УДК 616.65.-002-007.61

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОСТАТЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ДУТАСТЕРИДОМ

[1]Волков А.А., [1]Воронова О.В., [2]Петричко М.И., [1]Будник Н.В., [1]Духин А.Р.

[1]Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону, e-mail: Volkov73A@bk.ru;

[2]Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД», Москва

В данной работе авторами проведен сравнительный анализ морфологии предстательной железы по собственному разработанному алгоритму у пациентов с ДГПЖ. Стромальные и железистые компоненты оценивались по балльной системе от 0 – отсутствие признака до 3 – признак ярко выражен. В исследование были включены 72 пациента, которым выполнялась трансректальная полифокальная биопсия простаты, и, после верификации диагноза ДГПЖ, проводилась комбинированная консервативная терапия (дутастерид 0,5 мг/сут и тамсулозин 0,4 мг/сут). Группу сравнения составили 16 пациентов, которым выполнялась повторная биопсия простаты или ТУР простаты в сроках 6–12 месяцев после начала терапии. В исследовании показано, что на фоне КТ происходит атрофия железистого эпителия, уменьшение железисто-стромального соотношения и уменьшение выраженности гиперпластических процессов в предстательной железе, что доказывает эффективность и патогенетическую целесообразность этого метода лечения.

Ключевые слова: ДГПЖ, морфологическое исследование простаты, дутастерид, атрофия

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS OF PROSTATE TISSUE, UPON DUTASTERIDE THERAPY INFLUENCE

[1]Volkov A.A., [1]Voronova O.V., [2]Petrichko M.I., [1]Budnik N.V., [1]Dukhin A.R.

[1]Rostov Railway Hospital, Rostov-on-Don, e-mail: Volkov73A@bk.ru;

[2]Central Railway Hospital № 2, after N.A. Semashko, Moscow.

In this study authors carried out the comparative analysis of prostatic tissue morphology in patients with BPH on prior medical treatment stage and in the process of it, using self developed algorithm. Stromal and glandular components such as fibrosis, gialinosis, vessels condition, quantity and form of glandular cells, estimated by the points (from 0 – feature absence, to 3 – feature highly expression). 72 patients, from 45 to 76 years old, were included in trial, put on 12-points transrectal ultrasonic controlled prostate biopsy, before scheduled combined medical therapy of BPH with dutasteride 0,5 mg, and tamsulosin 0,4 mg daily. 16 patients included in control group. They underwent a recurrent prostate biopsy or TURP, in 6–12 months after treatment begins. The trial demonstrated the prevalence of atrophy in prostatic glandular cells, glandular-stromal ratio decrease, because of medical treatment, and the depression of proliferation activity in prostate. That proves the effectiveness and pathogenetic expedience of BPH medical treatment.

Keywords: BPH, morphological prostate examination, dutasteride, atrophy

Предстательная железа (ПЖ) – железисто-мышечный орган, состоящий из железистой и стромальной части. Строма ПЖ представлена соединительно-тканными волокнами, в которых перемежаются преимущественно гладкомышечные клетки и фибробласты. Железистую часть представляют железы трех типов, располагающиеся в трех областях простаты (центральной, промежуточной и периферической) [3].

ДГПЖ не что иное как увеличение в количестве клеток ПЖ. [11]. Инициальные гистологические признаки заболевания при аутопсиях выявляются у мужчин, начиная с 30–32 лет, к 40 годам их выявляют у 25 % исследуемых, а к 50 годам более чем у 40 %, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [4, 11]. ДГПЖ морфологически характеризуется пролиферацией железистого эпителия, проходя 5 последовательных стадий: от формирования первичного центра пролиферации, состоящего из 2–3 рядом расположенных желез, до формирования терминального кистозного расширения ацинарных структур, с атрофией выстилающего их эпителия. Если при морфологическом исследовании ткани ПЖ, предшествующем применению какого-либо метода лечения (спектр этих методов лечения в настоящее время необычайно широк), обнаруживаются пролиферативные центры I, II или III стадии развития, то врач-клиницист получает достаточно хороший ориентир для выбора метода консервативной терапии (КТ). Развитие ДГПЖ также сопровождается появлением амилоидных телец и простатических конкрементов. Эти элементы обычно содержат фосфаты кальция, магния, калия, карбоната или оксалата кальция [10].

