УДК 616.65-006.5-091.8]-085

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ БИВАЛЕНТНОГО ИНГИБИТОРА 5 α -РЕДУКТАЗЫ

Ломакин Д.В., Попков В.М., Маслякова Г.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: lomakindv198713@gmail.com

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в общепринятые стандарты лечения аденомы простаты (АП) стала внедряться медикаментозная терапия, включающая в себя применение двух основных групп: ингибиторов 5 α -редуктазы и α -адреноблокаторов. Целью исследования явилось изучение лечебного патоморфоза АП, под влиянием бивалентного ингибитора 5 α -редуктазы, различными по длительности курсами. Общая положительная динамика была отмечена уже через 1-2 месяца после начала лечения. Однако лучшие показатели получены при более длительном применении дутастерида (6-12 месяцев). При гистологическом исследовании установлено уменьшение количества диагностированных случаев АП в сочетании с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) после проведенной терапии, а также снижение градации ПИН: переход ПИН высокой степени в ПИН низкой степени. По данным иммуногистохимии отмечено умеренное снижение пролиферативной активности эпителия и выраженное снижение экспрессии маркера апаптоза, при незначительном нарастании экспрессии рецепторов андрогенов. Стабилизация клинического и морфологического патоморфоза при АП на фоне лечения дутастерида наблюдалось в сроки от 6 до 12 месяцев.

Ключевые слова: аденома простаты, дутастерид, морфология простаты, простатитическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), иммуногистохимия

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF MEDICAL PATHOMORPHOSIS BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA UNDER THE INFLUENCE BIVALENT INHIBITOR 5 α -REDUCTASE

Lomakin D.V., Popkov V.M., Maslyakova G.N.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: lomakindv198713@gmail.com

Since the 90s of the last century, in the generally accepted standards for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) became implemented drug therapy, which includes the use of two main groups: 5 α -reductase inhibitors and α -adrenergic blockers. The aim of the study was to investigate the therapeutic pathomorphism BPH, under the influence of bivalent inhibitor 5 α -reductase, for the duration of the various courses. Total positive trend was noted after 1-2 months after initiation of treatment. However, the best results were obtained at a long-term use of dutasteride (6-12 months). Histological study found a decrease in the number of diagnosed cases of BPH in conjunction with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) after the treatment, and reducing graduation pin: PIN transition high in the low-grade PIN. According immunohistochemistry indicated a moderate decrease in proliferative activity of the epithelium and a marked reduction in the expression of apoptosis markers, with a slight build-up expression of androgen receptors. The stabilization of the clinical and morphological pathomorphism at BPH during treatment dutasteride observed in the period from 6 to 12 months.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, dutasteride, prostate gland morphology, prostate intraepithelial neoplasia (PIN), immunohistochemistry

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в общепринятые стандарты лечения аденомы простаты (АП) стала внедряться медикаментозная терапия [5], хотя на протяжении длительного времени она считалась хирургической патологией. В последние годы отмечена выраженная тенденция к снижению удельного веса оперативных методов лечения по поводу АП [3,6,8], так как урологи стали критически рассматривать оправданность риска оперативных вмешательств, особенно у пациентов со средним и низким уровнем выраженности синдрома нижних мочевых путей [5]. Эффективность медикаментозной терапии за последние два десятилетия подтверждена многочисленными исследованиями и включает в себя применение только препаратов

двух групп: ингибиторов 5 α -редуктазы и α -адреноблокаторов. Препараты данных групп утверждены FDA для лечения АП [4]. Медикаментозная терапия позволяет восстановить хорошее качество мочеиспускания, стойкого улучшения качества жизни пациента и предотвратить прогрессию заболевания [2].

В связи с этим становится актуальным вопрос о лекарственном патоморфозе АП под влиянием проводимой терапии и морфологическом субстрате положительной клинической симптоматики.

Цель исследования: выявить морфологический субстрат положительного патоморфоза АП, под влиянием бивалентного ингибитора 5 α -редуктазы, различными по длительности курсами.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 136 пациентов с подтвержденным морфологически клиническим диагнозом АП, которые наблюдались в клинике урологии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета. Всем пациентам данной группы проводилась консервативная терапия бивалентным ингибитором 5 α -редуктазы – дутастеридом длительностью от 1 до 12 месяцев.

