

## ВОСПАЛЕНИЕ И РАК ПРОСТАТЫ

*А.С. Переверзев*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

В сложной цепи факторов, способствующих возникновению рака простаты (РП), найдены лишь отдельные звенья, участвующие в каскаде превращения нормальной эпителиальной клетки в злокачественную.

Исследованиями последних лет выдвинута новая гипотеза, обосновывающая воспалительно-индуцированный канцерогенез рака простаты. В этом процессе участвуют многочисленные гены, активируя эпителиальные стволовые клетки с экспрессией многих цитокинов, в частности, интерлейкинов -6 и -8, присутствие которых потенцирует раннюю стадию развития опухоли [1-9].

Распространенность рака простаты, равно как и хронического простатита, невольно наводят на мысль о причинной ассоциации между этими недугами у мужчин. В серии аутопсий гистологический рак простаты обнаруживается до 29% у мужчин в возрасте 40-50 лет и у 64% – 60-70 лет. Простатит диагностируется не менее редко – распространенность симптомов, свидетельствующих о хроническом простатите, в различных исследованиях варьирует от 5 до 11%.

Интерес о взаимосвязи хронического простатита и рака простаты бесспорен, поскольку частота этих удручающих заболеваний среди мужчин достаточно велика. Однако в клинической практике найти эту взаимосвязь может быть потенциально необъективно по двум наиболее известным причинам. Пациентов с простатитом, скорее всего, курирует уролог-андролог и, следовательно, наиболее вероятно, что у них будет диагностирован рак простаты (тенденциозность выявления) и эти пациенты с большей вероятностью вспомнят или будут готовы сообщить о предыдущих эпизодах простатита, чем мужчины без рака простаты (тенденциозность воспоминания) [10].

Поиски причин непрерывно возрастающей частоты рака простаты сместили акценты на очевидную взаимосвязь этой онкоурологической патологии с предшествующим воспалением в простате. Данная концепция входила до недав-

него времени в противоречие с убежденностью существующего стереотипа, активно лоббируемого патоморфологами, о том, что воспаление не оказывает влияния на возникновение опухолей у человека. Подобный взгляд ошибочен и опровергается современными данными.

Аналогами различных клинических примеров явились сведения из гастроэнтерологической патологии, в которых около 20% опухолей желудка, печени и толстой кишки возникает вследствие хронических воспалительных реакций [1]. В последние годы именно этим обстоятельством объясняется смещение фокуса факторов риска хронического простатита как потенциального канцерогена. Допускается, что воспаление, независимо от этиологии, может обуславливать канцерогенез вследствие повреждений клеточных образований и генома, стимулируя пролиферацию клеток, создавая тканевое микроокружение, богатое цитокинами и факторами роста, которые повышают репликацию клеток и ангиогенез.

В ряде исследований последних лет прослеживается связь между хроническим воспалением и раком простаты. В поддержку этой гипотезы приводятся данные о повышении относительного риска рака простаты у мужчин, перенесших или болеющих инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) или простатитом. Помимо этого, генетические эпидемиологические данные включают варианты генетических линий, связанных с иммунологическими аспектами воспаления, модулирующих риск развития рака простаты.

Исследования патогенеза РП до настоящего времени концентрировались преимущественно на выяснении повреждающих факторов окружающей среды. Каузальная связь хронического простатита и рака простаты подтверждается рядом опубликованных сообщений [7,9-12]. Так, в исследовании «остеопоротических переломов у мужчин» [13], перекрестный анализ проспективного исследования когорты 5821 мужчин в возрасте  $\geq 65$  лет выявлена положи-

тельная связь между перенесенным в анамнезе простатитом, о котором сообщали сами больные, и развитием рака простаты, при этом коэффициент разногласий составил 5,4.

Еще в одном исследовании с дизайном «случай-контроль», предусматривающем изучение связи рака простаты и простатита, выявлен высокий показатель относительного риска среди мужчин, перенесших воспаление в простате, при этом соотношение разногласий составило 1,8 [14].

Собственная многолетняя клиническая практика изобилует многочисленными наблюдениями, в которых больные раком простаты отмечали в анамнезе перенесенный хронический бактериальный простатит. Однако достоверных подтверждений нет, а предположение не является доказательной базой. Причинность остается невыясненной, поскольку не может быть исключен фактор погрешности при воспоминании удрученного грозным диагнозом больного, а также ошибками давнего распознавания. Вместе с тем, открываются и убедительные подтверждения существующей взаимосвязи этих частых патологических процессов у мужчин. Так, в одном из исследований, включавшем 177 пациентов, предварительная игольчатая биопсия простаты показала в 144 случаях наличие хронического воспаления, среди которых в последующем наблюдении на протяжении до 5 лет у 20 (13,9%) обнаружен рак простаты. Среди остальных 33 пациентов злокачественная опухоль простаты выявлена лишь у 6% [1]. Разумеется, что к этому исследованию можно подойти критически, поскольку вся когорта 177 пациентов могла бы наблюдаться и дольше, а посему и число заболевших раком простаты оказалось бы в действительности значительным.

Углубленные исследования о роли микоплазменной инфекции в патогенезе рака простаты ведутся российскими специалистами. Так, основываясь на результатах биопсийного материала, у 250 мужчин с подозрением на рак простаты, *Mycoplasma hominis* выявлена преимущественно у больных с высокой градацией ПИН и явным РП [11]. Доказательно прозвучал доклад проф. А.З. Винарова об ассоциациях хронического простатита и рака простаты, озвученный на заседании XXV Конгресса ЕАУ в Барселоне [15].

