, раса и семейный анамнез [25, 83]. В частности, средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом РПЖ составляет 72 года [7, 28, 84]. Известно исследование, посвященное морфологическому анализу ПЖ умерших мужчин, в котором указывается, что 30-35% умерших мужчин, старше 75 лет, имеют микроскопический РПЖ, у мужчин младше 75 лет данный процент составляет 10-15% [53].

Для определения степени злокачественности РПЖ используется шкала Глисона [29, 94, 138], при использовании которой оценивается и суммируется степень дифференцировки клеток (1–5 баллов) в двух гистологических образцах биопсийного материала тканей простаты:

- 2–6 баллов - высокодифференцированный, малоагрессивный, медленно растущий РПЖ;

- 7 баллов - низкодифференцированный РПЖ средней степени агрессивности;

- 8–10 баллов - низкодифференцированный, быстро растущий РПЖ с высоким риском раннего метастазирования.

Существует несколько классификаций РПЖ. Первой попыткой стадирования онкологического процесса в ПЖ была классификация TNM [5, 13, 110]:

1) По распространению первичной опухоли (T):

- T1 – опухоль не проявляется клинически, имеет диаметр менее 2 см, обнаруживается случайно (T1a поражено менее 5% паренхимы железы, T1b - более 5%);

- T2 – опухоль размером 2-5 см без прорастания капсулы железы (T2a - поражено менее половины доли простаты, T2b - более половины доли с одной стороны, T2c - двустороннее поражение);

- T3 – опухоль более 5 см, прорастает капсулу железы (T3a - семенные пузырьки не затронуты, T3b - прорастание в семенные пузырьки);

- T4 – опухоль прорастает за пределы капсулы, распространяется на шейку или сфинктер мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу-леватор заднего прохода, стенку таза.

2) По наличию регионарных метастазов (N):

- N0 – нет метастазирования регионарные лимфатические узлы;

- N1- метастазирование в одном лимфатическом узле;

- N2 - метастазирование в нескольких регионарных лимфатических узлах;

3) По наличию отдаленных метастазов (M):

- M0 – не обнаруживается метастазирование в отдаленные органы;

- M1 - обнаруживается метастазирование в отдаленные органы.

Она позволяла оценить степень распространённости онкологического процесса на основании единых принципов. Начало этой системе было положено по инициативе Всемирной организации здравоохранения в

середине 20 века [5]. В настоящее время она адаптирована практически ко всем часто встречающимся злокачественным новообразованиям. TNM актуальна как показатель «запущенности» заболевания, для выбора лечебной тактики и очень приблизительной оценки продолжительности жизни. Но она не учитывает степень дифференцировки опухоли, а значит, потенциальную скорость её роста и метастазирования [4].

Вторая классификация, которая позволяла учитывать одновременно уровень ПСА, клиническую стадию (T) и сумму баллов по Глиссону, была предложена D'Amico в 1998 г. В ней автор выделил группы низкого, среднего и высокого риска. В дальнейшем классификация неоднократно пересматривалась, были предложены дополнительно группы очень низкого и очень высокого риска [4, 5, 110].

На основании ретроспективного анализа 1763 пациентов, оперированных по поводу РПЖ высокого онкологического риска, Б.Я. Алексеев и соавт. [5] пришли к выводу, что, помимо таких известных предикторов рецидива, как стадия T, уровень ПСА и степень дифференцировки аденокарциномы, также прогностически важным является процент положительных биоптатов [8].

Клинические симптомы РПЖ на ранних стадиях отсутствуют. Первые проявления РПЖ возникают при сдавлении опухолью простатического отдела уретры и возникновении инфравезикальной обструкции и не отличаются от клинических проявлений ДГПЖ [22, 76, 111]. Данный факт существенно осложняет проведение дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным процессом в ПЖ. На более поздних стадиях к симптомам прогрессирующей инфравезикальной обструкции могут присоединяться клинические проявления РПЖ, связанные с возникновением метастазов, прорастания опухоли в соседние органы, раковой интоксикацией [67, 111].

Для понимания дальнейшего материала попытаемся уточнить термины «высокий» и «очень высокий» риск РПЖ. Напомним, что в соответствии с

рекомендациями Европейского общества урологов от 2016 года, к высокому риску относится РПЖ при наличии хотя бы одного из следующих критериев: стадия начиная с T2c, или сумма баллов по Глисону 8-10, или значение ПСА >20 нг/мл [29, 94]. Таким образом, это может быть и локализованный, и местно-распространённый РПЖ. РПЖ очень высокого риска должен отвечать следующим критериям: стадия cT3b – cT4, или N1 независимо от T. У пациентов с РПЖ высокого и очень высокого риска велика опасность смерти именно от этого рака в отсутствии лечения [5, 83, 138]. Даже у пациентов старше 70 лет при условии неотягощённого соматического фона и рака ПЖ высокого риска, прогноз для жизни будет определяться в первую очередь раком [83, 110, 122]. Таким пациентам требуется максимально активное лечение. Это обуславливает важность разработки способов прогнозирования длительности жизни больных, скорости прогрессирования заболевания, вероятности метастазирования и многих других параметров. Только на основании этого можно обоснованно выбирать наиболее подходящую в каждом конкретном случае лечебную тактику.

При РПЖ с учетом стадии опухолевого процесса используют хирургическое лечение (малоинвазивные методы лечения или радикальную простатэктомию), радиотерапию (дистанционная или внутритканевая), хирургическую или медикаментозную кастрацию, гормоно-, иммуно- и химиотерапию [27, 90, 166]. Раньше радикальная простатэктомия (РПЭ) выполнялась преимущественно пациентам на ранней стадии [59, 76]. Считалось, что РПЭ целесообразна только при ожидаемой продолжительности жизни пациента более 10 лет. Позже было установлено, что у пациентов с худшим прогнозом РПЭ даёт хорошие результаты если не излечения, то контроля РПЖ, в комбинации с другими методами [27, 59, 111, 112, 156]. В настоящее время считают, что РПЭ (открытая или лапароскопическая) в большинстве случаев остаётся методом первой линии, так как с одной стороны, сама по себе даёт хорошие показатели безрецидивной выживаемости, а с другой – обеспечивает точное

патоморфологическое стадирование [8, 32]. Малоинвазивные методы лечения в современной медицине используются только на ранних стадиях, так как не могут обеспечить достаточную радикальность операции. Гормоно-, иммуно- и химиотерапия применяются после оперативного лечения. В результате этого появляется возможность более обосновано подходить к дальнейшим ступеням лечения или даже воздержаться от них, если имело место дооперационное завышение стадии опухолевого процесса [7, 37, 91].

1.3. Роль иммунных реакций в патогенезе доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

Многочисленные мировые исследования патогенеза развития опухолевых заболеваний, выявили необходимость определения качественного и количественного состава иммунных клеток в организме больного для прогнозирования течения онкологического процесса и контроля эффективности противоопухолевой терапии [43, 62]. Выявлено, что опухолевая ткань инфильтрируется преимущественно Т-лимфоцитами [16, 88, 145]. Также определена взаимосвязь между снижением качества иммунного ответа организма и повышением частоты встречаемости злокачественных опухолей. Частота развития онкологических заболеваний у пациентов на фоне имеющегося иммунодефицита почти в 200 раз выше, чем у пациентов с нормальным иммунологическим статусом [106, 115, 158]. Ведущую роль в патогенезе онкологических заболеваний ПЖ играет изменение гормонального статуса мужчины, тем не менее, этиопатогенез онкологических заболеваний всегда включает в себя развитие иммунодефицитных состояний [14, 33, 106, 142], что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного явления. ПЖ является иммунокомпетентным органом, который содержит в норме незначительное количество Т- и В-лимфоцитов в стромальной и железистой ткани. Их активация может приводить к повреждению стромальных и эпителиальных

клеток ПЖ, стимулировать выделение цитокинов [16, 87, 129]. Длительная активация Т- и В-лимфоцитов ПЖ провоцирует фибро-мышечный рост органа и развитие ДГПЖ. В дальнейшем происходит высвобождение интерлейкинов, фактора роста фибробластов и трансформирующего фактора роста β , которые приводят к прогрессированию заболевания. Считается, что ряд провоспалительных цитокинов при ДГПЖ могут выступать в качестве прогностических биомаркеров заболевания [44, 54, 87 117].

Возникновение опухолевых клеток в любой ткани человеческого организма предполагает сбой в работе иммунной системы [28, 115]. Следовательно, иммунодиагностика и иммунотерапия при РПЖ будет приобретать все большее значение как один из базовых методов диагностики и лечения таких пациентов. Для выявления объемных заболеваний ПЖ на ранних стадиях «золотым стандартом» признано определение ПСА и его фракций [6, 20, 29]. Однако, более достоверным методом является гистологическое исследование ее биопсийного материала [100, 123, 165]. Вместе с тем, при гистологическом исследовании тканей ПЖ причиной диагностических ошибок может быть сходство морфологической картины злокачественной опухоли ПЖ с таковой при других формах патологии, обусловленных воспалительными изменениями или гиперплазией ткани органа [8, 19, 45]. Поэтому дополнительное использование иммуногистохимического метода в ходе анализа морфологической картины биопсийного материала ПЖ с применением специфических антител позволяет более точно осуществлять раннюю диагностику РПЖ [41, 50, 81, 114]. При этом сокращается количество биопсий ПЖ на одного пациента, и появляется возможность начать своевременное лечение [50, 107, 140].

Снижение функциональной активности иммунологического статуса проявляется на ранних стадиях РПЖ и усиливается по мере прогрессирования процесса [26, 81, 115]. Ведущими изменениями иммунологических показателей в данной ситуации будут: снижение антигензависимой активности Т-лимфоцитов, уменьшение функциональной

активности естественных клеток-киллеров [37, 63, 69, 89]. На более поздних стадиях происходит активация гуморального звена иммунитета, что может быть обусловлено прорастанием опухоли в соседние ткани и появлением метастазов [43, 86, 107]. Следовательно, количественные изменения активированных Т-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов могут отражать начало экстракапсулярного роста опухоли ПЖ [97, 116, 127, 133]. На ранних и локализованных стадиях онкологического процесса количественные характеристики компонентов иммунной системы могут демонстрировать абсолютную норму. Поэтому при обследовании пациентов с подозрением на первичную опухоль ПЖ современными учеными рекомендуется исследовать функциональную активность компонентов иммунной системы и комплиментарность их работы относительно друг друга [87, 125, 144].

Следует отметить, что стандартные методы лечения больных с Р ПЖ (гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия) сами по себе усугубляют имеющуюся иммунодепрессию у пациентов и могут снижать ожидаемую эффективность терапии и выживаемость [23, 37, 40, 128]. Так, в российских исследованиях выявлено, что использование иммуномодулирующих препаратов у больных локализованной формой РПЖ после проведенной РПЭ позволило увеличить трёхлетнюю безрецидивную выживаемость на 25% [32, 63, 120]. В ходе использования гормонотерапии при РПЖ происходит снижения уровня тестостерона ниже посткастрационного уровня, что обуславливает невозможность обеспечения организмом пациента противоопухолевого иммунитета [33, 108, 159]. Использование лучевой терапии у больных с РПЖ способствует значительному снижению количества Т-лимфоцитов, а при химиотерапии Т- и В-лимфоцитов [53, 90, 159]. При этом, комплексные методы лечения больных с Р ПЖ вызывают более глубокую иммуносупрессию, чем использование каждого метода в отдельности. Данный факт также следует учитывать при проведении исследований, касающихся участия иммунной

системы в развитии и прогрессировании опухолевого процесса в организме человека.

Снижение иммунного ответа организма при появлении первичной опухоли любой локализации обусловлено, в том числе, инфильтрацией неопластической и паранеопластической зоны специфическими регуляторными Т-лимфоцитами (РТЛ), которые в здоровом организме препятствуют развитию аллергических и аутоиммунных реакций, регулируют Т-клеточный гемостаз [43, 119, 158]. Они имеют фенотип CD3+, CD4+, CD25+, CD45R0+, CD95+ и определяются при помощи маркера скурфин (FoxP3), содержащегося внутри РТЛ [16, 66, 103, 158]. В недавних исследованиях выявлено, что РТЛ блокируют противоопухолевые иммунные реакции в организме пациента, активизируя ряд провоспалительных цитокинов, или при непосредственном осуществлении ими межклеточного взаимодействия. Также РТЛ способствуют развитию иммунологической толерантности, которая является ведущим фактором в возникновении и прогрессировании опухолевого процесса в ПЖ [31, 38, 146]. Исследования, изучавшие изменение уровня иммунологической толерантности при прогрессировании РПЖ, выявили корреляционную зависимость между высоким количественным уровнем РТЛ и скоростью разрастания опухолевой ткани [21, 104, 160]. Другое исследование, посвященное изучению уровня РТЛ (фенотип CD4+, CD25high) в опухолевой ткани и периферической крови при опухолевом процессе ПЖ, доказало, что их максимально высокий уровень отмечался у пациентов при злокачественном течении, минимальный – у здоровых добровольцев, а промежуточные значения уровня РТЛ соответствовали ДГПЖ [150]. При этом все супернатанты из культивированных образцов опухолевых тканей ПЖ содержали регуляторный Т-клеточный хемотаксин, а так же вызывали миграцию РТЛ. Полученные данные могут дополнить имеющиеся представления об этиопатогенезе опухоли ПЖ и повысить эффективность ранней диагностики и специфического лечения [47, 150]. Для комплексного понимания участия

иммунной системы в возникновении и развитии РПЖ исследовалось взаимодействие M2-макрофагов и РТЛ в неопластических тканях, а также определялась комплиментарность их взаимодействия [64, 115, 134]. Несмотря на то, что между степенью инфильтрации опухолевой ткани ПЖ M2-макрофагами и РТЛ была выявлена достоверная корреляция, их функциональное взаимодействие обнаружено не было. Вместе с тем авторы пришли к заключению, что с повышением уровня M2-макрофагов повышается риск неблагоприятного исхода РПЖ, поскольку они могут усугублять вызванную РТЛ иммуносупрессию [117, 134].

Для усовершенствования методов дифференциальной диагностики объемных заболеваний ПЖ было проведено проспективное исследование, в котором проводилось сравнение иммунологических показателей (CD4-, CD8- и FoxP3-положительных клеток) у пациентов с ДНПЖ и РПЖ. Исследовались здоровые, опухолевые ткани, ткани переходной зоны и участки атрофии, полученные в результате проведенной РПЭ. Выявлено, что уровень инфильтрации РТЛ при РПЖ в целом был выше, чем при ДГПЖ. Однако количество и инфильтрация РТЛ тканей ПЖ была значительно выше при злокачественном поражении, чем при доброкачественном не атрофическом, а при атрофическом доброкачественном поражении ПЖ уровень РТЛ достоверно не отличался от такового при злокачественном процессе. При этом CD4- и FoxP3-положительные клетки встречались преимущественно в периферических и переходных зонах тканей ПЖ [160].

Большой практический интерес представляет исследование иммунологических показателей у пациентов со случайно обнаруженными РПЖ в ходе проведения ее трансуретральной резекции. Наблюдение за такими пациентами показало, что в группе, продемонстрировавшей десятилетнюю выживаемость, уровень РТЛ с фенотипом CD4+ был в 2 раза ниже, чем у умерших от РПЖ за этот период. Авторы исследования считают, что данный факт может быть использован как диагностический критерий при определении прогноза течения заболевания, поскольку выявленная

инфильтрация в опухолевых тканях Т-хелперами или Т-цитотоксическими клетками диагностировалась в обеих группах и не влияла на выживаемость [133]. Сделанные авторами выводы подтверждаются еще одним исследованием, посвященным определению клинического значения количества и плотности инфильтрации РТЛ клетками в опухолевой ткани и периферической зоне при РПЖ. Установлено, что более высокая степень инфильтрации РТЛ опухолевой и периферической зоны ПЖ связана рецидивом заболевания и с увеличением его неблагоприятного исхода, при этом с ростом стадии РПЖ происходит рост численности РТЛ в опухолевых тканях. Следует отметить тот факт, что выраженность инфильтрации и количество РТЛ не выявило корреляционной зависимости с индексом Глисона и уровнем ПСА у пациентов и может рассматриваться как независимый фактор, отражающий прогрессирование РПЖ [136].

Таким образом, к настоящему времени получены убедительные доказательства взаимосвязи между выраженностью качественных и количественных изменений иммунной системы и тяжестью прогноза ДГПЖ и РПЖ [38, 72, 129]. Повышение количества РТЛ в периферической крови и тканях ПЖ следует рассматривать как предиктор агрессивности течения опухолевого процесса. Несмотря на выявленную в многочисленных исследованиях корреляционную зависимость между иммуносупрессией и развитием и скоростью прогрессирования объемных заболеваний ПЖ, четких критериев качественных и количественных изменений компонентов иммунной системы при различных стадиях ее доброкачественного и злокачественного поражения нет. Также не сформировано комплексное понимание происходящих изменений в иммунной системе при возникновении и дальнейшем развитии в организме онкологической патологии, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении. Очевидным является факт, что возможности иммунной системы на поздних стадиях РПЖ не позволяют обеспечить адекватный противоопухолевый иммунитет даже на фоне иммунокоррекции. Тем не

менее, более глубокое изучение иммунологических нарушений при различных стадиях ДГПЖ и РПЖ позволит обеспечить раннюю диагностику и дифференциальную диагностику заболеваний и прогнозировать его течение. Комплексное понимание патогенеза иммунодепрессии, развивающейся у пациентов с РПЖ позволит разрабатывать персонафицированные методы лечения, что позволит управлять течением онкологического заболевания (снижать риск рецидивов и метастазирования, улучшать качество жизни пациентов и её продолжительность).

1.4. Значение современных методов диагностики и прогноза доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы для эффективного лечения больных

В настоящее время имеется достаточно большое количество разнообразных методов диагностики ДГПЖ и РПЖ [15, 67, 70, 73, 80, 121, 162], однако большинство из них имеют низкую информативность [20, 42, 105, 155]. Причиной такой ситуации является отсутствие эффективных критериев прогнозирования заболевания, что приводит к снижению эффективности диагностики и лечения заболевания. Вследствие гетерогенности форм РПЖ существует вариабельность его прогноза у пациентов при использовании стандартных диагностических методов, что требует внедрения в рутинную практику уролога более специфичных и чувствительных маркеров определения типа и тяжести заболевания ПЖ [14, 81, 152]. В частности, недостаточная чувствительность методов визуализации в 50% случаев приводит к недооценке стадии РПЖ [60, 70, 75], а это влияет на радикальность проводимого лечения [35, 53, 82, 99, 164]. Необходимость ранней диагностики, прогноза и лечения локализованных форм РПЖ является важной задачей современной онкоурологии. Имеет значение также диагностика, лечение и предупреждение рецидивов опухоли после проведенного лечения [32, 99, 112, 120, 126].

Основными методами диагностики ДГПЖ и РПЖ являются: пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПРИ); определение ПСА в плазме крови; ТРУЗИ и мультифокальная трансректальная биопсия ПЖ под ТРУЗИ-контролем. Эти диагностические исследования должны проводиться у всех мужчин, которые старше 50 лет. После их выполнения и при наличии подозрения на РПЖ должна выполняться биопсия ПЖ с последующим определением гистологического типа опухоли [55, 90, 147, 164]. Компьютерная томография органов малого таза и грудной клетки проводится для выявления регионарных метастазов в лимфатические узлы и метастазирования РПЖ в легкие, а динамическая остеосцинтиграфия проводится для выявления отдаленных костных метастазов [60]. Для стадирования РПЖ применяют оценку по шкале Глисона [45, 94, 138]. Оценка по шкале Глисона – это сумма двух самых распространенных степеней дифференцировки опухоли (степени 1—5), представленных в опухоли. Она лежит в интервале от 2 до 10 баллов. Оценка 2 балла это – наименее агрессивная, а 10 баллов – наиболее агрессивная форма опухоли. Такая оценка является важным прогностическим критерием, дающим основание для суждения о распространенности опухолевого процесса и вероятности метастазирования опухоли [138].

В онкоурологии в настоящее время для диагностики ДГПЖ и РПЖ стали широко применяться онкомаркеры (ОМ). Ими являются вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (крови и моче) у пациентов бывает повышенной [16, 43, 92, 144]. Диагностическую значимость ОМ характеризует его чувствительность и специфичность. Под чувствительностью ОМ понимают процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических пациентов. Под специфичность – процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями [72, 101]. Считается, что у ОМ для клинического использования специфичность должна быть не ниже 90-95%, а

чувствительность - превышать 50% [131]. Важным показателем для прогностической оценки объемных заболеваний ПЖ является мониторинг ОМ [4, 12, 82, 154]. Например, быстрое повышение уровня ПСА может свидетельствовать о развитии отдаленных метастазов, тогда как более позднее и медленное увеличение концентрации ПСА будет указывать на локальный рецидив опухоли [42, 130, 151]. При этом концентрация ПСА >2 нг/мл на момент исследования, его скорость нарастания $>0,1$ нг/мл в месяц и время его удвоения ≤ 6 месяцев свидетельствуют о высокой вероятности системного распространения заболевания у больных с бессимптомным повышением ПСА после РПЭ по поводу РПЖ [42].

Определение уровня ПСА и соотношения его фракций в настоящее время является скрининговым методом диагностики и дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ [40, 85, 95, 105, 121]. При повышении уровня общего ПСА плазмы крови >4 нг/мл в любом возрасте показано выполнение трансректальной мультифокальной биопсии ПЖ [56, 57, 143]. Для диагностики РПЖ с участием ПСА предложено много разных тестов. В частности, проводится раздельное детектирование общего и свободного ПСА, определяют плотность и динамику нарастания его значений [18, 51, 95, 130]. При этом тест на ПСА характеризуется простотой выполнения, малой инвазивностью, хорошей воспроизводимостью и объективностью [76, 92, 99].

Установлено, что чем выше уровень ПСА, тем вероятность наличия РПЖ больше [85, 105]. Однако только при значениях ПСА – 20-30 нг/мл диагноз РПЖ может быть достоверен [33, 85, 105, 130].

Между тем ПСА не является специфическим маркером РПЖ, он органоспецифичен и повышается при ДГПЖ, при хроническом и остром простатите, после массажа простаты и после эякуляции [1, 20, 85, 97]. У некоторых же мужчин он даже при наличии злокачественного процесса остается в нормальных пределах, и рак остается не выявленным [38, 95, 101, 118]. Имеются данные, что у больных с концентрацией ПСА, которая ранее считалась нормальной (< 4 нг/мл), в части случаев может быть выявлен РПЖ.

В частности, в диапазонах ПСА 0,5 – 1,0, 1,1 – 2,0, 2,1 – 3,0 и 3,1 – 4,0 нг/мл, примерно у 6,6%, 10,1%, 17%, 23,9% и 26,9% больных соответственно при биопсии ПЖ обнаруживается РПЖ [85, 105, 120, 154]. Европейская ассоциация урологов рекомендует проводить повторную биопсию для таких пациентов [5, 29, 94, 123, 147], поскольку при повторной биопсии РПЖ диагностируется у 10-35% пациентов с первично отрицательным результатом [8, 56, 57, 165].

Полученные результаты исследований свидетельствуют, что чувствительность метода недостаточна для выявления разных форм РПЖ. По данным европейских исследований ПСА также обладает низкой специфичностью, его положительная предсказательная ценность составляет около 25%, что приводит к проведению нецелесообразных биопсий [56, 100, 105, 155]. В исследовании ERSPC оценивалась польза от скрининга ПСА, которая продемонстрировала, что 14% тестируемым потребовалась последующая биопсия для подтверждения РПЖ [57].

Развитие молекулярной диагностики демонстрирует пример увеличения специфичности методов оценки РПЖ. Так генетическое исследование мочи на PCA3 (антиген рака ПЖ) показывает, что это исследование имеет большую специфичностью, чем ПСА [24, 73, 161]. Он используется как диагностический тест на РПЖ у мужчин в старше 50 лет и при повышенном общем ПСА. Тем не менее, PCA3 имеет переменную чувствительность, специфичность и прогностическую ценность в зависимости от выбранных граничных показателей [24, 161].

