



А.А. Мельник, к.б.н.

Биомаркеры для диагноза и прогноза рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня считается одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения (рис. 1). В Европе РПЖ является наиболее распространенной солидной опухолью, заболеваемость которой составляет 214 случаев на 1 тыс. мужчин, опережая таковую для рака легкого и колоректального рака. К тому же в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди основных причин смерти от рака у мужчин.

В последние годы отмечается чрезвычайно быстрый рост заболеваемости РПЖ: увеличение достигает 3% в год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев рака данной локализации к 2030 году. В Украине в 2011 г. было зарегистрировано 7048 новых случаев РПЖ, 3315 человек умерли от этого заболевания. Показатель заболеваемости РПЖ в Украине в расчете на мужское население составляет 29-30 случаев на 100 тыс.

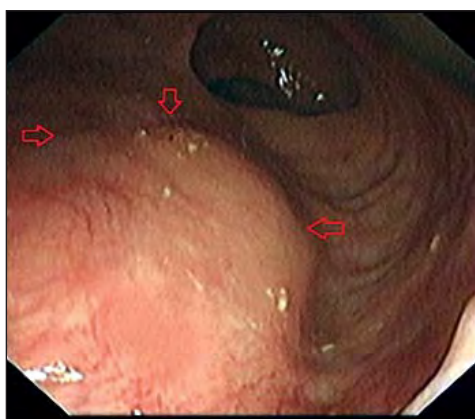


Рис. 1. РПЖ появляется в виде плотной холмистой опухоли, размещенной преимущественно в задней части железы.

При дальнейшем росте опухоль может занимать всю предстательную железу и распространяться на прилегающие ткани

Хотя факторы, определяющие риск развития клинического РПЖ, пока недостаточно изучены, точно установлены 3 из них: наследственность, возраст и этническая принадлежность. Если родственник первой степени родства болен РПЖ, риск возрастает как минимум вдвое, в случае, когда заболевание диагностировано у 2 и более родственников первой степени родства, риск увеличивается в 5-11 раз. Наследственные факторы играют определяющую роль относительно развития клинического РПЖ.

Среди этиологических факторов рассматривались особенности питания, характер половой жизни, употребление алкоголя, ультрафиолетовое облучение и воздействие профессиональных вредностей.

В минувшее десятилетие наметилась тенденция к увеличению частоты РПЖ у мужчин сравнительно молодого

и работоспособного возраста, что, в свою очередь, приводит к росту смертности в этой группе населения.

Часто выявляемые случаи бессимптомного РПЖ, особенно на ранних стадиях, требуют поиска скрининговых подходов и ранней диагностики. О неудовлетворительном состоянии диагностики РПЖ свидетельствует тот факт, что более чем у 50% больных имеет место уже III-IV ст. болезни, из них 19% умирают в период до 1 года с момента установления диагноза.

В настоящее время основными методами ранней диагностики РПЖ являются пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), биопсия и определение биохимических маркеров (рис. 2).

ПРИ предстательной железы

ПРИ предстательной железы до сегодняшнего дня является обязательным диагностическим приемом при проведении диспансерных осмотров мужчин старше 40 лет и обследовании больных с подозрением на какие-либо заболевания предстательной железы. Метод очень прост в исполнении, доступен и дешев, при этом в достаточной степени информативен (по крайней мере, в качестве первичной диагностики), не требует предварительной подготовки больного; техникой его выполнения владеет каждый врач-уролог.

