

© В.Н.Ткачук, 2004
УДК 616.65-007.61-092

В.Н. Ткачук

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

V.N. Tkachuk

CURRENT UNDERSTANDING OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, 5-альфа-редуктаза, ароматаза, фибропластический фактор роста предстательной железы.

Key words: benign hyperplasia of prostate, testosterone, 5-alpha-reductase, aromatase, prostate fibroplastic growth factor.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. А. Schroder и О. Altwein [1] установили, что клинические проявления ДГПЖ имеют место у 34% мужчин в возрасте 40 – 49 лет, и у 67% в возрасте 50 – 59 лет, у 77% в возрасте 60 – 69 лет и у 83% в возрасте старше 70 лет. Подобные же данные приводят и другие авторы.

Терапия больных ДГПЖ является актуальной проблемой современной урологии в связи с распространенностью заболевания и нерешенностью многих вопросов его лечения. Основным методом лечения больных ДГПЖ во второй и третьей стадиях заболевания остается оперативный. В многочисленных работах отмечена эффективность оперативных методов лечения больных ДГПЖ и четко определены показания к оперативным вмешательствам. Однако отдаленные наблюдения за оперированными больными в течение 8-10 лет показали, что у 12-16 % из них возникают различные осложнения [2–5], среди которых преобладают хронический пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность, а основной причиной послеоперационной летальности являются гнойно-воспалительные осложнения.

Неудовлетворенность результатами оперативного лечения больных ДГПЖ привела к разработке в последнее десятилетие принципов медикаментозного лечения этого заболевания. За последние годы были предложены десятки препаратов для консервативного лечения этой болезни. Медикаментозная терапия занимает важное место в лечении больных ДГПЖ и базируется на результатах новейших исследований патогенеза

заболевания. Доказано, что медикаментозное лечение больных ДГПЖ может быть эффективным лишь тогда, когда оно патогенетически обосновано [4, 6, 8].

На проходившем в феврале 2001 г. в Риме Международном совещании по лечению больных, страдающих заболеваниями предстательной железы, было отмечено, что в настоящее время в мире 85 – 90% больных ДГПЖ получают медикаментозное лечение, и только у 10 – 15% больных выполняют оперативные вмешательства [9].

При этом все участники этого Международного совещания отмечали, что медикаментозное лечение обязательно должно быть патогенетически обоснованным.

Ю.А. Пытель и А.З. Винаров [10] совершенно справедливо отмечают, что успехи современных исследований в познании патогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы пока позволили лишь приподнять занавес неизвестности в объяснении механизмов развития данного страдания, а наших знаний еще недостаточно для того, чтобы уверенно трактовать патогенез гиперплазии простаты. Вместе с тем известно, что медикаментозное лечение ДГПЖ будет наиболее эффективным лишь тогда, когда оно патогенетически обосновано, что крайне важно учитывать при лечении данного заболевания. Современные знания этиологии и патогенеза доброкачественной гиперплазии простаты позволили фармакологам создать новые эффективные лекарственные средства для лечения данного заболевания (ингибиторы 5- α -редуктазы, блокаторы α -1-адренорецепторов, полиеновые антибиотики, блокирующие поступление стероидов из желудочно-кишечного тракта и др.).

Принципы применения этих препаратов базируются на современных представлениях о патогенезе заболевания.

В работах последнего времени подчеркивается, что этиология и патогенез ДГПЖ являются многофакторными.

Давно была известна роль мужского полового гормона тестостерона как в нормальном росте предстательной железы, так и в развитии ДГПЖ. Еще в 1884 г. Ф.И.Синицын [11] предложил двустороннюю орхэктомию с целью «радикального» лечения гипертрофии простаты, а в 1940 г. С.Huggins и R.Stevens [7] на более высоком научном уровне обосновали связь между объемом предстательной железы и гормональным статусом. С тех пор все авторы считают, что в патогенезе ДГПЖ важнейшее значение принадлежит половым гормонам. Известно, что у мужчин в возрасте от 40 до 50 лет наблюдается период наиболее глубокой перестройки гормональной регуляции, при этом отмечается снижение уровня циркулирующего в крови тестостерона и увеличение концентрации эстрадиола [7].

