

- И.Н.Ступаков, И.В.Самородская, Е.В.Болотова [и др.] // Грудная сердечно-сосудистая хирургия. - 2008. №5. – С. 4-7.
4. Национальные рекомендации для взрослых пациентов с врожденными пороками сердца – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 358 с.
 5. Подзолков, В.П. Повторные операции после радикальной коррекции врожденных пороков сердца / В.П. Подзолков, В.Н.Чебан, А.А. Гаджиев // Грудная сердечно-сосудистая хирургия. 1996. - № 6 –С. 35-41.
 6. Подзолков, В.П. Особенности течения врожденных пороков сердца у взрослых больных / В.П.Подзолков, М.М.Зеленикин // Детские болезни сердца и сосудов. - 2004. - №4. - С. 41-45.
 7. Приоритеты в области здравоохранения // Всемирный банк и ВОЗ. – Вашингтон, 2006. - 209 с.
 8. Сердечно-сосудистая хирургия / под ред В.И.Бураковского и Л.А.Бокерия - М.:НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.- 107 с.
 9. Marelli A.J, Therrien J, Mackie A.S. et al. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach // Am Heart J. 2009 Jan; 157(1):1-8.
 - 10.Marelli A.J., Mackie A.S., Ittu R.I. et al. Congenital Heart Disease in the General Population: Changing Prevalence and Age Distribution.// Circulation 2007; 115:163-172.
 - 11.Michelle Z, Gurvitz, Moira I, Maggie L, Karen S, Jose E, Ruey-Kang C. Changes in Hospitalization Patterns Among Patients With Congenital Heart Disease During Transition From Adolescence to Adulthood // Journal of the American College of Cardiology-2007. Vol.49, №8, 875-872.
 - 12.Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey.// European Heart Journal 2006 27(11):1324-1330.
 - 13.Opotowsky A.R, Omar S, Gary D. The Growing Health Burden of Adult Congenital Heart Disease // Circulation-2008;118:S 928-S 929.
 - 14.Opotowsky A.R, Siddiqi O.K, Webb G.D. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S.// J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 28;54(5):460-7.
 - 15.Pemberton V.L, Brian W, McCrindle B. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Working Group on Obesity and Other Cardiovascular Risk Factors in Congenital Heart Disease //Circulation 2010 Mar 9;121(9):1153-9.
 - 16.Pearson D, Rodriguez E, Fernandes S. Prevalence of obesity in adults with congenital heart disease. In: Program and abstracts of the Fifth National Conference of the Adult Congenital Heart Association; May 1-4, 2008; Philadelphia, Pa. Abstract.
 - 17.Priya, P. Mortality associated with adult congenital heart disease; Trends in the US population from 1979 to 2005. / P. Priya, D. Kanaka, F. Elyse. //Am Heart J.-2009/-Vol.158, , №5.-P. 874-879.

УДК616.65:616.447-018.72/.73-092.18

© В.М. Попков, П.В. Спирин, Б.И. Блюмберг, 2010

В.М. Попков, П.В. Спирин, Б.И. Блюмберг
**НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОГЕНЕЗА И ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
 ПРИ ОПУХОЛЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Саратовский государственный медицинский университет им.В.И. Разумовского

Цель работы повышение качества диагностики и лечения рака предстательной железы на основании анализа экспрессии нейроэндокринных клеток.

Материал и методы. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы изучены общая морфология, иммуногистохимический анализ рецепторов андрогенов, эндокринных клеток предстательной железы, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1, в динамике гормональной терапии.

Результаты. Рак предстательной железы сопровождается снижением экспрессии клеток, продуцирующих мелатонин, повышением численности клеток, продуцирующих эндотелин-1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и высокодифференцированный рак предстательной железы ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов в предстательной железе, а для рака предстательной железы средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности рецепторов андрогенов. Дисбаланс эндокринных клеток в простате может служить андрогеннезависимым механизмом регуляции опухолевой прогрессии.

Выводы. Анализ экспрессии клеток предстательной железы, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1, может быть использован для ранней диагностики и прогноза гормонорезистентной формы рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эндокринные клетки, гормонорезистентность.

