

observed increase of the level of total lipid by 2,8 times compared to the control. It was obtained the corrective action of Rhenium compounds on the level of total lipids, which was more pronounced in the case of ordinary carcinoma.

Conclusions. Thus, it was shown the anticancer, antiradical properties of the Rhenium-Platinum system and its corrective impact on the level of total lipid in blood during the development of resistant Guerin carcinoma. For the first time shows the different processes functioning enzymatic antioxidant defense system in the blood of rats of ordinary tumor and cisplatin-resistant Guerin carcinoma and confirmed the leading role of superoxide anion in the formation of himioresistance of cancer cells.

Prospects for further research. Further study of the properties of Rhenium compounds and systems Rhenium-Platinum is promising for development of new anticancer compounds and finding new ways to overcome resistance tumor cells.

Keywords: Guerin carcinoma, resistance, erythrocytes, total lipids of blood, antioxidant defense system, Rhenium compounds.

Рецензент – проф. Непорада К. С.
Стаття надійшла 10.02.2017 року

© Данилець Р. О., Горбань Л. В., Гавриш І. Т., Григоренко В. М., Клепко А. В.

УДК 616.65-006.6-072.1-089

¹Данилець Р. О., ²Горбань Л. В., ³Гавриш І. Т., ¹Григоренко В. М.,
²Клепко А. В.

АНАЛІЗ ПРОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ [-2]ПРОПСА ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

¹ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ)

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної
медицини НАМН України» (м. Київ)

³Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ)

danylets@yandex.ru

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи лабораторії радіаційної біохімії Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» «Розробка прогностичних маркерів оцінки спермопродукуючої функції генеративного епітелію за умов дії іонізуючої радіації», № державної реєстрації 0115U002698.

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) на сьогоднішній день найбільш часто діагностується порівняно з іншими внутрішніми раками. До того ж, він посідає друге місце за ступенем летальності серед злоякісних новоутворень у чоловіків, поступаючись в цьому відношенні лише раку легень [16].

Діагностика раку передміхурової залози раніше, як правило, проводилась за допомогою пальцевого ректального обстеження передміхурової залози (ПЗ), у поєднанні з морфогістологічним аналізом біопсій. Головним недоліком такого підходу було те, що рак зазвичай вдавалось діагностувати лише на пізніх стадіях канцерогенезу, що часто супроводжувалось появою метастазів в пахових лімфовузлах та кістках тазу.

Ефективність діагностики вдалось дещо покращити шляхом застосування біомаркерів. За визначенням, біомаркером може слугувати будь-яка біомолекула, яку легко визначити у крові, сечі або іншій рідині людського організму і яка може вказувати на перебіг

нормального або патологічного процесу, появу певного фізіологічного стану організму або хвороби [11].

Першим біомаркером РПЗ, що міститься в плазмі крові, за своїми прогностичними показниками став фермент передміхурової залози – кисла фосфатаза (КФПЗ). Проте, КФПЗ має дуже низьку чутливість щодо ідентифікації локальної аденокарциноми без поширюючихся в організмі метастазів. Тому згодом цей тест був замінений більш надійним аналізом на основі простатоспецифічного антигену (ПСА) [18].

При розвитку пухлинного процесу порушується базальний шар клітин в секреторних залозах передміхурової залози, що дає змогу ПСА надходити безпосередньо в кровотечію, тим самим помітно збільшуючи свою концентрацію в крові. Між тим встановлено, що підвищення рівню ПСА не обов'язково вказує на злоякісну трансформацію, тому що розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) і простатиту теж супроводжуються аналогічними змінами в рівні ПСА. До того ж, на цей показник суттєво впливають також тип харчування, застосування ліків та зміна кліматичних умов [22]. Важливо зазначити, що вимірювання ПСА не дозволяє диференціювати стадії канцерогенезу, а також визначати агресивність пухлин та їх здатність до метастазування.

Доведено, що ПСА-тест може давати помилково позитивні та помилково негативні результати. Так,

якщо верхня межа норми встановлюється на рівні 4 нг/мл, то тоді з поля зору лікарів втрачається від 20% до 40% випадків онкопатології [15], що є наслідком помилково-негативного тесту.

В той же час, наявність концентрації загального ПСА (зПСА) більше 4 нг/мл в крові часто супроводжує прояв ДГПЗ, простатиту та злоякісних новоутворень не простатичного походження, а також розвиток неагресивних пухлин, що повільно розвиваються і мають показник Глісона менше 7. Показано, що виникнення позитивно помилкових результатів тестування супроводжується проведенням зайвих біопсій, котрі, внаслідок інвазивності цієї процедури, можуть спричинити травмування і започаткувати розвиток запалення, а в подальшому також призвести до виникнення простатиту. До того ж, проведення радикальної простатектомії індолентних пухлин може зумовити виникнення еректильної дисфункції, різних інфекцій та нетримання сечі.