Недавнее российское бактериологическое исследование биоптатов РП и доброкачественной гиперплазии предстательной железы

(ДГПЖ) установило бактериальную обсемененность в 96,6% случаев рака. Доминирующими бактериями ПЖ являлись пептококки, пропиони-бактерии, зубактерии, бактериоиды, пептострептококки [16]. Авторы считают необходимым провести дальнейшие исследования относительно роли микроорганизмов в развитии и прогрессии РП.

Отчетливое влияние простатита на клеточную деструкцию подтверждается результатами морфологических исследований [17].

Еще одним и достаточно веским аргументом в пользу причинной связи хронического простатита и рака простаты является морфологическое обнаружение очагов пролиферации в удаленных препаратах предстательной железы, пораженной раком. Хроническое воспаление простаты находится в тесной связи с различными механизмами развития рака простаты. Воспалительные медиаторные молекулы имеют особое значение для ряда идентифицированных генов, гормонов и ИППП.

Несомненный интерес для патологов представляет гистологическая картина пролиферативной воспалительной атрофии (ПВА), находящейся в тесной связи с хроническим воспалением. В настоящее время существуют обоснованные доказательства атипичных изменений эпителиальных клеток простаты, относимых в категорию предраковых. В ряде сообщений, прозвучавших в рамках 21-го конгресса ЕАУ в 2006 году (А.Аlgaba, J.Elkahuaji) демонстрировались морфологические последовательности изменений эпителия простатических ацинусов, совершающих путь от простатита к раку простаты. Этот процесс неоднозначен, поскольку в нем участвуют андрогены и, прежде всего, тестостерон и его метаболит – дигидротестостерон.

ПВА возникает вследствие пролиферирования железистого эпителия с одновременной атрофией желез и, по-видимому, формируется в результате регенеративной пролиферации простатического эпителия как реакции на хроническое, воспалительно-обусловленное повреждение. Принципиально воспалительная реакция, независимо от ее причины, может оказывать влияние на провоспалительные цитокины, факторы роста или реактивные виды кислорода, которые ведут к повреждению аутогенных кле-

ток и ДНК. Репаративные процессы вступают в силу и повышают как клеточную репликацию и клеточный обмен, так и ангиогенез. В подобных, быстро пролиферирующих тканях могут происходить отчетливые мутации, делеции или амплификации отдельных генов или даже хромосомные aberrации, создавая благоприятные условия для клеточной дегенерации (особенно внутри базально локализирующихся стволовых клеток эпителия простаты). Такой процесс характерен для хронического воспаления, поскольку поражаемая ткань с непрерывным воздействием отчетливо повышает концентрацию стрессовых факторов [3].

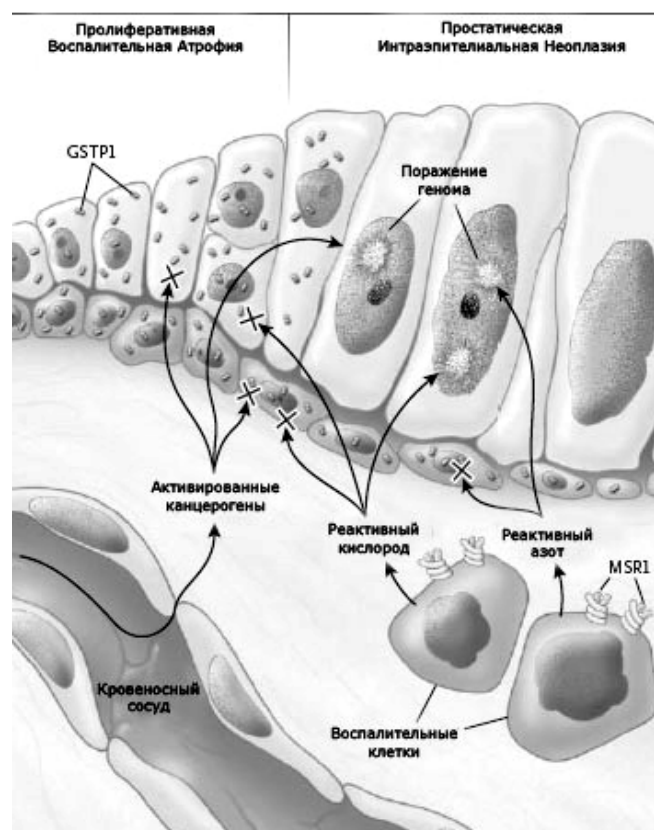
Воспаление способствует инициации, прогрессированию, малигнизации нормальных клеток и росту опухоли вследствие продукции провоспалительных цитокинов и разновидностей реактивного кислорода и азота. Последние, а также альдегиды, продуцируемые во время хронической инфекции, могут индуцировать генные мутации и посттрансляционные модификации ключевых белков, связанных с канцерогенезом.

Медиаторы воспаления, участвующие в процессах трансформации, затрагивают аспекты злокачественного роста, включая пролиферации, дифференцировки и апоптоз. Активация ядерного фактора каппа-В (NF-kB) играет важную роль в регуляции этих процессов. Выраженная активация NF-kB может стимулировать злокачественную трансформацию, обеспечивая антиапоптотические и пролиферативные сигналы. Функция NF-kB в ассоциированном с воспалением канцерогенезе является критической.

