

МЕДИЦИНА

УДК 616.65

*Н. Ф. ПАВЛОВА¹, А. А. ТОЛПЕКО², С. В. МАНЬКОВСКАЯ¹,
член-корреспондент И. В. ЗАЛУЦКИЙ¹*

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО
АНТИГЕНА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПРОСТАТЫ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ**

¹*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь
pavlova@fizio.bas-net.by; mankovskaya@fizio.bas-net.by; biblio@fizio.bas-net.by*
²*Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь
esikat@mail.ru*

В результате проведенного анкетирования и на основании результатов лабораторных исследований 674 сотрудников НАН Беларуси выделена группа риска, куда вошли мужчины, уровень ПСА общий в сыворотке крови которых превышал значение 4,0 нг/мл, а соотношение ПСА свободный/ПСА общий было меньше 15 %. Установлена несомненная причинная связь недостаточной физической нагрузки в жизни сотрудников НАН Беларуси, употребление алкоголя, курение, наследственная предрасположенность и возможное развития рака простаты.

Ключевые слова: рак простаты, простатспецифический антиген, факторы риска.

N. F. PAULAVA¹, A. A. TOLPEKO², S. V. MANKOVSKAYA¹, I. V. ZALUTSKI¹

**ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN USE FOR PROSTATE CANCER
RISK EVALUATION UNDER CASE-CONTROL INVESTIGATION**

¹*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
pavlova@fizio.bas-net.by; mankovskaya@fizio.bas-net.by; biblio@fizio.bas-net.by*
²*Minsk City Clinical Oncologic Dispensary, Minsk, Belarus
esikat@mail.ru*

674 men of the National Academy of Sciences of Belarus were recruited in effort to be inspected both for evaluation of prostate-specific antigen (PSA) in serum blood and for filling a questionnaire. The group of a prostate cancer risk was selected among examined persons, who had a PSA level >4.0 ng/ml, and the PSA free/PSA total level was <15 %. We found a significant causation between lower physical activity, alcohol consumption, cigarette smoking, and prostate cancer risk.

Keywords: prostate cancer, prostate specific antigen, risk factors.

Введение. В настоящее время рак простаты (РП) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин среднего и пожилого возраста. Ежегодно в мире выявляется более 200000 новых случаев данного заболевания, из них около 20 % имеют летальный исход. Во многих странах Европы РП занимает второе место в структуре злокачественных новообразований, а в Швеции и США – первое место [1]. Самый низкий уровень РП наблюдается на Дальнем Востоке и Индийском субконтиненте – 1,1 на 100000 мужчин (на примере Китая). В Японии РП заболевают в 7 раз реже, чем в США и Европе, что связано, в первую очередь, с особенностями питания жителей этой страны, например, с употреблением с самого раннего детства в больших количествах сои и продуктов из нее, содержащих природные фитоэстрогены и биофлавоноиды [2]. В России на 100000 заболевают 10–15 человек, что составляет 16 % от всех онкозаболеваний у мужчин [2]. За последние 20 лет в Республике Беларусь заболеваемость РП выросла в 6 раз и в структуре онкопатологии мужчин рак данной этиологии выходит на первое

место, оставляя позади рак легкого [3; 4]. Такой рост показателей заболеваемости в значительной мере определен старением населения страны, а также усилением влияния экологических и других факторов риска, выявление и снижение влияния которых остается ведущей проблемой первичной профилактики РП [4].

Несмотря на проводимые программы скрининга РП, постоянно совершенствующиеся методы диагностики и многочисленные методики лечения, проблема рака остается актуальной. Современная скрининговая программа, представляющая собой массовое обследование мужчин определенной возрастной группы, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих форм РП или факторов риска РП, основывается на исследовании уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови – белка, продуцируемого эпителиальными клетками простаты.