Останнім часом для удосконалення ПСА тесту почали використовувати різні форми вільного ПСА (вПСА), котрі разом з комплексним ПСА (кПСА) циркулюють в крові. Більш того, виявилось, що деякі з цих форм є специфічними для онкотрансформації і тому їх кількість суттєво збільшується при появі злоякісних новоутворень. Це в першу чергу стосується [-2]проПСА, що являє собою білок довжиною в 239 амінокислотних залишків (а. з.). Ця макромолекула досить стійка і не піддається подальшому розщепленню калікреїном 2 (hK2) [14]. Головною її відмінністю від молекули активного ПСА, або кПСА, є наявність в структурі двох додаткових амінокислотних залишків у вигляді пролідерного дипептиду, котрий екранує ферментативний центр ПСА. Порівняно з [-2]проПСА, кПСА цього лідерного дипептиду не має, тому і містить загалом 237 а. з. Крім [-2]проПСА, ще є [-4]проПСА, [-5]проПСА та [-7]проПСА. Цифра в дужках вказує на довжину пролідерного поліпептиду, тобто на кількість амінокислотних залишків в його структурі. Не вдалось знайти [-1]проПСА, [-3]проПСА та [-6]проПСА, можливо, із-за їх нестабільності. Встановлено, що вміст [-2]проПСА в плазмі крові онкохворого становить 6%, [-4]проПСА – 10%, а [-5] + [-7]проПСА – 17%. Доведено, що всі форми проПСА, крім [-2]проПСА, є достатньо нестабільними і тому схильні до протеолізу та перетворення у кПСА або у [-2]проПСА [7, 13, 19]. В свою чергу, кПСА існує у вигляді комплексу активного ПСА з антипротеолітичними агентами. Встановлено, що до 95% кПСА зв'язано з α_1 -антихемотрипсином, а інші 5% – з α_2 -макроглобуліном, інтер α -трипсином та α_2 -протеазини інгібітором [20].

Останнім часом з'явилися повідомлення, де вказується на перспективність використання [-2]проПСА та його похідних, зокрема індексу здоров'я ПЗ, з метою скринінгу РПЗ та підвищення специфічності діагностики аденокарциноми ПЗ [17, 21]. Припускають, що це дасть змогу зменшити кількість непотрібних біопсій ПЗ та загальне число помилково-позитивних результатів порівняно з тим, що спостерігається при проведенні діагностики РПЗ за допомогою зПСА-тесту, особливо в так званій сірій зоні (4,0-10,0 нг/мл) [9].

Мета дослідження – визначити рівень [-2]проПСА в крові пацієнтів з групи хворих на рак передміхурової залози, з доброякісною гіперплазією передміхурової залози та умовно здорових чоловіків, а також проаналізувати прогностичні властивості [-2]проПСА щодо диференційної діагностики різних станів передміхурової залози.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні прийняло участь 246 чоловіків віком від 49 до 79 років, які проходили планове комплексне обстеження в ДУ «Інститут урології НАМН України» в 2013-2016 рр. Від усіх пацієнтів була отримана письмова згода на участь у дослідженні, а сам протокол дослідження був схвалений комісією з питань етики при ДУ «Інститут урології НАМН України». Пацієнти з простатитом та наявністю урогенітальних інфекцій участі у дослідженні не приймали.

У всіх пацієнтів брали на аналіз кров з метою визначення рівня загального та [-2]проПСА в сироватці крові, а також проводили пальцеве ректальне дослідження (ПРД) та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) передміхурової залози. Відбір крові на аналіз проводили напередодні ПРД та ТРУЗД або не раніше, ніж за 2 тижні після ПРД чи ТРУЗД, оскільки ці маніпуляції можуть сприяти підвищенню рівня ПСА в крові [3, 8].

Для визначення концентрації зПСА та [-2]проПСА протягом 3-х годин після забору крові отримували сироватку, а потім її тримали при 2-8 °С до моменту аналізу, якщо він мав проводитись в найближчі 24 години. Інакше сироватку крові заморожували і зберігали протягом 1 місяця при -20 °С або при -70 °С більш довгі терміни. Визначення ПСА та його ізоформ проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням наборів виробництва фірми DLDevelor (Шанхай). Всі вимірювання проводили на автоматичному імуноферментному аналізаторі CHEM WELL (США).

Пацієнти, що мали рівень зПСА крові $\geq 4,0$ нг/мл, направлялись на проведення біопсії ПЗ. Крім того, біопсію також проводили особам, що потрапили до категорії з підозрою на РПЗ після ПРД та ТРУЗД [1].

Біопсію ПЗ виконували під контролем ТРУЗД з 12-24 точок за допомогою біопсійної голки G18. Патоморфологічне дослідження здійснювали відповідно до класифікації Глісона [5]. Класифікацію злоякісних пухлин за клінічними стадіями проводили у відповідності до системи TNM (2002) [6].

Статистичну обробку результатів аналізу проводили непараметричними методами варіаційного аналізу Манна-Уїтні та Крюскала-Валліса. Попарне порівняння 3-х та більше груп здійснювали з урахуванням поправки Бонфероні при $\alpha=0,05$. Відмінності між групами вважали статистично значимими при $p \leq 0,05$. Довірчі інтервали середніх значень визначали за допомогою стандартної похибки при $p=95\%$, а середні значення вибірок даних представляли у вигляді медіани [2].