ПРИ предстательной железы позволяет определить размеры, форму и четкость контуров, плотность, эластичность и консистенцию железы, симметричность долей, состояние поверхности и выраженность срединной бороздки, болезненность, наличие в железе узловых и кистозных образований, рубцов, камней; оценить состояние семенных пузырьков, регионарных лимфатических узлов и прилежащих тканей; исследовать подвижность предстательной железы относительно стенки прямой кишки. Визуально оценивается также характер выделенного простатического секрета. В норме предстательная железа имеет округлую форму с 2 примерно одинаковыми долями и умеренно выраженной

бороздкой между ними, размер поперечника варьирует от 2,5 до 3,5 см, продольные размеры — 2,5-3 см. Тем не менее точно ориентироваться на приведенные стандарты нельзя, следует учитывать возможные индивидуальные вариации по форме и размерам предстательной железы. Здоровая железа безболезненна при пальпации, имеет четкие контуры и равномерную плотноэластическую консистенцию, гладкую поверхность, подвижна относительно слизистой прямой кишки.

ТРУЗИ

Золотым стандартом визуализации предстательной железы признано ТРУЗИ. Метод основан на том, что при исследовании специальный датчик плотно примыкает к исследуемому органу. При ТРУЗИ расстояние от активной поверхности датчика до органа составляет всего 5 мм. Благодаря такой близости предстательной железы возможно использование высокочастотных датчиков (8-12 МГц), что обеспечивает высокую четкость изображения. Близость расположения органа при ТРУЗИ предстательной железы обеспечивает высочайшее качество и достаточное количество информации. При этом исследовании очень хорошо видна капсула предстательной железы. Непрерывность (целостность) капсулы предстательной железы при ТРУЗИ имеет важное диагностическое значение при подозрении на РПЖ. Как правило, раковая опухоль прорастает за пределы предстательной железы по ходу сосудисто-нервных пучков, и при ТРУЗИ предстательной железы эти потенциально опасные зоны можно хорошо визуализировать. Также оцениваются симметричность предстательной железы, геометрия контуров и внутренняя структура.

Биопсия предстательной железы

Это одно из обязательных исследований для окончательной диагностики РПЖ. Биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем широко применяется во всем мире для диагностики РПЖ.

Биопсия железы обеспечивает, с одной стороны, гистологическую верификацию диагноза, а с другой — позволяет оценить распространенность опухоли, характер роста и степень дифференцировки, выполнить стадирование опухоли и осуществить выбор адекватного метода лечения. Если в препарате обнаружены раковые клетки, то перед патологом встает задача охарактеризовать наблюдаемую картину, а перед урологом — сделать из данной характеристики выводы относительно выбора оптимальной тактики дальнейшего ведения больного.

Наиболее широко используемая система патоморфологического стадирования РПЖ — система градации Глисона, вошедшая во врачебную практику более 40 лет назад. Оценка опухоли по Глисону основана исключительно на рассмотрении гистологической структуры ткани без учета каких-либо цитологических (ядерных/жировых) признаков атипичности. Современная модифицированная система Глисона была предложена и внедрена в практику в 2005 г. после состоявшейся в г. Сан-Антонио (США) конференции, организованной ISUP (International Society of Urological Pathology) и призванной достичь соглашения в противоречивых и спорных аспектах системы Глисона.

Сумма баллов по Глисон

Сумма баллов по Глисон является наиболее распространенной системой стадирования аденокарциномы предстательной железы. Ее можно определить только при исследовании морфологического материала (материала толстоигольной биопсии или послеоперационного материала). Оценка по Глисон определяется сложением баллов (по 5-балльной шкале) 2 самых характерных участков биоптата опухоли. Показатель может варьировать от 2 до 10, где 2 обозначает наименее агрессивную опухоль, а 10 — наиболее агрессивную. При пункционной биопсии рекомендуется всегда выбирать худший балл, даже если он присутствует в <5% объема морфологического материала.

Шкала Глисона определяет степень агрессивности РПЖ: 2-6 баллов — низкая; 7 баллов — средняя; 8-10 баллов — высокая (рис. 3).

Биомаркеры

Среди биомаркеров, которые используются в повседневной клинической практике для диагноза РПЖ, выделяют следующие:

- простатспецифический антиген (ПСА);
- соотношение свободного и общего ПСА;
- показатель плотности ПСА, скорость ПСА, время удвоения ПСА;
- предшественник ПСА — [-2]проПСА;
- индекс здоровья простаты — PHI (Prostate Health Index).