Снижение количества общего и свободного тестостерона сыворотки крови, усиление процессов периферической ароматизации тестостерона и андростендиола и образование эстрадиола приводят к относительному повышению уровня эстрогенов в мужском организме [12]. Последние способствуют активации фибробластов, выработке фибропластического фактора роста и пролиферации соединительной ткани в предстательной железе [13].

Следовательно, не только андрогены, но и эстрогены имеют значение в патогенезе ДГПЖ. В последние годы было доказано, что под воздействием как андрогенов, так и эстрогенов происходит активация факторов роста, усиливающих процессы пролиферации стромального и эпителиального компонентов [4, 7, 10, 13, 14].

Исследования последних лет позволили расширить наши представления о патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Так, была доказана важнейшая роль гипоталамо-гипофизарно-гонадной взаимозависимости, обеспечивающей рост предстательной железы. Определено, что лютеинизирующий гормон проникает в переднюю долю гипофиза и определяет выделение фолликулостимулирующего и аденокортикотропного гормонов. Лютеинизирующий гормон воздействует на интерстициальные клетки яичек и стимулирует продукцию мужского полового гормона – тестостерона. В яичках синтезируется около 95 % общего количества

тестостерона. Из общего количества циркулирующего в крови тестостерона 98 % связано с белками плазмы и лишь 2 % находится в свободном и биологически активном виде и проникает в клетки предстательной железы.

Изменение гормональных соотношений в организме мужчины явилось исходным пунктом в изучении этиологии и патогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В настоящее время существуют различные точки зрения относительно патогенеза ДГПЖ, но важнейшее значение все авторы придают метаболизму тестостерона в дигидротестостерон в клетках простаты [6 – 10, 15].

Превращение свободного тестостерона в дигидротестостерон в клетках предстательной железы регулируется воздействием фермента 5- α -редуктазы. В цитоплазме клетки дигидротестостерон связывается с андрогенным белковым рецептором и формируется андрогеннорецепторный комплекс. Этот комплекс проникает в клеточное ядро и активирует ДНК, что в свою очередь приводит к росту и дифференциации клеток предстательной железы, т.е. возникновению доброкачественной гиперплазии простаты.

Много работ посвящено роли эстрогенов в патогенезе ДГПЖ [7, 10, 12, 13, 16]. Доказано, что эстрогены также играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Относительное повышение уровня эстрогенов, которые в мужском организме образуются преимущественно путем конверсии андростендиола в эстродиол при участии энзим-комплекса ароматазы, способствует выработке фибропластического фактора роста и пролиферации стромального компонента в предстательной железе. По нашим данным [14], средние уровни эстрогена и эстрадиола у больных ДГПЖ выше в стромальной ткани предстательной железы (6,8 ммоль/мг и 7,4 ммоль/мг соответственно), чем в эпителиальной ткани (3,3 ммоль/мг и 5,0 ммоль/мг). Имеются данные о том, что наибольшая активность ароматазы в предстательной железе приходится на периуретральную зону, что имеет значение в происхождении ДГПЖ [17].

При старении мужского организма усиливаются процессы ароматизации андростендиола и тестостерона, что приводит к относительному повышению содержания эстрадиола [18]. Эффект эстрагенов осуществляется опосредованно через так называемые факторы роста. В настоящее время выделены три фактора роста предстательной железы: эпидермальный фактор роста (EgF), трансформирующий фактор роста (TgF-alfa) и фактор роста фибробластов (vFgF). Под воздействием эс-

трогенов происходит активация факторов роста, которые усиливают процессы пролиферации стромального компонента в предстательной железе. Эстрогенные рецепторы находятся преимущественно в ядрах клеток стромы предстательной железы, поэтому эффект эстрогенов реализуется на уровне стромальной ткани.