Результати досліджень та їх обговорення. В дослідженні приймали участь пацієнти з рівнем зПСА в крові в діапазоні 0-20 нг/мл (табл. 1). Серед них умовно здоровими, тобто такими, які не мали будь-яких ознак РПЗ, ДГПЗ та простатиту, було визнано

68 пацієнтів, що склали 34% загальної кількості обстежених осіб. Наступних 107 пацієнтів було віднесено до категорії онкохворих на РПЗ, причому 45 з них вважались носіями агресивних пухлин з рахунком Глісона у біопсійному матеріалі в межах 7-9, а інші 62 пацієнти мали пухлини з рахунком Глісона рівним 5 або 6. Не зважаючи на це, 11 пацієнтів з другої групи онкохворих не пройшли тестування на відповідність вимогам Європейського онкологічного товариства щодо довготривалого спостереження за неагресивними злоякісними пухлинами, оскільки мали більше двох біопсійних проб із загальної суми 18-24, що були з ознаками онкотрасформації, при цьому принаймні одна біопсійна проба була уражена пухлиною більш, ніж на 50% довжини біопсійного циліндра [23]. Четверта частина пацієнтів загальної когорти відносилась до категорії хворих на ДГПЗ. Таких пацієнтів було 71.

Серед пацієнтів з рівнем зПСА 0-2,0 нг/мл головним чином переважали умовно здорові чоловіки (14 осіб), хоча також було по двоє пацієнтів з неагресивною формою РПЗ (рахунок Глісона 5 та 6) та ДГПЗ. Вказана група в більшості своїй була сформована з пацієнтів середнього віку (45-54 рр.), при цьому їх кількість становила 11 осіб. Ще 4 пацієнти мали вік в межах 55-64 рр., а останні троє – в межах 67-74 рр.

З рівнем зПСА в крові в діапазоні 2,1-4,0 нг/мл всього було задіяно у дослідженні 65 чоловіків, що становило 26% загальної кількості. Серед них умовно здоровими вважали 69% пацієнтів, хворими на ДГПЗ – 20%, а онкохворими – 29%, причому 13 з них мали неагресивну форму РПЗ з рахунком Глісона 5 та 6 у співвідношенні 2:11, а інші 6 – агресивну форму РПЗ з рахунком Глісона 7 та 9 у співвідношенні 5:1. 60% чоловіків у цьому діапазоні зПСА належали до вікової групи 55-64 рр., 25% мали вік в межах 45-54 рр., ще 12% були у віці 67-74 рр. та 3% відносились до вікової групи 75-84 рр.

З рівнем зПСА в крові в межах 4,1-10 нг/мл загалом було обстежено 107 осіб, або 43% від загальної кількості пацієнтів. Серед них умовно здоровими визнано 20%, хворими на неагресивну форму РПЗ – 24%, онкохворими з агресивною формою РПЗ – 18% та хворими з ДГПЗ – 38%. За віковими критеріями цей діапазон зПСА складали головним чином чоловіки віком 55-74 рр. – 93%, лише 3% мали вік 45-54 рр. та 4% – 75-84 рр. З 45 визначе-

них пухлин 26 мали рахунок Глісона 5 та 6 у співвідношенні 7:19, а 19 – рахунок Глісона 7, 8, 9 у співвідношенні 12:4:3.

Останній діапазон зПСА (10,1-20,0 нг/мл) характеризувався помірною кількістю задіяних пацієнтів, що загалом склали 56 осіб. Серед них умовно здорових чоловіків не було, а основну групу утворювали

Таблиця 1.

Кількісна характеристика пацієнтів за рівнем зПСА в крові та наявністю ДГПЗ чи РПЗ різної агресивності (за даними патоморфологічного аналізу біопсій), а також за відсутності ознак вказаних нозологій

Діапазони зміни зПСА (нг/мл)	Кількість осіб (N)	Умовно здорові (УЗ)		Хворі на РПЗ (неагресивна форма)		Хворі на РПЗ (агресивна форма)		Хворі на ДГПЗ	
		N	%*	N	%*	N	%*	N	%*
0-2,0	18	14	7 (89)	2	1 (11)	0	0 (0)	2	1 (11)
2,1-4,0	65	33	18 (69)	13	5 (20)	6	2 (9)	13	5 (20)
4,1-10	107	21	9 (20)	26	11 (24)	19	8 (18)	41	17 (38)
10,1-20	56	0	0 (0)	21	9 (37)	20	8 (36)	15	6 (27)
Загалом	246	68	34	62	26	45	18	71	19

Примітка. * – % загальної кількості пацієнтів (% від кількості пацієнтів в даному діапазоні значень зПСА).

Таблиця 2.

Кількісні зміни вмісту зПСА та [-2]проПСА у пацієнтів різного віку з рівнем зПСА в крові в межах допорового значення (0-4,0 нг/мл)

№	Параметр	Діапазони кількісних змін зПСА (нг/мл)					
		0 – 2,0			2,1 – 4,0		
		УЗ	ДГПЗ	РПЗ	УЗ	ДГПЗ	РПЗ
1	Вік* (роки) (мін.-макс.)	51 ^{а6} (45-56)	65 ^а (56-74)	70 ^б (66-74)	58 ^а (45-64)	62 (55-74)	65 ^а (55-74)
2	зПСА* (нг/мл) (мін.-макс.)	0,6 ^а (0,5-1,5)	1,4 (1,3-1,6)	1,9 ^а (1,1-2,0)	2,6 ^{а6} (2,1-2,8)	3,8 ^а (3,6-4,0)	3,8 ^б (3,4-3,9)
3	[-2]проПСА* (пг/мл) (мін.-макс.)	5 ^{а6} (3-20)	9 ^{аc} (8-10)	10,5 ^{бc} (10-11)	8 ^{а6} (3-25)	17 ^{аc} (3-27)	19,5 ^{бc} (8-38)

Примітка. * – наявність однакових літер над медіаною параметра у двох різних групах вказує на наявність статистично значущих відмінностей за цим параметром при p≤0,05.