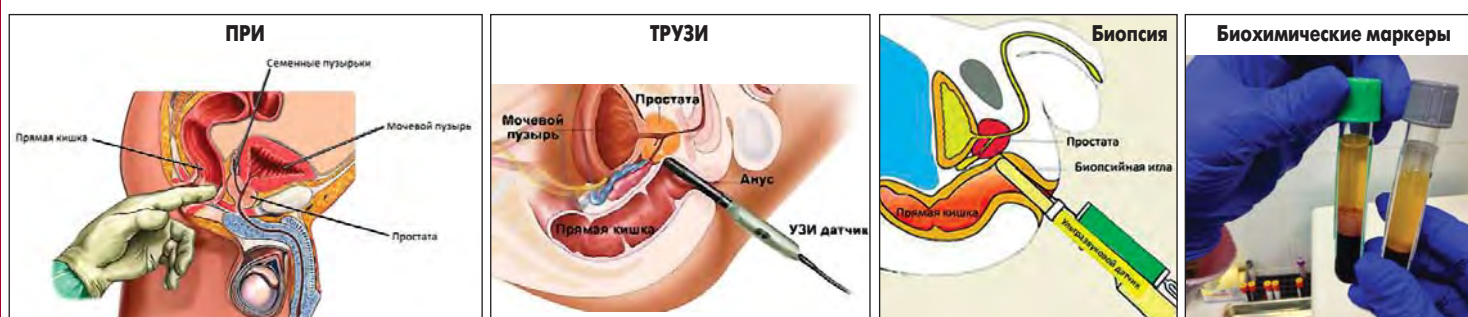


Рис. 2. Основные методы раннего выявления РПЖ

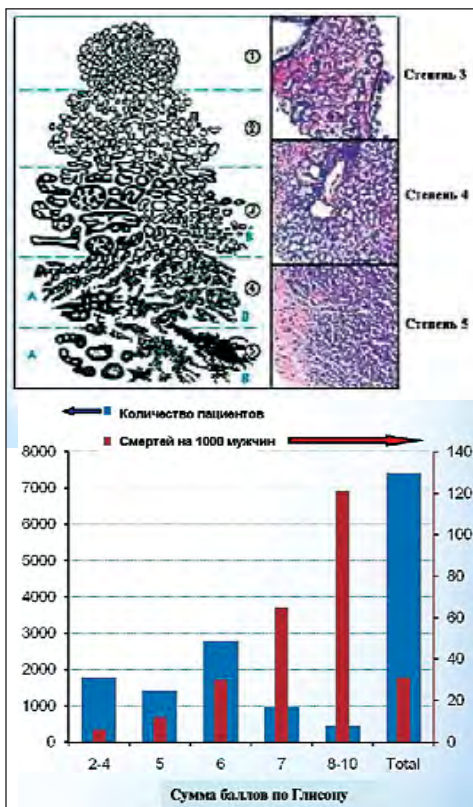


Рис. 3. Выявление жизнеугрожающего РПЖ: стадии прогрессирования опухоли по Глиссону коррелируют с показателями смертности; показатели смертности существенно возрастают при оценке по Глиссону >6 баллов

Простатспецифический антиген

ПСА представляет собой фермент – сериновую протеазу химоотрипсина типа с молекулярной массой 34 кДа, которая регулируется андрогенами. ПСА состоит из 237 аминокислотных остатков и известен также как γ -семиопротеин, или калликреин-3 (KLK3). Первично ПСА продуцируется в простатических протоках и ацинарном эпителии, затем секретируется в семенной проток. Чтобы попасть в кровоток, ПСА проникает через простатическую базальную мембрану, строму, капиллярную базальную мембрану и эндотелиальные клетки капилляров. Физиологической функцией ПСА считается его способность растворять семеногелин I и II, фибронектин, находящиеся в высокой концентрации в семенной плазме, и таким образом разжижать семенную сгусток вскоре после эякуляции, которая в противном случае имела бы консистенцию густого геля. ПСА также играет важную роль в растворении цервикальной слизи, что позволяет сперматозоидам попасть в матку. В норме небольшое количество ПСА поступает в эякулят и секрет предстательной железы и очень незначительное количество попадает в кровь (рис. 4).