В работах последнего времени подчеркивается значение стромы и стромально-эпителиальных взаимоотношений в индуцировании простатического роста и патогенеза ДГПЖ [14, 16, 19]. У больных ДГПЖ ткань этого органа зачастую на 70% и более состоит из стромального компонента. Известно, что у больных ДГПЖ при гистологическом исследовании ткани удаленной предстательной железы могут быть выявлены следующие морфологические формы заболевания: 1) преимущественно железистая гиперплазия; 2) преимущественно стромальная гиперплазия; 3) смешанные формы. Если в нормальной предстательной железе соотношение стромальной и эпителиальной ткани составляет 2:1, то у больных ДГПЖ это соотношение может быть 5:1 и даже выше. Последние морфометрические исследования подтверждают важную роль стромальных образований в развитии ДГПЖ [14, 20].

В последние годы было доказано, что небольшая часть 5- α -дигидротестостерона у больных ДГПЖ под воздействием фермента 3- α -редуктазы превращается в 5- α -андростандиол, который выполняет роль биологического блокатора α -1-адренорецепторов простаты и определяет координированную работу детрузора и замыкательного механизма шейки мочевого пузыря [10]. По мере активации образования андрогенно-рецепторного комплекса в клетках предстательной железы уменьшается количество 5- α -андростандиола, что лежит в основе увеличения количества и повышения активности α -1-адренергических рецепторов простаты. Это приводит к дискоординации в работе мускулатуры мочевого пузыря и замыкательного механизма его шейки.

Таким образом, современные представления о развитии ДГПЖ позволяют заключить, что патогенез этой болезни является многофакторным: 1) превращение тестостерона под воздействием фермента 5- α -редуктазы в дигидротестостерон способствует пролиферации эпителия предстательной железы, т.е. железистой гиперплазии; 2) относительное повышение уровня эстрогенов приводит к пролиферации клеток стромы, т.е. к стромальной гиперплазии; 3) уменьшение количества 5- α -андростандиола приводит к увеличению функциональной активности и количества α -1-адренорецепторов

предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, приводящим к сокращению гладкой мускулатуры этих органов, что лежит в основе развития динамического компонента и появлению ирритативных симптомов заболевания. Кроме того, нарушение метаболических процессов в ткани предстательной железы, по мнению Ю.А. Пытеля и А.З. Винарова [10], приводит к возникновению расстройств кровообращения в предстательной железе и присоединению асептического воспалительного процесса. Асептический воспалительный процесс, сопровождаемый отеком предстательной железы, имеет важное значение в патогенезе заболевания, т.к. высвобождение лимфоцитами тромбоцитоподобного фактора роста может играть важную роль в пролиферации простатических клеток, а отек органа, как механический фактор, способствует усилению обструктивных симптомов болезни.

Развитие представлений о значении фермента 5- α -редуктазы в патогенезе ДГПЖ привело к созданию препаратов, ингибирующих этот фермент. В настоящее время применяют как синтетические (проскар фирмы MSD, США), так и растительные (пермиксон фирмы Пьер Фабр, Франция) ингибиторы 5- α -редуктазы [4, 6, 7, 17, 19].

Для снижения уровня эстрогенов и регуляции роста стромального компонента предстательной железы применяют мепартрицин (ипертрофан-40), являющийся полусинтетическим производным полиенов. Этот препарат также оказывает патогенетическое действие, ибо снижает концентрацию эстрогенов как в сыворотке крови, так и в ткани предстательной железы, так как необратимо связывается с эстрогенами в кишечнике с образованием нерастворимого комплекса [14, 21 – 28].

Появление представлений о роли α -1-адренорецепторного аппарата предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры в патогенезе ДГПЖ способствовало применению различных α -адреноблокаторов при консервативном лечении этого заболевания, что является патогенетически вполне обоснованным [7, 17, 19].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schroder FH, Altwein JE. Development of benign prostatic hyperplasia. In: *Benign Prostatic Hyperplasia. A diagnosis and treatment primer*. Oxford, 1992; 31–50
2. Лопаткин НА. Об осложнениях аденомэктомии простаты и способах их лечения. *Урол и нефрол* 1982; (1): 3–9
3. Ткачук ВН, Лукьянов АЭ. Анализ снижения летальности при аденоме предстательной железы. Всероссийский съезд урологов, 8-й: Тезисы докл. М., 1988: 354–356
4. Пытель ЮА. Медикаментозная терапия гиперплазии простаты. Пленум Всеросс. общества урологов: Тезисы док-