V.M. Popkov, P.V. Spirin, B.I. Blumberg
**SOME MECHANISMS OF ONCOGENESIS AND HORMONE RESISTANCE
 PROSTATE IN PROSTATE TUMORS**

The aim of researches was the updating of diagnostic and treatment of prostate cancer on the basis of analysis of apudocytes expression.

Material and methods of investigation. At patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia immunohistochemical analysis of androgen receptor and melatonin- and endothelin-1-like cells of prostate in dynamics of hormonal therapy was executed.

Results. It is defined, that prostate cancer is accompanied by decrease in an expression of melatonin-like cells and increase of expression of endothelin-1-like cells of prostate. Benign prostatic hyperplasia and height-grade differentiation prostate cancer is associated at hyperexpression of androgen receptor, and low-grade and middle-grade differentiation prostate cancer is associated at decrease of androgen receptor. Disbalance of prostate's neuroendocrine cells can serve as androgen independent mechanism of cancer progression.

Conclusion. The analysis of expression of melatonin- and endothelin-1-like cells of prostate for early diagnostics and the forecast of hormone resistance prostate cancer can be used.

Key words: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, apudocytes, hormone resistance.

Рак предстательной железы (РПЖ) одно из самых часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, занимающее во многих странах по уровню смертности 2-е место после рака легкого [1,5]. Высокая смертность от РПЖ связана как с низкой эффективностью ранней диагностики заболевания и выявлением уже распространенных форм опухоли, так и с недостаточно разработанными критериями оценки эффективности различных видов лечения [3]. На настоящем этапе развития медицины гормонотерапия служит основным методом лечения распространенных форм РПЖ. Вместе с тем, гормональная резистентность при РПЖ составляет 20-30% [1,2]. Практическая медицина пока не располагает доступным методом, позволяющим до начала лечения оценить наличие признаков гормонорезистентности РПЖ. В связи с этим изучение проблемы диагностики и прогноза гормонорезистентности РПЖ имеет несомненное практическое значение.

Целью работы явилось повышение качества диагностики и лечения РПЖ на основании анализа экспрессии нейроэндокринных клеток.

Материал и методы

Обследованы 34 пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) с выявленной при биопсии простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени и 135 пациентов с РПЖ. Критериями включения пациентов в исследование служили наличие клинически, инструментально и лабораторно подтвержденного диагноза ДГПЖ или РПЖ; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, опухоли другой локализации, отказ больного от обследования. Пациенты с РПЖ стадии T₃-T₄ получали гормональную

терапию в комбинации с наружной лучевой терапией. Контроль эффективности лечения осуществляли через 12-18 месяцев.

Методы исследования включали анализ жалоб пациента, исследование общего уровня простат-специфического антигена сыворотки крови; пальцевое ректальное исследование простаты; трансректальное ультразвуковое исследование простаты и семенных пузырьков с определением объема остаточной мочи; магнитно-резонансную томографию таза и отдельных органов; ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Морфологическая верификация заболеваний простаты проведена при помощи полифокальной биопсии под контролем ультразвукового исследования.

Группу сравнения составили 30 больных с ДГПЖ с нормальным уровнем общего простат-специфического антигена сыворотки крови, отрицательными данными пальцевого ректального исследования и ультразвукового исследования простаты, которым в связи с неудовлетворительным мочеиспусканием была выполнена трансуретральная резекция простаты, а при гистологическом исследовании резецированных фрагментов выявлены ПИН низкой степени и/или фиброзно-железисто-мышечная гиперплазия. В контрольной группе для исследования нормальной предстательной железы материал взят у 12 погибших мужчин, которые не имели заболеваний мочеполовых органов (возраст лиц контрольной группы - от 43 до 60 лет).