В качестве патогенетической терапии ДГПЖ используют препараты, ингибирующие 5-альфа редуктазу. Многочисленными исследованиями подтверждено, что под влиянием длительного применения препаратов той группы, происходит уменьшение объема ПЖ [3, 6, 12, 13]. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы обладают рядом тканевых эффектов: они вызывают атрофию железистой

ткани, атрофию стромальной ткани, снижение эпителиально-стромального соотношения, преимущественно в транзиторной зоне, замедление роста и снижение плотности сосудов микроциркулярного русла [6]. Уже через 6 мес. терапии 5АРИ отмечается уменьшение количества соединительной ткани и фибробластов, за счет чего и происходит уменьшение объема гиперплазированной ПЖ. Происходит запустевание сосудов, истончение стенок артерий и вен. Отмечается усиленный фиброз стромы за счет увеличения количества коллагеновых волокон, их отек и фрагментация, практически отсутствие эластических волокон. Гипоплазия стромы отмечена даже в отдаленных участках ПЖ, где определяется склероз межальвеолярных стромальных элементов, усиление коллагенизации базальной мембраны секреторного эпителия [5].

При оценке сосудистого русла отмечается склероз внутренней и средней оболочки артериальных сосудов, а также гипотрофия эндотелиоцитов желез ПЖ, снижение их высоты, вакуолизация цитоплазмы, исчезновение секреторных гранул в апикальной части клеток [7]. В ряде работ показано значимое снижение частоты и выраженности интраэпителиальных неопластических процессов в ткани ПЖ под воздействием 5АРИ [8, 9, 12].

Наиболее эффективным методом в диагностике заболеваний ПЖ является полифокальная биопсия простаты (ПБП), широко применяемая во всем мире как заключительный дифференциальный тест при подозрении на рак этого органа. Метод также используется для определения реакции ПЖ на проводимое лечение и его выбор. ПБП абсолютно показана больным с ДГПЖ при увеличенном ПСА [1, 2].

Однако в современной литературе практически не встречается работ по морфологическому обоснованию режимов КТ ДГПЖ и стандартизации протокола морфологического исследования ПЖ.

Цель работы: изучить морфологические изменения в ПЖ у больных ДГПЖ под влиянием КТ, разработать и оптимизировать алгоритм морфологического исследования ПЖ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 72 пациента (составившие 1 группу) от 45 до 76 лет (средний возраст 63,2 ± 2,7) с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), не получавших консервативную терапию ДГПЖ, которым выполнялась трансректальная полифокальная биопсия предстательной железы под УЗ-контролем из 12 стандартных точек. Во вторую группу включены 16 пациентов с гистологически верифицированной ДГПЖ, получавших КТ ДГПЖ в течение 6–12 месяцев, которым выполнялась повторная ПБП или ТУР ПЖ. Исходный уровень PSA у пациентов 1 группы составлял от 2,6 до 9,25 нг/мл (средний уровень 5,6 ± 0,8 нг/мл), объем ПЖ составлял от 35 до 96 см^3 (средний объем 56,5 ± 12,4 см^3). Уровень PSA у пациентов 2 группы составлял от 1,1 до 2,8 нг/мл (средний уровень 1,9 ± 0,4 нг/мл). Объем ПЖ колебался в диапазоне от 47 до 80 см^3 (средний объем 61,3 ± 6,6 см^3). 9 пациентам выполнялась ПБП и 7 пациентам ТУР ПЖ, в связи с отказом от дальнейшего проведения КТ.

Проводился анализ биопсийного материала. Столбики ПЖ длиной 1,0–1,5 см, толщиной 0,2–0,3 см окрашивались гематоксилин-эозином, по ван Гизону. Препараты просматривались в световом микроскопе Аксиостар с увеличением объективов X50, X100, X200, X400.

Нами был разработан следующий алгоритм описания биоптатов ПЖ:

Стромальный компонент:

собственно строма: оценка степени фиброза; оценка степени гиалиноза; оценка выраженности мышечного компонента;

2) *сосуды:* оценка степени сужения просвета; оценка гипертрофии стенки;

3) *нервные стволики:* оценка дистрофических изменений нервных стволиков.

Железистый компонент:

1) оценка состояния эпителия;
2) оценка количества желез;
3) оценка состояния просвета;
4) оценка формы желез;
5) наличие в просвете конкрементов;
6) наличие белковых масс;
7) наличие амилоидных телец.

Все количественные параметры оценивались в баллах от 0 (отсутствие признака) до 3 (признак значительно выражен). Количество желез оценивалось по этой же шкале, в зависимости от наличия желез в биоптате: от 0 (отсутствие или единичные железы) до 3 (занимающие весь биоптат, или более 2/3). Полученные данные были статистически обработаны с расчетом описательных статистических параметров.