Европейское рандомизированное исследование скрининга РП на основе ПСА продемонстрировало значительное снижение риска выявления метастатического рака, а также снижение риска смерти от РП на 20–27 %. Опубликованные в 2010 г. данные Гётеборгского скринингового исследования, в котором участвовали 20000 мужчин, показали, что за 14 лет наблюдения среди индивидуумов, подвергнутых скринингу на основе ПСА, риск смерти от РП снизился на 44 % по сравнению с группой контроля [4]. К сожалению, в настоящее время в медицинской литературе активно обсуждается, во-первых, целесообразность проведения скрининга РП на основе ПСА, в силу наличия данных, что его проведение не способно улучшить показатели излечиваемости и выживаемости, приводит к гипердиагностике, так как наличие РП предполагается у лиц, не страдающих этим заболеванием. А, во-вторых, диагностическая специфичность ПСА-теста, так как уровень ПСА в крови повышается не только при злокачественных заболеваниях простаты, но и при простатите, абсцессах, доброкачественной гиперплазии и др. [5; 6]. Более того, непатологическими причинами повышенного содержания ПСА в сыворотке крови могут быть индивидуально больший объем простаты у пациента, эякуляция, проведение урологических мероприятий, травмирующих предстательную железу, поездка на велосипеде, мотоцикле или скутере, а также возраст. В связи с этим для повышения диагностической значимости ПСА-теста рядом исследователей предлагается определение различных форм антигена и соотношения между ними. Установлено, что ПСА циркулирует в крови как в свободном, так и связанном состоянии. Основная часть ПСА (от 55 до 95 %) находится в комплексе с альфа-1-антихимотрипсином и альфа-2-макроглобулином, оставшаяся часть представлена биологически неактивным, свободным ПСА (ПСА св.) [7].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что определение свободной и общей формы ПСА в сыворотке крови обладает высокой диагностической значимостью, особенно при дифференциальной диагностике РП. Дело в том, что при РП более высокая энзиматическая активность белка приводит к его повышенному связыванию с ингибиторами, что сопровождается падением концентрации свободного ПСА. Кроме того, показано, что в ряде случаев даже при уровне общего ПСА (ПСА общ.) в пределах нормы определение процентного содержания свободного ПСА может привести к ранней диагностике РП. Это особенно важно для мужчин молодого возраста и существенно позволяет увеличить вероятность их излечения. Соотношение ПСА св./ПСА общ. выше 25 % в подавляющем большинстве случаев связано с доброкачественными процессами. При соотношении ниже 10 % – прогноз чаще неблагоприятный. Catalona и соавт. в своих работах показал, что у мужчин с соотношением ниже 10 % в 56 % случаев при проведении биопсии подтверждается наличие РП. Более того, при соотношении ПСА св./ПСА общ. выше, чем 15 % приблизительно 75 % мужчин имеют шанс на благоприятный прогноз течения заболевания после радикальной простатэктомии, по сравнению с 30 % мужчин, у которых это соотношение было ниже [8].

В связи с этим целью нашего исследования было изучение сопутствующих состояний и индивидуальных особенностей мужчин, которые в кооперации с данными, отражающими уровень в крови различных фракций ПСА, могли бы помочь выделить группы риска развития РП.

Материалы и методы исследования. В многопрофильной диагностической лаборатории «Академлаб» обследовано 674 сотрудника НАН Беларуси и 54 пациента Минского городского клинического онкологического диспансера (МГКОД) с первично выявленным РП (средний воз-

раст $62,1 \pm 5,94$ года). Всем мужчинам проводился забор венозной крови. Перед процедурой предлагалось анкетирование и взятие информированного согласия на участие в исследовании. Пациентам с установленным диагнозом РП после анкетирования и забора крови проводилось хирургическое вмешательство в объеме радикальной позадилонной простатэктомии по стандартной методике Walsh, диагноз подтверждался морфологически.

Уровни ПСА св. и ПСА общ. оценивали иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов VitaLab (Франция). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS 19.0. По результатам статистической обработки многие данные были отклонены от нормального распределения, отчего понятия «среднее» и «стандартное отклонение» не имели смысла.

Результаты и их обсуждение. Одним из этапов проделанной работы являлось проведение именного анкетирования, в рамках которого каждый мужчина, участвующий в исследовании, вписывал в бланк анкеты ответы на вопросы, позволяющие выявить факторы риска, являющиеся индикаторами, статистически отражающими шансы заболеть РП. При составлении анкеты мы учитывали 4 группы факторов: факторы образа жизни (курение, злоупотребление алкоголем, наличие адекватной физической нагрузки, особенности питания), биологические факторы (возраст, место рождения и расовая принадлежность, место проживания), факторы окружающей среды (место работы, характер трудовой деятельности (преимущественно умственный труд, легкий или тяжелый физический труд), профессиональные вредности (химические (органические, неорганические соединения, поступающие в воздух рабочих помещений в виде аэрозолей, газов, паров и др.), биологические (возбудители инфекционных заболеваний, продукты микробиологического синтеза и др.), физические (шум, вибрация, ультразвук, ионизирующее, ультрафиолетовое, инфракрасное излучения, электромагнитные поля и др.)), наследственные факторы (наличие положительного семейного анамнеза, который является одним из самых сильных эпидемиологических факторов риска для родственников первой степени родства [9]).