Определение концентрации ПСА в сыворотке крови используется для таких целей, как:

- дифференциальная диагностика заболеваний предстательной железы;
- мониторинг пациентов с гипертрофией органа для как можно более раннего обнаружения карциномы предстательной железы;
- доклиническая диагностика метастазирования и оценка проводимой терапии карциномы предстательной железы;

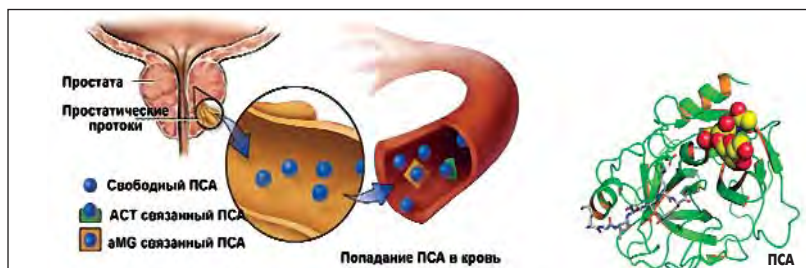


Рис. 4. Поступление ПСА в кровеносное русло

Таблица 1. История открытия ПСА и его использование в диагностике РПЖ

1960-е гг.	Антигены с органоспецифическими свойствами были выделены из экстрактов ткани предстательной железы
1971 г.	Хага и соавт. (Япония) идентифицировал простатспецифический белок в семенной жидкости – γ -семиопротеин
1978 г.	Sensabaugh выделил из семенной жидкости простатспецифический белок р30, который был использован для судебных целей
1979 г.	Впервые группа Wang сообщила об иммунопреципитирующем антигене из пула нормальной, гиперпластической и злокачественной ткани предстательной железы
1980 г.	Kuriyama и соавт. сообщили о первом чувствительном методе определения ПСА
1986 г.	Метод Hibritech для определения общего ПСА признан FDA первым методом для мониторинга РПЖ
1987 г.	Определена аминокислотная последовательность γ -семиопротеина, в настоящее время известного как ПСА
1994 г.	Метод Hibritech для определения общего ПСА одобрен FDA как метод ранней диагностики РПЖ
1998 г.	Метод определения свободной фракции ПСА признан золотым стандартом, достоверно улучшающим дифференциальную диагностику РПЖ

- оценка наличия воспаления или инфекции в органе;
- оценка ишемии или инфаркта железы;
- скрининговое обследование мужчин старше 40 лет.

История открытия и использования ПСА в диагностике РПЖ представлена в таблице 1.

В сыворотке крови ПСА находится следующих формах: свободной (5-35%) и связанной с ингибиторами протеаз (65-95%) (рис. 5).

В повседневной лабораторной практике определяют две формы ПСА – свободный и связанный с α_1 -антихимоотрипсином, которые в сумме составляют показатель, имеющий название «общий ПСА».

Исследования последних лет показали, что ПСА-тест рассматривается как достоверный при уровне сывороточного общего ПСА у мужчин >2,6 нг/мл (для нормы) и >10,0 нг/мл (для рака). Специфичность общего ПСА между значениями 2,6-10,0 нг/мл составляет только 25-36%. Это означает, что 70-80% пациентов подвергаются ненужным биопсиям. В других исследованиях изучалась распространенность РПЖ среди мужчин с уровнем ПСА <5 нг/мл; было выявлено, что 33,7% мужчин в действительности имели РПЖ при уровне ПСА ≤ 2 нг/мл и у 50,8% мужчин развился рак при значениях ПСА 2,1-4 нг/мл. Причина недостаточной надежности диагностики РПЖ с использованием общего ПСА состоит в том, что уровень ПСА в сыворотке крови может изменяться под действием других факторов, помимо РПЖ.