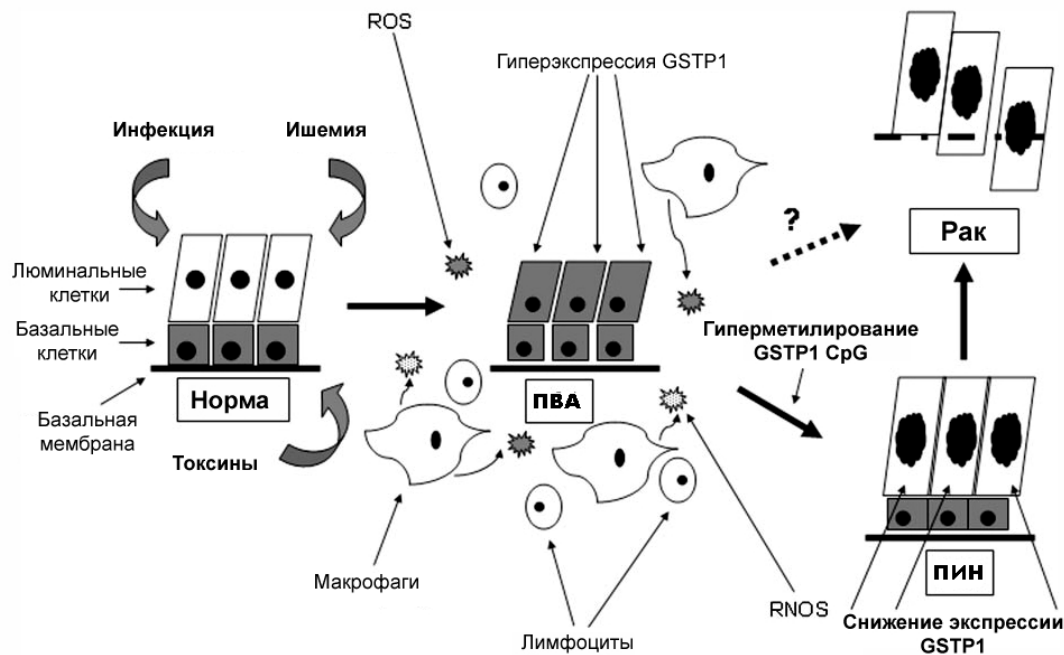
Хроническое воспаление создает отчетливые предпосылки для канцерогенеза, поскольку вид ПВА, по мнению морфологов, является предшественницей простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), которая в последующем трансформируется в рак простаты [4,5].

Общие представления о последовательности изменений клеточных структур предстательной железы под влиянием воспаления в 2004 году дают G.S.Palappattu et al. [18]. Гипотеза заключается в том, что хроническое повреждение нормальных эпителиальных клеток простаты в результате инфекций, ишемии или воздействия токсинов (эндогенных или экзогенных), может вести к притоку воспалительных клеток

(лимфоцитов и макрофагов), повышенной экспрессии ферментов детоксикации канцерогенов, таких как GSTP1 в люминальных клетках и индуцировать гистологические изменения, которые напоминают атрофию (т.е. сморщенные на вид клетки с компактными ядрами). Как правило, базальные эпителиальные клетки экспрессируют GSTP1, в то время как люминальные клетки этим свойством не обладают. Воспалительные клетки могут производить активные формы кислорода и азота (ROS и RNOS, соответственно), что может вызвать дальнейшее повреждение эпителиальных клеток. Селективная ПВА сдерживает GSTP1-гиперметилирование, что приводит к снижению экспрессии GSTP1 и может трансформироваться в ПИН (Рис.1) [32]. ПВА возникает неразрывно с раком простаты, что свидетельствует о возможной прямой связи между этими двумя событиями (Рис.2) [18].



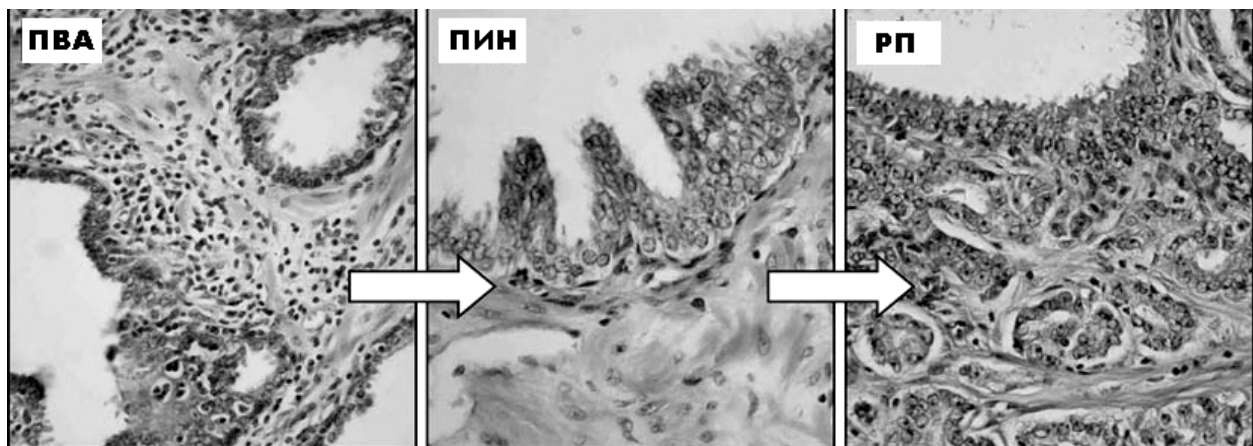
**Рис.1. Утеря активности контроля GSTP-1 гена в клетках простаты и повышение чувствительности к повреждению генома канцерогенезом**



**Рис.2. Этапность клеточной и молекулярной трансформации на пути от воспалительного процесса в простате к раку этого органа**