Более специфичным маркером диагностики РПЖ является интегральный расчетный показатель РНІ (индекс здоровья простаты), используемый для оценки риска РПЖ у пациентов с уровнем ПСА от 3 до 10 нг/мл и нормальным результатом ПРИ [49, 101]. При расчёте РНІ используются данные общего ПСА, свободного ПСА и [-2]-про-ПСА [148]. Согласно данному показателю у мужчин с более высоким общим уровнем общего ПСА и более низким уровнем свободного ПСА существует большая

вероятность развития клинически значимого РПЖ. По данным ряда исследований определение РН1 в 23% случаях предотвратило отрицательные результаты биопсии среди пациентов с подозрением на РПЖ [40, 50, 95, 125].

ТРУЗИ в последние годы с его неинвазивностью и отсутствием лучевой нагрузки получило широкое распространение в клинической практике для диагностики ДГПЖ и РПЖ. Метод достоверный и экономичный, его можно применять многократно [70, 75, 124]. Минимальный размер выявляемого опухолевого узла при ультразвуковом исследовании (УЗИ) составляет 3-4 мм, что выше, чем при проведении ПРИ [110]. В то же время при УЗИ возникают трудности в выявлении и оценке метастазов в костях таза и регионарных лимфатических узлах. Чувствительность ТРУЗИ составляет от 48 до 96%, а специфичность – 66-94% [43, 60, 70, 162].

Биопсия является инвазивной процедурой, которая может осложняться кровотечением, инфицированием и др. [56, 147]. Специфичность ее значительно выше по сравнению со стандартным тестом на уровень ПСА в плазме крови [92]. Исследование биоптатов простаты является одним из наиболее важных этапов при диагностике заболеваний простаты [66, 81, 139]. По мнению большинства исследователей, ее биопсия остаётся также основным методом подтверждения наличия местного рецидива РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА после радикального лечения [37, 53, 72, 86].

Для оценки биологической агрессивности опухоли ПЖ используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадгерин E и бета-катенин (межклеточная адгезия) и др. [10, 41, 72, 89, 92]. Ki-67 – регуляторный белок, напрямую связанный с делением клетки [48, 88, 154]. При РПЖ Ki-67 является прогностическим маркером у пациентов после РПЭ или антиандрогенной депривации и предоставляет дополнительную прогностическую информацию к шкале Глисона, ПСА и распространенности опухолевого процесса.

Диапазон колебаний индекса Ki-67 от 3 до 90 % и более. [48, 103, 117]

Кадгерины относятся к семейству белков трансмембранных рецепторов клеточной поверхности и играют важную роль в межклеточной адгезии [41, 92, 103]. При РПЖ имеет место снижение экспрессии E-кадгерина. Степень снижения уровня данного белка коррелирует со специфической выживаемостью, клинической и морфологической стадиями процесса [53, 117].

Белки семейства Vcl (Vcl-2 и Vax) играют важную роль в регуляции процессов апоптоза в клетках ПЖ. Гиперэкспрессия гена Vcl-2 является признаком опухолевого роста. Повышенная экспрессия Vcl-2 при гормонорезистентной форме РПЖ определяется в 65% случаев, а у больных не получавших гормонотерапию – в 25% [48, 106, 117].

Белки p21 и p27 являются опухолевыми супрессорами. Они ингибируют все типы циклинзависимой киназы, препятствуют вступлению клетки в очередную фазу деления [48, 66, 141]. При РПЖ широко распространены мутации генов, кодирующих p21 и p27, что ассоциируются с неблагоприятным прогнозом заболевания. Выявлена прямая зависимость между иммуногистохимической экспрессией p21/p27 и длительностью безрецидивного периода, выживаемостью, степенью местной инвазии, вовлечением в процесс регионарных лимфоузлов [48, 96, 109].

Инсулиноподобный фактор роста (соматомедин), представляющий собой полипептид из 70 аминокислот, обладает инсулиноподобной активностью и отвечает за фазу синтеза ДНК [41, 72, 135]. Его избыточная выработка коррелирует с развитием РПЖ [66, 117]. Повышение концентрации соматомедина в плазме крови соответствует четырехкратному возрастанию риска заболевания РПЖ [118, 153].

В настоящее время разработаны панели генов для диагностики локализованного РПЖ: ProMark, Prolaris, Oncotype Dx Prostate и Decipher [10, 39]. Все эти тесты могут предсказывать риск клинически значимого онкологического заболевания и повысить эффективность выбора

персонализированной схемы лечения для каждого пациента. ProMark - это профиль анализа гена, который анализирует экспрессию восьми различных белковых маркеров для выявления опухолевых клеток в образцах тканей после РПЭ. На основании сравнения результатов предоперационной биопсии ПЖ и полученных данных делается прогноз в отношении степени агрессивности опухолевого процесса и требуемого объема адъювантной терапии [10, 39].

Тест Prolaris является одной из наиболее широко используемых панелей генов при РПЖ и основан на анализе уровней экспрессии 31 гена, участвующих в цикле развития клетки. В результате рассчитывается индекс пролиферации, измеряющий агрессивность РПЖ. Используется как прогностический фактор метастатического прогрессирования у пациентов с РПЖ после РПЭ для принятия решения о проведении лучевой терапии и химиотерапии [10, 39].

Тест Oncotype DX — это геномный тест, который измеряет экспрессию мРНК 17 генов, ответственных за рост и выживание опухолевых клеток в образцах ПЖ после биопсии. Наибольшая прогностическая значимость теста выявлена у пациентов с низким и средним риском [10, 39].

Тест Decipher измеряет уровни экспрессии РНК 22 различных генов в ткани ПЖ после биопсии. По результатам теста рассчитывается вероятность образования метастазов в течение 5 лет после РПЭ и 10-летнюю выживаемость у мужчин с РПЖ высокого риска или клиническими проявлениями высокого риска [10, 39].

Значительный интерес вызывает использование калькуляторов риска наличия ДГПЖ и РПЖ для обеспечения персонализированного подхода к пациенту и индивидуального определения вероятности выявления или исключения рака [36, 49, 144]. Сочетание нескольких потенциальных факторов риска в прогнозе позволяет усовершенствовать диагностику РПЖ [50, 100, 141].

В настоящее время для врачей и пациентов (www.prostatecancer-

riskcalculator.ru) описаны несколько таких калькуляторов [36, 49]. Наибольшее значение имеют калькуляторы №3 - №6.

Калькулятор № 3 способен с высокой точностью предсказывать положительный результат биопсии, и определять вероятность выявления злокачественной формы РПЖ (Глисон ≥ 7) у пациентов, ранее не подвергавшихся скринингу. Для расчета индивидуальной оценки вероятности наличия РПЖ используются следующие параметры: результаты ПРИ, объем ПЖ, уровень ПСА в плазме крови (в нг/мл) [36, 49].

Калькулятор № 4 позволяет рассчитать вероятность обнаружения РПЖ с помощью биопсии у мужчин, которые имели уровень ПСА ниже 4,0 нг/мл и не подвергались биопсии при участии в скрининговой программе [36, 49].

Калькулятор № 5 позволяет определить вероятность обнаружения РПЖ с помощью повторной биопсии у мужчин, которые имели уровень ПСА выше 3,0 нг/мл, подвергались биопсии в результате участия в скрининговой программе, однако, рак не был выявлен [36, 49].

Калькулятор № 6 позволяет предсказать вероятность обнаружения при биопсии не агрессивного РПЖ, который часто не требует какого-либо немедленного вмешательства [36, 49].

Имеются программы расчетов, дополнительно учитывающие результаты ПРИ, ПСА, объема ПЖ, а также РНІ [32, 120]. Добавление к калькулятору показателя РНІ значительно повышает AUC по сравнению с базовой моделью и улучшает дифференцировку агрессивной и неагрессивной форм РПЖ [41, 49].

Разработан многофакторный метод прогноза РПЖ, в который включены показатели: раса, возраст, уровень ПСА в плазме крови, данные ПРИ и предшествующей биопсии, а так же семейный анамнез [49].

Таким образом, механизм противоопухолевого иммунитета у пациентов с ДГПЖ и РПЖ, противоопухолевой иммунологической толерантности и стимуляции опухолевой пролиферации у пациентов с РПЖ изучены недостаточно. В частности нуждаются в уточнении механизм

реализации цитотоксической функции лимфоцитов и патогенетическое значение ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ10 и ФНО- α при РПЖ [62, 69, 87]. При разработке методов прогнозирования опухолевых заболеваний ПЖ требуется более тщательно проанализировать патогенетическую связь иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови с уровнем андрогенов, ПСА, гистологической картиной опухоли, показателями ТРУЗИ у больных ДГПЖ и РПЖ.

На основе комплексного учета лабораторных и инструментальных данных могут быть разработаны метод прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса ПЖ, а также метод прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани у пациентов.

РАЗДЕЛ II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп больных

Материалом для настоящего исследования явились клинико-морфологические данные 90 человек. Из них 16 пациентов в стадии $T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$, 17 – в стадии $T_{3a-b}M_0$, 28 – в стадии T_4M_0 и у 29 – метастатический рак ($T_{3-4}M_{1a-c}$). Все больные находились на лечении в клинике урологии ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького» с 2011 по 2021 гг. В исследование включены пациенты, о которых имелись сведения о продолжительности жизни или причинах смерти до 01.10.2021 г. (см. рис. 2.1).

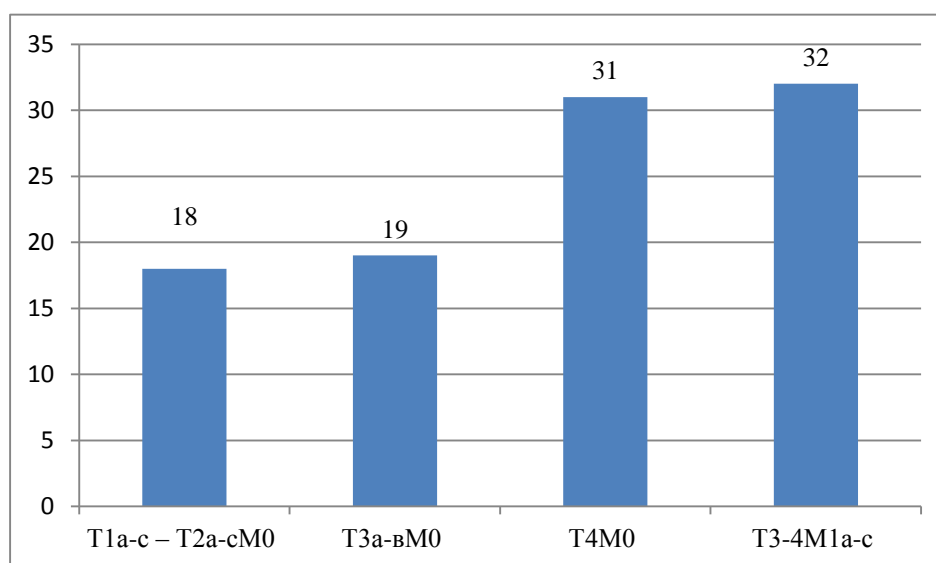


Рисунок 2.1. Распределение пациентов по виду опухолевых заболеваний предстательной железы в %.

Примечание: $T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$ – локализованные формы РПЖ, $T_{3a-b}M_0$, T_4M_0 – местно распространенные формы, $T_{3-4}M_{1a-c}$ – метастатический рак ПЖ.

Для сравнения клинико-лабораторных (физических, физиологических, биохимических и иммунологических) и инструментальных показателей создана первая контрольная группа из практически здоровых мужчин ($n = 20$)

и вторая контрольная группа пациентов с ДГПЖ ($n = 36$). Материал о пациентах с подробной информацией о проводимых клинико-лабораторных исследованиях вошел в компьютерную базу данных, построенную на основе программы Microsoft Excel.

Для больных РПЖ в стадии T1a-c – T2a-cM0, – $63,7 \pm 5,7$, в стадии T3a-вM0 – $64,5 \pm 6,3$, в стадии T4M0 – $63,9 \pm 5,8$, в стадии T3a-в-4M1a-c– $65,6 \pm 6,0$ лет. Средний возраст людей первой контрольной группы составил $54,4 \pm 5,6$ лет, а второй контрольной группы - $58,8 \pm 4,9$ лет. (см. рис. 2.2).

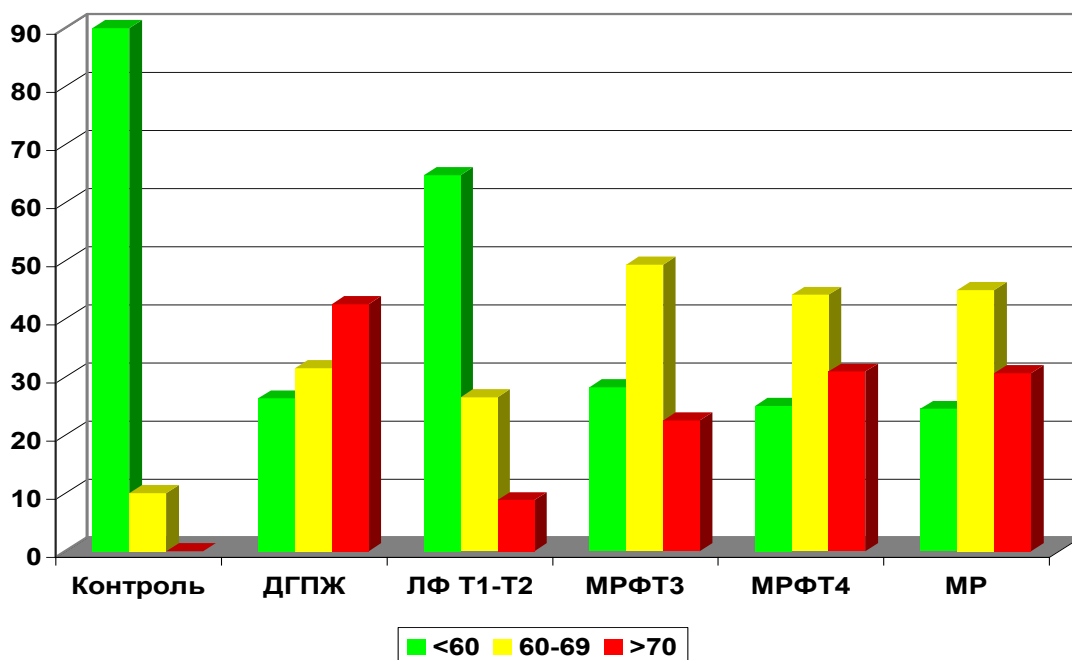


Рисунок 2.2. Распределение пациентов по возрасту, % (n).

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЛФ – локализованные формы (T1a-c – T2a-cM0), МРФ – местно-распространенные формы (T3a-в-4M0), МР – метастатический рак (T3-4M1a-c).

У большинства больных РПЖ, в представленных группах, пожилой и старческий возраст. Также практически у всех из них имелись различные сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения и хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта), которые во

многим определяли тяжесть общего состояния, клиническую картину и развитие осложнений. В связи с этим нами произведена оценка общего состояния онкологического больного (Performance status). Она осуществлялась по индексу Карновского (0-100%) и шкале ECOG (0-4 балла) [68, 79]. При помощи индекса Карновского определяется состояние качества жизни онкологического пациента и делается заключение о разработке тактики его дальнейшего лечения. Диапазон шкалы составляет от 100 баллов (нормальная физическая активность) до 0 (смерть с шагом в 10 баллов). Такое деление позволяет стандартизировать понятие «качество жизни». В современных клинических исследованиях индекс Карновского используется как методика отбора пациентов для создания подгрупп пациентов в исследованиях. Шкала ECOG также является методом стандартизации качества жизни онкологического пациента и описывает его уровень функционального состояния. Шкала представляет собой 5-бальную систему, где 0 – это нормальное функциональное состояние пациента, а 5 – это смерть. Данные о распределении пациентов по стандартизированной оценке их качества жизни представлены на рис. 2.3.

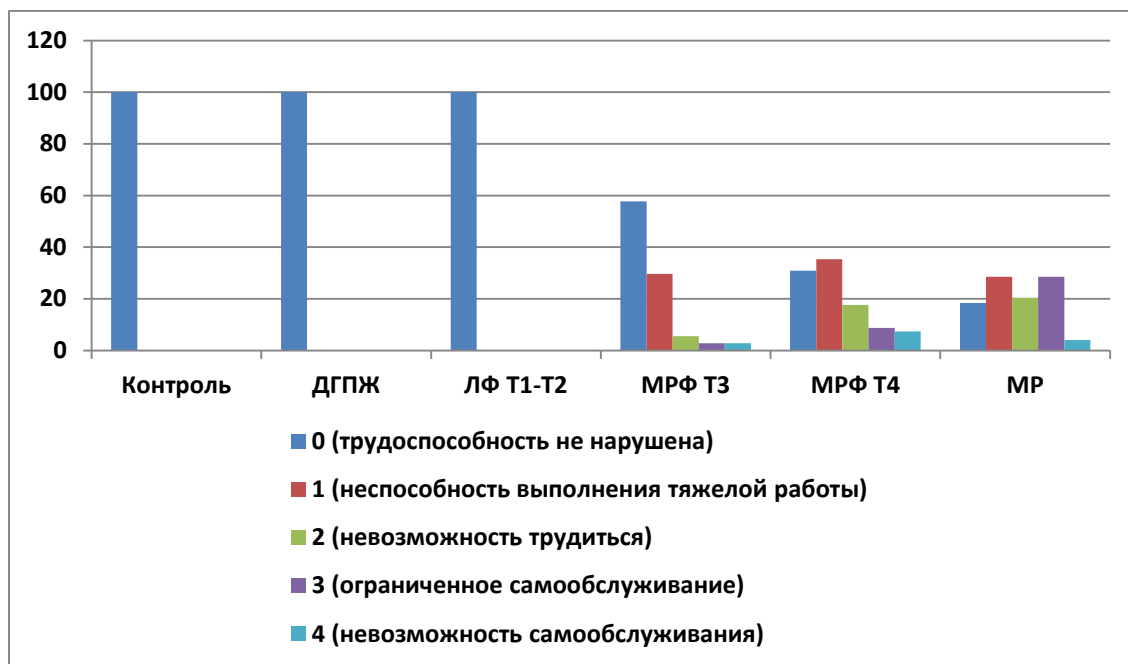


Рисунок 2.3. Распределение пациентов в % по критерию «качество жизни» шкалы ECOG – ВОЗ. Контроль – 100%.

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЛФ – локализованные формы ($T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$), МРФ – местно-распространенные формы ($T_{3a-b} M_0$), МР – метастатический рак ($T_{3-4} M_{1a-c}$).

Выявлено, что по шкале Карновского все группы больных были сходными и каждый пациент имел нарушения на уровне 60 – 100%. Иными словами, большая часть больных являлась физически активными, способными к самообслуживанию, а некоторые продолжали еще и активную трудовую деятельность.

Также были исследованы особенности уродинамики у пациентов всех групп. Скорость мочеиспускания оценивалась при помощи урофлоуметрии [1, 9, 22, 30, 38]. Результаты определения скорости мочеиспускания представлены рис. 2.4.

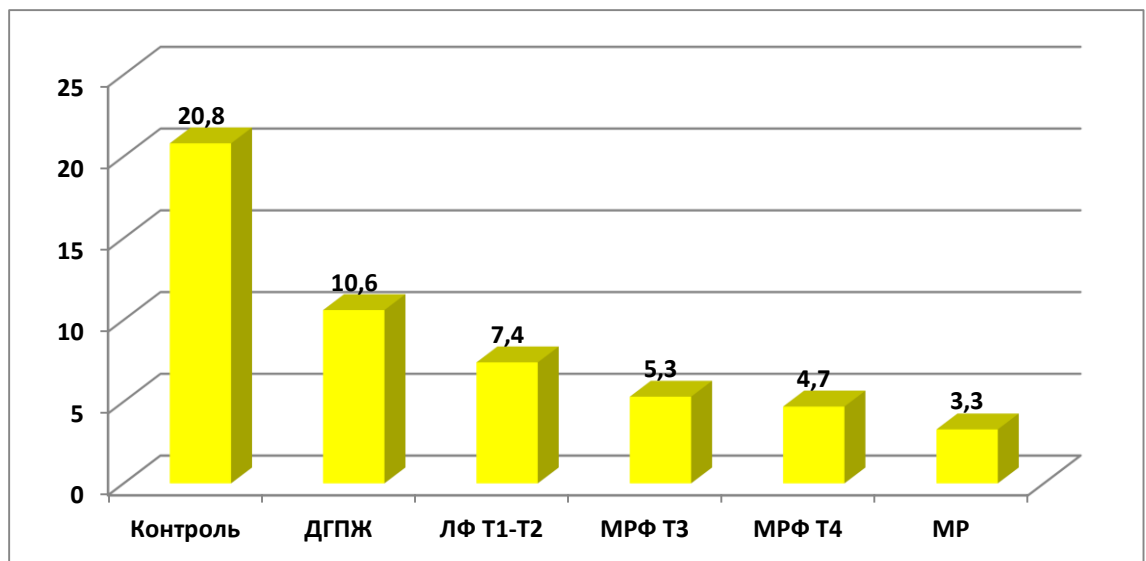


Рисунок 2.4. Распределение пациентов по скорости мочеиспускания (Q_{max} , мл/с).

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЛФ – локализованные формы ($T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$), МРФ – местно-распространенные формы ($T_{3a-b} - T_4M_0$), МР – метастатический рак ($T_{3-4}M_{1a-c}$).

Выраженность дизурических расстройств оценивалась по шкале IPSS. Шкала IPSS - международная система суммарной оценки симптомов

болезней ПЖ в баллах, которая представляет собой специальную анкету. На основании ее заполнения пациентом и подсчета суммы баллов, оценивается тяжесть дизурических симптомов [9, 30, 38]. Данные анкетирования по шкале IPSS представлены на рис. 2.5

Как видно на рисунках 2.4 и 2.5, наименьшие расстройства уродинамики отмечались у больных с ДГПЖ, а максимальные – при метастатическом РПЖ.

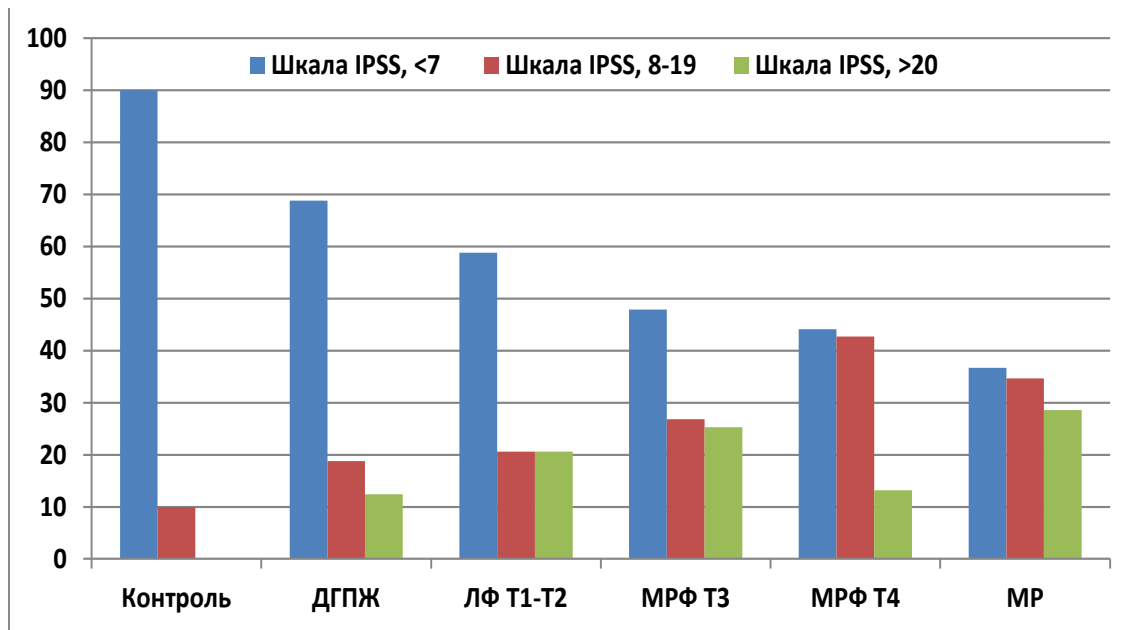


Рисунок 2.5. Распределение пациентов в % по критерию дизурии (шкала IPSS в баллах).

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЛФ – локализованные формы ($T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$), МРФ – местно-распространенные формы ($T_{3a-b} - T_4M_0$), МР – метастатический рак ($T_{3-4}M_{1a-c}$).

Таким образом, в исследование включены пациенты преимущественно пожилого и старческого возраста, с умеренными нарушениями качества жизни. Также пациенты имеют уродинамические нарушения, выраженность которых зависит от тяжести опухолевого процесса ПЖ.