Таблиця 3.

Кількісні зміни вмісту зПСА та [-2]проПСА у пацієнтів різного віку з рівнем зПСА в крові за межами порового значення (4,1-20,0 нг/мл)

№	Параметр	Діапазони кількісних змін зПСА (нг/мл)					
		4,1 – 10,0			10,1 – 20,0		
		УЗ	ДГПЗ	РПЗ	УЗ	ДГПЗ	РПЗ
1	Вік* (роки) (мін.-макс.)	60 ^{а6} (50-64)	68 ^а (54-76)	69 ^б (51-77)	70 (59-74)	66 (53-79)	
2	зПСА* (нг/мл) (мін.-макс.)	4,9 ^{а6} (4,1-5,6)	7,3 ^а (4,2-9,8)	9,2 ^б (4,2-9,8)	-	12,3 ^а (10,5-19,1)	18,5 ^а (11,6-20,0)
3	про2ПСА* (пг/мл) (мін.-макс.)	14 ^{а6} (5-30)	21 ^{аc} (6-66)	23,5 ^{бc} (4-70)	-	28 ^а (9-83)	43 ^а (10-140)

Примітка. * – наявність однакових літер над медіаною параметра у двох різних групах вказує на наявність статистично значущих відмінностей за цим параметром при p≤0,05.

хворі на РПЗ – 73%, у інших 27% було діагностовано ДГПЗ. 95% чоловіків цього діапазону зПСА мали вік 55-74 рр., причому лише 1 пацієнт був молодший за 55 р., а 2 пацієнти старше 74 р. Серед 41 пухлини, визначеної за допомогою патоморфологічного аналізу біопсій, 49% мали рахунок Глісона 5 та 6 у співвідношенні 4:17, а інші 51 % – рахунок Глісона 7, 8, 9 у співвідношенні 8:5:7.

У таблицях 2 та 3 наведені результати кількісного визначення [-2]проПСА в крові умовно здорових пацієнтів, хворих на РПЗ та ДГПЗ в залежності від їх віку та вмісту зПСА в крові. Так, у нижньому діапазоні, який знаходився в межах 0-2,0 нг/мл, виявилось, що вік пацієнтів з нормальною ПЗ був значно менший, ніж у хворих на ДГПЗ та РПЗ і складав в середньому 51 рік. При переході до наступних діапазонів значення зПСА середній вік таких пацієнтів поступово збільшувався спочатку до 58 р. при зПСА 2,1-4,0 нг/мл, а потім досягав найбільшої величини в 60 р. при зПСА 4,1-10,0 нг/мл. В діапазоні значень зПСА 10,1-20,0 нг/мл пацієнтів з нормальною простатою не спостерігалось. Що стосується зПСА, то відмінності за цим параметром чітко простежувались між групами пацієнтів з ДГПЗ та РПЗ у найвищому діапазоні (10,1-20,0 нг/мл), тоді як в діапазонах менших значень зПСА (4,1-10,0 нг/мл) чіткі відмінності були виявлені лише між пацієнтами із здоровою ПЗ та хворими на РПЗ і ДГПЗ, відповідно, а між хворими на ДГПЗ та РПЗ статистично значущих відмінностей за цим показником не спостерігалось. В діапазоні зПСА 2,1-4,0 нг/мл відмінності були статистично значущими по цьому параметру між групою умовно здорових пацієнтів та групою хворих на ДГПЗ, а також між групою умовно здорових пацієнтів і групою хворих на РПЗ. Натомість, відмінності за рівнем зПСА в крові між другою та третьою групою пацієнтів в цьому діапазоні не були чітко виражені. В діапазоні найменших значень зПСА (0-2,0 нг/мл) показано існування статистично значущих розбіжностей за рівнем зПСА в крові пацієнтів лише між групою умовно здорових чоловіків та групою хворих на РПЗ.

[-2]проПСА, як показано, мав чіткі дискримінаційні властивості щодо диференційної діагностики пацієнтів 3-х груп в усіх чотирьох досліджених діапазонах рівня зПСА в крові пацієнтів, оскільки між трьома групами пацієнтів спостерігались виражені статистично достовірні відмінності за цим параметром.

На **рисунку 1** за допомогою прямокутників з вусами графічно представлено ті зміни концентрації [-2]проПСА, що спостерігались в крові пацієнтів хворих на РПЗ та за відсутності РПЗ. Всі значення, що належали до другої та третьої квартилі (25-75%), розмістились в межах прямокутника, тоді як значення першої та четвертої квартилі розташовані у вусах.