В поступательной теории патогенеза рака простаты следует изначально различать фазу нечувствительности к андрогенам и переход в фазу андрогенчувствительности. В первой, нечувствительной фазе, происходят мутации из-за воздействия кислых радикалов и канцерогенов, ответственных как раз за возникновение ПВА [2,19]. В гистологических препаратах простаты, удаленной по поводу рака, часто выявляются мультифокальные зоны эпителиальной атрофии, причиной которой как раз и является хроническое воспаление. Дополнительное эпигенети-

ческое инактивирование экспрессии определенных генов («молчаливых генов», в частности, опухоль-супрессорных) поступательно ведет к простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Последняя является, как считает большинство морфологов, предшественницей ракового процесса и означает этап перехода тканевых элементов простаты к андрогенчувствительному состоянию. D.Wittschieber et al. [8] приводят гипотетическую последовательность воспалительно-обусловленного патогенеза рака простаты (Рис.3).



**Рис.3. Последовательность воспалительно-обусловленного патогенеза рака простаты**

ПВА – пролиферативная воспалительная атрофия  
 ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия  
 РП – рак простаты

Очевидное влияние воспалительной реакции поддерживает гипотезу, согласно которой ИППП и болезненное состояние типа простатита причинно связаны с повышенным риском возникновения рака простаты. Большинство работ подтверждают, что урогенитальные заболевания мужчин в анамнезе рисков рака простаты повышают частоту его развития в 1,5 раза, а простатит – в 1,6 раза [14,20].

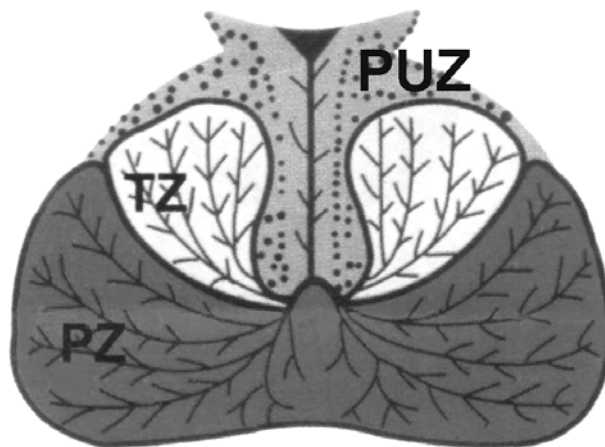
Механизм влияния воспалительного процесса на клетки предстательной железы достаточно однотипен и происходит в такой последовательности. Во время процесса воспаления из распадающихся микроорганизмов образуются специфические клетки, а именно макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, реактивные кислородные субстанции и азотистые радикалы. Свободные радикалы, являясь токсичными, вследствие их высокой активности, оказывают повреждающее воздействие на протеины и ткани предстательной железы с постепенным губительным влиянием на структуру ДНК. Другая особенность этих реакций оксидативного стресса – продукция арахидоновой кислоты из липидных мембран, процесс, который также сопровождается образованием реактивных кислородных радикалов, вызывая оксидативное повреждение сосудистых формирований [21].

Иной причиной хронического воспаления простаты может быть рефлюкс мочи из уретры в простатические ходы, имеющие горизонтальное направление (Рис.4).

Причинами уретральных рефлюксов являются обструкция или хроническая инфекция в задней уретре, недостаточность клапанного аппарата простатических и семявыносящих протоков. В этих случаях повреждающие свойства продуктов кристаллизации мочевой кислоты очевидны. Несомненно, что при этом совершается процесс асептического повреждения эпителиальных клеток простаты.

Помимо этого, в ответ на воспаление возникает стимуляция половых гормонов. В частности, негативное действие оказывает экспозиция эстрогенов, способных изменять архитектуру простаты и вести к иммунологическим реакциям. Равным образом, при воспалительном процессе андрогены, и в первую очередь тестостерон, играют важную роль, поскольку доставка этих гормонов ведет к повышенной миграции Т-лимфоцитов в простату и другие периферические органы, инициируя усиление апоптоза.

Для дигидротестостерона и эстрадиола описана также индукция провоспалительных цитокинов и хемокинов внутри простаты, которые в совокупности усиливают простатоспецифический воспалительный ответ [21].



**Рис.4.** Схематическое изображение зональной анатомии простаты (поперечный срез на уровне семенного бугорка): PZ – периферическая зона, TZ – переходная зона, PUZ – периуретральная зона. Внутрипростатические ходы периферической зоны имеют горизонтальное направление, что способствует попаданию содержимого уретры в простату (в т.ч. инфекции)

Сведения из экспериментальных исследований подтверждают, что PhIP, как составная часть красного мяса, может вызвать повреждение ДНК и мутацию ряда генов, оказывая влияние на усиление воспаления [2].

Изменения типа ПВА составляют вид предшествующей стадии к высокой градации ПИН. Последняя, как известно, является прямой предшественницей рака простаты. В одном из исследований было проанализировано 5510 образцов удаленных простат и показано, что ПВА изменения наиболее часто локализируются в периферической зоне, либо в непосредственной близости к региону рака простаты [22].

Еще одним подтверждением роли простатита в возникновении РП является наличие воспалительных медиаторов в предстательной железе. В действительности, у больных с диагностированным РП, наряду с повышенной инфльтрацией лимфоцитами и макрофагами, обнаруживаются как протеины, так и воспалительные цитокины [5].

