

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ ПОВЫШЕНИИ УРОВНЯ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА

© М.С. Лось

ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль

Для цитирования: Лось М.С. Тактика ведения пациентов при впервые выявленном повышении уровня простатического специфического антигена // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 41–46. <https://doi.org/10.17816/uroved9441-46>

Поступила: 14.10.2019

Одобрена: 08.11.2019

Принята к печати: 18.12.2019

Основным скрининговым тестом для выявления рака предстательной железы (РПЖ) является определение простатического специфического антигена (ПСА) в крови. Повышение уровня ПСА выше 4 нг/мл является показанием к детальному клиническому обследованию больного. В то же время лишь в четверти случаев при уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл диагностируют РПЖ, а в 70–80 % случаев — доброкачественную гиперплазию простаты и простатит. **Цель исследования:** определить необходимость противовоспалительного лечения при первичном выявлении повышенного уровня ПСА крови в границах «серой зоны» у мужчин старше 50 лет для минимизации количества пункционных биопсий предстательной железы. **Материалы и методы.** Исследование было разделено на 2 части. Первая часть — ретроспективное исследование, в котором проведен анализ результатов гистологических исследований предстательной железы 297 мужчин после пункционной биопсии по поводу повышения уровня ПСА более 4 нг/мл. Вторая часть — проспективное исследование, в котором 118 мужчинам старше 50 лет с первичным повышением уровня ПСА от 4 до 9 нг/мл проводили противовоспалительное лечение для наблюдения за динамикой уровня ПСА. **Результаты.** Назначение противовоспалительного лечения позволяет в 69 % избежать пункционной биопсии простаты, повысить прогностическую ценность ПСА, снизить частоту послеоперационных осложнений воспалительного генеза. **Вывод.** Назначение противовоспалительного лечения целесообразно при первичном повышении уровня ПСА крови до 9 нг/мл.

**Ключевые слова:** простатит; рак простаты; простатический специфический антиген; пункционная биопсия простаты.

## PATIENT MANAGEMENT TACTICS WITH PRIMARY DETECTED PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN INCREASE

© M.S. Los

Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

For citation: Los MS. Patient management tactics with primary detected prostate-specific antigen increase. *Urologicheskie ведомosti*. 2019;9(4):41-46. <https://doi.org/10.17816/uroved9441-46>

Received: 14.10.2019

Revised: 08.11.2019

Accepted: 18.12.2019

The main screening test for prostate cancer is the determination of prostate-specific antigen (PSA) in the blood. Increasing of the PSA level above 4 ng/ml is an indication for a detailed clinical examination of the patient. At the same time only in a quarter of cases with a PSA level of 4 to 10 ng/ml prostate cancer is diagnosed, and in 70–80% of cases prostatic hyperplasia and prostatitis are diagnosed. **Objective:** to determine the need for anti-inflammatory treatment in the initial detection of elevated PSA blood levels within the “gray area” in men over 50 years of age to minimize the number of puncture biopsies of the prostate. **Materials and methods.** The study was divided into 2 parts. Part 1 – a retrospective study, in which results of the histological examinations of the prostate gland of 297 men after a puncture biopsy about an increase in the PSA level of more than 4 ng/ml were analyzed. Part 2 – a prospective study in which 118 men over 50 years of age with a primary increase in the PSA level from 4 to 9 ng/ml received anti-inflammatory treatment to monitor the dynamics of the PSA level. **Results:** the appointment of anti-inflammatory treatment allows in 69% cases to avoid puncture biopsy of the prostate, increase the predictive value of PSA, reduce the frequency of post-puncture complications of inflammatory genesis. **Conclusion:** the appointment of anti-inflammatory treatment is advisable when the primary increase in blood PSA levels to 9 ng/ml.