На графіку можна чітко простежити існування статистично значущих відмінностей між двома групами пацієнтів за обраним параметром. До того ж, середній вміст [-2]проПСА в крові онкохворих з агресивними пухлинами значно перевищував цей показник для пацієнтів з РПЗ неагресивного типу (**рис. 2**).

В подальшому було проаналізовано вплив глибини розвитку онкопатології на вміст [-2]проПСА в крові онкохворих. Як виявилось, зі збільшенням

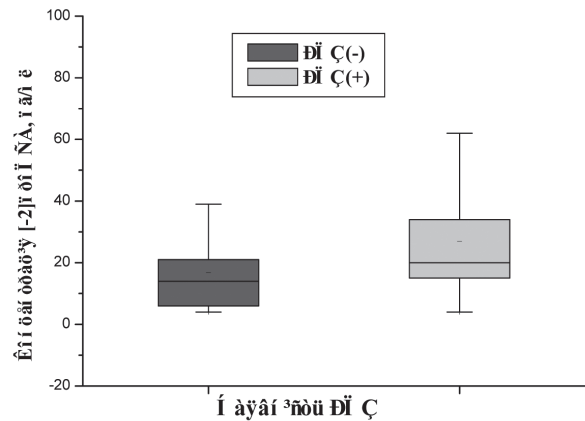


Рис. 1. Кількісна характеристика зміни [-2]проПСА в крові пацієнтів групи хворих на РПЗ та з відсутністю цієї патології.

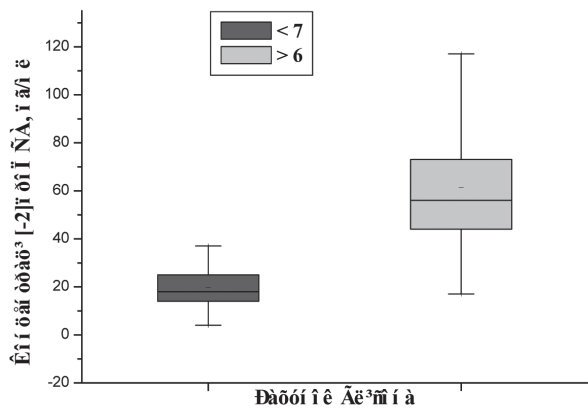


Рис. 2. Порівняння кількісних змін [-2]проПСА в крові пацієнтів з РПЗ агресивного (рахунок Глісона ≥ 7) та неагресивного ґенезу (рахунок Глісона ≤ 6).

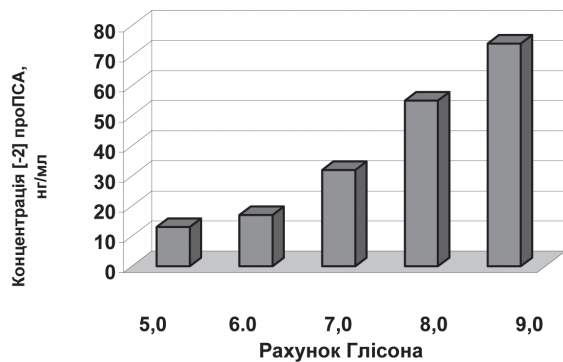


Рис. 3. Вплив ступеня агресивності пухлин за рахунком Глісона на вміст [-2]проПСА в крові хворих на РПЗ.

рахунку Глісона концентрація [-2]проПСА підвищувалась за експоненціальною залежністю від мінімального значення в 11 нг/мл у онкохворих з індолентними пухлинами та рахунком Глісона рівним 5 і поступово досягала максимального значення в 72 нг/мл для онкохворих, що мали злоякісні пухлини з рахунком Глісона рівним 9 (**рис. 3**).

Проведеними дослідженнями було показано, що утворення [-2]проПСА посилюється за умов канце-

рогенезу, тому його концентрація в крові хворих на РПЗ зростала, що в певній мірі корелювало з підвищенням рівня зПСА. При цьому важливе значення мали патоморфологічні ознаки пухлини та її агресивність. Так, у випадку агресивних пухлин з рахунком Глісона 7-9 зазвичай спостерігається порушення диференціації залозистого епітелію, об'єднання окремих залоз у конгломерати, порушення монолітності шару епітеліальних клітин та оголення базальної мембрани. За таких умов, первинний ПСА з довшою в 261 амінокислотних залишки переважно перетворюється в активний ПСА, що секретується залозистими клітинами і замість того, щоб надходити до сім'яної рідини через уретру, починає активно мігрувати через оголену базальну мембрану в кров. Така тенденція ще більше посилюється у агресивних малодиференційованих пухлинах, коли з'являються окремі залозисті клітини і навіть довгі ланцюги таких клітин (5-ий тип онкотрансформації ПЗ за Глісоном).

В роботі [10] показано, що у хворих на РПЗ [-2] проПСА складає більше 40% ПСА, при цьому значно зменшується доля доброякісного ПСА (дПСА) та інтактного ПСА (іПСА), котрі, як правило, превалюють у хворих на ДГПЗ, оскільки синтезуються епітеліальними клітинами транзиційної зони ПЗ. При розвитку канцерогенезу посилюється транскрипційна активність геному не тільки малігнізованих клітин, але й тих, що знаходяться поблизу до ракових клітин і мають нормальний фенотип [4,12]. За таких умов значно зростає синтез проПСА в залозах, що межують з пухлиною і знаходяться в полі дії тих речовин, що синтезуються саме пухлиною і до котрих, зокрема, слід віднести калікреїн 4 (hK4) та калікреїн 5 (hK5). Ці калікреїни здатні розщеплювати всі форми проПСА, крім [-2]проПСА, що і зумовлює суттєве зростання [-2]проПСА не тільки в самій ПЗ, але й в крові хворих на РПЗ.