В возникновении РП особое значение придается участию многочисленных интерлейкинов,

среди которых наиболее важными являются провоспалительные – IL-1 $\alpha$  IL-1 $\beta$ . Последние, связываясь с IL-1-рецепторами оказывают воздействие на ангиогенез и метастазирование РП. Подобным действием обладают и проканцерогенные интерлейкины IL-6 и IL-8, которые продуцируются в отдельных клеточных линиях раковыми простатическими клетками. Исходя из

того, что начало канцерогенеза обусловлено воспалительно-индуцированным путем, опухолевые клетки подвергаются дальнейшему воспалительному стимулированию для процессов непрерывной пролиферации [6].

Характеристика интерлейкинов и их роль в генезе рака простаты представлена в таблице.

Доказанные или предполагаемые эффекты различных интерлейкинов в патогенезе рака простаты

Вид интерлейкина	Эффект в тканях
IL-1 $\alpha$ IL-1 $\beta$	Способствует ангиогенезу и метастазированию.
IL-6	Влияет на апоптоз. Поддерживает ангиогенез. Повышает клеточную пролиферацию.
IL-8	Хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов. Способствует росту опухолевых клеток, а также метастазированию.
IL-10	Уменьшает выработку цитокинов из Th-1 вспомогательных клеток. Снижает ангиогенез.
IL-15	Способствует пролиферации стромальных и эпителиальных клеток.
IL-17	Активирует макрофаги для высвобождения IL-1 $\beta$ и TNF- $\alpha$ . Индукция IL-6 и IL-8. Активирование стромальных клеток для освобождения фибробластов, хемокинов и факторов роста. Активирование фибробластов для освобождения VEGF, MIP-2, простагландинов и оксида азота (NO).

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

MIP-2 – макрофагальный воспалительный протеин 2

TNF- $\alpha$  – фактор опухолевого некроза

Мультифокальные зоны эпителиальной атрофии в предстательной железе, пораженной раком, часто содержат типичные для хронического воспаления инфильтраты с CD3-позитивными Т-лимфоцитами и различным числом макрофагов в эпителии и строме простаты. Следующим феноменом являются признаки повышенного пролиферативного индекса в секреторном эпителии с отчетливым редуцированием экспрессии гена P27 [1].

Известно, что частыми соматическими изменениями при раке простаты являются т.н. эпигенетические, т.е. совершившиеся процессы генной экспрессии без изменений ДНК-секвестров. Эпигенетические изменения охватывают, в частности, геномзависимое гиперметилирование, промотерметилирование CpG-островков, «потерю отпечатков» и гистонацетилирование.

Секвестрация генома человека ведет к выделению генов, специфичных для рака простаты и определению их роли в трансформации

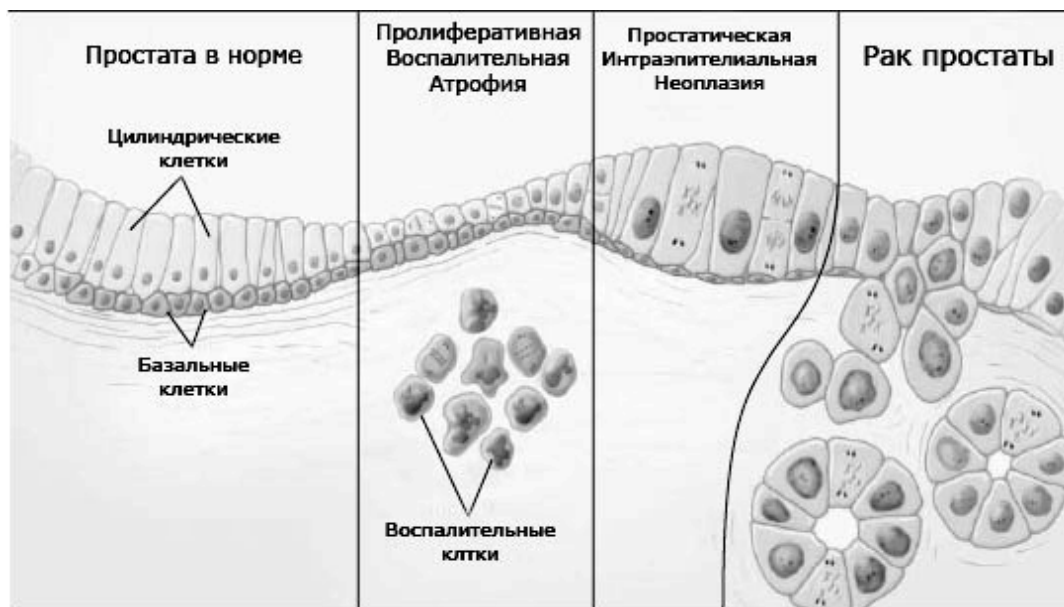
воспалительного процесса последовательно к пролиферативной воспалительной атрофии, простатической интраэпителиальной неоплазии и, соответственно, раку простаты (Рис.5) [32].

Частой соматической альтерацией в канцерогенезе рака простаты является гиперметилирование CpG-островков в промотерной области GSNP1- гена-глутамин-S-трансферазы, составляющего около 90% семейства рака простаты [23]. GST $\pi$  класса функционирует как детоксикационный фермент, а GSTP1 очевидно первично защищает клетки простаты от геномных повреждений при канцерогенезе или реактивные химические связи как кислородных, так и азотистых радикалов. Потеря функции детоксикации GSTP1 при переходе от ПВА к ПИН приводит к повышенной восприимчивости клеток предстательной железы и геномному повреждению.