Факторы, влияющие на уровень ПСА

Уровень ПСА повышается:

- при РПЖ за счет увеличения продукции ПСА опухолевыми клетками, с одной стороны, и нарушения барьеров (повреждения базальных клеток, которое сопровождается разрушением базальной мембраны) – с другой;
- при наличии инфекции и/или воспалительного процесса в железе, что обусловлено увеличением сосудистой проницаемости и повреждением эпителия;
- при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) за счет увеличения ее объема и компрессии

аденоматозной тканью непосредственно ткани железы;

- в случае ишемии и инфаркта органа, которые могут обуславливать повышение уровня ПСА сыворотки крови;
- при острой задержке мочи, развивающейся на фоне аденомы железы, что может приводить к значительному повышению уровня ПСА за счет инфарктов предстательной железы.

Необходимо также принимать во внимание индивидуальные особенности проницаемости тканевых барьеров у различных пациентов. Таким образом, повышение уровня ПСА в сыворотке крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного роста в органе.

Возраст пациента также влияет на уровень ПСА. Определены пороговые концентрации ПСА для различных возрастных групп (табл. 2.)

Таблица 2. Уровни общего ПСА с учетом возраста

Возраст, лет	Среднее значение общего ПСА, нг/мл	Средний предел общего ПСА, нг/мл	Рекомендуемый предел общего ПСА, нг/мл
40-49	0,7	0,5-1,1	0-2,5
50-59	1,0	0,6-1,4	0-3,5
60-69	1,4	0,9-3,0	0-4,5
70-79	2,0	0,9-3,2	0-6,5

Значения ПСА 4-10 нг/мл принято обозначать как «серую зону». Значение ПСА >10 нг/мл является основанием для проведения биопсии предстательной железы. Значение общего ПСА >30 нг/мл, как правило, свидетельствует о наличии злокачественного новообразования. Показано, что у 20% мужчин с уровнем ПСА >20 нг/мл и у 75% пациентов с уровнем ПСА >50 нг/мл отмечается поражение регионарных лимфоузлов таза. ПСА является надежным лабораторным показателем, помогающим в определении отдаленного метастазирования: уровень ПСА >50 нг/мл ассоциирован с высоким риском диссеминированного процесса, а увеличение значения >100 нг/мл достоверно указывает на наличие РПЖ. У больных с выраженным

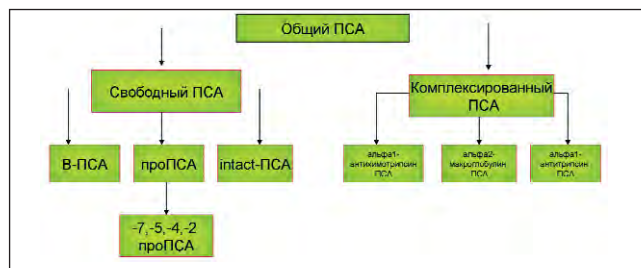


Рис. 5. Формы ПСА в сыворотке крови

РПЖ и метастазами отмечена концентрация ≥ 1000 нг/мл.

ПСА используется в определении рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии. В связи с тем, что ПСА вырабатывается в основном клетками предстательной железы, в течение 21-30 дней после радикальной простатэктомии уровень этого маркера снижается практически до нуля. Поэтому появление и нарастание уровня ПСА в крови через некоторое время после операции указывают на рецидив РПЖ. В настоящее время считается, что повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл свидетельствует о рецидиве РПЖ. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов уровень ПСА должен контролироваться через 3, 6 и 12 мес после радикальной простатэктомии. В случае рецидива лечение должно быть начато прежде, чем уровень ПСА достигнет 0,5 нг/мл. При мониторинге лечения более целесообразно сопоставлять концентрацию ПСА с предыдущими показаниями концентрации в сыворотке данного пациента, а не с референсными значениями.