Все данные исследования пациентов с онкологическими заболеваниями ПЖ были выполнены при поступлении в клинику и в последующие 1-2 дня

пребывания в стационаре. Они включали в себя данные анамнеза, догоспитального обследования, лабораторно-инструментальных обследований в условиях стационара.

2.2. Методы исследования

ДППЖ и РПЖ – самые распространенные заболевания ПЖ среди мужчин, особенно пожилого возраста, в связи с чем их ранняя диагностика и дифференциальная диагностика требует использования современных методик [15, 93].

Обследование всех пациентов, включенных в исследование, начиналось с опроса, детализации анамнеза заболевания и анамнеза жизни, физикального обследования. Все больные были осмотрены терапевтом и такими смежными специалистами как кардиолог, эндокринолог, пульмонолог, ангиохирург.

Лабораторная диагностика включала в себя общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование антител на HBs-ag, HCVat, реакцию Вассермана. Также в обязательный комплекс обследования перед хирургическим лечением входили электрокардиография и рентгенография органов грудной клетки.

В качестве основных методов исследования ПЖ были использованы: ПРИ, трансабдоминальное и трансректальное УЗИ с использованием аппаратов «Аloка» SSD-2000 (Япония) и «Siemens» SL-450 (Германия).

ПРИ выполняли по стандартной методике не менее чем за две недели до определения общего ПСА или после выполнения теста [55, 101]. В процессе ПРИ проводили оценку формы, размеров, консистенции, чувствительности, границ и симметричности ПЖ. Особое внимание уделяли выявлению очагов неоднородности в ткани железы, а также подвижности слизистой прямой кишки и неоднородной консистенции семенных пузырьков. После проведения лечения оценивалось состояние стенки прямой

кишки, окружающих тканей и изменения структуры ПЖ.

Трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства осуществляли по традиционной методике с тугим заполнением мочевого пузыря и определением уровня остаточной мочи после мочеиспускания [9, 75]. При проведении данного исследования особое внимание уделялось осмотру верхних мочевых путей на наличие пиело- или уретеропиелозктазии. При осмотре мочевого пузыря делали акцент на выявление деформации органа, изменений со стороны его слизистой, трабекулярности стенки, наличия дивертикулов. Определяли также объем остаточной мочи. Учитывали состояние региональных лимфатических коллекторов (лимфатических узлов, расположенных ниже уровня бифуркации подвздошных артерий), парааортальных и паракавальных лимфатических узлов. При исследовании печени обращали внимание на наличие или отсутствие метастазов.

ТРУЗИ ПЖ проводили в положении больного на левом боку с приведенными к животу коленями. В его ходе фиксировали поперечный, продольный и переднезадний размеры, объём, конфигурацию, зональную анатомию, состояние контуров и капсулы, эхоструктуру ПЖ и ее отношение к соседним органам [24, 166]. С помощью ТРУЗИ определяли объем ПЖ. Объем железы вычисляли по формуле эллипса $V = \pi / 6 \times D1 \times D2 \times D3$ где D1, D2, D3 - сагиттальный, вертикальный (цефалокаудальный) и поперечный размеры железы [9, 75, 124, 137]. Объем ПЖ у обследованных нами пациентов представлен на рисунке 2.6.

При оценке структуры ПЖ обращали внимание на выявление признаков, подозрительных на рак. К ним относили гипоэхогенные участки в периферической и транзиторной зонах, изоэхогенные объёмные образования, распространяющиеся в капсулу железы и за ее пределы, параппростатическую клетчатку, семенные пузырьки, мочевого пузыря и прямую кишку. При исследовании капсулы ПЖ оценивалась ее целостность и четкость. Проводилась также оценка состояния прямой кишки и измерялась ее

толщина [9, 70, 75, 151].

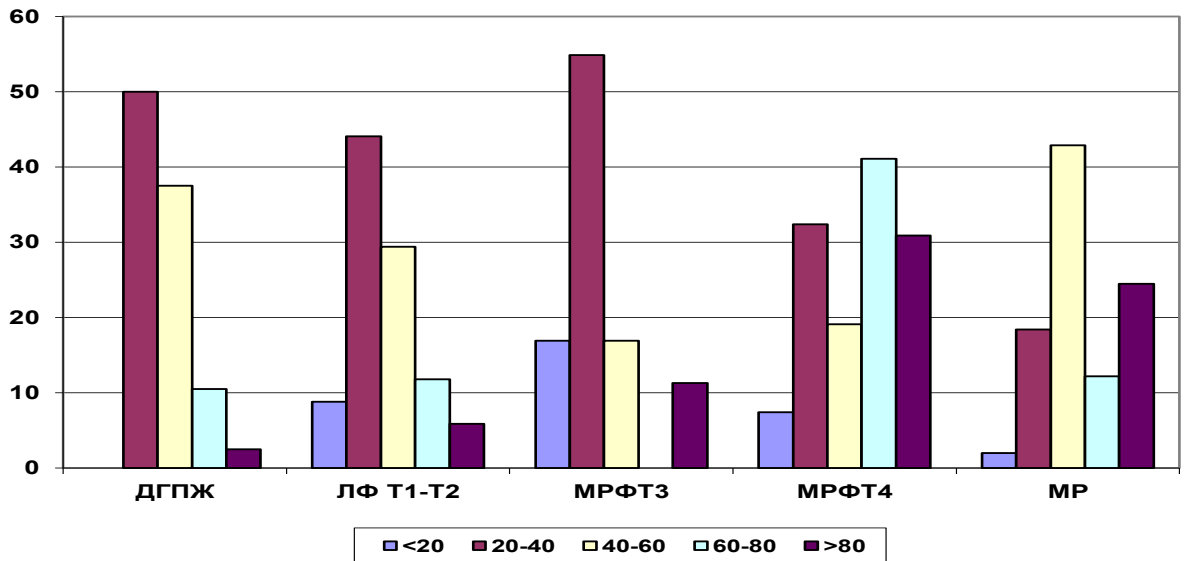


Рисунок 2.6. Распределение пациентов в % (n) по объему предстательной железы, см³. Примечание: см. рис. 2.2.

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЛФ – локализованные формы ($T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$), МРФ – местнораспространенные формы ($T_{3a-b} - T_4M_0$), МР – метастатический рак ($T_{3-4}M_{1a-c}$).

После подписания информированного согласия производили 24-точечную пункционную биопсию ПЖ. Нами использована трансректальная методика пункционной биопсии. Она позволяла прицельно получать материал не просто из паренхимы железы, а из «подозрительных» зон, периферических и переходных областей [56, 140, 147]. При этом имелась возможность постоянного динамического контроля за ходом иглы, что снизило вероятность повреждения простатической части уретры и стенки мочевого пузыря. В результате биопсии получали столбики ткани длиной 18-20 мм и толщиной 1-2 мм. Полученные в ходе биопсии столбики тканей помещали в отдельные маркированные контейнеры, которые передавались в лабораторию для гистологического исследования.

Показаниями к выполнению биопсии ПЖ были: уровень общего ПСА в плазме крови более 4 нг/мл; выявление изменений в ПЖ при проведении

ПРИ; наличие гипоэхогенных участков по данным ТРУЗИ; соотношение свободного и общего ПСА в плазме крови менее 15%; значение РНІ ≥ 25 (при калибровке Hybritech) [143]. Биопсия не проводилась при наличии признаков острого или обострения хронического простатита на момент обследования и инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей. Также, если пациент принимал лекарственные средства, влияющие на уровень общего ПСА. Она исключалась и после механического воздействия на ткань ПЖ (ПРИ, ТРУЗИ, массаж) и эякуляции за 48 часов и менее до забора крови и определения биохимических маркеров РПЖ [56, 123].

У больных РПЖ гистологическое исследование осуществляли путем парафиновой проводки биоптатов с дальнейшей окраской срезов гематоксилин-эозином и их визуализацию при помощи оптической системы Optiphot-II фирмыNiko (Япония) [41, 56].

Гистологическое заключение по каждому биоптату давалось отдельно, что позволило охарактеризовать протяженность опухоли в биоптате и ее зональное распространение в ПЖ. При морфологическом исследовании определяли наличие РПЖ, присутствие изолированной и сопутствующей простатической интраэпителиальной неоплазии, степень её выраженности устанавливали морфологический вариант опухоли, а также преобладающую форму гиперплазии и сопутствующие изменения воспалительного и атрофического характера. Для гистологической оценки степени злокачественности использовали шкалу, предложенную Gleason D.F. в 1974 г. [45, 138]. У обследованных нами пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ распределение оценки степени злокачественности представлено на рисунке 2.7.

Для выявления метастазов в легких, костях поясничного отдела позвоночника и костей таза применяли рентгенографию с использованием компьютерного томографа «Siemens» (Германия). Метастазирование в печень выявляли при помощи УЗИ органа.

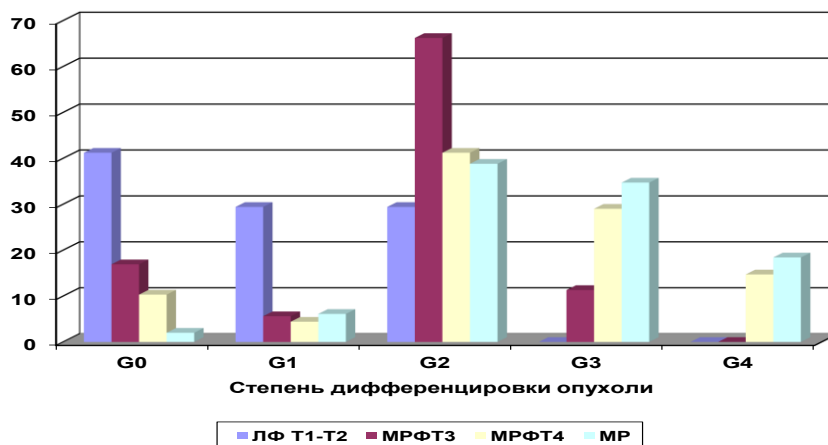


Рисунок 2.7. Распределение пациентов с раком предстательной железы по степени дифференцировки опухоли в %.

Примечание: G₀ – G₄ – степень дифференцировки опухоли (G₀=0; G₁=2-6; G₂=7; G₃=8; G₄=9-10 – соответствие баллам по шкале Глисона).

Из биохимических методов в сыворотке крови определяли уровень ПСА (общий и свободный) и общую концентрацию тестостерона [33, 164]. У обследованных нами пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ показатели ПСА представлены на рисунке 2.8.

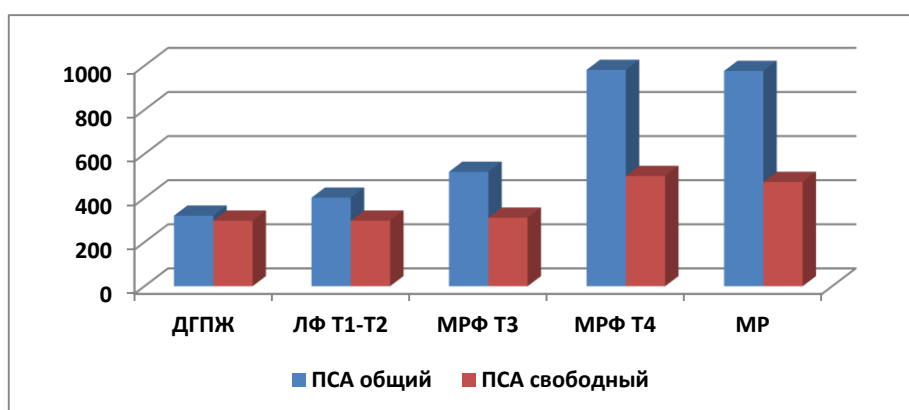


Рисунок 2.8. Показатели простат-специфического антигена у пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы (M±m).

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЛФ – локализованные формы (T_{1a-c} – T_{2a-c}M₀), МРФ – местно-

распространенные формы ($T_{3a-b}-T_4M_0$), МР – метастатический рак ($T_{3-4}M_{1a-c}$). Контроль – 100%.

Как видно из представленного рисунка минимальные показатели ПСА выявлены у больных с ДГПЖ а максимальные - у пациентов с местатическим раком. Полученные результаты коррелируют с данными литературы [12, 18, 42, 148, 154]

Показатели общего и свободного ПСА определяли на автоматизированном анализаторе Cobas Cor с использованием тест-систем компании Roche (Швейцария). Концентрацию тестостерона определяли иммуноферментным методом с применением коммерческих тест-систем Алькор-Био (Санкт-Петербург). У обследованных нами пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ показатели тестостерона представлены на рисунке 2.9.

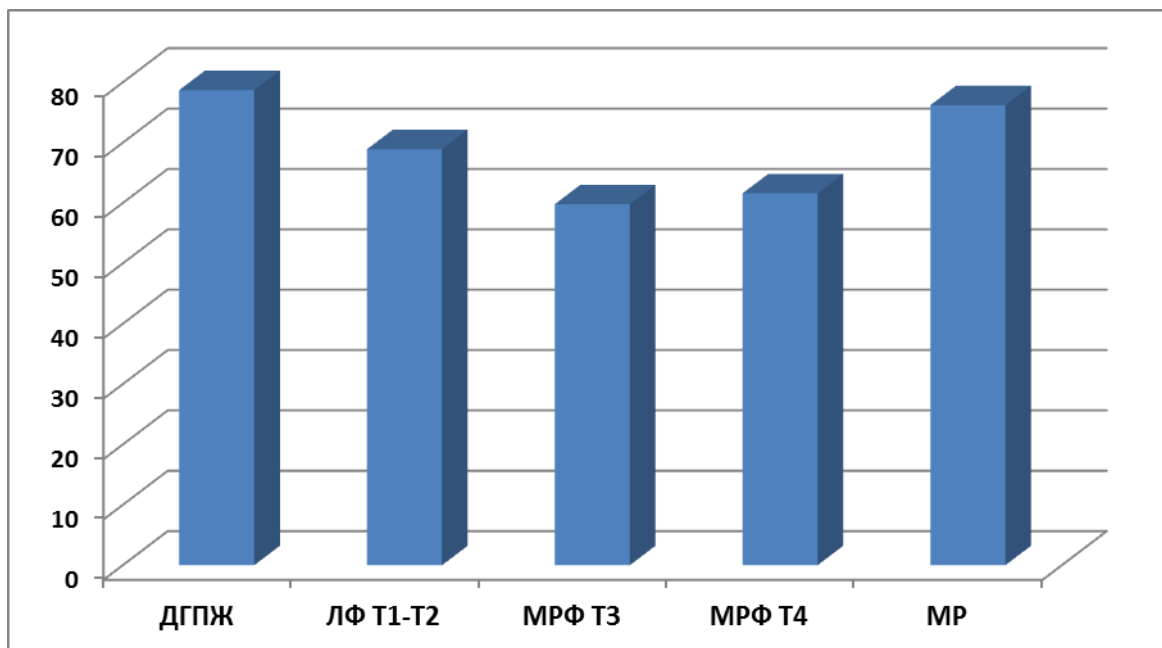


Рисунок 2.9. Показатели концентрации тестостерона у пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы.

Примечание: см. рис. 2.8. Контроль – 100%.

Как видно из рис. 2.9 концентрации тестостерона были снижены по

сравнению с контролем. Однако снижение уровня тестостерона у больных с разными формами опухолевого процесса не подчинялось прямой зависимости, что может быть связано с приемом пациентами антиандрогенной терапии.

Подсчет основных субпопуляций лимфоцитов произведен на лазерном проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter EPIC CSXL» с помощью меченых антител «Immunotec» (Франция) с выявлением поверхностных маркеров лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺(хелперы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD19⁺ (В-лимфоциты), CD56⁺, CD16⁺ (естественные киллеры), CD3⁺-HLA-DR, (Т-активные лимфоциты), CD25⁺ (В-активные лимфоциты). Концентрацию иммунных клеток определяли в мкл [114, 116].

Для изучения неспецифической иммунологической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную способность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарное число (ФЧ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [116]. Количество фагоцитирующих нейтрофилов рассчитывали в 1 мкл периферической крови с учетом абсолютного числа лейкоцитов и доли сегментоядерных нейтрофилов. В качестве тест-системы для оценки способности фагоцитов генерировать кислородные радикалы, для борьбы с инфекционными агентами использовали краситель нитросиний тетразолий (НСТ-тест) [74]. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле [114]. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови пациентов и группы контроля определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α – 5-250 пг/мл; ИЛ-6 – 5,6-300 пг/мл; ИЛ-10 – 0-500 пг/мл [114].

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$ [34, 68, 79].

При разработке метода прогнозирования метастазирования при РПЖ произведена оценка значимости ряда клинических (в том числе УЗИ), биохимических, иммунологических и гистологических показателей у больных. Оценка проводилась в двух группах пациентов с объемными заболеваниями, у которых не было метастазов (ДППЖ + РПЖ_{T1-T4}) и с метастазами (РПЖ T_{4M+}). Оценка значимости показателей осуществлялась по методу Вальда [68, 79] и заключалась в вычислении баллов диагностических показателей (ДП). При оценке данных ДП применена логарифмическая шкала информативности признаков. ДП вычисляли по формулам (1 и 2):

$$-ДП = 10 \cdot \lg(P_1/P_2) \quad (1)$$

$$+ДП = 10 \cdot \lg(P_3/P_4) \quad (2),$$

где $\pm ДП$ – информативность признака в баллах (положительные значения ДП с определенной долей вероятности подтверждают факт метастазирования РПЖ, отрицательные – исключают);

P_1 – частота случаев наличия метастазов при значениях (см. таблицу 1) указанного анализируемого признака (%);

P_2 – частота случаев отсутствия метастазов при аналогичных значениях

анализируемого признака (%);

P_3 – частота случаев наличия метастазов при изменённых значениях указанного признака (%);

P_4 – частота случаев отсутствия метастазов при аналогичных значениях изменённого признака (%).

Прогнозирование осуществляли с учетом всех оцениваемых признаков (суммировали все ДП_i).

При разработке метод прогнозирования типа и тяжести РПЖ и метода прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани у пациентов применяли корреляционно-регрессионный анализ. Оценка значимости показателей осуществлялась по методу Вальда [34, 68, 79]. Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7.

III. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Введение в клиническую практику иммунологического определения уровня ПСА, биохимических исследований, в частности, определение тестостерона, гистологических методик с оценкой степени тканевой атипии, многочисленных инструментальных методов обследования (в первую очередь ультразвукового и рентгенологического) значительно расширило возможности ранней диагностики и дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ [5, 9, 65, 67, 93]. Так, использование ПСА как скринингового метода удвоило частоту выявляемости и снизило специфическую смертность при РПЖ [9, 65, 93]. Несмотря на прогресс в диагностических возможностях, точность такой диагностики в настоящее время не превышает 45% [100, 105, 155]. Неудовлетворительная специфичность и чувствительность диагностических методик при объемных заболеваниях ПЖ приводит к увеличению количества биопсий на одного пациента и выбору неэффективного лечения при клинически значимом РПЖ [56, 57]. Необходимость ранней диагностики клинически значимого РПЖ и объективная оценка тяжести онкологического процесса актуализирует поиск новых методов диагностики заболевания, основанных на комплексном учете лабораторно-инструментальных и иммунологических показателей [14, 50, 54, 153]. Следует отметить, что в многочисленных российских и зарубежных исследованиях выявлена корреляционная зависимость иммунологических нарушений и тяжести течения опухолевого процесса ПЖ [104, 106, 134, 146, 150, 158, 160]. Тем не менее, клиническое значение выраженности иммунологических нарушений, сопровождающих рост и распространение опухоли ПЖ, изучено недостаточно, а прогностические критерии комплексной оценки тяжести состояния больных, особенно при злокачественном течении заболевания, не разработаны.

Формирование системы таких критериев и разработка методики

прогнозирования тяжести РПЖ позволит повысить точность диагностики онкологической патологии, обеспечить индивидуальный подход к выбору средств и методов фармакологического и хирургического лечения больных, а также оценить эффективность проводимого лечения.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось: выявление особенностей иммунологической реактивности у больных с ДГПЖ и РПЖПЖ для разработки метода прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса.

Для решения поставленной цели изучали особенности изменения показателей клеточного (таблица 3.1) и гуморального иммунитета (таблица 3.2) у больных с РПЖ и в контрольных группах.

Таблица 3.1

Показатели клеточного иммунитета в группах контроля и у пациентов с раком предстательной железы, $M \pm m$

Показатели, ед (референсная норма)	Контроль 1 (n=20)	Контроль 2 ДГПЖ (n=36)	РПЖ			Метастатический рак T ₃₋₄ M _{1a-c} (n=29)
			Локализованные формы T _{1a-c} – T _{2a-c} M ₀ (n=16)	Местно-распространённые формы		
				T _{3a-b} M ₀ (n=17)	T ₄ M ₀ (n=28)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (4,0-8,0)	6,2±0,35	6,4±0,43	5,9±0,41	4,2±0,26 ^{1,2,3}	4,0±0,29 ^{1,2,3}	4,4±0,31 ^{1,2,3}
CD3 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л (1,02-1,41)	1,25±0,12	0,84±0,05 ¹	0,76±0,04 ¹	0,72±0,04 ¹	0,66±0,03 ^{1,2,3}	0,57±0,03 ^{1,2,3,4}
CD4 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л (0,67-0,92)	0,70±0,05	0,51±0,04 ¹	0,38±0,09 ^{1,2}	0,37±0,03	0,21±0,02 ^{1,2,3,4}	0,15±0,02 ^{1,2,3,4,5}
CD8 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л (0,28-0,52)	0,34±0,05	0,20±0,02 ¹	0,29±0,02 ²	0,22±0,02 ¹	0,22±0,03 ¹	0,23±0,02 ¹
ИРИ, ед (1,5-2,6)	2,0±0,21	2,6±0,18 ¹	1,3±0,14 ^{1,2}	1,7±0,16 ²	0,95±0,07 ^{1,2,4}	0,65±0,04 ^{1,2,3,5}
CD19 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л (0,12-0,21)	0,21±0,01	0,18±0,008	0,16±0,008 ¹	0,11±0,009 ^{1,2}	0,09±0,008 ^{1,2,3}	0,08±0,007 ^{1,2,3}
CD56 ⁺ CD16 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л (0,19-0,21)	0,25±0,01	0,15±0,006 ¹	0,21±0,09	0,16±0,006 ^{1,3}	0,27±0,03 ^{2,4}	0,29±0,01 ^{2,3,4}
CD25 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л (0-1,5)	0,54±0,03	0,49±0,02	0,38±0,03 ^{1,2}	0,41±0,03 ¹	0,38±0,03 ^{1,2}	0,30±0,03 ^{1,2,3,4}
HLA-DR, 10 ⁹ /л (0,07-0,16)	0,09±0,005	0,06±0,0061	0,07±0,004	0,09±0,003 ²	0,13±0,002 ^{1,2,3}	0,18±0,002 ^{1,2,3,4,5}
ФА, % (нейтрофилов) (40-90)	69,9±4,6	60,5±3,8	58,7±4,2	62,5±4,3	60,9±4,4	55,7±4,2 ^{1,4}
ФЧ, ед (4-9)	6,4±0,4	4,4±0,3 ¹	4,5±0,3 ¹	3,9±0,2 ¹	3,6±0,3 ^{1,3}	3,0±0,2 ^{1,2,3,4}
НСТ-тест (спонтанный), (40-50)	42,8±2,4	52,1±2,9 ¹	45,9±2,2	46,5±2,7	40,2±2,0 ²	35,8±1,8 ^{1,2,3,4}

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с

группой контроля ($p < 0,05$);

²⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой ДГПЖ ($p < 0,05$);

³⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой локализованных форм РПЖ ($p < 0,05$);

⁴⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой местно-распространенной формы T_{3a-b} РПЖ ($p < 0,05$);

⁵⁾ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой местно-распространенной формы T₄ M₀ РПЖ ($p < 0,05$).

Как видно из данных таблицы 3.1, у всех пациентов имелись выраженные нарушения в характере иммунного ответа. По сравнению с показателями контрольной группы 1 у пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами рака величина общего количества лейкоцитов снижалась на 29-35,5% ($p < 0,05$). Вместе с общим числом лейкоцитов у больных с ДГПЖ и РПЖ имело место снижение числа всех субпопуляций лимфоцитов с маркерами CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) CD19⁺ (В-лимфоциты). Минимальное снижение этих показателей выявлено при ДГПЖ, максимальное – при РПЖ. Так, показатель CD3⁺ лимфоцитов у больных ДГПЖ уменьшался на 32,8% ($p < 0,05$), а у пациентов с метастатическим РПЖ – на 54,4% ($p < 0,01$).