Висновки

1. Визначено вміст [-2]проПСА в крові трьох груп пацієнтів, до першої з яких відносились чоловіки з відсутністю ознак патології передміхурової залози, до другої – хворі на ДГПЗ, а до третьої – хворі на РПЗ, причому серед них 45 пацієнтів мали злоякісні пухлини агресивного типу з рахунком Глісона ≥ 7 , а

62 пацієнти – пухлини неагресивного типу з рахунком Глісона ≤ 6 .

2. Встановлено існування статистично значущих відмінностей концентрації [-2]проПСА в крові в умовно здорових пацієнтів порівняно з хворими на ДГПЗ та РПЗ, відповідно, в широкому інтервалі значень зПСА 0-20,0 нг/мл. Одночасно показано, що за рівнем [-2]проПСА групи хворих на РПЗ та ДГПЗ теж відрізнялись між собою на статистично значущому рівні.

3. З'ясовано, що за критерієм зПСА відмінності між хворими на РПЗ та ДГПЗ були чітко означені лише в діапазоні високих значень з ПСА (10,1-20,0 нг/мл). В той же час при менших значеннях зПСА (2,1-10,0 нг/мл) статистично значущі відмінності за цим критерієм були виявлені між умовно здоровими пацієнтами та хворими на РПЗ і ДГПЗ, відповідно, а в діапазоні зПСА 0-2,0 нг/мл лише між умовно здоровими пацієнтами та хворими на РПЗ. На відміну, за критерієм [-2]проПСА відмінності між трьома групами пацієнтів були чітко виражені в усьому інтервалі значень зПСА (0-20,0 нг/мл).

4. Встановлено прогностичні властивості [-2]проПСА щодо виявлення патологічних станів передміхурової залози таких, як РПЗ та ДГПЗ, а також показана можливість застосування [-2]проПСА для проведення диференційної діагностики РПЗ агресивного типу.

5. Показано існування кореляційних зв'язків між рахунком Глісона злоякісних пухлин ПЗ та вмістом [-2]проПСА в сироватці крові хворих на РПЗ.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується використати отримані дані для визначення % [-2]проПСА, що визначається як процентне співвідношення [-2]проПСА та вПСА, а також індексу здоров'я простати, котрий являє собою добуток [-2]проПСА та кореня квадратного із зПСА. Це дасть змогу не тільки порівняти прогностичні якості всіх трьох показників щодо диференційної діагностики РПЗ різної вірулентності, але й з'ясувати, який з них є найбільш оптимальним для застосування в клінічній практиці як в комбінації із зПСА, так і в якості незалежного біомаркера патологічних станів ПЗ.

Література

1. Григоренко В.М. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози / В.М. Григоренко, Р.О. Данилець, М.В. Вікарчук [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2017. – № 1. – С. 43-48.
2. Altman D.G. Practical statistics for medical research / D.G. Altman. — 1st ed. Chapman and Hall/CRC, 1990. — 624 p.
3. Catalona W.J. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer / W.J. Catalona, D.S. Smith, T.L. Ratliff [et al.] // The New J. Med. – 1991. – Vol. 324, № 17. – P. 1156-1161.
4. Chandran U.R. Differences in gene expression in prostate cancer, normal appearing prostate tissue adjacent to cancer and prostate tissue from cancer free organ donors / U.R. Chandran, R. Dhir, C. Ma [et al.] // BMC Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P. 45.
5. Epstein J.I. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostate carcinoma / J.I. Epstein, W.C. Allsbrook, M.B. Amin [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29, № 9. – P. 1228-1242.
6. Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease / A. Heidenreich, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // Europ. Urol. – 2011. – Vol. 59. – P. 61-71.
7. Huang Y.Q. Clinical performance of serum [-2]proPSA derivatives, % p2PSA and PHI, in the detection and management of prostate cancer / Y.Q. Huang, T. Sun, W.D. Zhong, C.L. Wu // Am. J. Clin. Exp. Urol. – 2014. – Vol. 2 (4). – P. 343-350.
8. Hudson M.A. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer / M.A. Hudson, R.R. Bahnson, W.J. Catalona // J. Urol. – 1989. – Vol. 145. – P. 1011-1017.
9. Ito K. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/ml range / K. Ito, M. Miyakubo, Y. Sekine [et al.] // World J. Urol. – 2013. – Vol. 31. – P. 305-311.
10. Le B.V. [-2]proPSA is more accurate than total and free PSA in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study / B.V. Le, C.R. Griffin, S. Loeb [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol. 183 (4). – P. 1355-1359.