Общая группа больных (n = 136) после проведенных курсов лечения была подразделена на три группы: первая – пациенты с АП, принимавшие дутастерид на протяжении 1-2-х месяцев (n = 51); вторая – пациенты, принимавшие дутастерид от 3 до 5 месяцев (n = 47); третья – пациенты, принимавшие дутастерид 6-12 месяцев – (n = 38). При сравнительной оценке групп учитывались клинические, инструментальные, лабораторные и морфологические данные. Материал анализировался по следующим показателям: возраст пациента, качество жизни на основании опросника IPSS и QoL, ТРУЗИ простаты и семенных пузырьков с определением размеров железы в динамике и количества остаточной мочи до и после консервативного лечения, урофлоуметрического контроля, исследования уровня ПСА в динамике. Морфологические исследования проводились на материале, полученном от пациентов при помощи полифокальной биопсии простаты под трансректальным ультразвуковым контролем (по показаниям) и операционного материала полученного до и после консервативного лечения. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования были использованы коммерческие моноклональные антитела фирмы Dako, различные по функциональной значимости: маркер пролиферации Ki 67, маркер пролиферирующего клеточного ядра – маркирующий ядра в G – и S фазы митоза (PCNA), супрессор опухолевого роста, предотвращает вступление клетки с поврежденной ДНК в синтетическую фазу цикла, индуцируя апоптоз, коррелирует с увеличением выживаемости (P53), маркер гормональной активности (AR) и простатспецифический мембранный антиген (PSMA). Результаты иммуногистохимического исследования (Ki 67, PCNA, P53, AR– ядерная экспрессия) оценивались полуколичественным методом при помощи гистосчета по формуле

$$Hs = \sum P \times I,$$

I – интенсивность окрашивания; P – процент окрашенных клеток.

При реакции с PSMA использовалась только качественная оценка. Морфометрический анализ про-

водили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений «Микровизор».

Статистически при представлении количественных данных указывались медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в формате: Me [25-й百分иль; 75-й百分иль]. Последующий математический анализ результатов производили с использованием непараметрических методов. При сравнении двух независимых групп по одному признаку вычисляли u-критерий Манна-Уитни. При статистических анализах, различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст пациентов во всех группах был сопоставим и составил 68 [61; 73] лет, 67 [63; 73] лет и 69 [63; 73] лет соответственно. Клинически, субъективное улучшение отмечено во всех группах, причем через 1-2 месяца, положительная динамика отмечалась всего у 39% пациентов. Тогда как уже через 3-5 месяцев субъективное улучшение качества жизни отметил 81% пациентов. При более длительной терапии от 6 до 12 месяцев положительный эффект отметило примерно такое же количество больных – 80%.

С целью оценки жалоб и симптомов у пациентов в динамике, повторно использовались системы суммарной оценки симптомов в баллах – IPSS и шкалы оценки качества жизни – QoL. При анализе данных IPSS через 6-12 месяцев лечения был в пределах от 11 до 23 и составлял 17 [15; 20,5] баллов, что на 23% выше общей группы до лечения. QoL был в пределах от 2 до 4, медиана составила 3 [3; 3,5] балла, что на 25% ниже данного показателя в общей группе до лечения. При сравнительной оценке уровень снижения баллов шкалам IPSS и QoL на фоне проводимой консервативной терапии в сроки 6–12 месяцев, значительно превышал показатели в первой группе, и был сопоставим с показателями из второй группы, что указывает на пик клинической эффективности в сроки 3–5 месяцев от начала приема препарата с последующей ее стабилизацией (табл. 1).

Таблица 1

Показатели инструментальных методов исследования в различные сроки лечения

Показатели	Группа сравнения (до лечения)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
IPSS, баллы	22 [20; 23]	10 [8; 14,5]	18 [16; 19]*#	17 [15; 20,5]*
QoL, баллы	4 [4; 5]	5 [3; 6,5]*	3 [3; 4]*#	3 [3; 3,5]*#

Примечание. * – показатели имеют достоверные различия со значениями группы сравнения до лечения ($p < 0,05$), # – показатели имеют достоверные различия со значениями 1-ой группы ($p < 0,05$).

При инструментально-лабораторном контроле отмечена общая положительная тенденция. Причем статистически достоверные различия по некоторым показателям были отмечены уже через 1-2 месяца от начала лечения. Однако более значимые результаты нами были получены во второй группе. В третьей группе (при более длительном применении дутастерида – 6-12 месяцев) также отмечалась некоторая положительная динамика, однако, существенных различий по сравнению со второй группой нами получено не было (табл. 2). Следует отметить, что в отдельных случаях отмечалось существенное уменьшение объема простаты. Кроме того, при анализе ПСА во второй и третьей группах мы получили достоверные различия не только с группой сравнения, но и с первой группой.