Проведенное анкетирование, подкрепленное результатами лабораторных исследований, позволило выделить группу риска, куда вошли 6,5 % обследованных мужчин, уровень ПСА общ. в сыворотке крови которых превышал значение 4,0 нг/мл, а соотношение ПСА св./ПСА общ. было меньше 15 %. Средний возраст мужчин из указанной группы составил $65,7 \pm 7,4$ лет, что практически соответствовало среднему возрасту пациентов МГКОД, вошедших в контрольную группу.

Согласно анкетным данным, 68,7 % мужчин группы риска на момент проведения исследования были заняты умственным трудом. На втором месте стоит легкий физический труд, им заняты 20,8 % мужчин, на третьем – средний по тяжести физический труд – 10,4 %, остальные занимаются тяжелым физическим трудом. Наличие физических факторов риска на рабочем месте отмечал 21 мужчина, как правило, это электромагнитное излучение и шум, трое сотрудников акцентировали внимание на химические факторы и 1 – на биологические. Анализ характера труда контрольной группы мужчин показал следующее: умственным трудом заняты 44,4 % пациентов, трудовая деятельность 25,9 % пациентов связана с физическим трудом средней тяжести, 14,8 % – с физическим трудом легкой тяжести и 5,6 % пациентов указали на тяжелый физический труд, 9,3 % пациентов не смогли дать оценку своей трудовой деятельности.

Снижение двигательной активности, отсутствие адекватной физической нагрузки (только 8 человек из группы риска занимаются физкультурой три и более дней в неделю, 44,4 % контрольной группы не занимаются спортом вообще) способствовало тому, что у 8 мужчин группы риска наблюдалось ожирение различной степени (ИМТ > 30), у 28 – избыточный вес (ИМТ находится в пределах 25–30). Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что риск умереть от РП у мужчин, страдающих ожирением на момент выявления у них этого заболевания, выше в два раза, чем у мужчин с нормальным весом. Исследования по наличию связи между ИМТ и летальным исходом от РП показало, что у мужчин с ИМТ от 25 до 30 смертность от РП встречалась в 1,5 раза чаще, а при ИМТ > 30 – смертность возросла уже в 1,6 раза [10; 11].

Многолетние исследования и наблюдения ученых доказывают, что у мужчин возраста 40–65 лет, имеющих стаж курения 20–40 лет, шансы заболеть РП вдвое больше, чем у мужчин, которые

никогда не были злостными курильщиками. У курящих мужчин этого возраста, страдающих аденомой простаты, шансы заболеть РП выше [12]. В группе риска на момент исследования не курили 40,8 % человек, бросили курить – 22,4 %, часто курят – 16,3 %. Соответствующее распределение и в контрольной группе (46,3, 24,1 и 18,5 % соответственно).

Согласно литературным данным, мужчины, рацион которых состоит преимущественно из мяса и животных жиров, более подвержены риску развития РП. Употребление масла и сыра могут повысить риск на 35–45 %. И, наоборот, у мужчин, регулярно потребляющих много фруктов и овощей, рыбу риск заболеть РП ниже [13]. Согласно данным анкетирования, мужчины группы риска употребляют мясо в 63 % случаев, что соответствует частоте встречаемости данного фактора риска в контрольной группе мужчин, более того, жареные продукты питания используют в своем рационе 73,3 % мужчин группы риска и 72,2 % мужчин контрольной группы. Как в контрольной, так и в группе риска мужчины отмечали редкое употребление алкоголя.

По мнению ряда исследователей, от 5 до 10 % случаев РП являются результатом наследственных генетических факторов. Случаи заболевания по мужской линии повышают риск развития рака данной локализации, при этом риск находится в обратной зависимости от возраста заболевшего. Так, исследования американских ученых из института Джона Хопкинса показали, что если отец или брат среднестатистического мужчины имел РП, то у этого мужчины риск вдвое выше, чем у среднего американца (у которого он составляет около 13 %). В зависимости от числа болевших родственников и возраста, когда они заболели, этот риск может достичь 50 %. Риск развития РП может быть повышен и в семьях с отягощенным анамнезом рака молочной железы, рака яичников у родственников первой линии (матери, сестры). В подобных случаях связь объясняется наследственной формой мутаций в генах BRCA1/BRCA2. Согласно данным анкеты, РП у родственников мужчин контрольной группы встречался в 11,1 % случаев и в 9 % случаев группы риска.