ладов. Саратов, 1994: 5-19

5. Roos N, Wennberg J. Mortality and re-operation after open and trans-urethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med* 1989; 320: 1120–1124

6. Ткачук ВН. Наш опыт лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты препаратом «Проскар». Пленум Всеросс. об-ва урологов: Тезисы докл. Кемерово, 1995: 313 – 315

7. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Корниенко ВИ, Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. СПб., 2000; 104

8. Badia H, Carcia-dosa V, Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: Developing a methodology for multinational clinical trials. *Europ Urol* 1997; 31: 129–140

9. Marberger M. Evolution in the understanding of BPH: Disease Progression. *Changing Perspectives on Prostate Disease: Abstracts*. Rome, 2001:6

10. Пытель ЮА, Винаров АВ. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. Лопаткин НА, ред. М., 1997:19-32

11. Сеницын ФИ. Двусторонняя кастрация с целью радикального лечения гипертрофии простаты. *Летопись хирургич об-ва в Москве* 1884:13 (1): 48

12. Kley HK, Nieschlag E, Bidlingmaier K. Possible age-dependent influence of estrogens on the binding of testosterone in plasma of adult men. *Horm Metab Res* 1974; 6: 213–221

13. Scerwood E, Fong C, Lee C. Basic fibroblast growth factor: a potential mediator of stromal growth in the human prostate. *Endocrinology* 1992; 130: 2955–2963

14. Ткачук ВН. Место мепартрицина (ипертрофана-40) в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (Пособие для врачей). СПб., 2001: 20

15. Robinson E, Neal D. Effect of the 5 -alpha-reductase inhibitor, epristeride on the synthesis of growth factors from human prostatic stromal and epithelial cultures. *Eur Urol* 1996; 30; S-2: 27

16. Partin AW, Oesterling J, Epstein J. Influence of age and endocrine factors on the volume of the benign prostatic hyperplasia. *Journ Urol* 1991; 145: 405–409

17. Сивков АВ. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В: Лопаткин НА, ред. *Доброкачественная гиперплазия предстательной*

железы. М., 1999: 91-116

18. Jehle C, Delos S, Martin P. Comparative inhibition of the type 1 and type 2 alpha-reductase activity by the N-hexane lipid-sterol extract of *Serenoa Repens* and Finasteride. In: Dimopoulos, Di Silerio F, eds. *BPH from molecular biology to patient relief*. Monduzzi Editore, 1996; 21–33

19. Лопаткин НА, ред. *Руководство по урологии*. Том. 3. Медицина, М., 1998; 368–522

20. Кудрявцев ЮВ, Романова ЛМ. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. В: Лопаткин НА, ред. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М. 1999; 37–45

21. Горюнов ВГ, Деревянко ИИ. Применение препарата ипертрофан в лечении аденомы предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. Саратов, 1994; 39-40

22. Горячев ИА, Левковский НС, Петров СБ. Оценка эффективности ипертрофана и трианола в лечении больных аденомой предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. Курск, 1993: 47–49

23. Лоран ОБ, Зайцев АВ, Сегал АС. Применение препарата ипертрофан у больных аденомой предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. Пермь, 1994: 267–270

24. Петров СБ. Ипертрофан в лечении больных с гиперплазией предстательной железы. Современные методы медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты: Тезисы докладов. СПб, 1998:10

25. Cichetti F. Mepartricin on BPH: Dosage, response study and verification of mepartricin absence from blood. *Rev Ynal Biol Meg* 1988; 8: 42–45

26. Lotti T, Mirone V, Prezioso D. Observation on some hormone fractions in patients with BPH treated with mepartricin. *Current Ther Res* 1988; 44: 402-406

27. Shakuuton S, Bando K, Yoshinaka Y. Effects of mepartricin, a polyene macrolide agent, on fecal excretion and serum concentration of estrogen and number of prostatic estragen receptor in immature rats. *Prostate* 1999; 38: 17–27

28. Tosto A, Dattolo E, Semi S. A double-blind study of effects of Mepartricin in the treatment of obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Current Ther Res* 1995; 56 (12): 88–96

Поступила в редакцию 7.04.2004 г.