**Keywords:** prostatitis; prostate cancer; prostate-specific antigen; prostate puncture biopsy.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной медицины, занимая второе место (15 %) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин [1]. Частота РПЖ увеличивается у мужчин старшего возраста, однако в последние годы отмечается тенденция к снижению возраста выявления заболевания [2]. За последние годы возможности ранней диагностики РПЖ расширились за счет внедрения в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), новых лабораторных онкомаркеров [3, 4], однако на сегодняшний день ни один из методов не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью. В этой связи определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) остается важным методом ранней диагностики РПЖ [5]. Повышение уровня ПСА, наряду с подозрением на РПЖ при пальцевом ректальном исследовании предстательной железы или инструментальном методе исследования (трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), МРТ, КТ), является показанием к выполнению биопсии предстательной железы [6]. Биопсия является инвазивным методом и может быть причиной ряда осложнений, в том числе воспалительного характера [7]. По результатам гистологических исследований ткани предстательной железы частота выявления простатита и фиброза достигает 70 %. Различные варианты воспалительной реакции являются частым компонентом стромальных изменений в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии, встречающейся в 95 % случаев. На фоне фиброза стромы нередко выявляется пролиферативная воспалительная атрофия, которая может переходить в простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН) и РПЖ [8]. Чем тяжелее воспаление или фиброз предстательной железы, тем вероятнее выявление ПИН2 или РПЖ в последующих гистологических исследованиях. После выраженного воспаления чаще обнаруживается ПИН2, после фиброза — РПЖ [9]. Анализ результатов продолжительного исследования МТОПС (Medical Treatment Of Prostatic Symptoms) показал, что у пациентов с признаками воспаления при гистологическом исследовании биоптатов более высокий уровень ПСА [10]. При сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) уровень повышения ПСА не зависит от варианта

гистологического строения ДГПЖ и не позволяет заподозрить наличие ПИН [11]. В нормальной предстательной железе большая часть ПСА поступает в эякулят, разжижая его, и только 0,1 % абсорбируется через базальную мембрану в кровь. При воспалительном процессе в результате действия медиаторов воспаления в ткани предстательной железы нарушается барьерная функция простатических эпителиальных клеток, их базальной мембраны и базальной мембраны эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. В результате этих изменений происходит повышение концентрации ПСА в сыворотке крови [11]. Характерные изменения присутствуют и при злокачественном перерождении клеток простаты. Попадая из простатических ацинусов в ткань предстательной железы, ПСА за счет своих протеолитических свойств усиливает процессы воспаления. Результаты различных исследований показывают, что при повышении уровня ПСА крови происходит увеличение концентрации интерлейкина-8, интерлейкина-1 и TNF- $\alpha$  в спермальной плазме. Кроме того, ПСА индуцирует провоспалительную реакцию, проявляющуюся в повышении секреции ИНФ- $\gamma$  из NK-клеток (клеток-киллеров) за счет стимуляции CD14-моноцитов, которые секретирует фактор, активирующий NK-клетки [12]. При снижении интенсивности воспалительного процесса в предстательной железе в отсутствие РПЖ уровень ПСА в крови снижается до нормальных значений, в то время как при наличии РПЖ остается повышенным [11, 13, 14].

С целью уменьшения выраженности воспаления в предстательной железе применяют лекарственные препараты различных групп. При этом одним из наиболее патогенетически оправданных является назначение биорегуляторной терапии. Пептидные биорегуляторы обладают многими важными биологическими эффектами, способствующими снижению активности воспаления, и широко используются для лечения заболеваний предстательной железы [15–17].

*Цель исследования:* обосновать необходимость противовоспалительного лечения при первичном выявлении повышенного уровня ПСА крови для минимизации количества пункционных биопсий предстательной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование состояло из двух частей. Первая часть — ретроспективное исследова-