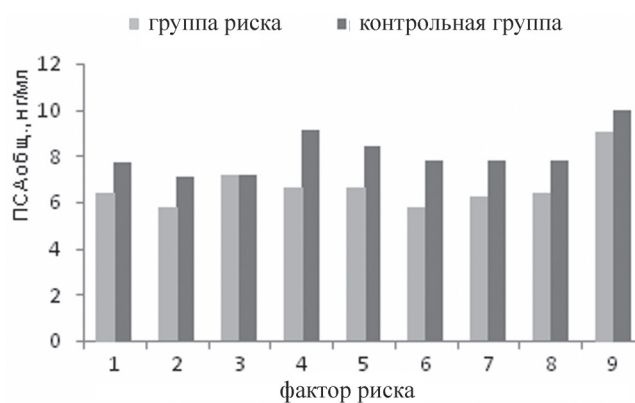
Сравнение медианы значений ПСА общ. у мужчин контрольной группы и группы риска при анализе различных факторов риска представлены на рисунке.

Как видно из этого рисунка, оценить изолированный эффект одного из факторов риска без учета влияния других факторов невозможно. Однако несомненна причинная связь недостаточной физической нагрузки в жизни сотрудников НАН Беларуси, употребление алкоголя, курение, наследственная предрасположенность и возможного развития РП.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало острую необходимость в проведении среди сотрудников НАН Беларуси профилактических, разъяснительных мероприятий, направленных на снижение риска развития данной патологии, а именно: изменение рациона их питания, ограничение употребления жиров животного происхождения и соразмерное введение в рацион источника каротиноидов (овощей и фруктов), избавление от вредных привычек (курения и злоупотребления алкоголем), нормализация веса с помощью сбалансированного питания и физических нагрузок, а также проведение ежегодного профилактического скрининга для мужчин старше 40 лет.

Список использованной литературы

1. Lifestyle behaviors, obesity, and perceived health among men with and without a diagnosis of prostate cancer: A population-based, cross-sectional study / L. G. Rogers [et al.] // BMC Public health. – 2008. – Vol. 22. – P. 8–23.



Медиана значений ПСА общ. в крови мужчин контрольной группы и группы риска развития в зависимости от влияния факторов риска (1 – профессиональные вредности (физические факторы), 2 – характер труда (умственный труд), 3 – отсутствие физической нагрузки, 4 – курение, 5 – алкоголь, 6 – чрезмерное употребление мяса, 7 – рыба в рационе питания, 8 – жареные продукты, 9 – наследственность) на уровень

2. *Гиновкер, А. Г.* Рак предстательной железы / А. Г. Гиновкер // *Вестн. СурГУ. Медицина.* – 2011. – № 9. – С. 76–87.
3. Прогноз числа ежегодных случаев злокачественных новообразований в Республике Беларусь и областях до 2030 года: статистический сборник / И. В. Залуцкий [и др.] // *Статистический сборник.* – Минск, 2011. – 40 с.
4. Первый опыт скрининга рака предстательной железы в Республике Беларусь / С. А. Красный [и др.] // *Сибирский онколог. журн.* – 2013. – № 3. – С. 66–69.
5. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer / С. Gennigens [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2006. – Vol. 58. – P. 124–145.
6. Рак предстательной железы: некоторые аспекты эпидемиологии, этиологии и канцерогенеза / С. Х. Аль-Щукри [и др.] // *Урологические ведомости.* – 2012. – № 1, т. 1. – С. 23–25.
7. *Имянитов, Е. Н.* Эпидемиология и биология рака простаты / Е. Н. Имянитов // *Практическая онкология.* – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 68–74.
8. High levels of circulating insulin-like growth factor-I increase prostate cancer risk: a prospective study in a population-based nonscreened cohort / Par Stattin [et al.] // *J. of clinical oncology.* – 2004. – N 15. – P. 3104–3112.
9. Рак предстательной железы и наследственные синдромы / Н. Ф. Белев [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2014. – № 3. – С. 97–102.
10. Energy balance, physical activity, and cancer risk / A. M. Fair [et al.] // *Methods Mol Biol.* – 2009. – Vol. 472. – P. 57–88.
11. Impact of Diet, Body Mass Index, and Physical Activity on Cancer Survival / E. Kampman [et al.] // *Curr. Nutr. Rep.* – 2012. – Vol. 7. – P. 30–36.
12. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies / M. Huncharek [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 2010. – Vol. 100, N 4. – P. 693–701.
13. The diet as a cause of human prostate cancer / W. G. Nelson [et al.] // *Cancer Treat. Res.* – 2014. – Vol. 159. – P. 51–68.

Поступило в редакцию 27.05.2015