В настоящее время не существует значения нормы ПСА, позволяющего исключить наличие РПЖ (в том числе низкодифференцированного), хотя большинство специалистов используют в качестве порогового уровень общего ПСА крови, равный 2,5 нг/мл.

На выработку ПСА клетками предстательной железы влияют андрогены. У пациентов, принимающих в течение 1 года ингибиторы 5 α -редуктазы, уровень ПСА в крови снижается на 50%, что необходимо учитывать в трактовке результатов скрининга. На уровень ПСА оказывают влияние этническая принадлежность, индекс массы тела. Так, представители негроидной расы имеют больший уровень ПСА крови по сравнению с таковым у пациентов европеоидной расы. У людей, страдающих ожирением, концентрация ПСА снижается, что происходит из-за повышения уровня эстрогенов.

Поскольку специфичность ПСА может изменяться, различные методы направлены на улучшение результативности теста. Эти методы могут быть разделены на 2 группы:

- параметры ПСА (соотношение свободного ПСА к общему, показатель плотности ПСА, скорость прироста ПСА со временем, время удвоения ПСА);
- изоформы ПСА ([-2]проПСА).

Соотношение свободного и общего ПСА

В 1998 г. появился метод определения свободной фракции ПСА – Hybritech Free PSA, ныне признанный золотым стандартом ранней диагностики РПЖ. Показано, что соотношение «свободный/общий ПСА» у больных РПЖ снижается. Таким образом, определение доли свободного ПСА может повысить специфичность рутинного определения общего ПСА и избежать ненужных биопсий (в качестве порогового уровня свободного ПСА, ниже которого показана биопсия, по данным различных исследований, предлагались значения от 14 до 28%, что позволяло избежать 20-65% необоснованных биопсий).

Продолжение следует.



АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

А.А. Мельник, к.б.н.

Биомаркеры для диагноза и прогноза рака предстательной железы

Продолжение. Начало в № 10.

ПСА в периферической крови каталитически не активен, не образует комплексов с ингибиторами протеаз и другими белками и циркулирует в свободной форме. Его концентрация составляет 10-30% общего ПСА. Как было сказано выше, каталитические процессы происходят в семенной плазме и представлены более низкими концентрациями в злокачественных новообразованиях предстательной железы предположительно из-за нарушения нормальной секреции ПСА в протоки. Следовательно, отношение свободного ПСА к общему ниже у многих пациентов с РПЖ, что и используется при диагностике данного заболевания.

Для раковых клеток предстательной железы характерно образование ПСА, связанного с белками сыворотки крови. В норме значение отношения свободного ПСА к общему превышает 15% (если это соотношение менее указанного значения, имеются показания к проведению биопсии железы). С возрастом отмечается повышение уровня ПСА сыворотки крови, что связано с увеличением объема предстательной железы за счет ее доброкачественного роста — ДГПЖ. Процентное отношение свободного ПСА к общему ПСА улучшает специфичность выявления РПЖ у мужчин с уровнем общего ПСА 4-10 нг/мл и отрицательными результатами биопсии. Соотношение свободного и общего ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА в сыворотке >10 нг/мл и при последующем наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ. При определении свободного ПСА необходимо учитывать то, что он является нестабильным как при комнатной температуре, так и при +4 °С. К тому же могут различаться условия анализа, а сопутствующая ДГПЖ в случае, если предстательная железа имеет большие размеры, может привести к т. н. эффекту разведения. Объем органа влияет на процентное соотношение. Чем больше предстательная железа, тем выше доля свободного ПСА. Это означает, что чувствительность анализа лучше у пациентов с маленьким объемом органа. Чтобы учесть это влияние, предложено применять пороговые уровни 23 и 14% для пациентов с объемом предстательной железы <40 см³ или >40 см³ соответственно

(чувствительность 90%): этот подход позволил бы компенсировать т. н. эффект разведения, обусловленный большим объемом органа.