Морфологические и иммуногистохимические исследования биоптатов предстательной железы проводили в отделе патоморфологии НИИ акушерства гинекологии им Д.А. Отта РАМН (Санкт-Петербург) при консультировании зав.отделом, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н. профессора И.М. Кветного. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином, иммуноги-

стохимический метод - для идентификации рецепторов андрогенов (AR; 1:50, Dako, Дания) и эндокринных клеток предстательной железы, иммунопозитивных к мелатонину (1:100, CIDtech Res. Comp), эндотелину-1 (Sigma, St.Louis, USA, титр 1:200). Количественное морфометрическое исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ «STATISTICA» с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна-Уитни. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Результаты

На основании клико-инструментальных и лабораторных данных локализованный РПЖ диагностирован у 52 (38,5%), экстракапсулярное распространение опухоли - у 83 (61,5%) пациентов, из них 65 (48,2%) пациентов с местнораспространенным РПЖ (T₃-T₄) в отсутствие регионарных и отдаленных метастазов и 18 (13,3%) пациентов с генерализованным РПЖ.

Частота встречаемости клинических симптомов в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ была практически одинаковой и проявлялась обструктивным мочеиспусканием (92,2 и 59,3% случаев, соответственно). Нередко

болезнь манифестировала с острой задержки мочи, явлений дизурии (поллакиурия, странгурия, недержание мочи – 79,7 и 72,6 % случаев соответственно).

У всех пациентов с РПЖ верифицирована аденокарцинома. При дифференцировке опухоли по шкале Глиссона больные распределялись следующим образом: высокодифференцированные опухоли (сумма баллов 2-4) - 27 (20%) пациентов; средней степени дифференцировки (сумма баллов 5-6) - 80 (59,3%) пациентов, низкодифференцированные опухоли (сумма баллов 7-10) - 28 (20,7%) пациентов. Средний процент позитивных биоптатов составил 48,8%±3,2% (с колебаниями от 6,2 до 100%).

Эпителиальные клетки предстательной железы характеризуются экспрессией андрогенорецепторов (AR) и считаются андрогензависимыми. Андрогены регулируют нормальное развитие, рост и функцию предстательной железы, признана ключевая роль андрогенов и в процессе регуляции опухолевого роста простаты [8]. ДГПЖ как с ПИН, так и без таковой характеризуется достоверным повышением экспрессии AR в опухолевой ткани. При РПЖ экспрессия AR зависела от степени дифференцировки опухоли: повышение экспрессии при высокодифференцированном РПЖ и снижение количества положительно окрашенных ядер при умеренной и низкой дифференцировки опухоли (табл.1).

Таблица 1

Экспрессия рецепторов андрогенов, клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1, у пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы

Группа обследованных	Площадь экспрессии показателя (%)		
	Рецепторы андрогенов (AR)	Мелатонин-иммунопозитивные клетки	Эндотелин-1-иммунопозитивные клетки
Практически здоровые мужчины, n=12	68,35±1,73	2,35±0,21	1,46±0,33
Пациенты с ДГПЖ, n=30	82,15±2,70*	6,42±0,44*	2,58±0,32*
Пациенты с ДГПЖ и ПИН высокой степени, n=34	76,54±2,18*	7,12±0,57*	3,94±0,45*#
Пациенты с РПЖ:			
- значения индекса Глиссона 2-4 балла, n=27	75,30±1,35*	1,57±0,18*##	5,39±0,40*##
- значения индекса Глиссона 5-6 баллов, n=80	42,90±2,32*##♦	1,24±0,15*##	5,68±0,52*##
- значения индекса Глиссона 7-10 баллов, n=28	45,29±2,44*##♦	0,75±0,11*##♦♦	6,88±0,33*##♦

Примечание: * - показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых мужчин (p<0,05); # - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с ДГПЖ (p<0,05); ## - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с ДГПЖ и ПИН высокой степени (p<0,05); ♦ - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с высокодифференцированным РПЖ (p<0,05); ♦♦ - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов со средней степенью дифференцировки РПЖ (p<0,05).

Механизмы пролиферации клеток РПЖ, минуя андрогеновый сигнальный каскад, включают в себя усиление экспрессии белков-регуляторов апоптоза, ингибирование генов-супрессоров клеточного цикла под действием гормонов и медиаторов, продуцируемых нейроэндокринными клетками. В ходе наших исследований установлено, что ДГПЖ и ДГПЖ с ПИН характеризуются статистически значимым повышением экспрессии клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-

1. РПЖ ассоциирован с увеличением численности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, наряду со снижением экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном РПЖ.