11. Liu Y. Prostate cancer – A biomarker perspective / Y. Liu, P. Hegde, F. Zhang [et al.] // *Front. endocrinol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 72-79.
12. Makarov D.V. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer / D.V. Makarov, S. Isharwal, L.J. Sokoll [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15 (23). – P. 7316-7321.
13. Mikolajczyk S.D. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue / S.D. Mikolajczyk, L.S. Millar, T.G. Wang [et al.] // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 756-759.
14. Mikolajczyk S.D. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex / S.D. Mikolajczyk, L.S. Marks, A.W. Partin [et al.] // *Urology.* – 2002. – Vol. 59. – P. 797-802.
15. Mistry K. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma / K. Mistry, G.J. Cable // *Am. Board Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 16. – P. 95-101.
16. Neischlag E. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction* / E. Neischlag, H.M. Behre, S. Neischlag. — 3rd ed. Springer: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. — 685 p.
17. Ng C.F. The prostate health index in predicting initial prostate biopsy outcomes in Asian men with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/ml / C.F. Ng, P.K.F. Chiu, N.Y. Lam [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2014. – Vol. 46. – P. 711-717.
18. Sardana G. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer / G. Sardana, B. Dowell, E. Diamandis // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54 (12). – P. 1951-1960.
19. Semjonow A. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum / A. Semjonow, T. Kopke, E. Eltze [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 43. – P. 926-928.
20. Stenman U-H. A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer / U-H. Stenman, J. Leinonen, H. Alfthan [et al.] // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51. – P. 222-226.
21. Stephan C. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases / C. Stephan, A-M. Kahrs, H. Cammann // *Prostate.* – 2009. – Vol. 69. – P. 198-207.
22. Tchetgen M.N. The effect of prostatitis urinary, retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration / M.N. Tchetgen, J.E. Oesterling // *Urol. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol. 24 (2). – P. 283-291.
23. Van den Bergh R.C.N. Short-term outcomes of the prospective multicentre «Prostate cancer research International: Active surveillance» study / R.C.N. van den Bergh, H. Vasarainen, H.G. van der Poel [et al.] // *BJU International.* – 2009. – Vol. 105. – P. 956-962.

УДК 616.65-006.6-072.1-089

АНАЛІЗ ПРОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ [-2]ПРОПСА ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Данилець Р. О., Горбань Л. В., Гавриш І. Т., Григоренко В. М., Клепко А. В.

Резюме. Проведено вивчення вмісту загального простатоспецифічного антигену (зПСА) та [-2]проПСА в крові 246 чоловіків різного віку (від 49 до 79 років), з котрих 68 не мали будь-яких ознак патології передміхурової залози і тому були віднесені до групи умовно здорових (УЗ) пацієнтів, тоді як до групи хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) входило 71 чоловік, а до групи хворих на рак передміхурової залози (РПЗ) – 107 чоловік, причому з них 45 мали злоякісні пухлини агресивного типу з рахунком Глісона ≥ 7 , а 62 – неагресивні індолентні пухлини з рахунком Глісона ≤ 6 . В результаті проведеного дослідження встановлено більш виражені прогностичні властивості [-2]проПСА порівняно із зПСА щодо диференційної діагностики патологічних станів передміхурової залози (ДГПЗ та РПЗ), а також визначення злоякісних пухлин агресивного типу.

Ключові слова: рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, прогностичні біомаркери, загальний ПСА, [-2]проПСА.

УДК 616.65-006.6-072.1-089

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ [-2]ПРОПСА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Данилец Р. О., Горбань Л. В., Гавриш И. Т., Григоренко В. Н., Клепко А. В.

Резюме. Изучено содержание общего простатоспецифического антигена (оПСА) и [-2]проПСА в крови 246 мужчин разного возраста (от 49 до 79 лет), из которых 68 не имели каких-либо признаков патологии предстательной железы (ПЖ) и поэтому были отнесены к группе условно здоровых пациентов. В группу пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ было включено 71 пациента, а в группу больных аденокарциномой, или раком предстательной железы (РПЖ), – 107 пациентов, причем 45 из них имели злокачественные опухоли агрессивного типа со счетом Глисона равным или больше 7, а остальные 62 – злокачественные опухоли неагрессивного типа со счетом Глисона равным 6 и меньше. В результате проведенных исследований установлено наличие более выраженных прогностических свойств у [-2]проПСА по сравнению с общим ПСА, показано возможность использовать [-2]проПСА в дифференцированной диагностике патологических состояний ПЖ для выявления ДГПЖ и РПЖ, а также определения злокачественных опухолей агрессивного типа.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, прогностические биомаркеры, общий ПСА, [-2]проПСА.

UDC 616.65-006.6-072.1-089

ANALYSIS OF [-2]proPSA PROGNOSTIC QUALITIES FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PROSTATE BENIGN AND MALIGNANT TUMORS

Danylets R. O., Gorban L. V., Gavrysh I. T., Grygorenko V. M., Klepko A. V.