ние результатов гистологического исследования предстательной железы 297 мужчин, которым была выполнена пункционная биопсия простаты по поводу повышения уровня ПСА более 4 нг/мл. Вторая часть — проспективное исследование, в которое были включены 118 мужчин с диагнозом хронический простатит и ДГПЖ. Критериями включения в эту часть исследования были возраст старше 50 лет, впервые выявленное повышение уровня ПСА от 4 до 9 нг/мл, плотность ПСА < 0,15 нг/мл на см<sup>3</sup>, объем простаты более 40 мл, наличие более 10 лейкоцитов в поле зрения в секрете предстательной железы, отсутствие характерных очагов при ТРУЗИ и МРТ предстательной железы. Всем больным была назначена противовоспалительная терапия по следующей схеме: Витапрост-плюс по одной свече ректально в течение 10 дней, затем Витапрост-форте по одной свече ректально в течение 1 мес. и Витапрост по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3–6 мес. При наличии симптомов нижних мочевых путей в терапию назначали  $\alpha$ -блокаторы на весь курс лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были проанализированы результаты гистологического исследования ткани предстательной железы 297 пациентов, которым выполняли пункционную биопсию под контролем ТРУЗИ (УЗ-аппарат

FlexFocus в комплексе DornierGemini) по поводу повышения уровня ПСА более 4 нг/мл (табл. 1). Аденокарцинома была выявлена у 190 пациентов (64 %), у большинства больных уровень ПСА был более 10 нг/мл (54,7 %). При изучении особенностей диагностики РПЖ на основании ПСА в границах «серой зоны» (от 4 до 10 нг/мл) была выявлена закономерность: чем ниже уровень ПСА, тем реже встречается аденокарцинома предстательной железы. Так, РПЖ выявили у 36 (73,5 %) из 49 больных с уровнем ПСА от 9,1 до 10 нг/мл и только у 3 (18,8 %) из 16 — с уровнем ПСА от 4 до 5 нг/мл. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы была выявлена у 107 (36 %) из 297 пациентов, которым выполняли биопсию простаты. У всех больных с гистологически подтвержденной ДГПЖ были выявлены морфологические признаки воспаления предстательной железы различной степени активности. Данное исследование позволило нам сформировать критерии включения пациентов для проспективного анализа. Ввиду высокой частоты выявления РПЖ при уровне ПСА от 9,1 до 10 нг/мл эти пациенты не вошли в исследование, направленное на оценку динамики уровня ПСА сыворотки крови на фоне противовоспалительной терапии.

По результатам проспективного анализа оценки эффективности противовоспалительной терапии 118 включенных в него пациентов были разделены

Таблица 1 / Table 1

**Результаты биопсии предстательной железы в зависимости от уровня простатического специфического антигена: ретроспективное исследование (n = 297)**

**Results of biopsy of the prostate depending on the PSA level: retrospective study (n = 297)**

Уровень ПСА, нг/мл	Всего, n	ДГПЖ			РПЖ		
		n	%		n	%	
Всего	297	107	36,0		190	64,0	
>10	105	1	1,0		104	99,0	
9,1–10	49	13	26,5		36	73,5	
8,1–9	40	17	42,5	93	23	57,5	35,0
7,1–8	28	18	64,3		10	35,7	
6,1–7	35	26	74,3		9	25,7	
5,1–6	24	19	79,2		5	20,8	
4–5	16	13	81,3		3	18,7	

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген. ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы. РПЖ — рак предстательной железы.

Таблица 2 / Table 2

Результаты противовоспалительной терапии у пациентов с уровнем простатического специфического антигена от 4 до 9 нг/мл ( $n = 118$ )

The results of anti-inflammatory therapy in patients with a PSA level of 4 to 9 ng/ml ( $n = 118$ )

Результаты лечения	Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	$n = 118$	%	$n = 51$	%
Снижение ПСА до значений <4 нг/мл	38	32	21	41
Снижение ПСА более чем на 1 нг/мл, но значение > 4 нг/мл	51	43	14	27
Снижение ПСА менее чем на 1 нг/мл	29	25	9	18
Повышение ПСА			7	14

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген.