Величина иммунорегуляторного индекса (ИРИ), отражающая соотношение CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов, демонстрировала сдвиг в сторону увеличения удельного веса CD8⁺ лимфоцитов, что свидетельствует и росте опухолевой токсичности. ИРИ, в частности, у больных ДГПЖ, был на 30,0% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, а у пациентов с локализованными формами РПЖ на 35,0% ($p < 0,05$) ниже. Максимальное снижение ИРИ наблюдалось у пациентов с метастатическим РПЖ – оно было ниже на 67,5% ($p < 0,01$).

Показатель СВ56⁺ CD16⁺ лимфоцитов (НК - клетки) у пациентов при любой форме РПЖ снижался на 23,8% ($p < 0,05$), 47,6% ($p < 0,05$), 57,1% ($p < 0,01$) и 61,9% ($p < 0,01$) соответственно.

Снижение иммунологических показателей у обследованных больных

указывало на формирующийся иммунодефицит клеточного типа. Обращало внимание, что со снижением числа иммунных клеток, функциональная активность В-лимфоцитов (маркер CD25⁺) снижалась, а Т-лимфоцитов (маркер HLA-DR), наоборот, увеличивалось. Такое увеличение могло носить компенсаторный характер.

Показатели фагоцитоза, за исключением больных метастатическим РПЖ, не изменялись. У больных в стадии T₃₋₄ M₁ они снижались: ФА – на 20,3% (p<0,05), ФЧ – на 53,1% (p<0,01), а величина НСТ теста – на 16,3% (p<0,05). Факт угнетения лимфоцитарного звена иммунитета выявлен на этапах развития клеточной атипии при РПЖ, а фагоцитоза – на метастатической стадии РПЖ, что подтверждается данными литературы [54, 63, 69, 71, 89, 101, 146].

При исследовании показателей гуморального иммунитета у больных РПЖ и в группах контроля (таблица 3.2) были также выявлены следующие изменения в характере иммунного ответа.

Таблица 3.2

Показатели гуморального иммунитета в группах контроля и у пациентов с раком предстательной железы, M±m

Показатели, ед (референсная норма)	Контроль 1 (n=20)	Контроль 2 ДГПЖ (n=36)	РПЖ			
			Локализован ные формы T _{1a-c} – T _{2a-c} (n=16)	Местно- распространённые формы		Метастатич еский рак T ₃₋₄ M _{1a-c} (n=29)
				T _{3a-b} M ₀ (n=17)	T ₄ M ₀ (n=28)	
ЦИК, оп.ед (0-60)	57,4±5,1	92,2±7,6 ¹	105,5±9,2 ¹	98,9±8,6 ¹	97,3±8,5 ¹	110,4±9,4 ¹
IgA, г/л (1,26-2,5)	1,8±0,15	2,21±0,19 ¹	1,6±0,11 ²	2,8±0,24 ^{1,2,3}	1,6±0,18 ^{2,4}	3,05±0,25 ^{1,2,3,5}
IgM, г/л (0,65-1,64)	1,3±0,08	1,5±0,10	1,1±0,08	1,2±0,07	1,2±0,07	1,2±0,07
IgG, г/л (7,4-15,8)	11,5±0,88	14,2±0,9 ¹	13,5±0,77	13,1±0,8	11,6±0,8	7,2±0,7 ^{1,2,3,4,5}
ИЛ-1β, пг/мл (0-78)	15,2±0,95	14,3±1,1	20,2±1,6 ^{1,2}	39,3±2,0 ^{1,2,3}	44,7±3,3 ^{1,2,3}	59,4±4,7 ^{1,2,3,4,5}
ИЛ-4, пг/мл (0-50)	9,9±0,7	3,3±0,2 ¹	3,5±0,22 ¹	4,2±0,3 ^{1,2}	7,6±0,6 ^{2,3,4}	10,5±0,9 ^{2,3,4,5}
ИЛ-6, пг/мл (0-70)	16,3±1,4	23,3±2,0 ¹	22,5±2,3 ¹	39,6±3,4 ^{1,2,3}	50,8±4,8 ^{1,2,3,4}	94,2±7,4 ^{1,2,3,4,5}
ИЛ-8, пг/мл (10-50)	18,9±0,8	32,7±2,2 ¹	35,4±2,0 ¹	37,7±3,0 ¹	59,9±4,7 ^{1,2,3,4}	66,3±5,0 ^{1,2,3,4}
ИЛ-10, пг/мл (10-18)	15,4±1,6	26,5±2,3 ¹	20,5±1,9 ^{1,2}	30,0±2,6 ^{1,3}	44,6±3,9 ^{1,2,3,4}	50,5±4,2
ФНО-α, пг/мл (10-32)	27,3±3,2	45,5±4,0 ¹	49,7±4,2 ¹	50,4±5,0	63,4±5,1 ^{1,2,3,4}	96,7±6,4 ^{1,2,3,4,5}

Примечание: см. таблицу 3.1.

Величина ЦИК у больных ДГПЖ по сравнению с показателем контроля 1 повышалась на 60,6% (p<0,05), а у больных РПЖ – на 69,5–92,3%

%($p < 0,05$). Различий между группами больных с ДГПЖ и РПЖ в этих показателях не было.

Значения иммуноглобулинов класса А и G у больных с ДГПЖ и РПЖ незначительно увеличивались, а IgM – не изменялись. Между тем при метастатическом РПЖ величина IgA была на 38,0% ($p < 0,05$) больше, а IgG – на 49,2% ($p < 0,05$) меньше, чем в группе больных ДГПЖ.

Наиболее выраженные изменения показателей гуморального иммунитета были выявлены среди цитокинов. У больных ДГПЖ и РПЖ концентрация как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (за исключением ИЛ-4) увеличивалась. Минимальные изменения фиксировались у больных ДГПЖ, а максимальные – с метастатической формой РПЖ. Обращал на себя внимание факт, что по мере повышения степени злокачественности РПЖ отмечалось нарастание цитокинемии. Так, концентрация ИЛ-1 β у больных ДГПЖ не превышала уровня контроля, ИЛ-4 – была в 3 раза ($p < 0,01$) ниже, а ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α на 42,9% ($p < 0,05$), 70,3% ($p < 0,05$), 72,0% ($p < 0,05$) и 68,1% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. У больных же метастатической формой РПЖ эти же показатели (за исключением ИЛ-4) возрастали в 3,5 – 5,8 раз ($p < 0,01$).

Изменение уровня ЦИК и концентрации иммуноглобулинов – IgA и IgG у больных опухолями ПЖ свидетельствовали в пользу развития антигенной специфической и неспецифической опухолевой активации гуморального звена иммунной системы, однако выраженность такой активации была незначительной. Показатели гиперцитокинемии указывали на развитие воспалительного процесса, причем не только на уровне самой ПЖ, но и на уровне окружающих ее тканей. Такой переход воспалительной реакции на окружающие ткани рассматривается как генерализация процесса и соответствует тяжелому состоянию больных. В целом, изменения в показателях гуморального иммунитета подтверждаются данными литературы [54, 63, 69, 71, 89, 101, 146].

Таким образом, при ДГПЖ количество Т-лимфоцитов относительно

нормы снижалось на 32,8% ($p < 0,05$), $CD4^+$ лимфоцитов – 27,1% ($p < 0,05$), $CD8^+$ лимфоцитов – на 41,1% ($p < 0,05$), $CD56^+ CD16^+$ лимфоцитов – на 40,0% ($p < 0,05$). Активность Т- и В-лимфоцитов у этих больных не изменялась. Из показателей фагоцитоза уменьшалась на 31,3% ($p < 0,05$) только величина ФИ. Концентрация IgA у этих больных увеличивалась на 22,8% ($p < 0,05$), а ($p < 0,05$) IgG – на 23,5% ($p < 0,05$). Умеренно повышался на 42,9% ($p < 0,05$) уровень ИЛ-6, на 73,0% ($p < 0,05$) – ИЛ-8, на 72,0% ($p < 0,01$) – ИЛ-10, на 66,7% ($p < 0,05$) – ФНО- α .

У пациентов с локализованными формами РПЖ иммунологические показатели относительно значений, присущих больным ДГПЖ, изменялись более существенно. В частности, у этих больных число $CD4^+$ лимфоцитов снижалось на 25,5% ($p < 0,05$), $CD8^+$ лимфоцитов, наоборот, повышалось на 45,0% ($p < 0,05$), а $CD25^+$ лимфоцитов уменьшалось на 22,4% ($p < 0,05$). Активность фагоцитарного звена клеточного иммунитета не изменялась, а гуморального изменялась, но незначительно. В частности, уменьшались на 27,6% ($p < 0,05$)- только значения IgA и ИЛ-10 – на 22,6% ($p < 0,05$), а ИЛ-1 β , наоборот, увеличивались на 41,4% ($p < 0,05$).

С ростом степени злокачественности РПЖ и, соответственно, тяжести состояния больных усугублялись нарушения на уровне клеточного и гуморального иммунитета. В наибольшей степени они были выражены у пациентов с метастатическим РПЖ (Т₃₋₄ М_{1a-c}). По сравнению с показателями больных ДГПЖ количество лейкоцитов у них снижалось на 31,3% ($p < 0,05$), в том числе $CD4^+$ лимфоцитов – на 70,6% ($p < 0,01$), $CD19^+$ лимфоцитов – на 55,5% ($p < 0,05$), а $CD25^+$ лимфоцитов – на 38,8% ($p < 0,05$). При этом активность Т-лимфоцитов и число $CD56^+ CD16^+$ лимфоцитов увеличивалось в 3,0 раза ($p < 0,01$) и на 93,3% ($p < 0,05$). Из показателей гуморального иммунитета возрастала на 38,0% ($p < 0,05$) концентрация IgA, но величина цитокинов возрастала в разы: ИЛ-1 β - в 4,0 ($p < 0,01$), ИЛ-4 – в 3,2 ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в 4,0 ($p < 0,01$), ИЛ-8 - в 2,0 ($p < 0,05$), ИЛ10 – в 1,9 ($p < 0,05$), а ФНО- α – в 2,1 ($p < 0,05$) раза. При этом концентрация IgG у пациентов снижалась на

49,3% ($p < 0,05$).

На основании полученных данных у пациентов с РПЖ можно отобразить механизм противоопухолевого иммунитета (рис. 3.1).

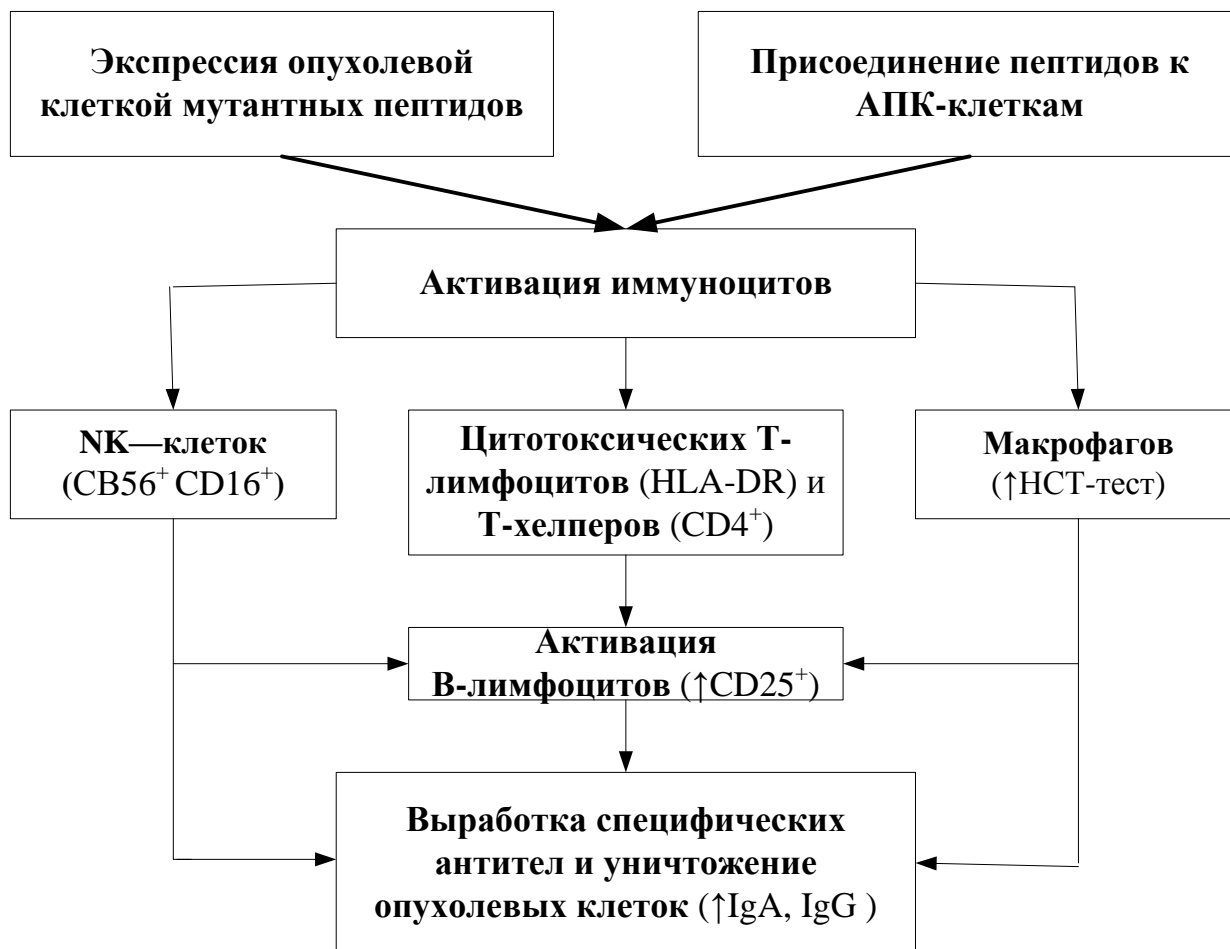


Рисунок 3.1. Механизм противоопухолевого иммунитета у пациентов с раком предстательной железы.

В этом механизме стимулируемые опухолевой клеткой мутантные пептиды запускают каскад иммунных реакций.

В эти реакции включаются нормальные киллеры (NK-клетки, $CD56^+ CD16^+$), цитотоксические Т-лимфоциты (HLA-DR клетки) и Т-хелперы ($CD4^+$ - клетки), а также макрофаги (у них НСТ-тест повышается). Все указанные иммуноциты способны активировать (В-клетки). Активированные В-лимфоциты ($CD25^+$) через плазмочитарные клетки продуцируют

специфические иммуноглобулины (\uparrow IgA, IgG), а АК-клетки выделяют перфорины. Иммуноглобулины и перфорины уничтожают опухолевые клетки в ПЖ.

При нарастании степени злокачественности РПЖ механизм противоопухолевого иммунитета нарушается за счет формирования противоопухолевой иммунологической толерантности. На рисунке 3.2 показаны функциональные элементы этого механизма.



Рисунок 3.2. Механизм развития противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с раком предстательной железы.

Нарушение опухолевой экспрессии мутантных пептидов приводит к угнетению синтеза и функции цитотоксических Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов ($CD4^+$), НК-клеток ($CD56^+ CD16^+$) и фагоцитов (\downarrow ФА, \downarrow ФЧ,

↓НСТ-тест) происходит также прямое или опосредованное упомянутыми иммунными клетками подавление активности В-лимфоцитов (CD25⁺). Отсутствие должной активности клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты и приводит к противоопухолевой иммунологической толерантности и прогрессии опухолевого роста у больных РПЖ.

Прицельного рассмотрения в генезе РПЖ заслуживают цитокины. Ими, как известно, являются биологически активные вещества (БАВ) пептидной природы, которые образуются иммунными и эндотелиальными клетками [21, 38, 78]. Эти БАВ участвуют в регуляции процессов иммунного ответа, гемопоза, ангиогенеза и хемотаксиса лейкоцитов. Их биологическое действие на клетки реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами клеточных мембран [21]. Спектры действия известных на сегодняшний день цитокинов в различной степени перекрываются и во многих случаях имеет место синергизм [38,78].

Проведенные исследования показали, что у больных с РПЖ по мере роста степени злокачественности опухолевого процесса наблюдается только количественный рост концентраций изученных цитокинов. Антагонистических отношений между про- и противовоспалительными цитокинами у больных ДГПЖ и РПЖ не отмечено.

На рисунке 3.3 представлена роль цитокинов в противоопухолевой защите у больных с РПЖ. Как видно из рисунка, на клетки опухоли, по данным литературы, влияют и усиливают цитотоксичность ИЛ-4 и ФНО- α . Они подавляют размножение опухолевых клеток, ускоряют апоптоз, цитолиз, тормозят ангиогенез и для усиления иммунного ответа на поверхности клеточных мембран опухолевых клеток способствуют образованию антигенов гистосовместимости II класса [21, 146]. В активации противоопухолевого иммунитета участвуют ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Эти цитокины активируют Т-лимфоциты, НК-клетки, производство и дифференцировку В-лимфоцитов, продукцию антител и оказывают гемостимулирующее действие [21, 38, 135].



Рисунок 3.3. Роль цитокинов в противоопухолевой защите у больных с раком предстательной железы.

На рисунке 3.4 представлен механизм угнетения противоопухолевого иммунитета и стимуляция опухолевой пролиферации у больных с РПЖ.

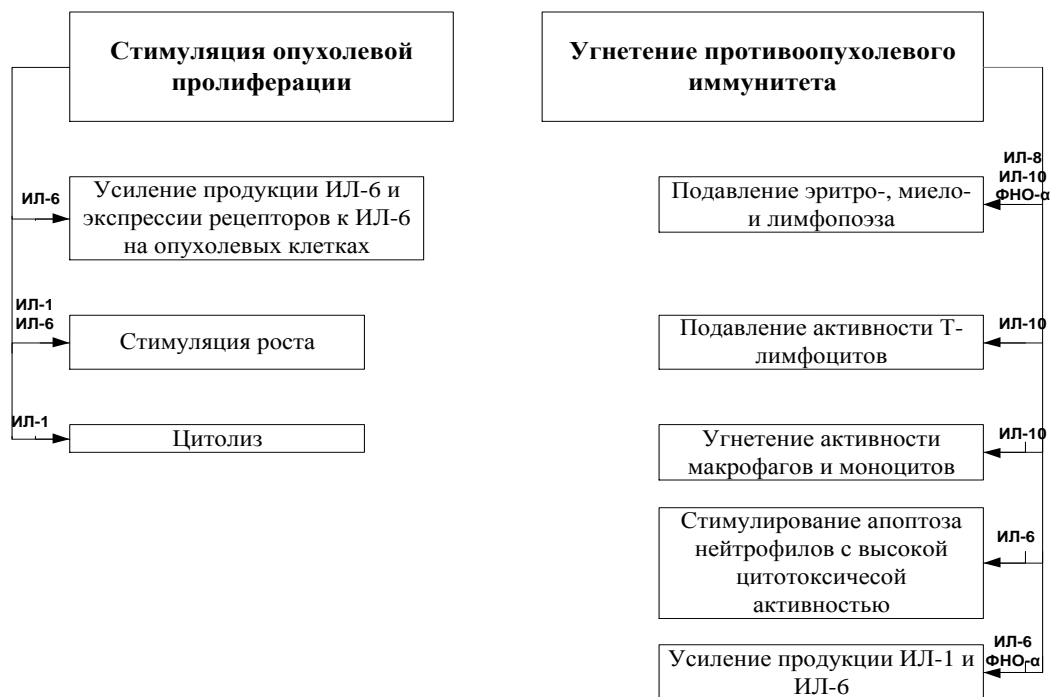


Рисунок 3.4. Роль цитокинов в угнетении противоопухолевого иммунитета и стимуляции опухолевой пролиферации у больных с раком предстательной железы.

Как видно из рисунка, опухолевую пролиферацию в ПЖ стимулируют ИЛ-6 и ИЛ-1, а угнетают противоопухолевый иммунитет ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Стимуляция опухолевой пролиферации проявляется в усилении экспрессии рецепторов к ИЛ-6 на опухолевых клетках, в нарушении образования на их поверхности антигенов гистосовместимости II класса [21, 78, 150]. Угнетение противоопухолевого иммунитета проявляется в подавлении эритро-, миело- и лимфопоэза, активности Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов, в стимуляции апоптоза нейтрофилов с высокой цитотоксической активностью [69, 71].

ВЫВОДЫ:

1. При ДГПЖ количество Т-лимфоцитов относительно нормы снижается на 32,8% ($p < 0,05$), CD4⁺лимфоцитов – 27,1% ($p < 0,05$), CD8⁺лимфоцитов – на 41,1% ($p < 0,05$), CD56⁺CD16⁺лимфоцитов – на 40,0% ($p < 0,05$). Активность Т- и В-лимфоцитов у этих больных не изменяется. Из показателей фагоцитоза на 31,3% ($p < 0,05$) уменьшается только величина ФЧ. Концентрация IgA у этих больных увеличивается на 22,8% ($p < 0,05$), а ($p < 0,05$) IgG – на 23,5% ($p < 0,05$). Умеренно повышается на 42,9% ($p < 0,05$) уровень ИЛ-6, на 73,0% ($p < 0,05$) – ИЛ-8, на 72,0% ($p < 0,01$) ИЛ-10 и на 66,7% ($p < 0,05$) - ФНО- α .

2. У пациентов с локализованными формами РПЖ иммунологические показатели относительно значений, присущих больным ДГПЖ, изменяются более существенно. В частности, у этих больных число CD4⁺ лимфоцитов снижается на 25,5% ($p < 0,05$), CD8⁺лимфоцитов, наоборот, повышается на 45,0% ($p < 0,05$), а CD25⁺лимфоцитов уменьшается на 22,4% ($p < 0,05$). Активность фагоцитарного звена клеточного иммунитета не изменяется, а гуморального изменяется незначительно. В частности, уменьшаются на 27,6% ($p < 0,05$) только значения IgA и на 22,6% ($p < 0,05$) ИЛ-10 – а ИЛ-1 β , наоборот, увеличиваются на 41,4% ($p < 0,05$).

3. С ростом злокачественности тканей РПЖ и, соответственно,

тяжести состояния больных усугубляются нарушения на уровне клеточного и гуморального иммунитета. В наибольшей степени они выражены у пациентов с метастатическим РПЖ (T₃₋₄ M_{1a-c}). По сравнению с показателями больных ДГПЖ количество лейкоцитов у них снижается на 31,3% (p<0,05), в том числе CD4⁺лимфоцитов – на 70,6% (p<0,01), CD19⁺лимфоцитов – на 55,5% (p<0,05), а CD25⁺лимфоцитов – на 38,8% (p<0,05). При этом активность Т-лимфоцитов и число CD56⁺ CD16⁺лимфоцитов увеличивается в 3,0 раза (p<0,01) и на 93,3% (p<0,05). Из показателей гуморального иммунитета возрастает на 38,0% (p<0,05) концентрация IgA, но величина цитокинов увеличивается больше: ИЛ-1β – в 4,0 (p<0,01) , ИЛ-4 – в 3,2 (p<0,05) , ИЛ-6 – в 4,0 (p<0,01), ИЛ-8 – в 2,0 (p<0,05), ИЛ-10 – в 1,9 (p<0,05), а ФНО-α – в 2,1 (p<0,05) раза. При этом концентрация IgG у пациентов снижается на 49,3% (p<0,05).

4. Уточнены механизмы иммунных нарушений у пациентов с ДГПЖ, противоопухолевого иммунитета у пациентов и противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с РПЖ. Установлена роль ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ10 и ФНО-α в механизмах противоопухолевой защиты и стимуляции опухолевой пролиферации.

5. Наличие различий в иммунологических показателях, а также в показателях, отражающих структуру и функцию предстательной железы, у больных с объемными заболеваниями простаты дает основание для последующей разработки методов прогнозирования тяжести опухолевого процесса, степени дифференцировки опухолевой ткани и ее способности к метастазированию.

РАЗДЕЛ IV. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТИПА И ТЯЖЕСТИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

За последние 20 лет в ранней диагностике опухолевых заболеваний ПЖ достигнуты ощутимые успехи. Они связаны с внедрением в практику методов определения в крови уровня фракций ПСА [14, 20, 33, 130, 142] и тестостерона [14, 33], гистологического исследования тканей ПЖ с оценкой степени тканевой атипии [14, 41, 56], многочисленных инструментальных методов обследования (в первую очередь ультразвукового и рентгеновского) [14, 67, 70, 142].