Гиперметилирование GSTP1 рассматривается как предшествующее раку простаты изме-

нение пролиферативной воспалительной атрофии (6,3%) и простатической интраэпителиальной неоплазии (68,8%) [24]. До сих пор отдельные исследования поддерживают гипотезу о

том, что гиперметилование островков CpG является «ранним событием» в канцерогенезе рака простаты [25].



**Рис.5. Пролиферативная воспалительная атрофия как предшественник простатической интраэпителиальной неоплазии и рака простаты**

При переходе от ПВА к ПИН функция клеточной детоксикации постепенно теряется под влиянием реактивности GSTP1 – детоксицирующего фермента. Эта особенность приводит эпителиальные клетки простаты к повышенной восприимчивости, геномному повреждению из-за влияния воспалительных оксидантов или пищевых канцерогенных веществ. Затем может возникнуть последовательное соматическое геномное повреждение, которое модулирует дальнейший патогенез рака простаты. Соответственно, молекулярный патогенез рака простаты характеризуется соматическими изменениями генов, участвующих в защитном процессе против воспалительных повреждений и в процессах восстановления тканевых элементов [26].

Поиски геномных нарушений при хроническом простатите, предвещающих развитие рака, находят отражение в отдельных исследованиях ученых Украины [27]. Один из выводов этой работы озвучен так: «Хронічний простатит, який часто поєднується з розвитком ділянок проліферувальної запальної атрофії та простатичної інтраепітеліальної неоплазії, є, вірогідно, сприятливим фоном для розвитку РП. При цьому у вогнищах РІА та меншою мірою PIN у першу чергу виявляється експресія протеїну Bcl-2, який

пригнічує апоптоз. Це можна розглядати як один із перших та найбільш ранніх проявів молекулярних пошкоджень у патогенезі РП».

Помимо повышенной экспрессии Bcl-2 гена, ответственного за низкий апоптотический потенциал и обнаруживаемого при ПВА, которая является регенеративным поражением, в воспалительном патогенезе рака простаты участвуют и ряд других генов. Вероятно, важным процессом в воспалительном ответе является экспрессия гена толл-подобного рецептора 4-го типа (TLR4), который является центральным в сигнальных путях врожденного иммунного ответа на инфицирование грамотрицательными бактериями.

Систематический анализ вариантов последовательности нуклеотидов в гене TLR4 был проведен у 1383 пациентов с диагностированным раком простаты и у 780 мужчин контрольной группы в Швеции [26]. Мужчины с генотипом GC или CC, имели на 26% более высокий риск рака простаты и на 39% риск раннего (до 65 лет) развития этого вида опухоли.

Огромное количество пролиферирующих эпителиальных клеток в нормальной простате локализуется в базальном отделе, при этом многочисленные механизмы геномной защиты остаются интактными. Поэтому базальные клетки

хорошо защищены от нанесения повреждения большому количеству генома и от геномной неустойчивости [28]. Модель стволовых клеток, предложенная De Marzo et al. [29] подразумевает, что рак простаты начинается с патологического усиления репликации случайно пролиферирующих клеток в секреторных участках, которые плохо защищены от повреждения ДНК. Однако эти случайно пролиферирующие клетки патологически сохраняют особенности, делающие их схожими со стволовыми клетками, т.е. характеризующимися неограниченным самовозобновлением, которое описывается термином «топографическая неточность пролиферации». Распад защитных механизмов, вероятно, возникает на ранней стадии ПВА и является следствием оксидативного стресса, который может быть вызван инфекционным процессом. Замечено, что антиоксидативные процессы заметно снижаются при предраковых и раковых поражениях [30].

Богатый клинический опыт позволяет утверждать, что в анамнезе многих больных РП имел место хронический простатит. Отсутствие целенаправленных исследований не позволяет, однако, утвердить предполагаемую истину в качестве доказательной основы. Полагаем, что в качестве повреждающих факторов эпителиального компонента простаты могут быть: массаж, лазерные, тепловые и различного вида электропроцедуры, нарушающие структуру клеток.

Упреждающей тактикой развития рака простаты следует признать адекватное лечение хронического бактериального простатита. Современные данные обязывают к проведению комплексной направленности лечения в этом плане. Антибактериальное лечение, использование антифлогистиков и Витапроста-форте является методом выбора.

Антиоксиданты и, в частности, селен и витамин Е (токоферол), оказывались пригодными для химиопрофилактики. Селен уменьшает оксидативный стресс, повышает апоптоз и снижает пролиферацию измененных клеток простаты. Витамин Е повышает экспрессию p27, при этом редуцируется рост раковых клеток. Однако исследования последних лет на эту тему более чем у 50 тысяч мужчин не смогли подтвердить указанное преимущество [29].

В целях упреждения возможного развития РП – в лечении хронического простатита следует придерживаться принципа минимальной обременительности по отношению к эпителиальному и

стромальному компонентам предстательной железы. Иными словами, избегать проведения массажа, множества современных энергетических воздействий и лазеротерапии, которыми насыщена андрологическая практика. С этих позиций оправдана упрощенная и щадящая схема лечения простатита, предложенная R.S.Kirby в 2003г. [31] (Рис.6).

Новое направление в лечении трудно поддающихся терапии видов хронического абактериального простатита и простатодинии – использование биорегуляторных пептидов. Их эффективность основана на принципе свойств биологической регуляции функциональной активности предстательной железы. Для этих целей применяются биологически активные вещества, экстрагируемые из предстательных желез особой крупного рогатого скота, в частности, простаглен.

Биорегуляторные пептиды представляют класс эндогенных физиологически активных веществ, обозначаемых цитомединами.