При РПЖ отмечена статистически значимая обратная зависимость между числом клеток опухоли, иммунопозитивных к мелатонину, и распространенностью опухолевого процесса по Т-категории (r= -0,696, p=0,001) и

наличием метастазов в лимфатических узлах ($r = -0,608$, $p = 0,001$). Мелатонин является классическим регулятором биоритмов, обладает антипролиферативной и антиоксидантной активностью и, благодаря этим свойствам, ингибирует рост и деление клеток многих опухолей, то есть является эндогенным цитостатиком [4]. Можно предположить, что на фоне снижения численности клеток простаты, продуцирующих мелатонин, формируются условия, способствующие росту опухоли и ее метастазированию.

Эндотелин-1 рассматривают в настоящее время как мощный апоптоз-супрессирующий фактор. Предполагают, что эндотелин-1 может выступать как паракринный фактор роста для эпителиальных клеток и стимулировать ангиогенез в опухолях [7]. Имеются данные, что при прогрессировании и метастазировании колоректального рака, рака молочной железы, легкого наблюдается повышение содержания данного гормона в опухолевой ткани и периферической крови [6,7]. Отмечена прямая зависимость между экс-

прессией клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, и размерами опухоли ($r = 0,672$, $p = 0,001$).

Результаты исследования показали, что через 12-18 месяцев лечения у 29 (34,9%) пациентов мы не наблюдали заметного терапевтического эффекта от проводимой гормонотерапии, либо отметили признаки опухолевой прогрессии, а у 54 (65,1%) пациентов был достигнут значимый терапевтический эффект.

Анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров, проведенный ретроспективно до начала гормонотерапии и в динамике лечения, показал, что гормонорезистентность при РПЖ ассоциирована со снижением экспрессии AR, значительным повышением численности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, и уменьшением экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток (табл.2). В динамике лечения у части пациентов опухолевые клетки утратили AR, о чем судили по снижению экспрессии этого показателя через 12-18 месяцев гормонотерапии.

Таблица 2

Динамика экспрессии рецепторов андрогенов, эндокринных клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1, у пациентов с раком предстательной железы на фоне гормонотерапии

Группа обследованных	Площадь экспрессии показателя (%)		
	Рецепторы андрогенов (AR)	Мелатонин-иммунопозитивные клетки	Эндотелин-1-иммунопозитивные клетки
Практически здоровые мужчины, n=12	68,35±1,73	2,35±0,21	1,46±0,33
Пациенты с РПЖ до лечения			
Пациенты с РПЖ, чувствительным к гормонотерапии, n=29	75,44±2,57*	1,66±0,24*	4,83±0,42*
Пациенты с РПЖ, резистентным к гормонотерапии, n=54	48,79±1,82*#	0,98±0,19*#	7,32±0,60*#
Пациенты с РПЖ после лечения			
Пациенты с РПЖ, чувствительным к гормонотерапии, n=29	74,45±2,33*	1,59±0,37*	4,92±0,59*
Пациенты с РПЖ, резистентным к гормонотерапии, n=54	35,27±1,55*#	1,03±0,26*#	7,21±0,82*#

Примечание: * - показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых мужчин ($p < 0,05$); # - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с РПЖ, чувствительным к гормонотерапии ($p < 0,05$); ♦ - показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения ($p < 0,05$).

Обсуждение

Установлено, что развитие РПЖ сопровождается снижением экспрессии клеток, продуцирующих мелатонин, и повышением численности клеток, продуцирующих эндотелин-1. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном РПЖ, усугубляются при экстракапсулярном росте и метастазировании опухоли. Таким образом, в качестве дополнительных маркеров онкогенеза в предстательной железе можно рекомендовать исследование количественной плотности нейроэндокринных клеток простаты, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1. Результаты исследований свидетельствуют, что прогноз и эффективность гормонального лечения РПЖ во многом зависят от нейроэндокринной регуляции опухолевого роста. Полученные нами данные позволили сформулировать новую гипотезу регу-

ляции опухолевой прогрессии при РПЖ. Известно, что РПЖ на ранних стадиях заболевания является андрогензависимым, однако впоследствии возможен переход к андроген-нечувствительной форме заболевания [8]. Механизмы гормональной резистентности РПЖ изучены недостаточно. Иммуногистохимические исследования показали, что гиперэкспрессия AR в предстательной железе характерна как для ДПЖ, так и для высокодифференцированного РПЖ. В то же время, РПЖ средней и низкой дифференцировки сопровождается снижением численности AR. Андрогеннезависимым механизмом регуляции опухолевой прогрессии может выступать дисбаланс эндокринных клеток в простате с гиперэкспрессией эндотелина-1 и снижением антипролиферативного влияния мелатонина.