Результаты исследований и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблице. Как видно из таблицы, во всех полученных биоптатах у пациентов 1 группы отмечалось превалирование железистого компонента над стромальным (до 75 % площади биоптатов). В строме ПЖ на фоне инфильтрации, характерной для экссудативного воспаления, определялась умеренная выраженность фиброза (в среднем 2,3 ± 0,2 балла); незначительная выраженность очагов гиалиноза (в среднем 0,6 ± 0,1 баллов); слабая выраженность гладкомышечного компонента (средний балл 1,4 ± 0,2); гладкомышечные клетки были разделены соединительно-тканными прослойками. Сосудистые стенки умеренно

гипертрофированы (средний балл 2,2 ± 0,2), просвет сосудов незначительно сужен (средний балл 1,2 ± 0,1). В нервных стволиках наблюдались умеренно выраженные дистрофические изменения (средний балл 1,1 ± 0,1).

Динамика морфологических изменений в простате на фоне терапии дутастеридом

Морфологические параметры	Основная группа (N = 72)	Контрольная группа (N = 16)	p
Степень фиброза	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,3	0,3
Степень гиалиноза	0,6 ± 0,1	0,1 ± 0,01	0,02
Выраженность мышечного компонента	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,6
Степень сужения просвета сосудов	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,3
Степень гипертрофии сосудистой стенки	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,5
Выраженность дистрофии нервных стволиков	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,8
Степень атрофии эпителия	0,8 ± 0,4	2,6 ± 0,2	0,01
Количество желез	2,2 ± 0,3	1,2 ± 0,1	0,05
Изменение просвета желез	расширение	сужение	-
Наличие конкрементов в просвете желез	0,3 ± 0,05	0	-
Наличие белковых масс в просвете желез	1,3 ± 0,2	0,1 ± 0,002	0,001
Наличие амилоидных телец в просвете желез	0,1 ± 0,01	0	-

Превалирующий железистый компонент (средний балл 2,2 + 0,3) представлен преимущественно разнокалиберными железами, неправильной формы, с расширенным просветом, наличием в нем эозинофильного белкового секрета и конкрементов в 12 и 36 % случаев соответственно. В большинстве желез формируются внутриацинарные папиллярные и листовидные структуры. Железистый эпителий – высокий, призматический, местами кубический, с признаками активной пролиферации (средний балл – 2,3 ± 0,2) и инициальными признаками атрофии в отдельных группах желез (средний балл – 0,8 ± 0,4). В 29 % биоптатов определяются очаги простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) низкой степени и в 6 % очаги ПИН высокой степени. Амилоидные тельца встречались менее чем в 5 % случаев.

При морфологическом исследовании биоптатов ПЖ пациентов 2 группы отмечается значимое уменьшение количества желез (в среднем 35–38 % площади биоптатов), сдвиг железисто-стромального соотношения в сторону преобладания стромы. В строме ПЖ сохраняется умеренно выраженная степень фиброза, но значимо изменяется выраженность гиалиноза (0,1 ± 0,01, $p = 0,02$), что косвенно свидетельствует об уменьшении степени выраженности гиперпластических процессов в ПЖ.

Наиболее значимые изменения происходят именно с железистым компонентом ПЖ. Доминирующим процессом является атрофия железистого эпителия (2,6 ± 0,2, $p = 0,01$). На фоне снижения общего количества желез происходит изменение и качественных свойств ацинарного эпителия. Клетки железистого эпителия уменьшаются в размерах, приобретая уплощенную форму. Просвет желез суживается, резко снижается секреторная активность железистого эпителия. Уменьшается количество внутриацинарного секрета. В исследуемых биоптатах не было обнаружено конкрементов и амилоидных телец в просвете желез, а наличие белковых масс в железах отмечалось в достоверно меньшем количестве (менее 5 % биоптатов).

Выводы

Таким образом, основным морфологическим субстратом эффективности КТ ДГПЖ является процесс атрофии железистого эпителия. Представленный нами алгоритм морфологического исследования позволяет оценить степень происходящих в ПЖ изменений для контроля над терапией и определения ее продолжительности.

Список используемой литературы

1. Биопсия предстательной железы: руководство / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 208 с.

2. Диагностика и лечение аденомы (доброкачественной гиперплазии) предстательной железы и ее геморрагических осложнений / В.П. Александров, Р.Р. Алетин, Т.Н. Назаров. – СПб., 2007. – 168 с.