Лечебные свойства характеризуются направленностью восстанавливать функцию тех органов и тканей, которые послужили источником их получения. Лечебный эффект цитомединов основан на их способности индуцировать процессы дифференцировки родственных клеток, регулировать репаративные и репродуктивные процессы, клеточные иммунные реакции.

Среди группы типичных цитомединов наиболее качественным является Витапрост-форте, представляющий законченную структуру комплекса полипептидных фракций, получаемых из простаты животных. Отличительной фармакологической особенностью Витапроста является отчетливое органотропное воздействие на предстательную железу человека. Использование Витапроста-форте для восстановления нарушенного кровоснабжения, регуляции обменных и аутоиммунных процессов оказалось наиболее показанным для лечения пациентов с хроническим простатитом. Доказано, что анальгезирующий эффект достигается путем улучшения микроциркуляции, в связи с чем уменьшается вероятность тромбообразования. Ингибирование процессов адгезии и агрегации тромбоцитов устраняет один из основных механизмов нарушения сосудистой проходимости, чем прерывается каскад потенцирования тазовой боли и эпизодов ее рецидивирования. Органотропное действие Витапроста-форте на предстательную



железу позволяет подойти непосредственно к патогенетическому воздействию на основные звенья функциональных нарушений. Регуляция восстановительных механизмов микроциркуляторного русла и повышение секреторной активности эпителиального компонента ведет к активному выведению секрета и своеобразному «очи-

щению» ацинусов от элементов слушивания. Такой saniрующй эффект способствует повышению общей устойчивости предстательной железы. Оздоровительный фон также оказывает корригирующее влияние на иммунную систему, способствуя ее реабилитации.



**Рис.6. Щадящий принцип лечения хронического простатита**

ОАО «Нижфарм» предоставляет для клинического применения удобную упаковку препарата в виде суппозитория. Одна свеча содержит порошок «Сампрост» (0,05г) и основу (витепсол). Суппозиторий вводится в прямую кишку 1 раз в сутки (вечером). Необходимо соблюсти два простых условия – очистить предварительно кишечник и в течение часа находиться в постели. Курс лечения – 10 дней.

Витапрост-форте попадает в предстательную железу через общий кровоток. Минув систему воротной вены и, соответственно, печень, входящие в суппозиторий компоненты полностью сохраняются и оказывают лечебный эффект. Помимо перечисленных преимуществ, Витапрост-форте обеспечивает активную доставку лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, в предстательную железу.

Помимо сугубо локального воздействия на саму предстательную железу, Витапрост спо-

способствует уменьшению нарушений мочеиспускания и проявлений эректильной дисфункции.

Наибольшее распространение при хронических простатитах с нарушениями мочеиспускания и преобладанием болевых симптомов, получило лечение с применением α-адреноблокаторов. Их действие основано на снижении активности симпатической нервной системы за счет блокирования рецепторов, локализованных в мышечных образованиях, строме и капсуле предстательной железы. Большинство опубликованных сообщений посвящено эффективности применения тамсулозина. Этот препарат и в наших исследованиях оказался наиболее эффективным для устранения болевых ощущений и ирритативной симптоматики.

Поиск более эффективных и абсолютно безопасных препаратов, способных односторонне устранить простатический дискомфорт, будет продолжаться. Такие препараты должны

обладать разнонаправленными эффектами: снятие воспалительных изменений, удлинение безрецидивности и светлых от боли промежутков, снижение симпатической и повышение парасимпатической активности, при отсутствии очагов возбуждения, уменьшение психологической напряженности. Пока такие препараты будут создаваться, в фокусе внимания по-прежнему останутся антибиотики, цитомедины и  $\alpha$ -блокаторы – препараты первой линии для улучшения физического и сексуального здоровья.

В заключение можем отметить, что корреляции хронического простатита и рака простаты доказаны многими эпидемиологическими, морфологическими и молекулярными исследованиями, хотя механизмы трансформации остаются недостаточно ясными. В повседневной клинической практике необходимо считаться с тем, что имевший место простатит повышает веро-

ятность возникновения рака простаты. Следовательно, существуют убедительные данные, подтверждающие обоснованность отнесения хронического простатита и хронического воспаления к одному из факторов риска рака простаты. Следует учитывать, что предшествующее воспаление простаты это только одна из возможных причин рака простаты, а поиски других – удел современной онкоурологии.

Патогенетическая связь хронического простатита с развитием РП представляется все более вероятной, хотя возможности для целенаправленного применения этих знаний до сих пор остаются пока минимальными. Вероятно, что предшествующее воспаление может быть одним из условий, способствующих развитию рака. Посему лечение хронического простатита должно быть адекватным и эффективным.