на 3 группы (табл. 2). У больных в 1-й группе ( $n = 38$ , 32 %) через 3 мес. лечения уровень ПСА снизился до показателя, принятого нами за нормальное значение (4 нг/мл). Этим пациентам была назначена симптоматическая терапия имеющихся нарушений мочеиспускания с рекомендацией выполнить контрольное исследование уровня ПСА через год. У пациентов 2-й группы ( $n = 51$ , 43 %) уровень ПСА сыворотки крови снизился более чем на 1 нг/мл, но не достиг 4 нг/мл. Эти пациенты продолжили принимать симптоматическую терапию и Витапрост (в таблетках) в прежнем объеме с рекомендацией выполнить анализ крови на ПСА и ТРУЗИ через 3 мес. Пациентам 3-й группы ( $n = 29$ , 25 %) с повышением уровня ПСА или его колебанием в пределах 1 нг/мл была выполнена пункционная биопсия предстательной железы. По результатам гистологического исследования аденокарцинома простаты была выявлена у 17 (58,6 %) пациентов, которым было рекомендовано оперативное лечение (радикальная простатэктомия). 12 (41,4 %) пациентов продолжили противовоспалительную и симптоматическую терапию с рекомендацией провести контрольные исследования через 6 мес. 51 пациент из 2-й группы был обследован через 3 мес. лечения. Уровень ПСА продолжал снижаться до значений меньше 4 нг/мл у 21 (41 %) из них, более чем на 1 нг/мл снизился у 14 (27 %) больных. Повышение уровня изучаемого маркера после 6 мес. лечения произошло у 7 пациентов, что составило 14 % случаев. Этим пациентам была выполнена пункционная биопсия предстательной железы, аденокарцинома простаты была выявлена у 5 (71 %) больных, которым было рекомендовано оперативное лечение. 7 пациентам со снижением уровня ПСА менее чем на 1 нг/мл было рекомендовано продолжать терапию в прежнем объеме

в течение 6 мес. с дальнейшим контролем уровня ПСА.

Анализ количества осложнений после пункционной биопсии показал достоверное снижение уровня бактериурии (4 %) и числа обострений простатита (7 %) в исследовании у пациентов на фоне проводимой терапии против пациентов ретроспективного анализа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический простатит, ДГПЖ и РПЖ являются наиболее частыми урологическими заболеваниями мужчин зрелого возраста, негативно влияющими на качество и продолжительность их жизни. Эти заболевания могут сопровождаться повышением уровня ПСА, что обусловлено нарушением анатомических и физиологических барьеров между предстательной железой и кровотоком [11]. Правильная тактика диагностики всех этих заболеваний позволяет выбрать оптимальный метод оперативного лечения или ограничиться фармакотерапией, в том числе противовоспалительной, снизив тем самым риск развития РПЖ. Данное исследование показало, что назначение противовоспалительного лечения по предложенной нами схеме при выявлении первичного повышения уровня ПСА в сыворотке крови позволяет у значительного числа больных избежать пункционной биопсии простаты, повысить прогностическую ценность ПСА и вероятность выявления РПЖ, снизить частоту послеоперационных воспалительных осложнений.

## ВЫВОД

Назначение противовоспалительного лечения препаратами Витапрост-плюс, Витапрост-форте и Витапрост (в таблетках) по предложенной нами