3. Доста Н.И., Вальвачев А.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: новый взгляд на этиопатогенез и лечение // Рецепт. – 2007. – № 3. – С. 112–121.

4. Гориловский Л.М. Эпидемиология, факторы риска развития и биологическое течение доброкачественной гиперплазиии предстательной железы // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н.А. Лопаткина. – М., 1999. – С. 12–20.

5. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1.

6. Мартов А.Г. Применение ингибиторов 5-α-редуктазы перед трансуретральной резекцией доброкачественной гиперплазии простаты // I Российский конгресс по эндоурологии. Москва. 4–6 июня 2008.

7. Михалева Л.М., Кульченко Н.Г. Клинико-морфологическая характеристика предстательной железы на фоне лечения альфа 1-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфаредуктазы по поводу ее узловой гиперплазии // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10 – С. 63–66.

8. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al. Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? // Clin Prostate Cancer. – 2004. – №2. – P. 228–235.

9. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, Ankerst DP, Penson DF, Goodman PJ, Thompson IM. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial // J Urol. – 2005. – Sep; 174(3). – P. 877–81.

10. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults // Eur Urol. – 2004. – № 45. – P. 333–8, discussion 337–8.

11. Lee K.L. Peehl D.M. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2004. – № 172. – P. 1784–91.

12. McConnell J. D. et al. MTOPS Steering Committee. The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: Results of the MTOPS trial // J. Urol. (Baltimore). – 2002. – P. 167: A1042.

13. Oelke M., Kuczyk M.A., Herrmann T.R. Medikamentose Therapie der benignen Prostatahyperplasie // Urologe. – 2009. – 48. – P. 1365–1377.

References

1. Biopsija predstatel'noj zhelezy (rukovodstvo D.Ju. Pushkar', A.V. Govorov), GJeOTAR Media. 2010. 208 p.

2. Aleksandrov V.P., Aletin R.R., Nazarov T.N. Diagnostika i lechenie adenomy (dobrokachestvennoj giperplazii) predstatel'noj zhelezy i ee gemorragicheskih oslozhnenij. SPb., 2007. 168 p.

3. Dosta N. I., Val'vachev A. A. Dobrokachestvennaja giperplazija predstatel'noj zhelezy: novyj vzgljad na jetiopatogenez i lechenie. Recept, 2007, no 3. pp. 112–121.

4. Gorilovskij L.M. Jepidemiologija, faktory riska razvitija i biologicheskoe techenie dobrokachestvennoj giperplaziii predstatel'noj zhelezy. (V kn.: Dobrokachestvennaja giperplazija predstatel'noj zhelezy Pod red. N.A. Lopatkina). Moscow, 1999. pp. 12–20.

5. Kudrjavcev Ju.V., Sivkov A.V. Morfologicheskie izmenenija v tkani predstatel'noj zhelezy pri dobrokachestvennoj giperplazii. Jeksprimental'naja i klinicheskaja urologija, 2010, no 1.

6. Martov A. G. Primenenie ingibitorov 5-α-reduktazy pered transuretral'noj rezekciej dobrokachestvennoj giperplazii prostaty (I Rossijskij kongress po jendourologii), Moscow, 2008.

7. Mihaleva L.M., Kul'chenko N.G. Kliniko-morfologicheskaja harakteristika predsta-tel'noj zhelezy na fone lechenija al'fa 1-adrenoblokatorami i ingibitorami 5-al'fareduktazy po povodu ee uzlovoj giperplazii. Sovremennye naukoemkie tehnologii, 2010, no 10, pp. 63–66.

8. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al. Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading?. Clin Prostate Cancer. 2004; 2:228–235

9. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, Ankerst DP, Penson DF, Goodman PJ, Thompson IM. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. J Urol. 2005 Sep;174(3):877–81.

10. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. Eur Urol 2004;45:333-8, discussion 337–8.

11. Lee K.L. Peehl D.M. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2004;172:1784–91.

12. McConnell J. D. et al. MTOPS Steering Committee. The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: Results of the MTOPS trial. J. Urol. (Baltimore) 2002; 167: A1042.

13. Oelke M., Kuczyk M.A., Herrmann T.R. Medikamentose Therapie der benignen Prostatahy-perplasie Urologe, 2009; 48: 1365–1377.

Рецензенты:

Астраханцев А.Ф., д.м.н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением НУЗ ДКБ ОАО «РЖД», г. Москва;

Курбатов Д.Г., д.м.н., профессор, заведующий отделением андрологии и урологии «Эндокринологический научный центр», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 26.11.2012.