Наряду с диагностикой типа опухолевого процесса для практической медицины важное значение имеет оценка тяжести его течения [17, 45, 77, 105, 120]. Однако точность диагностики и оценки тяжести течения опухолевого процесса ПЖ, полученная при самостоятельном использовании любого из перечисленных методов обследования не абсолютна и составляет от 10 до 35% [100, 105, 155]. Установление диагноза РПЖ предполагает определение пациенту группы риска. Отнесение пациента к той или иной группе риска основано на прогностической информации об ожидаемом поведении опухоли ПЖ, т.е. степени ее агрессивности [8, 67, 94]. Очевидным является тот факт, что существующий комплекс диагностических методов не может достоверно прогнозировать течение выявленного заболевания. Использование в отдельных случаях современных молекулярно-генетических ОМ и диагностических генных панелей повышает чувствительность и специфичность методов ранней диагностики опухолей ПЖ, но не обеспечивает точность прогноза заболевания [19, 71, 118].

Таким образом, способы комплексной оценки типа и тяжести опухолевого процесса ПЖ и организма в целом разработаны недостаточно. Решение этой проблемы позволит увеличить точность диагноза и обеспечить индивидуальный подход к выбору средств и методов фармакологического и хирургического лечения для конкретного пациента, позволит разработать

критерии эффективности проводимой терапии.

Целью настоящего фрагмента исследования явилась: разработка метода прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса ПЖ на основе комплексного учета лабораторных и инструментальных данных.

В качестве факторов, имеющих отношение к диагностике типа и тяжести опухолевого процесса ПЖ первоначально исследованы 20 показателей, определяемых в ходе стандартного обследования. Референтный анализ с помощью статистической программы «Statistica 10» позволил выявить и отобрать пять наиболее информативных признаков. Такими параметрами явились следующие: концентрация общего ПСА и коэффициент его отношения к количеству свободного, уровень общего тестостерона, объем ПЖ, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона. В таблицах 4.1-4.3 представлены значения этих параметров в исследуемых и контрольной группах.

Таблица 4.1

Распределение пациентов в % по объему предстательной железы, см³

Объем ПЖ, см ³	Контроль 1 (n=20)	Контроль 2 ДГПЖ (n=36)	РПЖ			
			Локализованные формы T _{1a-c} – T _{2a-c} M ₀ (n=16)	Местно-распространенные формы		Метастатический рак T ₃₋₄ M _{1a-c} (n=29)
				T _{3a-b} M ₀ (n=17)	T ₄ M ₀ (n=28)	
<20	100	0	8,8	16,9	–	2,0
20-40		50,0	44,1	54,9	7,4	18,4
40-60		37,5	29,4	16,9	32,4	42,9
60-80		10,5	11,8	–	19,1	12,2
>80		2,5	5,9	11,3	41,1	24,5
(M±m)	15,61±0,13	44,5±4,32*	30,4±0,41*	42,3±3,8*	86,2±6,5*	57,7±4,8*

Примечание: ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, T_{1a-c} – T_{2a-c}M₀ – локализованные формы РПЖ, T_{3a-b} – T₄M₀ – местно распространенные формы, T_{3-4-c} – метастатический рак ПЖ.

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05).

Исходя из данных, представленных таблице 4.1, объем ПЖ при ДГПЖ

и всех формах РПЖ превышал значения контрольной группы 1 в 1,9 – 5,5 раз ($p < 0,05$). Максимальное повышение объема ПЖ в сравнении с контролем (в 5,5 раз, $p < 0,001$) отмечено у больных местно-распространённой формой РПЖ в стадии T₄M₀. Увеличение объема ПЖ при ТРУЗИ не является специфичным для онкологических заболеваний ПЖ и может встречаться при других заболеваниях органа, например воспалительных. Тем не менее, при первичной диагностике ТРУЗИ позволяет оценить объем и характер распространения объемного процесса, изменение плотности тканей ПЖ и сохранность ее капсулы, а в последующей комплексной оценке стандартных диагностических показателей влияет на выбор оперативного вмешательства (эндоскопическое пособие или открытая операция) и служит косвенным признаком эффективности проводимого лечения [12, 70, 82].

Уровень ПСА повышается с возрастом, что обусловлено увеличением объема ПЖ и изменение гормонального статуса мужчины. В тканях органа ПСА находится в преимущественно свободной форме, а при попадании в сыворотку крови большая часть ПСА необратимо инактивируется ингибиторами его протеолитической активности [19, 27, 40]. Таким образом, в сыворотке крови ПСА может находиться в свободной и связанной формах. В норме содержание свободной формы составляет не менее 20% от общего количества ПСА [51, 67]. Фермент обладает только органоспецифичностью и его умеренное повышение не всегда характеризует наличие опухолевого процесса. С целью повышения канцероспецифичности теста было предложено дополнительное определение уровня его свободной фракции в сыворотке крови и подсчет коэффициента соотношения общего и свободного ПСА. [27, 40, 105].

При обследовании пациентов выявлено, что процессе повышения степени злокачественности РПЖ концентрация общего ПСА в сыворотке крови увеличивалась, а отношение свободной и общей фракций уменьшалось (таблица 4.2).

Показатели простат-специфического антигена и тестостерона в группах контроля и у пациентов с раком предстательной железы ($M \pm m$)

Объем ПЖ, см ³	Контроль 1 (n=20)	Контроль 2 ДГПЖ (n=36)	РПЖ			
			Локализо- ванные формы T _{1a-c} – T _{2a-c} M ₀ (n=16)	Местно- распространенные формы		Метастати- ческий рак T ₃₋₄ M _{1a-c} (n=29)
				T _{3a-b} M ₀ (n=17)	T ₄ M ₀ (n=28)	
ПСА: общий, нг/мл	2,1±0,28	4,26±2,5	8,43±0,92	10,9±1,8	17,6±8,6	20,5±7,1
ПСА свободный, пг/мл	0,74±0,05	0,66±0,18	1,12±0,19	1,41±0,19	2,2±0,29	2,4±0,28
ПСА свободный/ПСА общий, %	35,2	15,5	13,3	12,9	12,5	11,7
Тестостерон общий, нг/мл	16,4±0,95	12,9±0,73	11,3±0,81*	9,8±0,77*	10,1±0,93*	12,5±0,95*

Примечание: * - см. таблицу 4.1.

Среднее значение величины общего ПСА повышалось у пациентов при повышении стадии и степени злокачественности РПЖ и составило $8,43 \pm 0,92$ нг/мл у больных с локализованными формами РПЖ и $20,5 \pm 7,1$ нг/мл у больных метастатическим раком, однако повышение его свободной фракции не выявило корреляционной зависимости при увеличении злокачественности опухолевого процесса. У больных РПЖ отмечено практически двукратное уменьшение коэффициента отношения свободной и общей фракций ПСА ($p < 0,001$) в сравнении с ДГПЖ.

Данные, представленные в таблице 4.2 свидетельствуют, что степень повышения уровня общего ПСА может отражать степень злокачественности опухолевого процесса ПЖ, поскольку максимальные значения показателя регистрируются у пациентов с метастатическими формами РПЖ. Так же критерием нарастания степени злокачественности опухолевого процесса ПЖ может выступать прогрессивное снижение коэффициента соотношения количества общего ПСА к свободному, что наиболее показательно демонстрирует данный показатель при сравнении данных контрольных групп больных и больных РПЖ. Следует отметить, что прирост уровня общего ПСА и обеспечивается ростом связанного ПСА, поскольку изменение

свободной фракции ПСА в анализируемых показателях незначительно и соответствует данным литературных источников [18, 29, 33, 42, 94, 154].

Поскольку опухоль ПЖ считается гормонзависимой, одной из важнейших стратегий лечения РПЖ является антиандрогенная депривация [84, 101, 163]. В современной медицине терапевтическим уровнем хирургической или химической кастрации при РПЖ считается достижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови 20 нг/дл и ниже. Вместе с тем, по данным литературы данного уровня не достигают около 40% пациентов, а до 12% пациентов не достигают и общепринятого кастрационного уровня тестостерона - до 50 нг/дл, что ведет к прогрессированию РПЖ и необходимости использовать комбинированные методы лечения [8, 33, 37, 108]. Концентрация тестостерона, представленная в таблице 4.2 в сыворотке крови снижалась по отношению к контрольным показателям при всех формах РПЖ. Максимальный уровень снижения тестостерона отмечался при местно-распространенных формах РПЖ T_{3a-b}M₀. Однако при местно распространенных T₄M₀ и метастатических формах РПЖ его уровень начал повышаться, что может быть связано с особенностями фармакодинамики антиандрогенных препаратов, а так же выработкой опухолевой тканью ПЖ антител против активного вещества андрогена или его метаболитов [12, 23, 62, 82].

Наличие доброкачественного или злокачественного объемного процесса в ПЖ наиболее достоверно выявляет гистологическое исследование тканей, полученных в результате ее биопсии. Для оценки результатов гистологического исследования используется шкала Глисона, представляющая собой системный анализ тканей опухоли ПЖ. В современной практике урологов и онкологов преимущественно применяется ее модификация, которая позволяет оценить неоднородность структуры опухоли, индивидуальную выраженность ее отдельных компонентов и степень их злокачественности у больного, что позволяет сделать более точный прогноз развития заболевания. В модифицированной шкале Глисона

(индекс Глисона) полученный результат может быть суммой двух или трех грейдов, в зависимости от количества прогностически значимых структурных компонентов опухолевой ткани. В сделанной нами когортной выборке пациентов по результатам проведенного гистологического исследования биоптатов опухолевой ткани ПЖ все пациенты были разделены на 5 групп: G_0 – биопсия не проводилась, G_1 – индекс Глисона составил 2-6, G_2 – индекс Глисона составил 7, G_3 – индекс Глисона составил 8 и G_4 – индекс Глисона составил 9-10. Степень злокачественности опухоли, определяемая в соответствии с индексом Глисона, представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Распределение пациентов с раком предстательной железы по степени дифференцировки клеток опухолевой ткани в %

Степень дифференцировки опухоли G_i (n баллов по Глисон)	Локализованные формы $T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$	Местно-распространенные формы		Метастатический рак ($T_{3-4}M_{1a-c}$)
		$T_{3a-b}M_0$	T_4M_0	
G_0	41,2	16,9	10,3	2,0
G_1 (2-6)	29,4	5,6	4,4	6,1
G_2 (7)	29,4	66,2	41,2	38,8
G_3 (8)	0	11,3	29,0	34,7
G_4 (9-10)	0	0	14,7	18,4

Максимальная частота низкодифференцированной опухолевой ткани была выявлена у больных РПЖ в стадии $T_{3-4}M_{1a-c}$. При возрастании индекса Глисона, частота встречаемости пациентов с более тяжелыми и прогностически неблагоприятными формами рака ПЖ возрастает. Таким образом, неблагоприятный исход онкологического заболевания ПЖ можно ожидать у пациентов с индексом Глисона 7 и выше, что подтверждается мировыми и российскими статистическими данными за последние 5 лет [29, 37, 66, 94, 140, 161].

При разработке метода прогнозирования типа опухолевых заболеваний ПЖ и их тяжести был использован корреляционно-регрессионный анализ. В

этом анализе за объект прогноза приняты следующие числовые обозначения параметра «Y»:

- 1 – человек здоров и у него нет опухолевого процесса в ПЖ;
- 2 – имеется ДГПЖ;
- 3 – имеется локализованная форма РПЖ ($T_{1a-c}-T_{2a-c}M_0$);
- 4 – есть местно-распространенная форма РПЖ ($T_{3a-b}M_0$);
- 5 – есть местно-распространенная форма РПЖ (T_4M_0);
- 6 – есть метастатический РПЖ ($T_{3-4}M_{1a-c}$).

В последующем значения параметра «Y» будут являться прогностическими критериями типа и степени опухолевого процесса, которые позволят осуществлять выбор индивидуальной схемы лечения для пациентов с ДГПЖ и РПЖ.

При построении регрессионного уравнения учтены следующие показатели: общая концентрация ПСА в сыворотке крови (в нг/мл); коэффициент $PSA_{своб.}/PSA_{общ.}$; концентрация общего тестостерона в сыворотке крови (в нг/мл); объем ПЖ (в см³); степень дифференцировки опухоли (по шкале Глисона), показавшие наибольшую корреляционную связь с искомым параметром «Y». В результате корреляционно-регрессионного анализа получено следующее прогностическое уравнение:

$$Y = 0,05 * Z_1 - 7,75 * Z_2 - 0,02 * Z_3 + 0,005 * Z_4 + 0,61 * Z_5 + 2,59 \quad (R=0,79) \quad (4.1),$$

где: Y – значения объекта прогноза (от 1 до 6);

Z_1 – концентрация в сыворотке крови $PSA_{общ.}$ (нг/мл);

Z_2 – коэффициент $PSA_{своб.}/PSA_{общ.}$;

Z_3 – концентрация в сыворотке крови тестостерона (нг/мл);

Z_4 – объем ПЖ (см³);

Z_5 – степень дифференцировки клеток опухоли ПЖ ($G_0=1$; $G_1=2$; $G_2=3$; $G_3=4$; $G_4=5$ – соответствие баллам по шкале Глисона).

Для прогнозирования результата необходимо в формулу 4.1 подставить соответствующие значения Z_1 – Z_5 и произвести расчет. В том случае, если

какой-то параметр не определяли необходимо значения Z_i принять равными «0».

Первый пример расчета: у пациента А., предъявляющего жалобы на дизурию, определен ряд лабораторно-инструментальных показателей, среди которых концентрация $ПСА_{общ.} = 3,4$ нг/мл; $ПСА_{своб.} = 1,2$ пг/мл; общего тестостерона – 15,9 нг/мл; объем ПЖ 20,5 см³. Гистологическое исследование не проводилось.

Вычисления: $Y = 0,05*3,4 - 4,75*(1,2/3,4) - 0,02*15,9 + 0,005*20,5 + 2,59 = 0,17 - 1,67 - 0,31 + 0,10 + 2,59 = 0,87$.

0,87 округляем и получаем «1». При $Y = 1$ делаем заключение, что у данного больного опухолевого заболевания ПЖ нет.

Второй пример расчета: у пациента В., предъявляющего жалобы на дизурию, другие общие симптомы недомогания, на первый взгляд, не связанные с ПЖ, определили показатели, необходимые для прогнозирования состояний по уравнению 1. Среди них: $ПСА_{общ.} = 10,6$ нг/мл; $ПСА_{своб.} = 2,2$ пг/мл; тестостерона – 10,2 нг/мл; объем ПЖ 43,8 см³. Гистологическое исследование не проводилось.

Вычисления: $Y = 0,05*10,6 - 4,75*(2,2/10,6) - 0,02*10,2 + 0,005*43,8 + 2,59 = 0,53 - 0,098 - 0,2 + 0,22 + 2,59 = 2,16$.

2,16 округляем и получаем «2». Делаем заключение, что при $Y=2$ у больного ДППЖ. После выполнения гистологического анализа ($GX=1$) результат был уточнен:

$Y = 2,16 + 0,61 = 2,77$. 2,77 округляем и получаем «3». При $Y = 3$ у больного может быть локализованная стадия РПЖ. Однако гистологически РПЖ не подтверждается. Поэтому на фоне консервативного лечения целесообразен динамический контроль с повторным определением клинико-лабораторных показателей через полгода.

Для проверки точности предложенного метода прогнозирования типа опухолевых заболеваний и их тяжести проведен анализ 20 историй болезни больных РПЖ (T_1-T_4).

У больных производился расчет значений прогноза по параметрам лабораторных и инструментальных методов, имеющих отношение к прогностическому уравнению 1. Результаты исследования показали, что в 90% случаев (18 человек) реальный диагноз совпал с прогнозируемым. Полученная точность достаточна для применения разработанного метода на практике.

Таким образом, комплексный учет признаков, характеризующих состояние ПЖ, позволяет осуществить разработку метода прогноза ДГПЖ и РПЖ, а также установить степень тяжести РПЖ. Метод может быть использован в лечебной практике для уточнения диагноза, определения целесообразности проведения биопсии ПЖ и разработки оптимальной лечебной программы у больных ДГПЖ и РПЖ.

ВЫВОДЫ.

1. Разработан метод прогнозирования ДГПЖ и РПЖ, степени тяжести РПЖ (в том числе $T_{1a-c}-T_{2a-c}M_0$, $T_{3a-b}M_0$, T_4M_0 , $T_{3-4}M_{1a-c}$).
2. Метод основан на комплексном учете пяти признаков, которые характеризуют структуру и функцию ПЖ. Среди них: общая концентрация в сыворотке крови ПСА, коэффициент $PSA_{своб.}/PSA_{общ.}$, концентрация в сыворотке крови общего тестостерона, объем ПЖ и степень дифференцировки клеток опухоли по Глиссону.
3. Метод реализуется путем внесения значений указанных признаков в уравнение и выполнения расчетов. В результате вычислений получают числовой показатель, величина которого позволяет предположить отсутствие или наличие ДГПЖ или РПЖ и стадии РПЖ у обследуемого пациента.
4. Точность метода, определенная на независимой выборке историй болезни больных с РПЖ составляет 90%.

V. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ

При диагностике РПЖ важное место отводится гистологическому исследованию тканей ПЖ [19, 45, 53, 140]. Наиболее часто, биопсия тканей ПЖ проводится трансректально. Данный метод считается наиболее безопасным, поскольку его выполнение проводится под контролем УЗИ. Существуют еще метод забора тканей ПЖ через промежность (при определенных локализациях опухолевого процесса) и трансуретральный, когда необходимо получить больший объем гистологического материала их ПЖ. Согласно методике гистологический материал забирается при трансректальной биопсии не менее чем из 8 точек и дополнительно проводят забор ткани из обнаруженных при УЗИ гипоехогенных зон в периферической части ПЖ [56]. Такое исследование позволяет установить подтвердить или опровергнуть диагноз опухолевого поражения ПЖ, провести дифференциальный диагноз между доброкачественным и злокачественным поражением органа, установить степень дифференцировки опухолевых клеток и их распространенность и др. [45]. В отдельных случаях, когда результаты морфологического исследования тканей ПЖ не выявили наличия злокачественных клеток, а динамика лабораторных показателей (ПСА, тестостерон, ОМ) отрицательная, проводится повторная биопсия [56, 57]. Количество ложноотрицательных результатов при первичной биопсии простаты достигает 30% [56]. В ситуации, когда достоверно невозможно подтвердить или опровергнуть наличие злокачественных клеток в биоптате тканей ПЖ, проводят иммуногистохимическое исследование [41, 43, 53, 123]. Не вызывает сомнения то обстоятельство, что развитие РПЖ носит мультифакторный характер и сопряжено с изменениями большей части внутриклеточных механизмов. Иммуногистохимические методы позволяют повысить эффективность ранней диагностики РПЖ на стадии

локализованного процесса и сократить количество необоснованных повторных биопсий. Наиболее часто для выявления РПЖ при иммуногистохимическом исследовании используются антиген Ki-67, p63 [39, 48, 92, 135].

Для интерпретации результатов биопсии ПЖ используется индекс Глисона, вычисление которого позволяет оценить агрессивность злокачественного процесса в ПЖ и прогнозировать ее развитие и течение РПЖ [138]. Индекс Глисона варьирует от 2 до 10. Его значение от 2 до 6 означает медленно растущую высокодифференцированную опухоль, более 7 – средне дифференцированную, а 8–10 по шкале Глисона обозначает низко дифференцированную опухоль, характеризующуюся быстрым ростом и ранним метастазированием [56, 88, 118, 138].

Вместе с гистологической оценкой агрессивности РПЖ важное значение для клиники имеет прогнозирование метастазирования и выживаемости пациентов с этим заболеванием [15, 94, 126]. Знание таких видов прогноза существенным образом влияет на успешность лечения больных [23, 37, 53, 72, 82]. Как правило, прогноз выживаемости пациентов на стадии локализованного РПЖ составляет 10-15 лет, а прогноз на стадии местно-распространенного РПЖ зависит от наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов, возраста пациента и наличия коморбидных состояний [4, 12, 23, 161]. Так, тяжелая сопутствующая патология у пациента может являться противопоказанием для РПЭ и комплексного противоопухолевого лечения после оперативного вмешательства. Кроме того, отсутствие выявленных метастазов не всегда говорит об их отсутствии, что также влияет на эффективность проводимой терапии и ухудшает прогноз пациента. Поэтому наличие методик прогнозирования течения опухолевого процесса при РПЖ, а также оценка риска метастазирования позволит повысить эффективность комплексной противоопухолевой терапии, в том числе, у пациентов после проведенного хирургического лечения.

Целью настоящего фрагмента исследования явилась: разработка метода прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани РПЖ на основании клинико-лабораторных показателей и иммунологических показателей у пациентов.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе был разработан метод прогнозирования возникновения метастазов на основании балльной оценки их значимости у больных с РПЖ. На втором этапе был разработан метод прогноза степени дифференцировки опухоли РПЖ.

Для реализации первого этапа исследования были отобраны 15 признаков, в той или иной степени влияющих на конечный прогнозируемый результат (в соответствии с вычисляемой по методу Вальда [34, 68, 79] величиной $ДП_i$) – факта возникновения (или исключения) наличия метастазов у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ. В состав этих признаков вошли:

1. Объем ПЖ в $см^3$;
2. Концентрация в крови $ПСА_{общ.}$ в нг/мл;
3. Концентрация в крови $ПСА_{своб.}$ в нг/мл;
4. Степень дифференцировки опухолевой ткани в баллах по Глиссону (за «1» – принята величина G_0 ; за «2» – G_1 ; за «3» – G_2 ; за «4» – G_3 ; за «5» – G_4);
5. Общее количество лимфоцитов с маркером $CD3^+$ (Т – лимфоцитов) в $10^9/л$;
6. Величина ИРИ, в условных единицах;
7. Количество лимфоцитов с маркером $CD19^+$ (В – лимфоцитов) в $10^9/л$;
8. Количество лимфоцитов с маркером $CD3^+ HLA-DR$ (Т – активных лимфоцитов) в $10^9/л$;
9. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в ед.;
10. Концентрация ИЛ-1 β в пг/мл;
11. Концентрация ИЛ-4 в пг/мл;
12. Концентрация ИЛ-6 в пг/мл;

13. Концентрация ИЛ-8 в пг/мл;
14. Концентрация ИЛ-10 в пг/мл;
15. Концентрация ФНО α - в пг/мл.

В таблице 5.1 представлены результаты оценки значимости отобранных показателей у пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ по методу Вальда.

Таблица 5.1

Оценка значимости диагностических показателей ($ДП_i$) в баллах и распределение пациентов с раком предстательной железы в группах без и с метастазами (%)

Показатели, ед	РПЖ (T ₁ -T ₄)		$ДП_i$	Показатели, ед	РПЖ (T ₁ -T ₄)		$ДП_i$
	M0	M+			M0	M+	
Объем ПЖ, см ³ , <20	7,2	1,0	-8,6	CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л, ≥0,11	77	23	-5,2
21-40	19,6	9,5	-3,2	<0,11	23	77	5,2
41-60	13,1	16,5	-1,0	CD3 ⁺ HLA-DR, 10 ⁹ /л, ≤0,14	77	23	-5,2
61-80	5,2	11,0	3,3	>0,14	23	77	5,2
>80	4,9	12,0	3,9	ЦИК, ед ≤83,8	77	23	-5,2
ПСА _{общ.} , нг/мл, ≤16,1	77	23	-5,2	>83,8	23	77	5,2
>16,1	23	77	5,2	ИЛ1 β , пг/мл, ≤44,5	77	23	-5,2
ПСА _{своб.} , пг/мл, ≤3,0	77	23	-5,2	>44,5	23	77	5,2
>3,0	23	77	5,2	ИЛ-4, пг/мл, ≤7,6	77	23	-5,2
Степень дифференцировки опухоли при РПЖ (Глисон)				>7,6	23	77	5,2
G ₀	17,1	2,0	-0,93	ИЛ-6, пг/мл, ≤64,2	77	23	-5,2
G ₁	29,9	6,1	-6,9	>64,2	23	77	5,2
G ₂	39,2	38,8	0	ИЛ-8, пг/мл, ≤53,9	77	23	-5,2
G ₃	10,1	34,7	5,3	>53,9	23	77	5,2
G ₄	3,7	18,4	7,0	ИЛ-10, пг/мл, ≤40,5	77	23	-5,2
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л, ≥0,66	77	23	-5,2	>40,5	23	77	5,2
<0,66	23	77	5,2	ФНО- α , пг/мл, ≤74,5	77	23	-5,2
ИРИ, ед ≥1,1	77	23	-5,2	>74,5	23	77	5,2
<1,1	23	77	5,2				

На практике для прогнозирования факта метастазирования РПЖ необходимо сравнить значения показателей больного с табличными величинами и определить по этой таблице показатель оцениваемого признака в баллах ($ДП_i$). Затем надо все полученные показатели просуммировать. Желательно, чтобы при расчете были учтены как можно больше $ДП_i$ (в идеале все).