Выводы

1. Развитие РПЖ сопровождается снижением экспрессии клеток предстательной железы, продуцирующих мелатонин, повышением численности клеток простаты, продуцирующих эндотелин-1, что может быть использовано в ранней диагностике РПЖ. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном раке, усугубляются при экстракапсулярном росте и метастазировании опухоли.

2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и высокодифферен-

цированный РПЖ ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов в предстательной железе, а для РПЖ средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности рецепторов андрогенов.

3. Дисбаланс эндокринных клеток в простате с гиперэкспрессией эндотелина-1 и снижением экспрессии мелатонина может служить андрогеннезависимым механизмом регуляции опухолевой прогрессии и быть использован в качестве прогностического признака гормонорезистентной формы РПЖ.

Сведения об авторах статьи

Попков Владимир Михайлович, к.м.н., доцент, зав. кафедрой урологии, ректор ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»

410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. тел. 8-8452-27-33-70, E-mail: meduniv@sgmu.ru

Спирин Петр Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры урологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава», 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. тел. 8-8452-27-33-70

Блюмберг Борис Исаакович, к.м.н., доцент кафедры урологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава», 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. тел. 8-8452-27-33-70

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология /под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. - 368 с.
2. Медведев В.Л. Гормонорезистентный рак предстательной железы // Урология. - 2001. - №4. - С.29-33.
3. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса / Н.А. Лопаткин, В.А. Максимов, Л.А. Ходырева, Е.Н. Давыдова // Урология. - 2009. - №5. - С.50-54.
4. Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в онкогеронтологии предстательной железы и мочевого пузыря / В.Х. Хейфец, А.В. Трофимов, А.Т. Супиев и др. СПб.: Система, 2004. - 92с.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава; 2005. - С.1-184.
6. Simpson R.A., Dickinson T., Porter K.E. et al. Raised levels of plasma big endothelin 1 in patients with colorectal cancer // Br. J. Surg. - 2000. - Vol.87, N10. - P.1409-1413.
7. Takahashi K., Totsune K., Kitamuro T. et al. Three vasoactive peptides, endothelin-1, adrenomedullin and urotensin-II, in human tumour cell lines of different origin: expression and effects on proliferation // Clin. Sci.(Lond). - 2002. - Vol.103, Suppl.48. - P.35S-38S.
8. Traish A.M., Morgentaler A. Epidermal growth factor receptor expression escapes androgen regulation in prostate cancer: a potential molecular switch for tumour growth // Br J Cancer. - 2009. - Vol.0, N101. - P.1949-1056.

УДК 616.136-089.168.1-06-002.3.:576.8

© А.И. Шестаков, В.В. Плечев, Ш.В. Тимербулатов, Р.З. Латыпов, 2010

А.И. Шестаков, В.В. Плечев, Ш.В. Тимербулатов, Р.З. Латыпов К ПАТОГЕНЕЗУ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ АОРТЫ ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Выполнено инструментальное и лабораторное обследование 125 пациентов с окклюзионными заболеваниями аорты и магистральных артерий. Окклюзионные поражения магистральных артерий носили мультифокальный характер с выраженными изменениями висцеральных ветвей аорты и ишемическими нарушениями кишечника, которые вызывали нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника по гипотоническому типу и транслокацию бактерий из кишечной трубки в парааортальную клетчатку.

Нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника вследствие ишемии, возможно считать одним из звеньев патогенеза гнойно-септических осложнений в хирургии аорты.

Ключевые слова: окклюзионные заболевания аорты, гнойно-септические осложнения, хирургия аорты.