Анализ биопсийного материала 136 больных в группе до лечения позволил установить, что наиболее часто признаки пролиферации и гиперплазии выявлялись со стороны железистого компонента, что позволило в 48% случаев поставить диагноз простой железистой формы. В 45,6% случаев был диагностирован железисто-фиброзный вариант, и только в 6,4% случаев встречался стромальный вариант АП. После лечения отмечается постепенное уменьшение количества пациентов с железистой формой и увеличение со смешанной, что свидетельствует о влиянии дутастерида в большей степени на железистый компонент ПЖ. Так количество пациентов с железистой формой с первой по третью группу составило 43%, 42%, 43% соответственно, а со смешанной формой 55%, 58% и 57%.

В литературе имеются сведения о том, что после проведения курса лечения дутастеридом отмечается значимое уменьшение количества желез в биоптатах простаты (в среднем на 35–38% их площади), сдвиг железисто-стромального соотношения в сторону преобладания стромы. Доминирующим процессом является атрофия железистого эпителия и снижение его секреторной активности [1].

В 54% случаев на фоне АП обнаруживались очаги ПИН, характеризующейся пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез. Причем у 25% пациентов была выявлена ПИННС и у 29% пациентов – ПИНВС. Следует отметить, что при ПИНВС также наблюдали различные гистологические варианты строения.

В группах больных, прошедших курс лечения дутастеридом ПИН выявлялся несколько чаще и составил 61%, 53%, 50% в группах после лечения соответственно. Данную ситуацию мы связываем со способом получения гистологического материала, так до лечения диагноз выставлялся по материалу, полученному путем трансректальной биопсии простаты (ТРБП), а после лечения большей части пациентов проводилась трансуретральная резекция простаты (ТУРП). При сравнении гистологической картины после различных по продолжительности курсов лечения дутастеридом, отмечено постепенное уменьшение количества диагностированных случаев АП+ПИНВС с увеличением длительности приема препарата и увеличение количества пациентов с АП и с АП+ПИННС, вероятно за счет снижения градации ПИН, а также полное его исчезновение (табл. 3).

Таблица 2

Показатели инструментальных методов исследования в различные сроки лечения

Показатели	Группа сравнения (до лечения)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Qmax (мл/сек)	8 [6; 14]	10 [8; 14,5]	13 [9,7; 17,2]*	13 [9; 17]*
Qср (мл/сек)	4 [2,5; 5,5]	5 [3; 6,5]*	6 [4; 8]*	5 [4; 7,5]*
Объем простаты (см ³)	62,4 [49,8; 87]	55,7 [45;79,8] P = 0,22	60,3 [46,8; 83,9] P = 0,6	56,7 [46,4; 74,9] P = 0,08
Объем ОМ (мл)	50 [34,5; 100]	30 [10; 65]*	35 [0; 100]*	30 [15; 70]*
Общий ПСА (нг/мл)	9,5 [7,2; 10,5]	7,3 [5,1; 10,3]*	5,1 [2; 7,6]**	5,3 [3,1; 7,5]*
ПСА свободный (нг/мл)	1,42 [0,8; 2,14]	1,17 [0,61; 1,48]	0,8 [0,45; 1,4]*	0,7 [0,4; 0,85]*
ПСА _{св} /ПСА _{общ} , %	17,8 [8,9; 22,9]	8 [7,7; 11,4]	19,7 [14,3;24,4] #	13,6 [9,8; 17,4]
Плотность ПСА (нг/мл/см ³)	0,132 [0,096; 0,245]	0,156 [0,084; 0,211]	0,082 [0,037; 0,127]**	0,079 [0,055; 0,130]**

Примечание. * – показатели имеют достоверные различия со значениями группы сравнения до лечения ($p < 0,05$), # – показатели имеют достоверные различия со значениями 1-ой группы ($p < 0,05$).

Таблица 3

Распределение гистологических групп после различных курсов лечения дутастеридом

Гистологическая форма	Группа сравнения (до лечения)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
АП	46%	31%	38%	42%
АП+ПИННС	25%	24%	32%	32%
АП+ПИНВС	29%	37%	21%	18%
РП	0%	8%	9%	8%

Таблица 4

Показатели маркеров иммуногистохимии после различных курсов лечения дутастеридом

Маркеры	Группа сравнения (до лечения)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
PCNA, Hs, ед	85 [40,5; 97]	54 [8; 78]	82 [47,5; 136,5]	33 [15,5; 110]*
Andr, Hs, ед	65 [5; 73]	89 [45; 105]	82 [53,75; 92,5]	47 [22,5; 89,75]
PSMA, выраженность	2 [1; 2,25]	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1,5 [1; 2]
P53, Hs, ед	77 [52,5; 87,5]	20 [15; 30]*	59 [5; 70,75]	47 [32; 71,25]*
Ki-67, Hs, ед	18,5 [15,5; 27,8]	17,5 [15; 26]	16,8 [13,5; 25,7]	3 [1,5; 6]*

Примечание. * – показатели имеют достоверные различия со значениями группы сравнения до лечения ($p < 0,05$).