Abstract. Prostate specific antigen (PSA) is a serum marker that is widely used as an aid in the detection of prostate cancer. However, since many prostate cancers progress slowly, there is also an urgent need for better markers to identify prostate cancers with a higher malignant potential. Poorly differentiated prostate cancers and those that have the potential to spread beyond the prostatic capsule are of particular concern. [-2]proPSA is a

constituent of the free PSA which is secreted mainly by prostatic epithelial tissue after malignant transformation. In view of this its specificity for cancer emerging is anticipated. A research was devoted to studying prognostic patterns of [-2]proPSA for the discrimination of benign and malignant tumors of prostate in human males in the age interval of 49-79 years. [-2]proPSA was identified in the blood sera of 246 patients by the aid of immunochemical analyzer Chem Well (USA) using ELISA kits of DL Develop with double antibodies against the analyte. Tumor aggressiveness was classified by Gleason grading of biopsies. Statistical evaluation of raw data was done by the non-parametric methods of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis.

The determination of [-2]proPSA blood contents in three groups of patients with malignant tumors of prostate (PCa) (107 patients), with benign hyperplasia of prostate (BPH) (71 patients) and without any evidence of prostate pathology (EPP) – 68 persons was executed. The statistically meaningful differences in [-2]proPSA contents were elucidated between all three groups of patients for the wide range of total prostate specific antigen (tPSA) concentrations (0-20 ng/ml). Incidentally mean value of [-2]proPSA was shown to be dependent of tPSA concentration and prostate pathology. Thus, in EPP group blood contents of [-2]proPSA equaled 5 pg/ml, BPH – 9 pg/ml and PCa – 10,5 pg/ml in 0-2 ng/ml tPSA range whereas the elevation of tPSA in the blood simultaneously increased [-2]proPSA mean values for all three groups of patients. In this connection, for tPSA range 4-10 ng/ml [-2]proPSA mean achieved 14 pg/ml, 21 pg/ml and 23,5 pg/ml in EPP, BPH and PCa patients, respectively. In the last diapason of tPSA (10,1-20,0 ng/ml) [-2]proPSA mean was 28 pg/ml for BPH and 43 pg/ml for PCa. Furthermore, analysis of discriminative qualities of [-2]proPSA as to the differential diagnostics between malignant and non-malignant states revealed a high prognostic potential of the substance under investigation in prostate tumor risk assessment. Apart from this, [-2]proPSA contents in the blood of PCa patients was shown to correlate highly with Gleason score. In PCA patients having malignancies with Gleason score ≥ 7 [-2]proPSA mean values significantly surpassed this index in PCa patients with indolent tumors (Gleason score 6 or less). Moreover, in the Gleason score span 5-9 [-2]proPSA exponentially increased from 10 pg/ml at Gleason score 5 to 72 pg/ml at Gleason score 9. Thus, [-2]proPSA may be proposed for further application in medical practice as independent biomarker or in conjunction with PSA test for strengthening its specificity, the latter being warranted by the peculiarities of [-2]proPSA, a stable component of free PSA (fPSA), which is directly related to malignant transformation of prostate.

Further investigations will be dealt with the evaluation of prognostic qualities of [-2]proPSA derivatives, namely % [-2]proPSA and prostate health index, the former being the percentage ratio of [-2]proPSA to fPSA and the latter – the product of ratio [-2]proPSA to fPSA and \sqrt{tPSA} . The prognostic characteristics of aforementioned indices will be compared and assessed.

Keywords: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prognostic biomarkers, total PSA, [-2]proPSA.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.
Стаття надійшла 07.02.2017 року*

© Кузьменко Т. С., Воротинцев С. І.

УДК 617.55-06-084:616.24-085.816

Кузьменко Т. С., Воротинцев С. І.

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНА ПРОТЕКТИВНА ВЕНТИЛЯЦІЯ ЯК ФАКТОР ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ЛЕГЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

tanyapavlova1@yandex.ru

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та реаніматології Запорізького державного медичного університету: «Комплексне лікування множинних і поєднаних ушкоджень та їх наслідків», № державної реєстрації 0111U005858.

Вступ. В абдомінальній хірургії кількість післяопераційних легеневих ускладнень (ПЛУ) складає від 20% до 60% [7]. За результатами дослідження Sanet та співавт. [3] у пацієнтів з ризиком розвитку ПЛУ за шкалою ARISCAT від 26 до 44 балів вони виникають у 6,3% хворих (95% ДІ 3,5-9,1), а у пацієнтів з ARISCAT оцінкою більше 44 балів відсоток ПЛУ збільшується до 44,9% (95% ДІ 35,1-54,7). Розвиток ПЛУ призводить до зростання рівня летальності, термінів госпіталізації хворих, а також вартості їхнього лікування [9].

Штучна вентиляція легенів (ШВЛ) є стратегією порятунку пацієнтів з дихальною недостатністю, а

також майже обов'язковим компонентом загального знеболення пацієнтів, що потребують оперативного втручання на органах черевної порожнини. Проте ШВЛ сама по собі може ініціювати порушення вентиляції, викликаючи так звані вентилятор-асоційовані пошкодження легенів (VALI) [10], пов'язані в основному з перерозтягненням та ателектазуванням альвеол. Тому вважається, що попередити VALI можливо, застосовуючи стратегію протективної вентиляції, яка поєднує в собі використання низького дихального об'єму (ДО) та різних величин позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ), що може доповнюватись виконанням маневрів рекрутування альвеол (РМ) [15]. Доведено, що протективна вентиляція знижує летальність хворих як з пошкодженими, так і з інтактними легенями [5, 14], а також при проведенні короткострокової інтраопераційної ШВЛ [6]. Проте