## Список литературы

1. MacLennan G. *The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study* / G. MacLennan, R. Eisenberg, R. Fleshman. – *J Urol*, 2006. – 176(3):1012-6.
2. De Mazzo A. *Inflammation in prostate carcinogenesis* / A. De Mazzo, E. Platz, A. Sutchiffe. – *Nat.Rev.Cancer*, 2007. – 7:256-269.
3. Maitland N. *Inflammation as the primary aetiological agent of human prostate cancer: a stem cell connection?* / N. Maitland, A. Collins. – *J. Cell. Biochem*, 2008. – 105(4):931-9.
4. *Inflammation and prostate cancer* / [Vasto S., Carruba G., Candore G. et al.]. – *Future Oncol*, 2008. – 4(5):637-45.
5. Klein E. *Inflammation, infection, and prostate cancer* / E. Klein, R. Silverman. – *Curr Opin Urol*, 2008. – 18(3):315-9.
6. Haverkamp J. *Prostate inflammation and its potential impact on prostate cancer: a current review* / J. Haverkamp, B. Charbonneau, T. Ratliff. – *J Cell Biochem*, 2008. – 103(5):1344-53.
7. *Prostatitis und Prostatakarzinom* / [Bastian P., Nuhn P., Stadler T. et al.]. – *Urologe*, 2010. – 49:636-638.
8. *Die Bedeutung der chronischer Prostatitis für die Pathogenese des Prostatakarzinoms* / [Wittschieber D., Schenkenberg S., Dietel M., Erbersdobler A.]. – *Urologe A*, 2010. – 49(8):947-51
9. *The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma* / [Wagenlehner F., Elkahwaji J., Algaba F. et al.]. – *BJU Int.*, 2007. – 100(4):733-7.
10. Platz E. *Epidemiology of inflammation and prostate cancer* / E. Platz, M. De Marzo. – *J. Urol.*, 2003. – 171:36-40.
11. *Возможна ли роль микоплазменной инфекции в патогенезе рака предстательной железы* / [Аляев Ю.Г., Народицкий Б.С., Гудков А.В. и соавт.]. – *Мат. IV Конгр. Росс. об-ва онкоурологов.* – Москва, 2009. – С.23.
12. *Prostatitis as a risk factor for prostate cancer* / [Roberts R., Bergstralh E., Bass S. et al.]. – *Epidemiology*, 2004. – 15:93-99.
13. Daniels N. *Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men* / N. Daniels, S. Ewing, J. Zmuda. – *Urology*, 2005. – 66(5):964-70.
14. Dennis L. *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer* / L. Dennis, C. Lynch, JC. Torner. – *Urology*, 2002. – 60(1):78-83.
15. *Clinical-chronic prostatitis, and what is morphologically?* / [Vinarov A., Pshikhachev A., Varshavskij V., Stoilov S.]. – *25 EAU Congress, 2010.* – abst.368.

16. Сравнительный анализ бактериальной популяции простаты при раке и доброкачественной гиперплазии простаты / [Коган М.И., Набока Ю.Л., Васильева Л.И. и соавт.]. – Онкоурология, 2011. – 3:95-99.
17. Cerutti P. Inflammation and oxidative stress in cancerogenesis / P. Cerutti, B. Trump. – *Cancer Cells*, 1997. – 3:1-7
18. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights / [Palapattu G., Sutchiffe S., Bastian P. et al.]. – *Cancerogenesis*, 2004. – 26:1117-1181.
19. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis / [De Marzo A., Marchi V., Epstein J., Nelson W.J.]. – *Am J Pathol*, 1999. – 155(6):1985-92.
20. Taylor M. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis / M. Taylor, A. Mainous, B. Wells. – *Fam Med*, 2005. – 37(7):506-12.
21. Naber K. Further insights into endocrine disease the enigma of prostatitis / K. Naber, B. Lobel, W. Weidner. – [The International prostate health Council]. – Sant Malo. France, 2004. – 20-24.
22. Singh A. The regulation of aromatase activity in breast fibroblasts: the role of interleukin and prostaglandin E2 / A. Singh, A. Purohit, M. Ghilchik. – *Endocr. Relat. Cancer*, 1999. – 6:139-147.
23. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? / [Shah R., Mucci N., Amin A. et al.]. – *Am J Pathol*, 2001. – 158(5):1767-73.
24. Bastian P. Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation / P. Bastian, S. Yegnasubramanian, G. Palapattur. – *Eur. Urol.*, 2004. – 46:698-708.
25. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection / [Nakayama M., Bennett C., Hicks J. et al.]. – *Am J Pathol.*, 2003. – 163(3):923-33.
26. Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study / [Zheng SL., Augustsson-Bälter K., Chang B. et al.]. – *Cancer Res.*, 2004. – 15:64(8):2918-22.
27. Інтермітивна андрогенна блокада та імуністохімічні фактори прогнозу раку передміхурової залози / [Григоренко В.М., Сакало В.С., Емельянова А.А., Романенко А.М.]. – *Здоров'я чоловіка*, 2009. – 2:146-149.
28. Anti-inflammatory drugs, antioxidants, and prostate cancer prevention / [Bardia A., Platz E., Yegnasubramanian S. et al.]. – *Curr Opin Pharmacol*, 2009. – 9(4):419-26.
29. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells / [De Marzo A., Nelson W., Meeker A., Coffey D.J.]. – *J Urol*, 1998. – 160:2381-92.
30. Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer / [Bostwick D., Alexander E., Singh R. et al.]. – *Cancer*, 2000. – 89(1):123-34.
31. Kirby R. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia / R. Kirby. – *BJU Int.*, 2003. – 91(1):41-4.
32. Nelson W. Mechanism of disease prostate cancer / W. Nelson, A. De Marzo, W. Isaaks. – *J. Med.*, 2003. – 349:366-380.

## Реферат

### ЗАПАЛЕННЯ І РАК ПРОСТАТИ

А.С. Переверзев

В огляді розглядаються сучасні дані про патогенетичні механізми, що пов'язують хронічне запалення з розвитком передракових станів і рака передміхурової залози.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, хронічний простатит.

## Summary

### INFLAMMATION AND PROSTATE CANCER

A.S. Pereverzev

The modern data of pathogenetic mechanisms that bound a chronic inflammation with development of the pre-cancer states and prostate cancer are reviewed in the article.

**Key words:** prostate cancer, chronic prostatitis.