Обращало на себя внимание, что уровень выявляемости РП, на фоне лечения дутастеридом, за весь период оставался на одном уровне независимо от сроков повторного оперативного вмешательства и составил 8-9%, тогда как по ряду литературных данных выявляемость РП при ребиопсии достигает 29% [7]. Причем в независимости от длительности применения препарата, в большинстве случаев была диагностирована высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома, и только в одном случае в третьей группе низкодифференцированная форма.

При анализе показателей иммуногистохимического исследования было установлено, что по сравнению с группой больных до начала курса лечения дутастеридом изменения пролиферативной активности (PCNA, Ki-67) наступают уже через один месяц, что вероятно обусловлено уменьшением воспалительной реакции в процессе лечения, хотя следует отметить, что снижение экспрессии маркера Ki-67 было минимальным (табл. 4). При длительном лечении отмечена наилучшая динамика показателей, как маркеров пролиферации, так и регуляторов клеточного цикла. Количество экспрессирующих клеток PCNA уменьшилось в 2,5 раза, а Ki-67 в 6 раз, что свидетельствует об угнетении пролиферативных процессов. Обращает на себя внимание увеличение количества рецепторов к андрогенам в первой и второй группах по сравнению с группой больных до лечения. Это мы расценили как процесс компенсаторный в условиях первого месяца

приема препарата, приводящего к медикаментозному снижению уровня андрогенов. При лечении пациентов более 6 месяцев количество рецепторов к андрогенам в биопсийном материале уменьшилось в 1,4 раза. Статистически достоверное снижение количества экспрессирующих клеток маркер P53 было достигнуто уже в группе с длительностью приема дутастерида 1-2 месяца, что возможно обусловлено уменьшением воспалительной реакции. В подтверждение этому отмечается увеличение экспрессии P53 во второй группе по сравнению с первой, хотя уровень экспрессии остается ниже, чем в группе сравнения. При более длительном лечении уровень экспрессии P53 вновь снизился в 1,6 раза, что свидетельствует о нормализации показателей клеточного цикла и снижении мутагенной активности клеток, что также подтверждается и уменьшением процессов дисплазии эпителия в данной группе пациентов. Интенсивность экспрессии PSMA в первых двух группах практически не изменилась – 2 балла, как в группе сравнения, так и в группе пациентов, получающих дутастерид. Качественные изменения в экспрессии данного маркера были отмечены, только при длительном лечении (табл. 4).

Заключение

Таким образом, по результатам клинико-лабораторных и морфологических данных, включающих иммуногистохимическое исследование, дутастерид предотвращает процесс малигнизации, угнетая пролиферативную активность эпителиальных клеток

и уменьшая количество диспластических и метапластических процессов.

На иммуногистохимическом уровне перестройка в ткани простаты начинается уже через месяц после начала лечения, причем изменения имеют разноплановый характер. Так отмечается умеренное снижение пролиферативной активности эпителия, а также выраженное снижение экспрессии маркера апоптоза. Противоположная картина отмечается в экспрессии рецепторов андрогенов.

Стабильные признаки клинического и морфологического патоморфоза наблюдаются после 6 месяцев и до 12 месяцев приема дутастерида.

Список литературы

1. Волков А.А., Воронова О.В., Петричко М.И., Будник Н.В., Духин А.Р. Морфологические изменения в простате под влиянием терапии дутастеридом //Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 36–39.
2. Волков А.А., Петричко М.И., Будник Н.В., Духин Н.В., Болоцков А.С. Клиническая эффективность комбинированной консервативной терапии у больных с АП – 3 месяца наблюдения. // Современные проблемы науки и образования. – Пенза, 2012. – № 6. – С. 167.
3. American Urological Association Guideline 2010: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / Kevin T., McVary K.T., Claus G. Roehrborn C.G.
4. Kirby R., Lepor H. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia // Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., editors. Campbell-Walsh Urology. – 9th ed. – New York: Elsevier, – 2007. – P. 2766–2782.
5. Lepor H. Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Rev. // Urol. – 2011. – № 13 (1). – P. 20–33.
6. Matthew A. Collins, MD; Chief Editor: Edward David Kim, MD, FACS. Transurethral Resection of the Prostate. – 2011. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/449781-overview>.
7. Roehl K.A., Antenor J.A., Catalona W.J. // J. Urol. Jun., – 2002. – Vol. 167, – № 6. – P. 2435–2439.
8. European Association of Urology. 2006 Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia / J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher, C. Rioja Sanz, J. Nordling, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, M. Oelke.