Если величина суммы всех $ДП_i$ будет больше/равно 20, то, согласно методу Вальда, делается заключение, что у данного пациента с вероятностью 95% может иметь место метастазирование РПЖ. Если величина этой суммы будет ≤ -20 , то у данного пациента с вероятностью 95% такое метастазирование исключается. При значениях суммарного показателя, лежащего в интервале от +19 до -19, экспертное заключение имеет меньшую, чем 95% точность прогноза [34, 68, 79].

Пример 1. Мужчина В., 59 лет, поступил в клинику с жалобами на дизурию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания. Определены в сыворотке крови биохимические и иммунологические показатели, а также сделано УЗИ ПЖ. Получены следующие значения $ДП_i$:

1. Объем ПЖ 16 см^3 ;
2. $ПСА_{\text{общ.}} - 6,3 \text{ нг/мл}$;
3. $ПСА_{\text{своб.}} - 2,6 \text{ пг/мл}$.
4. Общее количество Т-лимфоцитов $- 0,85 \cdot 10^9/\text{л}$;
5. Величина ИРИ $- 1,7 \text{ ед}$;
6. Общее количество В-лимфоцитов $- 0,18 \cdot 10^9/\text{л}$;
7. Общее количество Т активных лимфоцитов $- 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$.

Производим расчет:

$$\Sigma ДП_i = -8,6 - 5,2 - 5,2 - 5,2 - 5,2 - 5,2 - 5,2 = -39,8$$

Вывод: суммарный показатель $ДП_i$ равен $-39,8$, это означает, что у мужчины В. с вероятностью 95,5%, следует исключить метастатический РПЖ.

Пример 2. Мужчина Т., 67 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость, снижение массы тела на 5 кг за последние 6 месяцев, дизурию, субфебрильную температуру. Проведено всестороннее обследование с определением клинико-лабораторных показателей. Получены следующие результаты:

1. Объем ПЖ 45,9 см³;
2. ПСА_{общ.} – 17,8 нг/мл;
3. ПСА_{своб.} – 3,2 пг/мл;
4. Степень дифференцировки опухоли – G₃;
5. Общее количество Т-лимфоцитов – 0,43·10⁹/л;
6. Величина ИРИ – 0,7 ед;
7. Общее количество В-лимфоцитов – 0,10·10⁹/л;
8. Общее количество Т активных лимфоцитов – 0,9·10⁹/л;
9. Концентрация ИЛ-1β – 58,7 пг/мл;
10. Концентрация ИЛ-8 – 63,4 пг/мл;
11. Концентрация ФНО α- 81,7 пг/мл.

Производим расчет:

$$\Sigma ДП_i = -1,0 + 5,2 + 5,2 + 5,3 + 5,2 + 5,2 + 5,2 + 5,2 + 5,2 + 5,2 + 5,2 = 51,1$$

Вывод: суммарный показатель ДП_i равен 51,1, это означает, что у мужчины Т., с вероятностью 95,5% следует ожидать РПЖ с метастазированием.

Проверка предложенного метода прогнозирования РПЖ на независимой выборке историй болезни двадцати мужчин с опухолевым процессом ПЖ показала 95%-ю точность метода.

На втором этапе исследования за объект прогноза (Y) была принята величина степени гистологической дифференцировки опухоли G₀-G₄ по Глиссону.

Для прогнозирования выполнен корреляционно-регрессионный анализ и получены два регрессионных уравнения (5.1–5.2). В этих уравнениях аргументами являлись значения иммунологических показателей.

$$Y = 6,94 - 2,33 \cdot X_1 - 0,32 \cdot X_2 - 12,9 \cdot X_3 \quad (R=0,72) \quad (5.1)$$

$$Y = 2,29 - 1,17 \cdot X_1 - 0,16 \cdot X_2 - 6,45 \cdot X_3 + 0,04 \cdot X_4 + 0,54/X_5 + 0,009 \cdot X_6 + 0,03 \cdot X_7, \quad (R=0,96) \quad (5.2),$$

где: Y – величина степени гистологической дифференцировки опухоли G_0 - G_4 (за «1» обозначена величина G_0 , за «2» – G_1 , за «3» – G_2 , за «4» – G_3 , за «5» – G_4);

X_1 – общее количество в крови Т-лимфоцитов (без коэффициента « 10^9 »);

X_2 – значения ИРИ, ед.;

X_3 – общее количество в крови В-лимфоцитов (без коэффициента « 10^9 »);

X_4 – концентрация в крови ИЛ-1 β , пг/мл;

X_5 – концентрация в крови ИЛ-4, пг/мл;

X_6 – концентрация в крови ИЛ-6, пг/мл;

X_7 – концентрация в крови ИЛ-8, пг/мл.

Как видно из величин коэффициентов множественной корреляции, уравнение 5.1 – более простое, но менее точное, а уравнение 5.2 – более сложное, но и точнее.

Рассмотрим примеры.

Пример 3. Мужчина А., 64 лет, поступил в клинику с жалобами на дизурию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания и прожилки крови в сперме. Проведено всестороннее обследование. Выполнены иммунологические исследования и биопсия ПЖ (с последующим гистологическим заключением). Получены следующие результаты:

1. Общее количество в крови Т-лимфоцитов $0,76 \cdot 10^9$;
2. ИРИ – 1,2 ед;
3. Общее количество в крови В-лимфоцитов $0,10 \cdot 10^9$;
4. Концентрация в крови ИЛ-1 β – 40,3 пг/мл;
5. Концентрация в крови ИЛ-4 – 8,3 пг/мл;

6. Концентрация в крови ИЛ-6 – 82,7 пг/мл;

7. Концентрация в крови ИЛ-8 – 60,4 пг/мл;

Производим расчет:

по уравнению 5.1:

$$Y = 6,94 - 1,75 - 0,38 - 1,29 = 3,52;$$

по уравнению 5.2:

$$Y = 2,29 - 0,89 - 0,19 - 0,65 + 1,61 + 0,07 + 0,74 + 1,82 = 4,8.$$

Выводы: по уравнению 5.1 прогнозируемая картина степени гистологической дифференцировки опухоли равна 4 (т.е. G₃), а по уравнению 5.2 – 5 (т.е. G₄). Таким образом, у пациента можно предположить высокоагрессивный РПЖ, который требует комплексного лечения.

Результаты гистологического исследования выявили у больного наличие больших аномальных клеток, разрушающих соединительную ткань, что соответствовало значениям G₄.

Проверка предложенного метода прогнозирования степени гистологической дифференцировки опухоли по уравнению 4 у больных РПЖ на независимой выборке историй болезни двадцати мужчин показала 95%-ю точность метода.

Таким образом, нами предложены способы прогнозирования риска метастазирования РПЖ и степени дифференцировки опухоли у пациентов. Оба метода базируются на учете выбранных нами наиболее информативных лабораторно-диагностических и иммунологических показателей опухолевого процесса у больных. Их точность достаточно высока и составляет 95%. Поэтому они могут быть использованы в клинической практике для оценки тяжести состояния больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ и тактики выбора их оптимального лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Разработаны методы прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки ткани ПЖ при РПЖ.

2. Метод прогнозирования способности РПЖ к метастазированию основан на использовании балльной оценки информативности ряда лабораторно-инструментальных показателей. Среди них объем ПЖ, концентрация в крови ПСА_{общ.} и ПСА_{своб.}, величина дифференцировки опухоли по Глиссону, общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺, величина ИРИ, число лимфоцитов с маркером CD19⁺ и CD3⁺ HLA-DR, концентрация ЦИК и цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α . Прогнозирование осуществляется путем суммирования баллов диагностических показателей. При величине суммы этих показателей больше/ равно «+ 20» или меньше/равно «- 20» делается заключение о вероятности метастазирования или его исключения.

3. Метод прогнозирования степени дифференцировки опухолевой ткани ПЖ базируется на решении уравнения, полученного с помощью корреляционно-регрессионного анализа. В этом методе за объект прогноза принята величина степени гистологической дифференцировки опухолевой ткани G₀-G₄, а в качестве аргументов уравнения – наиболее информативные показатели клеточного и гуморального иммунитета. Среди них общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺ и CD19⁺, величина иммунорегуляторного индекса, а также концентрация - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8.

4. Точность прогнозирования результата по обоим методам составила 95%. Такая точность позволяет рекомендовать использование предложенных методов в клинической практике для оценки тяжести состояния больных с РПЖ и выбора методов их оптимального лечения.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опухолевые заболевания ПЖ в возрасте старше 50 лет поражают практически все мужское население планеты. РПЖ по распространенности в странах Европы и США стоит наравне с раком легкого [102, 131,157]. Среди всех онкологических заболеваний при РПЖ имеет место 9%-я летальность. Ежегодно во всем мире число больных с РПЖ растет, причем каждые 10 лет оно удваивается [7, 46, 52]. Столь широкое распространение опухолевых заболеваний ПЖ ставит эти заболевания в ряд наиболее важных актуальных проблем современности.

За последние 20 лет, благодаря ранней диагностике РПЖ, достигнуты ощутимые успехи в лечении таких больных [14, 20, 33, 130, 142]. Достижения ранней диагностики, в первую очередь, были обусловлены введением в широкую медицинскую практику метода определения в крови ПСА. Однако, вместе с успехами ранней диагностики, появились проблемы выбора оптимальной стратегии и тактики ведения больных в каждом конкретном случае [8, 27, 43, 85, 159]. Так, в одних случаях активная хирургическая тактика, существенно снижающая качество жизни пациента, при медленно прогрессирующем течении заболевания, не должна применяться. В других случаях, когда первоначально выявленный процесс имел низкий онкологический риск, а затем приобретал быстро прогрессирующее течение и заканчивался летально, о невыполненной РПЭ можно было только сожалеть. Вместе с тем сама диагностика опухолевых процессов ПЖ, проводимая на основании данных ПСА, как оказалась в последующем, была «небезгрешной». Точность диагностики РПЖ на ранних стадиях при определении уровня ПСА не превышает 10%, а сам показатель является органоспецифичным. Повышение уровня ПСА может отмечаться не только при онкологических заболеваниях, что приводит к гипердиагностике заболевания и необоснованному назначению биопсии ПЖ [20, 107]. В целом же, у 40-85% больных с впервые выявленным диагнозом РПЖ, уже имеются

регионарные или отдаленные , что ухудшает прогноз течения заболевания и ведет к снижению выживаемости [11, 157].

Выявление больных на стадии локализованного РПЖ, когда выполнение РПЭ позволяет у 60-80% больных достичь 5-летней безрецидивной выживаемости и 10-15 лет общей выживаемости, в настоящее время, по-прежнему, представляется важной медицинской проблемой, поскольку на ранних стадиях заболевание протекает малосимптомно [37, 94, 129]. Нельзя считать удовлетворительным положение, когда совокупность традиционных диагностических методик (ПРИ определение уровня ПСА, ТРУЗИ, пункционная биопсия с гистологическим исследованием) в 30-35% не выявляет (занижает) имеющуюся стадию заболевания опухолевого процесса, а в 19-30% случаев регионарные метастазы выявляются уже после выполненного оперативного лечения. Сложившаяся ситуация приводит к снижению требуемой радикальности проводимого лечения, когда вместо РПЭ отдают предпочтение трансуретральной резекции ПЖ и увеличивает частоту рецидивирования заболевания [8, 107].

К настоящему времени накоплен огромный материал, касающийся иммунологических расстройств и формирования иммунологической защиты организма при опухолевых заболеваниях [21, 37, 41, 58, 62, 69]. Получены результаты, свидетельствующие о важной роли субпопуляций регуляторных Т-клеток, $CD4^+$, $CD8^+$, а также НК клеток при контроле опухолевой прогрессии клеток [127, 133, 146, 150]. Но по-прежнему нуждаются в доказательных исследованиях причины функциональной несостоятельности цитотоксических Т-клеток ($CD4^+$, $CD8^+$) и киллерных клеток НК ($CD3^+$ $CD16^+$), нарушения механизмов реализации цитотоксической функции лимфоцитов при РПЖ. Важным является изучение причины роста минорных супрессорных популяций и снижение потенциала цитотоксичности лимфоцитов при опухолевой прогрессии. Нуждаются в патогенетической оценке связи иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных РПЖ с уровнем андрогенов, ПСА, гистологической картиной опухолевой

ткани, показателями ТРУЗИ и др.

Наряду с диагностикой типа опухолевого процесса для практической медицины важное значение имеет оценка тяжести его течения [17, 45, 77, 105, 120]. Вместе с гистологической оценкой агрессивности РПЖ для выбора оптимальной тактики лечения необходимо прогнозирование риска метастазирования и выживаемости пациентов с этим заболеванием для определения тактики лечения. Однако способы комплексной оценки типа и тяжести опухолевого процесса, его метастазирования для пациентов с РПЖ и организма в целом разработаны недостаточно [5, 9, 65, 67, 93].

Изучение этих вопросов будет способствовать разработке более точных критериев оценки степени злокачественности и прогноза течения опухолевых заболеваний ПЖ, а также позволит обеспечить индивидуальный подход к выбору средств и методов консервативного и оперативного лечения пациентов.

Работа выполнена с целью: установить роль иммунологических нарушений в патогенезе опухолевых заболеваний ПЖ и на основе наиболее информативных показателей, характеризующих эти нарушения, разработать методы прогнозирования типа опухоли и тяжести состояния больных.

Результаты исследования. Материалом для настоящего исследования явились клиничко-морфологические данные 90 человек. Из них 16 пациентов в стадии $T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$, 17 – в стадии $T_{3a-b}M_0$, 28 – в стадии M_0 и у 29 – метастатический рак $T_{3-4}M_{1a-c}$. Все больные находились на лечении в клинике урологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького» с 2011 по 2021 гг. В исследование включены пациенты, о которых имелись сведения о продолжительности жизни или причинах смерти до 01.10.2021 г.

Материал о пациентах с подробной информацией о проводимых лабораторно-инструментальных исследованиях вошел в компьютерную базу данных, построенную на основе программы Microsoft Excel.

Для сравнения клинико-лабораторных (физических, физиологических, биохимических и иммунологических) и инструментальных показателей создана 1-я контрольная группа из больных с ДГПЖ ($n=36$) и 2-я контрольная группа из практически здоровых мужчин ($n=20$). Средний возраст больных ДГПЖ составил $58,8\pm 4,9$ лет. Средний возраст людей контрольной группы составил $54,4\pm 5,6$ лет. Средний возраст больных РПЖ в стадии $T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$, – $63,7\pm 5,7$, $T_{3a-b}M_0$ – $64,5\pm 6,3$, T_4M_0 – $63,9\pm 5,8$, $T_{3-4}M_{1a-c}$ – $65,6\pm 6,0$ лет (см. рис. 2.2).

Все исследования у пациентов были выполнены при поступлении в клинику и в последующие 1-2 дня пребывания в стационаре. Они включали в себя данные анамнеза, догоспитальное, клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

В качестве основных методов исследования ПЖ применяли: пальцевое ректальное исследование, трансабдоминальное и трансректальное с использованием аппаратов «Aloka» SSD-2000 (Япония) и «Siemens» SL-450 (Германия). Для выявления метастазов в легких, костях поясничного отдела позвоночника и костей таза применяли рентгенографию с использованием компьютерного томографа «Siemens» (Германия).

У больных РПЖ гистологическое исследование проводили путем парафиновой проводки биоптатов с дальнейшей окраской срезов гематоксилин-эозином и их визуализацию при помощи оптической системы Optiphot-II фирмы Niko (Япония). Для гистологической оценки степени злокачественности использовали шкалу, предложенную Gleason D.F. в 1974 г. [4, 10].

Из биохимических методов в сыворотке крови определяли уровень ПСА (общий и свободный) и общую концентрацию тестостерона. Показатели общего и свободного ПСА определяли на автоматизированном анализаторе Cobas Cor с использованием тест-систем компании Roche (Швейцария). Концентрацию общего тестостерона определяли иммуноферментным методом с применением коммерческих тест-систем Алькор-Био (Санкт-

Петербург).

Иммунологическими методами с помощью меченных антител определяли маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD56⁺CD16⁺, CD3⁺–HLA-DR. Применяли также методики оценки фагоцитарного звена иммунной системы. Иммуноглобулины основных классов определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле, а концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ИЛ-10 и ФНО- α) – с помощью иммуноферментного анализа.

При статистической обработке данных применяли методы вариационной статистики [16]. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при соответствующей степени свободы.

Работа состояла из нескольких этапов исследования. На первом этапе устанавливались особенности нарушения иммунологической реактивности у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ для разработки метода прогнозирования типа опухолевой ткани и тяжести состояния пациентов.

В результате получен материал, свидетельствующий об иммунологических расстройствах при прогрессии опухолевого процесса в ПЖ и нарушении механизмов иммунологической защиты организма от опухоли. Результаты, свидетельствующие о важной роли субпопуляций регуляторных Т-клеток, CD4⁺, CD8⁺, а также НК клеток в контроле опухолевого роста. Выявлено нарушение механизмов реализации цитотоксической функции лимфоцитов при РПЖ. Показано, что в процессе повышения степени злокачественности опухолевой ткани имеет прогностическое значение снижение потенциала цитотоксичности лимфоцитов. Полученные результаты полностью соответствуют данным современных исследований, посвященным изучению патогенеза развития опухолевых заболеваний, в том числе и ПЖ [2, 16, 44, 54, 71, 134, 136, 146, 158, 160].

Следует отметить, что у пациентов с локализованными формами РПЖ иммунологические показатели относительно значений, присущих больным

ДГПЖ, изменялись более существенно, что может косвенно подтверждать негативное влияние злокачественного процесса на механизмы противоопухолевой иммунной защиты человека. В частности, у этих больных число $CD4^+$ лимфоцитов снижалось на 25,5% ($p < 0,05$), $CD8^+$ лимфоцитов, наоборот, повышалось на 45,0% ($p < 0,05$), а $CD25^+$ лимфоцитов уменьшалось на 22,4% ($p < 0,05$). Активность фагоцитарного звена клеточного иммунитета не изменялась, а гуморального изменялась, но незначительно. В частности, уменьшались на 27,6% ($p < 0,05$) только значения IgA и ИЛ-10 – на 22,6% ($p < 0,05$), а ИЛ-1 β , наоборот, увеличивались на 41,4% ($p < 0,05$).

Более детальный анализ иммунологических показателей выявил, что с ростом злокачественности тканей РПЖ и, соответственно, тяжести состояния больных, усугублялись нарушения на уровне как клеточного звена, так и гуморального звена иммунитета. В наибольшей степени такие изменения были выражены при самом тяжелом течении РПЖ – при метастатическом раке ($T_{3-4}M_{1a-c}$). По сравнению с показателями больных ДГПЖ количество лейкоцитов у них снижалось на 31,3% ($p < 0,05$), в том числе $CD4^+$ лимфоцитов – на 70,6% ($p < 0,01$), $CD19^+$ лимфоцитов – на 55,5% ($p < 0,05$), а $CD25^+$ лимфоцитов – на 38,8% ($p < 0,05$). При этом активность Т-лимфоцитов и число $CD56^+$ $CD16^+$ лимфоцитов увеличивалось в 3,0 раза ($p < 0,01$) и на 93,3% ($p < 0,05$). Из показателей гуморального иммунитета возрастала на 38,0% ($p < 0,05$) концентрация IgA, но величина цитокинов возрастала в разы: ИЛ-1 β - в 4,0 ($p < 0,01$), ИЛ-4 – в 3,2 ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в 4,0 ($p < 0,01$), ИЛ-8 - в 2,0 ($p < 0,05$), ИЛ10 – в 1,9 ($p < 0,05$), а ФНО- α – в 2,1 ($p < 0,05$) раза. При этом концентрация IgG у пациентов снижалась на 49,3% ($p < 0,05$).

На основании полученных данных у пациентов с ДГПЖ и РПЖ можно представить механизм противоопухолевого иммунитета (рис. 1).



Рисунок 1. Механизм развития противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с раком предстательной железы.

В этом механизме стимулируемые опухолевой клеткой мутантные пептиды запускают каскад иммунных реакций. В эти реакции включаются нормальные киллеры (NK-клетки, $CD56^+ CD16^+$), цитотоксические Т-лимфоциты (HLA-DR клетки) и Т-хелперы ($CD4^+$ - клетки), а также макрофаги (у них НСТ-тест повышается). Все указанные иммунocyты способны активировать (В-клетки). Активированные В-лимфоциты ($CD25^+$) через плазмоцитарные клетки продуцируют специфические иммуноглобулины ($\uparrow IgA, IgG$), а NK-клетки выделяют перфорины. Иммуноглобулины и перфорины уничтожают опухолевые клетки в ПЖ, запуская механизм перфорин-зависимого апоптоза.

При РПЖ механизм противоопухолевого иммунитета нарушается за счет формирования противоопухолевой иммунологической толерантности.

Нарушение опухолевой экспрессии мутантных пептидов приводит к угнетению синтеза и функции цитотоксических Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов ($CD4^+$), НК-клеток ($CD56^+ CD16^+$) и фагоцитов (\downarrow ФА, \downarrow ФИ, \downarrow НСТ-тест) происходит также прямое или опосредованное упомянутыми иммунными клетками подавление активности В-лимфоцитов ($CD25^+$). Отсутствие должной активности клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты и приводит к противоопухолевой иммунологической толерантности и прогрессии опухолевого роста у больных РПЖ.

Более детально в патогенезе опухолевых заболеваний ПЖ были исследованы цитокины. Ими, как известно, являются биологически активные вещества пептидной природы, которые образуются иммунными и эндотелиальными клетками и участвуют в регуляции процессов иммунного ответа, гемопозеза, ангиогенеза и хемотаксиса лейкоцитов [38, 78]. Их биологическое действие на клетки реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами клеточных мембран. Цитокины обладают плеiotропной активностью, один из цитокинов способен индуцировать продукцию или экспрессию рецепторов другого, при этом их взаимодействие может быть синергичным или антагонистичным. Спектры биологических активностей различных цитокинов перекрываются, поэтому регуляция противоопухолевого иммунитета может стимулироваться несколькими цитокинами [69, 104, 106]. Проведенные исследования показали, что у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ по мере роста степени злокачественности опухолевого процесса наблюдается только количественный рост концентраций изученных цитокинов. Антагонистических отношений между про- и противовоспалительными цитокинами у больных ДГПЖ и РПЖ не было выявлено.

На рисунке 2 представлена роль цитокинов в противоопухолевой защите у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ. Как видно из рисунка, на клетки опухоли влияют и усиливают цитотоксичность ИЛ-4 и ФНО- α . Данный факт подтверждается данными литературы [21, 38, 62, 69, 89].



Рисунок 2. Роль цитокинов в противоопухолевой защите у больных с раком предстательной железы.

Они подавляют размножение опухолевых клеток, усиливают апоптоз, цитолиз, тормозят ангиогенез. Также цитокины для усиления иммунного ответа на поверхности клеточных мембран опухолевых клеток способствуют образованию антигенов гистосовместимости II класса. В активации противоопухолевого иммунитета участвуют ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Эти цитокины активируют Т-лимфоциты, НК-клетки, производство и дифференцировку В-лимфоцитов, продукцию антител и оказывают гемостимулирующее действие [71, 88, 115, 139].

На рисунке 3 представлен механизм угнетения противоопухолевого иммунитета и стимуляция опухолевой пролиферации у больных с Р ПЖ. На рисунке 3 видно, что опухолевую пролиферацию стимулируют ИЛ-6 и ИЛ-1, а угнетают противоопухолевый иммунитет ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α .