схеме целесообразно при первичном повышении уровня ПСА крови до 9 нг/мл при условии активного динамического наблюдения за уровнем ПСА в сыворотке крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
2. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю. Рак предстательной железы: некоторые аспекты эпидемиологии, этиологии и канцерогенеза // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. – № 1. – С. 23–25. [Al-Shukri SKh, Borovets SYu. Prostate cancer: some aspects of epidemiology, etiology and carcinogenesis for prostate cancer. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(1):23-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved2123-25>.
3. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, et al. Prospective multicentre evaluation of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(3):534-542. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.014>.
4. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years. *BJU Int*. 2016;117(1):72-79. <https://doi.org/10.1111/bju.13139>.
5. Понкратов С.В., Хейфец В.Х., Каган О.Ф. Диагностическая ценность простатоспецифического антигена с учетом возраста пациентов // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 30–39. [Ponkratov SV, Kheyfets VKh, Kagan OF. Diagnostic value of prostate-specific antigen according to age patients. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(3):30-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved6330-39>.
6. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, et al. Prostate cancer [Internet]. *Eur Associat Urol*; 2019. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. Ильяш А.В., Глухов В.П., Авадиева Н.Э., и др. Роль комбинированной фитотерапии в профилактике инфекций мочевых путей при биопсии предстательной железы // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5. – № 1. – С. 37–41. [Ilyash AV, Glukhov VP, Avadiev NE, et al. The role of combined herbal therapy in the prevention of urinary tract infections during prostate biopsy. *Herald Urology*. 2017;5(1):37-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-1-37-41>.
8. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н., Артифексова А.А. Динамика патологических процессов у пациентов с заболеваниями предстательной железы, тактика ведения // Клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 88–93. [Gorbunova EN, Davydova DA, Krupin VN, Artifexova AA. The dynamics of pathological processes in patients with prostatic diseases, case management. *Clinical Medicine*. 2011;(3):88-93. (In Russ.)]
9. Torkko KC, Wilson RS, Smith EE, et al. Prostate biopsy markers of inflammation are associated with risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia: findings from the MTOPS study. *J Urol*. 2015;194(2):454-461. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.103>.
10. Попков В.М., Маслякова Г.Н., Ломакин Д.В. Морфологические особенности доброкачественной гиперплазии простаты у пациентов с повышенным уровнем ПСА // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 7. – С. 1076. [Popkov VM, Maslyakova GN, Lomakin DV. Morphological features of benign prostatic hyperplasia in patients with elevated PSA levels. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015;5(7):1076. (In Russ.)]
11. Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Exclusion of inflammation in the differential diagnosis of an elevated prostate-specific antigen (PSA). *Urol Oncol*. 2009;27(1):64-66. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.04.002>.
12. Дорофеев С.Д., Кудрявцева Л.В., Хромов Р.А. Новые принципы профилактики обострений хронического абактериального простатита // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 4. – С. 66–70. [Dorofeev SD, Kudryavceva LV, Khromov RA. New principles of prophylaxis of chronic non-bacterial prostatitis recurrences. *Experimental and clinical urology*. 2013;(4):66-70. (In Russ.)]
13. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Курнаков А.М. Роль доплерографии и кинетических характеристик простатоспецифического антигена в дифференциальной диагностике хронического простатита и рака предстательной железы // Нефрология. – 2014. – Т. 18. – № 6. – С. 71–75. [Al-Shukri SKh, Borovets SYu, Kurnakov AM. Role of dopplerresearch and kinetic characteristics of PSA in differential diagnosis of chronic prostatitis and prostate cancer. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2014;18(6):71-75. (In Russ.)]
14. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Ошибки диагностики и стадирования рака предстательной железы // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 23–27. [Al-Shukri SKh, Borovets SYu, Rybalov MA. Errors of diagnosis and staging of prostate cancer. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(1):23-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved3123-27>.
15. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Боровец С.Ю. Результаты 12-летнего исследования эффективности витапрост у больных хроническим простатитом // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 4. – С. 5–9. [Tkachuk VN, Tkachuk IN, Borovets SYu. The results of 12-year study of the efficacy of Vitaprost in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(4):5-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved645-9>.

16. Учваткин Г.В., Татаринцева М.Б. Простатические пептиды в лечении заболеваний предстательной железы // Урологические ведомости. — 2017. — Т. 7. — № 3. — С. 44–48. [Uchvatkin GV, Tatarinceva MB. The use of prostatic peptides in the treatment of prostate diseases. *Urologicheskie ведомosti*. 2017;7(3):44-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7344-48>.
17. Кузьмин И.В. Витапрост форте в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенетические основы и клинические результаты // Урология. — 2019. — № 4. — С. 141–147. [Kuzmin IV. Vitaprost forte in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: pathogenetic basics and clinical results. *Urologija*. 2019;(4):141-147. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.4.141-147>.

*Сведения об авторе:*

**Марина Сергеевна Лось** — канд. мед. наук, врач-уролог. ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль. E-mail: 922099@mail.ru.

*Information about the author:*

**Marina S. Los** — Candidate of Medical Sciences, Urologist. Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia. E-mail: 922099@mail.ru.