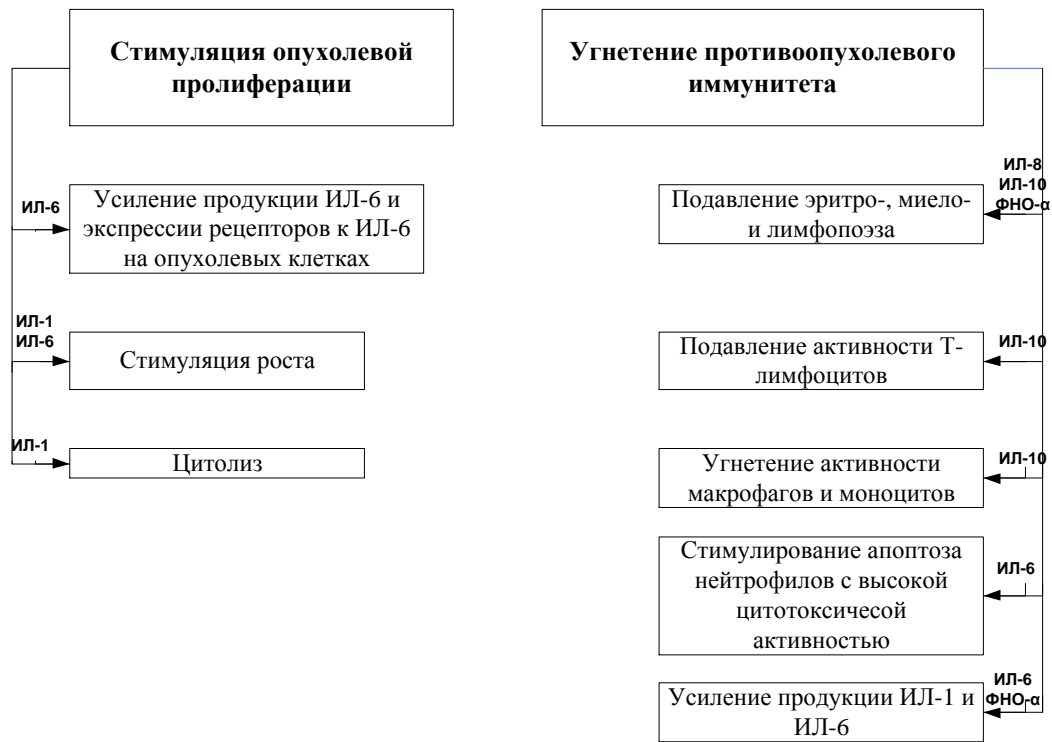


Рисунок 3. Роль цитокинов в угнетении противоопухолевого иммунитета и стимуляции опухолевой пролиферации у больных с раком предстательной железы.

Стимуляция опухолевой пролиферации проявляется в усилении экспрессии рецепторов к ИЛ-6 на опухолевых клетках, в нарушении образования на их поверхности антигенов гистосовместимости II класса. Угнетение противоопухолевого иммунитета проявляется в подавлении эритро-, миело- и лимфопоэза, активности Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов, в стимуляции апоптоза нейтрофилов с высокой цитотоксической активностью.

Рост злокачественности опухоли приводит к увеличению в сыворотке крови концентрации общего ПСА и уменьшению отношения свободной и общей его фракций. Так, при анализе лабораторно-инструментальных показателей у исследуемых пациентов среднее значение величины общего ПСА у больных ДГПЖ составило $4,26 \pm 2,5$, а у больных метастатическим РПЖ – $20,5 \pm 7,1$ нг/мл. У больных РПЖ отмечено практически двукратное уменьшение отношения свободной и общей фракций ПСА ($p < 0,001$) в

сравнении с ДГПЖ. Концентрация общего тестостерона в сыворотке крови снижалась при увеличении степени тяжести опухолевого процесса. Максимальный уровень снижения тестостерона отмечался при местно-распространенных формах РПЖ.

Приведена патогенетическая оценка связи иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных ДГПЖ и РПЖ с уровнем андрогенов, ПСА, гистологической картиной опухолевой ткани ПЖ, данными ТРУЗИ. Все выявленные в исследованиях нарушения иммунной системы, гистологической картины опухолевой ткани ПЖ, уровня в крови общего тестостерона и ПСА отражали степень злокачественности опухолевой ткани и тяжесть состояния больных. В связи с этим на следующем этапе исследования нами предпринята попытка разработки методов прогноза типа и тяжести опухолевого процесса ПЖ.

При разработке данных методов прогнозирования исследованы 20 показателей, определяемых в ходе стандартного обследования. Референтный анализ с помощью статистических программ «Statistica 10» позволил выявить и отобрать пять наиболее информативных признаков.

При разработке метода прогнозирования типа опухолевых заболеваний ПЖ и их тяжести был использован корреляционно-регрессионный анализ. В этом анализе за объект прогноза приняты следующие числовые обозначения параметра «Y»:

- 1 – человек здоров и у него нет опухолевого процесса в предстательной железе;
- 2 – имеется ДГПЖ;
- 3 – имеется локализованная форма РПЖ ($T_{1a-c}-T_{2a-c}M_0$);
- 4 – есть местно-распространенная форма РПЖ ($T_{3a-b}M_0$);
- 5 – есть местно-распространенная форма РПЖ (T_4M_0);
- 6 – есть метастатический РПЖ ($T_{3-4}M_{1a-c}$).

В последующем значения параметра «Y» будут являться прогностическими критериями типа и степени опухолевого процесса ПЖ,

которые позволят осуществлять выбор индивидуальной схемы лечения для пациентов с ДГПЖ и РПЖ.

При построении регрессионного уравнения учтены следующие показатели: общая концентрация ПСА в сыворотке крови (в нг/мл); коэффициент $PSA_{своб.}/PSA_{общ.}$; концентрация тестостерона в сыворотке крови (в нг/мл); объем ПЖ (в см³); степень дифференцировки опухоли ($G_0=0$; $G_1=2-6$; $G_2=7$; $G_3=8$; $G_4=9-10$ – соответствие баллам по шкале Глисона), показавшие наибольшую корреляционную связь с искомым параметром «Y». В результате корреляционно-регрессионного анализа получено следующее прогностическое уравнение:

$$Y = 0,05 * Z_1 - 7,75 * Z_2 - 0,02 * Z_3 + 0,005 * Z_4 + 0,61 * Z_5 + 2,59$$

(R=0,79) (1),

где: Y – значения объекта прогноза (от 1 до 6);

Z_1 – концентрация в сыворотке крови $PSA_{общ.}$ (нг/мл);

Z_2 – коэффициент $PSA_{своб.}/PSA_{общ.}$;

Z_3 – концентрация в сыворотке крови общего тестостерона (нг/мл);

Z_4 – объем ПЖ (см³);

Z_5 – степень дифференцировки опухоли ПЖ по Глисону ($G_0=1$; $G_1=2$; $G_2=3$; $G_3=4$; $G_4=5$).

Для прогнозирования результата необходимо в формулу 1 подставить соответствующие значения Z_1 – Z_5 и произвести расчет. В том случае, если какой-то параметр не определяли необходимо значения Z_i принять равными «0» (в первую очередь, это касается случаев, когда не проводят гистологическое исследование).

Для проверки точности предложенного метода прогнозирования типа опухолевых заболеваний и их тяжести проведен анализ 20 историй болезни больных РПЖ (T₁-T₄).

У больных производился расчет значений прогноза по параметрам лабораторных и инструментальных методов, имеющих отношение к прогностическому уравнению 1. Результаты исследования показали, что в

90% случаев (18 человек) реальный диагноз совпал с прогнозируемым. По нашему мнению, такая точность достаточна для применения разработанного метода на практике.

На этапе разработки метода прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани ПЖ с учетом данных лабораторно-инструментальных и иммунологических показателей у пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ исследование было продолжено. В начале был разработан метод прогнозирования возникновения метастазов на основании балльной оценки их значимости у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ. Потом – метод прогноза степени дифференцировки опухолевой ткани РПЖ.

Нами выделены 15 признаков, в той или иной степени влияющих на конечный прогнозируемый результат (в соответствии с вычисляемой по методу Вальда, величиной $ДП_i$). Таким результатом был факт возникновения (или исключения) наличия метастазов у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ (величина $ДП_i$ различалась по знаку «+» или «-»). В состав выявленных признаков вошли:

1. Объем ПЖ в $см^3$;
2. Концентрация в крови $ПСА_{общ.}$ в нг/мл;
3. Концентрация в крови $ПСА_{своб.}$ в нг/мл;
4. Степень дифференцировки опухоли в баллах по Глиссону (за «1» – принята величина G_0 ; за «2» – G_1 ; за «3» – G_2 ; за «4» – G_3 ; за «5» – G_4);
5. Общее количество лимфоцитов с маркером $CD3^+$ (Т – лимфоцитов) в $10^9/л$;
6. Величина ИРИ в условных единицах;
7. Количество лимфоцитов с маркером $CD19^+$ (В – лимфоцитов) в $10^9/л$;
8. Количество лимфоцитов с маркером $CD3^+ HLA-DR$ (Т – активных лимфоцитов) в $10^9/л$;
9. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в ед.;
10. Концентрация ИЛ- 1β в пг/мл;

11. Концентрация ИЛ-4 в пг/мл;
12. Концентрация ИЛ-6 в пг/мл;
13. Концентрация ИЛ-8 в пг/мл;
14. Концентрация ИЛ-10 в пг/мл;
15. Концентрация ФНО α - в пг/мл.

На практике для прогнозирования факта метастазирования РПЖ необходимо сравнить значения показателей больного с табличными величинами и определить согласно этой таблице значимость оцениваемого признака в баллах ($ДП_i$). Затем надо все полученные показатели просуммировать. Желательно, чтобы при расчете были учтены как можно больше $ДП_i$ (в идеале – все). Если величина суммы всех $ДП_i$ будет больше/равно 20, то, согласно метода Вальда, делается заключение, что у данного пациента с вероятностью 95% может иметь место метастазирование РПЖ. Если величина этой суммы будет ≤ -20 , то у данного пациента с вероятностью 95% такое метастазирование исключается.

При разработке прогноза степени дифференцировки опухолевой ткани за объект прогноза (Y) была принята величина степени гистологической дифференцировки опухоли G_0 - G_4 .

Выполнен корреляционно-регрессионный анализ и получены два регрессионных уравнения (2–3). В этих уравнениях аргументами являлись значения иммунологических показателей.

$$Y = 6,94 - 2,33 \cdot X_1 - 0,32 \cdot X_2 - 12,9 \cdot X_3 \quad (R=0,72) \quad (2)$$

$$Y = 2,29 - 1,17 \cdot X_1 - 0,16 \cdot X_2 - 6,45 \cdot X_3 + 0,04 \cdot X_4 + 0,54 \cdot X_5 + 0,009 \cdot X_6 + 0,03 \cdot X_7, \quad (R=0,96) \quad (3),$$

где: Y – величина степени гистологической дифференцировки опухолевой ткани G_0 - G_4 (за «1» обозначена величина G_0 , за «2» – G_1 , за «3» – G_2 , за «4» – G_3 , за «5» – G_4);

X_1 – общее количество в крови Т-лимфоцитов (без коэффициента « 10^9 »);

X_2 – значения ИРИ, ед.;

X_3 – общее количество в крови В-лимфоцитов (без коэффициента « 10^9 »);

X_4 – концентрация в крови ИЛ-1 β , пг/мл;

X_5 – концентрация в крови ИЛ-4, пг/мл;

X_6 – концентрация в крови ИЛ-6, пг/мл;

X_7 – концентрация в крови ИЛ-8, пг/мл.

Как видно из величин коэффициентов множественной корреляции, уравнение 2 – более простое, но менее точное, а уравнение 3 – более сложное, но и точнее.

Проверка предложенного метода прогнозирования степени гистологической дифференцировки опухолевой ткани ПЖ по уравнению 3 у больных РПЖ на независимой выборке историй болезни двадцати мужчин показала 95%-ю точность метода.

Таким образом, в настоящем исследовании установлена роль иммунологических нарушений в патогенезе опухолевых заболеваний ПЖ и дана оценка наиболее информативным показателям, которые характеризуют эти нарушения, для прогнозирования типа и тяжести РПЖ.

ВЫВОДЫ:

В диссертационной работе решена актуальная научная задача установления роли иммунологических нарушений в патогенезе опухолевых заболеваний ПЖ и использования наиболее информативных показателей, характеризующих эти нарушения, для прогнозирования типа и тяжести РПЖ.

1. При ДГПЖ количество Т-лимфоцитов относительно нормы снижается на 32,8% ($p < 0,05$), CD4⁺лимфоцитов – 27,1% ($p < 0,05$), CD8⁺лимфоцитов – на 41,1% ($p < 0,05$), CD56⁺CD16⁺лимфоцитов – на 40,0% ($p < 0,05$). Активность Т- и В-лимфоцитов у этих больных не изменяется. Из показателей фагоцитоза на 31,3% ($p < 0,05$) уменьшается только величина ФЧ. Концентрация IgA у этих больных увеличивается на 22,8% ($p < 0,05$), а IgG – на 23,5% ($p < 0,05$). Умеренно повышается на 42,9% ($p < 0,05$) уровень ИЛ-6, на 73,0% ($p < 0,05$) – ИЛ-8, на 72,0% ($p < 0,01$) ИЛ-10 и на 66,7% ($p < 0,05$) - ФНО- α .

2. У пациентов с локализованными формами РПЖ иммунологические показатели относительно значений, присущих больным ДГПЖ, изменяются более существенно. В частности, у этих больных число CD4⁺лимфоцитов снижается на 25,5% ($p < 0,05$), CD8⁺лимфоцитов, наоборот, повышается на 45,0% ($p < 0,05$), а CD25⁺лимфоцитов уменьшается на 22,4% ($p < 0,05$). Активность фагоцитарного звена клеточного иммунитета не изменяется, а гуморального изменяется незначительно. В частности, уменьшаются на 27,6% ($p < 0,05$) только значения IgA и на 22,6% ($p < 0,05$) ИЛ-10, а ИЛ-1 β , наоборот, увеличиваются на 41,4% ($p < 0,05$).

3. С ростом степени злокачественности тканей при РПЖ и, соответственно, тяжести состояния больных, усугубляются нарушения на уровне клеточного и гуморального иммунитета. В наибольшей степени они выражены у пациентов с метастатическим РПЖ (T₃₋₄M_{1a-c}). По сравнению с показателями больных ДГПЖ количество лейкоцитов у пациентов с метастатическим РПЖ снижается на 31,3% ($p < 0,05$), в том числе

CD4⁺лимфоцитов – на 70,6% ($p < 0,01$), CD19⁺лимфоцитов – на 55,5% ($p < 0,05$), а CD25⁺лимфоцитов – на 38,8% ($p < 0,05$). При этом активность Т-лимфоцитов и число CD56⁺CD16⁺лимфоцитов увеличивается в 3,0 раза ($p < 0,01$) и на 93,3% ($p < 0,05$). Из показателей гуморального иммунитета возрастает на 38,0% ($p < 0,05$) концентрация IgA, но величина цитокинов увеличивается больше: ИЛ-1 β – в 4,0 ($p < 0,01$), ИЛ-4 – в 3,2 ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в 4,0 ($p < 0,01$), ИЛ-8 – в 2,0 ($p < 0,05$), ИЛ-10 – в 1,9 ($p < 0,05$), а ФНО- α – в 2,1 ($p < 0,05$) раза. При этом концентрация IgG у пациентов снижается на 49,3% ($p < 0,05$).

4. Уточнены механизмы нарушений иммунитета у пациентов с ДГПЖ, а также противоопухолевого иммунитета и противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с РПЖ. Установлена роль ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ10 и ФНО- α в механизмах противоопухолевой защиты и стимуляции опухолевой пролиферации.

5. Наличие различий в иммунологических показателях, а также в показателях, отражающих структуру и функцию предстательной железы, у больных с объемными заболеваниями простаты дает основание для последующей разработки методов прогнозирования тяжести опухолевого процесса, степени дифференцировки опухолевой ткани и ее способности к метастазированию.

6. Метод прогнозирования типа гистологических изменений предстательной железы (ДГПЖ, РПЖ) и их тяжести (в том числе при РПЖ значений T_{1a-c}-T_{2a-c}M₀, T_{3a-b} M₀, T₄M₀, T₄M_{1a-c}) основан на комплексном учете пяти признаков. Среди них: общая концентрация в сыворотке крови ПСА, коэффициент ПСА_{своб.}/ПСА_{общ.}, концентрация в сыворотке крови общего тестостерона, объем предстательной железы и степень дифференцировки клеток опухолевой ткани по Глиссону. Метод реализуется путем внесения значений указанных признаков в уравнение и выполнения расчетов. В результате вычислений получают числовой показатель, величина которого позволяет предположить отсутствие или наличие злокачественности при

увеличении предстательной железы у обследуемого пациента.

7. Метод прогнозирования способности РПЖ к метастазированию основан на использовании балльной оценки информативности ряда лабораторно-инструментальных показателей. Среди них объем предстательной железы, концентрация в крови ПСА_{общ.} и ПСА_{своб.}, степень дифференцировки опухолевой ткани по Глиссону, общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺, величина ИРИ, число лимфоцитов с маркером CD19⁺ и CD3⁺ HLA-DR, концентрация ЦИК и цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α . Прогнозирование осуществляется путем суммирования баллов диагностических показателей. При величине суммы этих показателей больше/ равно «+ 20» или меньше/равно «- 20» делается заключение о вероятности метастазирования или его исключения.

8. Метод прогнозирования степени дифференцировки клеток опухолевой ткани предстательной железы базируется на решении уравнения, полученного с помощью корреляционно-регрессионного анализа. В этом методе за объект прогноза принята величина степени гистологической дифференцировки опухолевой ткани G₀-G₄, а в качестве аргументов уравнения – наиболее информативные показатели клеточного и гуморального иммунитета. Среди них общее количество лимфоцитов с маркером CD3⁺ и CD19⁺, величина ИРИ, а также концентрация - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8.

9. Точность прогнозирования, установленная на независимой выборке историй болезни двадцати мужчин, по всем методам составляет 90 - 95%. Такая точность позволяет рекомендовать использование предложенных методов в клинической практике для оценки тяжести состояния больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы и выбора методов их оптимального лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика опухолевых заболеваний ПЖ должна быть комплексной и включать в себя не только клиническое (в том числе УЗИ, рентгенологическое, гистологическое и биохимическое с определением ПСА) исследование, но и иммунологическое.

2. Прогнозирование типа и тяжести опухолевых заболеваний ПЖ возможно при комплексном учёте пяти признаков состояния ПЖ. Среди них – общая концентрация в сыворотке крови ПСА, коэффициент $\text{ПСА}_{\text{своб.}}/\text{ПСА}_{\text{общ.}}$, концентрация в сыворотке крови тестостерона, объем ПЖ и степень ее дифференцировки по Глиссону.

3. Прогнозирование способности РПЖ к метастазированию возможно при учёте суммарной балльной оценки упомянутых выше показателей и данных иммунологического статуса. Из показателей иммунологического статуса – числа лимфоцитов с маркером CD3^+ , величины иммуно-регуляторного индекса, количества лимфоцитов с маркером CD19^+ , $\text{CD3}^+\text{HLA-DR}$, концентрации ЦИК и цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α).

4. Прогнозирование степени дифференцировки РПЖ возможно при учёте числа лимфоцитов с маркером CD3^+ и CD19^+ , величины ИРИ, а также концентрации ИЛ1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8.

5. Все указанные возможности прогнозирования целесообразно реализовать в клинической практике с помощью предложенных нами методов прогнозирования типа заболевания, тяжести течения заболевания и способности РПЖ к метастазированию, прогнозирования степени дифференцировки опухолевой ткани

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДГПЖ – доброкачественная гипертрофия предстательной железы

ДП – диагностические показатели

ИЛ – интерлейкины

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИФА – иммуно-ферментный анализ

ЛФ – локализованные формы рака предстательной железы

МР – метастатический рак предстательной железы

МРФ – местно-распространенные формы рака предстательной железы

НИР – научно-исследовательская работа

НСТ-тест – нитросиний тетразолиевый тест

ОМ – онкомаркеры

ПЖ – предстательная железа

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простат-специфический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

РТЛ – регуляторные Т-лимфоциты

ТРУЗИ – трансуретральное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ФА – фагоцитарная активность лейкоцитов

ФЧ – фагоцитарное число лейкоцитов

Bcl – белок, регулирующий апоптоз опухолевых клеток

CD – маркер лимфоцитов

CD3+ – Т-лимфоциты.

CD3+ CD4+ – Т-хелперы.

CD3+ CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты

CD3+, CD19+ – В-лимфоциты.

CD3+-HLA-DR – активированные Т-лимфоциты.

CD25 – В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные)

CD45R0+ – клетки памяти, регуляторные Т-лимфоциты

CD56+ CD16+ – Т-киллеры

CD95+ – мембранный белок I типа, рецептор фактора некроза опухоли

IPSS – международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы

FoxP3 – специфический маркер регуляторных Т-клеток

Ki-67 – антиген ракового процесса, индекс пролиферации опухоли

PSA3 – антиген при раке предстательной железы

PHI – интегральный показатель здоровья предстательной железы

TNM – универсальная международная классификация онкологических заболеваний

Ig – иммуноглобулины

NK – натуральные киллеры

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аденома предстательной железы, осложненная хроническим простатитом / А.И. Конопля, С.Г. Шестаков. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ, – 2006. — 219 с.
2. Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики [Текст] / А. А. Крашенинников [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 60–68.
3. Азимов, С. И. Функциональное состояние и качество жизни у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы после эмболизации артерий простаты [Текст] / С. И. Азимов, М. Х. Гуламов, Б. С. У. Каримов // Вестник науки и образования. – 2021. – № 4 – 1 (107). – С. 73 – 76.
4. Активное наблюдение при раке предстательной железы [Текст] / С. Л. Поляков [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2020. – № 9. – С. 58– 67.
5. Алексеев Б.Я. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы / Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко // Онкоурология. – 2007. – № 4. – С. 41-44.
6. Алексеев Б.Я. Роль простатспецифического антигена в диагностике рака предстательной железы/ Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский //Российский онкологический журнал. – 2007, №6. – С.43–46.
7. Алексеев Б.Я. Рак предстательной железы высокого риска стадии Т2//Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.А. Крашенинников и др. //Исследования и практика в медицине. – 2017, – № 4.– С.18 – 24.
8. Аль-Шукри С.Х. Ошибки диагностики и стадирования рака предстательной железы / С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, М. А. Рыбалов // Урологические ведомости. – 2013. – Т.3(1), - С. 23-27.
9. Амдий Р.Э. Диагностическое и прогностическое значение уродинамических исследований нижних мочевых путей у больных инфравезикальной обструкцией и нарушением сократимости детрузора: дис.

... д-ра мед.наук. – Санкт-Петербург, 2007. – 336 с.

10. Анализ микро-РНК в PSMA-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы [Текст] / Л. М. Забегина [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 65–75.

11. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики /О.И. Аполихин [и др.] // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – № 1. – С. 4-10.

12. Андреев, Д. А. Критерии оценки качества лучевой терапии на примере рака предстательной железы (краткий обзор зарубежной литературы) [Текст] / Д. А. Андреев, А. А. Завьялов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № S2. – С. 1292–1297.

13. Аничков Н.М. О морфологии и классификации опухолеподобных поражений и рака предстательной железы / Н.М. Аничков, Н.А. Плотникова // Архив патологии. – 2001. – Т. 63, № 5. – С. 44–50.

14. Антонов А.Г. Комплексная диагностика, оценка эффективности лечения и прогнозирования лечения распространенного рака предстательной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Антонов Александр Геннадьевич. – Хабаровск, 2009. – 52 с.

15. Аполихин О.И. Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в нижегородской области/ О.И. Аполихин, Д.А. Сорокин, И.В. Карпухин и др. // Экспериментальная и клиническая урология – 2013. – Т. 3. – С. 4–7.

16. Биомаркеры опухолевого микроокружения злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, предстательной железы [Текст] / Н. Б.Захарова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 41. – С. 41–46.

17. Богатырев, В. Н. Анализ выживаемости больных при раке предстательной железы (РПЖ) в зависимости от морфологических и количественных показателей прогноза [Текст] / В. Н. Богатырев, Н. С. Теврюкова // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3S1. – С. 142–143.

18. Богомолов О.А. Динамика концентрации простат-специфического антигена – кинетика роста рака предстательной железы? / О.А. Богомолов, Г.М. Жаринов, М.И. Школьник // Вопр. онкологии. – 2014. – № 4. – С.437-448.

19. Бойко, Е. В. К вопросу о значимости методов диагностики рака предстательной железы [Текст] / Е. В. Бойко, Д. А. Худайбердиева // Новый день в медицине. – 2021. – № 6 (38). – С. 153–159.

20. Брезгина М.Ф. Скрининг рака предстательной железы с использованием теста на простатспецифический антиген / М.Ф. Брезгина, В.В. Скворцов, В.Г. Зайцев // Мед. сестра. – 2015. – № 1. – С.20-22.

21. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: дис. д-ра биол. наук / Варюшина Е.А. – Санкт–Петербург: 2012. – 256 с.

22. Вишневский Е.Л. Урофлоуметрия / Е.Л. Вишневский, Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Лоран и др. – М., 2004. – 220 с.

23. Влияние адьювантной лучевой терапии на качество жизни пациентов высокого риска рака предстательной железы [Текст] / М. О. Воздвиженский [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2020. – Т. 11, № 3 (43). – С. 7–11.

24. Возможность использования индекса РСА3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы [Текст] / А. А. Мусаелян [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 82–88.

25. Возраст как один из важнейших критериев диагностики рака предстательной железы [Текст] / С. В. Понкратов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, № 3. – С. 404–408.

26. Володин Н.Н. Справочник по иммунотерапии для практического врача/ Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, С.В. Дмитриук С.В. и др. – СПб: Диалог, 2020. – 446 с.

27. Воронова Е.Н. Локализованный рак предстательной железы у

мужчин пожилого и старческого возраста. Активная хирургия или выжидательная тактика? / Е.Н. Воронова, А.И. Новиков, Е.С. Шпилея // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 179- 183.

28. Ганцев Ш. Х. Онкология: учеб. для студентов медицинских вузов / Ш. Х. Ганцев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. - 488 с.

29. Геворкян А.Р. Корреляция степени Глисона от значения простатспецифического антигена / А.Р. Геворкян, А.Ю. Авакян, Е.А. Ефремов, В.В. Симаков // Эксперим. и клинич. урология. – 2014. – № 3. – С. 37-39.

30. Гиоргобиани Т.Г. Расстройства мочеиспускания у больных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Т.Г. Гиоргобиани, Р.Э. Амдий // Урологические ведомости. - 2017. – том 7. Специальный выпуск. – С. 28-29.

31. Гистосканирование предстательной железы в рамках Московской программы ранней диагностики рака предстательной железы [Текст] / А. В. Говоров [и др.] // Московская медицина. – 2020. – № 2 (36). – С. 66–71.

32. Глыбочко П. В. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука у пациентов после радикальной простатэктомии / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Г.Е. Крупинов и др. // Урология. – 2014. – № 5. – С.72–76.

33. Григорьев М.Э. Сравнительная оценка прогностической значимости исходных значений сывороточного тестостерона и простатспецифического антигена у больных с подозрением на рак предстательной железы / М.Э. Григорьев, О.М. Ермишева // Онкоурология. – 2012. – № 1. – С. 66-72.

34. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.

35. Давыдов М.И. Современная онкохирургия / М.И. Давыдов. – М. :

Изд. группа РОНЦ, 2008. – 30 с.

36. Дарий Е.В. Оценка риска рака предстательной железы с использованием различных калькуляторов / Е.В. Дарий, Т.Н. Гарманова, Д.А. Бедретдинова // Кремлевск. медицина. – 2012. – № 1. – С. 185-188.

37. Демешко П.Д. Факторы прогноза системного прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии / П.Д. Демешко, С.А. Красный // Онкоурология. – 2013. – № 1. – С. 62-67.

38. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике / Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.

39. Долотказин, Д. Р. Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы [Текст] / Д. Р. Долотказин, М. Ю. Шкурников, Б. Я. Алексеев // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 172–180.

40. Егорова И.В. Диагностическое значение и оценка эффективности лечения рака предстательной железы по уровню концентрации простат-специфического антигена (ПСА) / И.В. Егорова, С.А. Максимов, Ю.А. Дыхно, Р.А. Зуков // Сиб. онкол. журн. – 2010. – № 4. – С. 39-42 23.

41. Ефремов Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы / Г.Д. Ефремов // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – № 1. – С. 50-55.

42. Жаринов Г.М. Клиническое и прогностическое значение исходного времени удвоения простат-специфического антигена у больных раком предстательной железы / Г.М. Жаринов, Н.Ю. Некласова, А.А. Зимин // Вопр. онкологии. – 2012. – № 6. – С.817-820.

43. Журавлев О.В. Возможности и проблемы ранней диагностики локализованного рака предстательной железы (обзор литературы) / О.В. Журавлев // Уральск. мед. журн. – 2013. – № 9. – С.56-60.

44. Затолокина, М. А. К вопросу о функциональной значимости клеток секреторных отделов предстательной железы [Текст] / М. А.

Затолокина // Региональный вестник. – 2020. – № 13 (52). – С. 3.

45. Здрок, В. С. Выявление закономерностей в изменении клинико-лабораторных показателей при раке предстательной железы различной гистоморфологической градации [Текст] / В. С. Здрок, А. В. Жигимонт // Forcipe. – 2020. – Т. 3, № S1. – С. 527–528.

46. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Л.Д. Каприна, И.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2019. – 184 с.

47. Изучение биологически мотивированной математической модели предстательной железы [Текст] / Н. К. Волосова [и др.] // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – № 6–1 (76). – С. 6–21.

48. Иммуногистохимическое исследование экспрессии KI-67, P53 и NOTCH1 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности [Текст] / Г. Ю. Кудрявцев [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 42–49.

49. Интегративная урология. Руководство для врачей / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М.: Медфорум, 2014. – 326 с.

50. К вопросу совершенствования ранней диагностики локализованного рака предстательной железы [Текст] / Ш. И. Гиясов [и др.] // Урология. – 2020. – № 4. – С. 66–72.

51. Камышников В.С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс–информ. – 2020. – 920 с.

52. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. - М. : МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2015. - 250 с.

53. Каримжонов, Х. А. У. Морфологическая оценка результатов лечения рака предстательной железы [Текст] / Х. А. У. Каримжонов // Re-health Journal. – 2020. – № 3–2 (7). – С. 221–224.

54. Клиническая значимость фенотипа иммунных клеток опухолевой стромы рака предстательной железы [Текст] / П. А. Подлесная [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 8–19.
55. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. акад. В.И.Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 925 с.
56. Клиническое значение трансперинеальной биопсии транзиторной зоны предстательной железы при диагностике рака простаты [Текст] / В. В. Гордеев [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2022. – № 4. – С. 40–51.
57. Колесников Г.П. Повторная биопсия предстательной железы в диагностике рака простаты / Г.П. Колесников и О.В. Макаров // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – № 3. – С. 45- 47.
58. Конопля А.И. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция / А.И. Конопля, О.В.Теодорович, М.Н. Шатохин // Урология. – 2013. - № 4. – С. 99-103.
59. Корсак, В. Э. Краткие исторические аспекты развития методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы [Текст] / В. Э. Корсак // Международный студенческий научный вестник. – 2022. – № 1. – С. 4.
60. Коссов Ф.А. Применение мрт/узи fusion–биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы/ Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин // Онкоурология. – 2017. – №13(3). – С.61–70.
61. Кривобородов Г.Г. Симптомы нижних мочевыводящих путей у мужчин // Урология. - 2014. - № 1. – С. 48-54.
62. Лечение больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования [Текст] / А. А. Крашенинников [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 6. – С. 460–465.
63. Лубенников А.Е. Современные представления об иммунопатогенезе рака предстательной железы / А.Е. Лубенников , В.А.

Григорян , Е.В. Шпоть // Естественные и технические науки. - 2008.- №5(37). - С.119-120.

64. М3 макрофаги останавливают деление клеток предстательной железы больного раком простаты [Текст] / С. В. Калиш [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 1. – С. 54–59.

65. Магомедов, З. М. Диагностическая значимость простатического специфического антигена и объема предстательной железы в определении характера патологического процесса [Текст] / З. М. Магомедов, Д. А. // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S1–2. – С. 104–107.

66. Маслякова Г.Н. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы / Г.Н. Маслякова, Е.С. Воронина, Р.Н. Фомкин // Фундаментальн. исслед. – 2012. – № 12. – С. 426-430.

67. Матвеев Б.П. Диагностика рака предстательной железы // Клиническая онкоурология / Б.П. Матвеев. – М., 2003. – С. 456-472.

68. Математические методы в диагностике заболеваний предстательной железы [Текст] / С. Н. Шамраев [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 12–15.

69. Мельников В. Л. Противоопухолевый иммунитет: учеб. пособие / В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 84 с.

70. Митина Л.А. Ультразвуковая онкоурология / Л.А. Митина, В.И. Казакевич, С.О. Степанов. – М.: Триумф. – 2009. – 200с.

71. Молекулярно-генетические аспекты радиорезистентности рака предстательной железы [Текст] / Е. П. Омельчук [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 182–192.

72. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического

лечения / В.Н. Григоренко [и др.] // Онкология. – 2014. – № 6. – С.32- 36.

73. Морозов С. П. Томографические методы диагностики рака предстательной железы/ С.П. Морозов, Е.А. Безруков // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011, – № 1(4), – С.18–26.

74. Нагоев Б.С. Значения теста восстановления нитросинего тетразолия / Б.С. Нагоев, М.Г. Шубич – Нальчик, 1985. – 23 с.

75. Назаренко Г.И. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике / Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова – М.:Видар-М, 2012. – 288с.

76. Натансон, М. А. Диагностика и лечение рака предстательной железы на ранних стадиях [Текст] / М. А. Натансон // Справочник врача общей практики. – 2020. – № 10. – с. 8–13.

77. Неoadьювантная терапия перед радикальной простатэктомией у пациентов из группы высокого риска рака предстательной железы [Текст] / М. В. Беркут [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 17– 25.

78. Орадова А.Ш. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) / А.Ш. Орадова, К.З. Садуакасова, С.Д. Лесова // Вестник КазНМУ. – 2017. – №2. – С. 200–203.

79. Осипов В.П. Современная технология статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П. Осипов, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин. – К.: ИНТЕРЛИНК, 2003. – 104 с.

80. Опыт эхографического выявления рака предстательной железы [Текст] / И. В. Зинченко [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 54–60.

81. Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии [Текст] / Е. И. Велиев [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 70–79.

82. Оценка эффективности неoadьювантной химиогормональной и

гормональной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска [Текст] / Н. Н. Буевич [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 7–2 (109). – С. 52–56.

83. Перевезенцев Е. А. Качество жизни пациентов и факторы риска, влияющие на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы [Текст] /Е. А. Перевезенцев, Н. И. Гурвич, С. И. Аленина // Справочник врача общей практики. – 2021. – № 2. – С. 19–27.

84. Переверзев А.С. Рак простаты / А.С. Переверзев, М.И. Коган. – Харьков, 2004. – 231 с.

85. Пешков М.Н. Персонафицированный подход к определению и интерпретации простатспецифического антигена в крови / М.Н. Пешков // Мед. академ. журн. – 2012. – № 4. – С. 35-37.

86. Пожарисский К.М. Успехи в морфологической диагностике рака предстательной железы: α -метилацин-коэнзим а рацемаза – новый маркер злокачественной трансформации клеток / К.М. Пожарисский, Е.Е. Леенман, А.А. Арзуманов // Арх. патологии. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 15-19.

87. Показатели провоспалительной активности у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы высокого риска прогрессии [Текст] / Д. М. Ниткин [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2020. – № 10. – С. 55– 61.

88. Полозников, А. А. Дормантные опухолевые клетки: молекулярные особенности, *in vitro* модели и методы идентификации [Текст] / А. А. Полозников, С. В. Никулин, Б. Я. Алексеев // Биотехнология. – 2021. – Т. 37, № 6. – с. 5–13.

89. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н., Протошак В.В. Иммунологические аспекты диагностики рака предстательной железы/ С.В. Попов , Р.Г. Гусейнов , И.Н. Орлов ., В.В. Протошак и др. // Вестник урологии. – 2018. – Т.6, №4. – С. 42-48.

90. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы [Текст] / Д. А. Носов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т.

11, № 3 S2–1. –С. 540–555.

91. Пушкарь Д.Ю. Заболевания предстательной железы : краткий справочник / Д.Ю. Пушкарь, В.А. Тутельян, В.А. Малхасян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 192 с.

92. Пушкарь Д.Ю. Маркеры рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – № 2-3. – С. 19-21.

93. Реализация Московской программы ранней диагностики и лечения рака предстательной железы [Текст] / Д. Ю. Пушкарь [и др.] // Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента: сборник научных трудов. – Москва, 2020. – С. 193– 212.

94. Роль комбинированного использования клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы / О.Г. Суконко [и др.] // Онкоурология. – 2008. – № 2. – С. 48-52.

95. Роль простатического специфического антигена (ПСА) в патологии и диагностическое значение у больных раком предстательной железы [Текст] / Н. В. Новосёлов [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 2 (25). – С. 19–21.

96. Роль транскрипционных и ростовых факторов в развитии опухолевой патологии предстательной железы [Текст] / Л. В. Спирина [и др.] //Молекулярная медицина. – 2019. – Т. 17, № 6. – С. 44–48.

97. Сергеева, Н.С.Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии / Н.С.Сергеева, Н.В.Маршутина // Практич. онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147-154.

98. Рябов, В. М. Роль опухолевого супрессора RB в развитии локализованного и кастрационно-резистентного рака предстательной железы [Текст] / В. М. Рябов, М. А. Воскресенский, Б. В. Попов // Цитология. – 2022. – Т. 64, № 3. – С. 208 – 215.

99. Ситников, Н.В. Профилактика осложнений и ранняя реабилитация больных после радикальной простатэктомии: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Н.В. Ситников. – М., 2008. – 49 с.

100. Современные аспекты ранней диагностики рака предстательной железы [Текст] / Д. Ю. Пушкарь [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 1 (29). – С. 72–79.

101. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии / Н.С. Сергеева [и др.] // Успехи молекулярн. онкологии. – 2014. – № 1. – С. 69-81.

102. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и д-ра биол. наук Е.М. Аксель. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2014. – 226 с.

103. Тарабаева, А. С. Современные биомаркеры рака предстательной железы перспективы EN2 в диагностике рака предстательной железы [Текст] / А. С. Тарабаева, А. Б. Жубантурлиева, И. М. Охас // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 165–173.

104. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. – 2007, - Т.8, - №4, - С. 211 – 218.

105. Тимофеева А.В. Оценка диагностической значимости общего простат-специфического антигена в качестве маркера развития опухолей предстательной железы / А.В. Тимофеева, Е.В. Мальковская, А.Л. Бурмистрова // Пробл. совр. науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 30-33.

106. Торопова Н.Е. Иммунологические и иммуногенетические аспекты патогенеза, диагностики и прогноза рака предстательной железы \ Н.Е. Торопова, И.Т. Сидоров // Вестник СамГУ Естественнонаучная серия. - 2007. - №8(58). - С.239-251.

107. Тотрова, Д. Т. Диагностика рака предстательной железы (обзор статей) [Текст] / Д. Т. Тотрова, М. С. Комарова, Т. З. Калакаев // Молодой ученый. – 2021. – № 27 (369). – С. 93–94.

108. Тюзиков, И. А. Симптомы нижних мочевых путей на фоне

доброкачественной гиперплазии предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) и дефицит тестостерона есть ли связи? Общие вопросы терминологии, методологии и возрастной эпидемиологии [Текст] / И. А. Тюзиков // Фармакология & Фармакотерапия. – 2020. – № 1. – С. 65–73.

109. Уровень протеолитических фрагментов IGG как дополнительный прогностический биомаркер рака предстательной железы [Текст] / К. А. Артемьева [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 22–31.

110. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с

111. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство : учеб. пособие / под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева, Н. А. Григорьева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 148 с.

112. Фомкин Р.Н. Трехлетние результаты лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком / Р.Н. Фомкин, Е.С. Воронина, В.М. Попков и др. // Урология. – 2014. – № 1. – С. 37-43.

113. Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы / Г.А. Франк // Практич. онкология. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 65-70.

114. Фришень Я.Б. Иммунологические методы. – М.: «Медицина», 2017. – 427 с.

115. Хаитов Р. М. Иммунология : учеб. / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. - М. : Медицина, 2010. - 432 с.

116. Хайдуков С.В. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, В.А. Черешнев // Медицинская иммунология. - 2009. - Т. 11, № 2-3. - С. 227-238.

117. Характеристика экспрессии биомаркеров базальных клеток в эпителиоцитах предстательной железы [Текст] / А. В. Смирнов [и др.] //

Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2–3. – С. 196.

118. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза [Текст] / Б. Я. Алексеев [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 99–111.

119. Хронобиологический подход к лечению больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом: результаты морфологического исследования [Текст] / А. В. Кузьменко [и др.] // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 113–122.

120. Хурсевич Н.А. Оценка распространенности процесса и выбор тактики лечения при раке предстательной железы с учетом факторов прогноза / Н. А. Хурсевич, Е. М. Слонимская, Е. А. Усынин, З. А. Юрмазов // Сиб. онкол. журн. – 2021. – № 3. – С. 60-61.

121. Agnihotri S. Raising cut-off value of prostate specific antigen (PSA) for biopsy in symptomatic men in India to reduce unnecessary biopsy / S. Agnihotri, R.D. Mittal, R. Kapoor, A. Mandhani // Indian J. Med. Res. – 2014. – Vol. 139, № 6. – P. 851-856.

122. Alibhai S.M. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity / S.M. Alibhai, M. Leach, G. Tomlinson et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97, № 20. – P. 1525-1532.

123. Amin M. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens / M. Amin, L. BocconGibod, L. Egevad // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2022. – Suppl. 216. – P. 20 - 33.

124. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer / C.J. Harvey [et al.] // Br. J. Radiol. – 2012. – Vol. 85, Spec. № 1. – P. S3-17.

125. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer / M.J. Roobol [et al.] // Eur. Urol. – 2020. – Vol. 57, № 1. – P. 79-85.

126. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer

Prevention Trial / I.M. Thompson [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 529-534.

127. Berlyn K.A. Generation of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte responses by dendritic cells armed with PSA/anti-PSA (antigen/antibody) complexes // Clin. Immunol. - 2001. - V. 101. - № 3. - P. 276-283.

128. Berruti I.A. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostatic cancer patients with hormone-refractory disease // Endocrine related Cancer. - 2005. - V. 12. - P. 109-117.

129. Bradford T.J. Molecular markers of prostate cancer / T.J. Bradford, S.A. Tomlins, X. Wang, A.M. Cbinaiyan // Urol. Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 538-551.

130. Bryant R.J. Emerging PSA-based tests to improve screening / R.J. Bryant, H. Lilja // Urol. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 267- 276.

131. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study / R. De Angelis [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 23-34.

132. Cuvillier O. Biomarkers of aggressiveness in prostate cancer / O. Cuvillier, B. Malavaud // Prostate cancer – diagnostic and therapeutic advances. – Intech. Press, 2011. – P. 3-20.

133. Davidsson S. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer / Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K. // Mod. Pathol. – 2013. - V. 26. – P. 448-455.

134. Erlandsson A. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer/ Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A. // Prostate. – 2019. - V. 79, № 4. - P. 363-369.

135. Fischer B.A. Tumor necrosis factor–alpha induced DNA cleavage in human articular chondrocytes may involve multiple endonucleolytic activities during apoptosis / B.A. Fischer, S. Mundle, A.A. Cole // Microsc. Res. Tech. – 2018. – Vol. 50. – No. 3. – P. 236–242.

136. Flammiger A. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer/ Flammiger A., Weisbach L., Huland H. Tennstedt P. // *Eur. J. Cancer.* - 2013, - V.49. – P. 1273-1279.

137. Ganzer R. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer / R. Ganzer, H.-M. Fritsche, A. Brandtner et al. // *B.J.U. International.* – 2013. – Vol. 112, № 3. – P. 322–329.

138. Gleason D.F. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging / D.F. Gleason, G.T. Mellinger // *J. Urol.* – 1974. – Vol. 111, № 1. – P. 58-64.

139. Goldring S.R. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis / S.R. Goldring, M.B. Goldring // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2020. – S27–36.

140. Hammerer, P. Prostatic biopsy after radiotherapy: when and how / P. Hammerer, M. Graefen, J. Palisaar // *Eur.Urol.* – 2002. – Suppl.1. – P. 83- 88.

141. Herstein, A. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: longterm morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial / A. Herstein, K. Wallner, G. Merrick // *Cancer J.* – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 385-389.

142. Hittelman A.B. Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients / A.B. Hittelman, R.S. Purohia, C.J. Kane // *Curr. Opin. Urol.* – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 163-170.

143. Hwang, S.I. The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy / S.I. Hwang, H.J. Lee // *Prostate Int.* – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 153-160.

144. Kalantari MR, Anvari K, Jabbari H, Tabrizi FV. p63 is more sensitive and specific than 34βE12 to differentiate adenocarcinoma of prostate from cancer mimickers. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014;17(7):497-501.

145. Kantoff P.W. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer / Kantoff P.W, Higano C.S.,

Shore N.D., Berger E.R. // *N. Engl. J. Med.* - 2010, - Vol. 363, № 5.- P. 411-422.

146. Kiniwa Y. CD8⁺Foxp3⁺ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer/ Kiniwa Y., Miyahara Y., Wang H.Y., Peng W.// *Clin. Cancer. Res.* - 2007. - V.13, - P. 6947-6958.

147. Kryvenko O.N. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era / O.N. Kryvenko, H.B. Carter, B.J. Trock, J.I. Epstein // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 4. – P. 869-874.

148. Longitudinal changes of benign prostate-specific antigen and [-2] prostate-specific antigen in seven years in a community-based sample of men / T. Rhodes [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 655- 661.

149. Lucas J.N. Trends in Prostate Cancer Research / J.N. Lucas. – Nova Publ., 2005. – P. 211-215.

150. Miller A.M. CD4⁺CD25^{high} T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients/ Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H. // *J. Immunol.*. – 2006. - V. 177, № 10. - P. 7398-7405.

151. Montironi R. Pathological Findings in TRUS Prostatic Biopsy – Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Importance / R. Montironi, R. Mazzucchelli, V. Scattoni // *Eur. Urol.* – 2022. – Vol. 1, № 6. – P. 60-82.

152. Postma, R. Screening for prostate cancer / R. Postma, F.H. Schröder // *Eur. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 41, № 6. – P. 825-833.

153. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer / S.D. Mikolajczyk [et al.] // *Clin. Chem.* – 2021. – Vol. 50, № 6. – P. 1017-1025.

154. Prostate-specific antigen: its usefulness in the era of multiple-core prostate biopsy / M. Miyakubo [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2019. – Vol. 16, № 6. – P. 561-565.

155. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: impact on clinical decision making process / M.O. Demirkol [et al.] // *Prostate.* – 2015. – Vol. 75, № 7. – P. 748-757.

156. Remzi M. Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus

transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy / M. Remzi, H.C. Klingler, M.V. Tinzi et al. // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 83-89.

157. Sandhu G.S. Overdiagnosis of prostate cancer / G.S. Sandhu, G.L. Andriole // *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* – 2012. – №45. – P.146–151.

158. Schubert L.A. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation/ Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F// *J. Biol. Chem.* – 2001. - V. 276, № 40. - P. 37672-37679.

159. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic / C. Sturgeon // *Clin. Chem.* – 2020. – Vol. 48, № 8. – P. 1151-1159.

160. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue / Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F. // *APMIS.* - 2010. - V. 118,- P. 360-365.

161. Vis A.N. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. / A.N. Vis, F.H. Schroder, T.H. van der Kwast // *Eur Urol.* – 2006. – V.50, – P.258–265.

162. Watanabe H. Mass screening program for prostatic cancer in Japan / H. Watanabe // *Jpn J. Cancer Clin.* – 2001. – Vol. 46, № 1. – P. 54-62.

163. Wein A.J. Diagnosis and treatment of the overactive bladder // *Urology.* - 2003. – V. 62. – P.20-27.

164. Whaley J.T. Sexual function and the use of medical devices or drugs to optimize potency after prostate brachytherapy / J.T. Whaley, L.B. Levy, D.A. Swanson et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol.82, № 5. – P.765-71.

165. Wong M.C. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries / M.C. Wong, W.B. Goggins, H.H. Wang, F.D. Fung // *J. European urology.* – 2016, .70(5). – P. 862–874.

166. Wu F. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with highintensity focused ultrasound / F. Wu, W.Z. Chen, J. Bai et al. // *Ultrasound Med.Biol.* – 2021. – Vol. 27, № 8. – P. 1099-2006.