Референсные значения отношения «свободный/общий ПСА» — 15-100%. Понижение указанного соотношения коррелирует с повышенным риском РПЖ. Увеличение этого соотношения указывает на низкий риск РПЖ.

У некоторых мужчин при наличии злокачественного процесса в предстательной железе уровень ПСА остается в пределах нормальных цифр, таким образом, рак остается невыявленным. Было предложено использовать некоторые модификации значения ПСА в сыворотке, которые могут повысить специфичность этого показателя для ранней диагностики РПЖ, а именно: плотность ПСА, скорость прироста ПСА, время удвоения ПСА.

Параметры ПСА

Показатель плотности ПСА (PSA Density, PSAD)

Индекс показателя плотности определяют по формуле:

$PSAD = \text{ПСА (нг/мл)} / \text{объем предстательной железы (см}^3\text{)}$

Норма: PSAD не должен превышать 0,15 нг/мл/см³. Значения выше этой величины могут служить основанием для проведения биопсии железы.

Скорость прироста ПСА со временем (PSA velocity, PSA-V)

PSA-V — абсолютная величина уровня ПСА во времени. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендует проведение биопсии при PSA-V >0,5 нг/мл/год и >0,75 нг/мл/год у мужчин с уровнями ПСА < 4 нг/мл и 4-10 нг/мл соответственно.

Время удвоения ПСА (PSA-DT)

PSA-DT определяется как время, необходимое для удвоения концентрации сывороточного ПСА, и считается полезным в оценке риска смерти от РПЖ перед началом лечения.

Предшественник ПСА [-2]проПСА

Недавно в тканях РПЖ были обнаружены дополнительные формы ПСА — усеченные формы проПСА.

Известно, что ПСА синтезируется цепочками из 17 аминокислот (препроПСА), которые отщепляются, образуя неактивный белок-предшественник (проПСА), состоящий из 244 аминокислот.

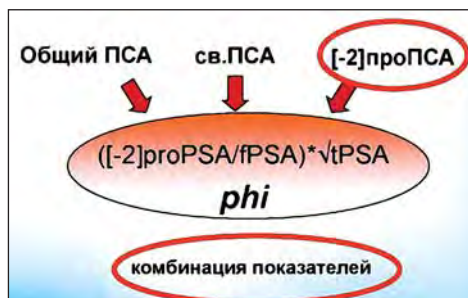


Рис. 8. Индекс здоровья предстательной железы

Отщепление терминальной последовательности из 7 аминокислот от проПСА генерирует активный фермент, который имеет 5 межцепочных дисульфидных мостиков. Это отщепление проПСА в норме происходит между аргинином в позиции 7 и изолейцином в позиции 8.

Остальные изоформы ПСА неактивны из-за внутреннего расщепления (вероятно, протеазой семенной жидкости). Эти расщепленные изоформы ПСА называются ВПСА, так как они определяются в транзиторной зоне простаты и увеличиваются при ДГПЖ. Существенно, что концентрация ВПСА снижается в тканях РПЖ, предположительно из-за уменьшения контакта с протеазой семенной жидкости (рис. 6).

Установлено, что нативная форма проПСА содержит пептид из 7 аминокислотных остатков [-7]проПСА, а также имеются формы с укороченными пептидами. Эти формы состоят преимущественно из проПСА с пептидом из 5 аминокислот [-5]проПСА, 4 аминокислот [-4]проПСА, 2 аминокислот [-2]проПСА. Наибольшее внимание получил [-2]проПСА, поскольку именно эту форму впервые обнаружили в экстрактах из опухолей и она демонстрирует более интенсивное окрашивание иммунохимическими красителями в тканях опухоли предстательной железы по сравнению с доброкачественной тканью. Кроме того, из 5 обнаруженных форм ПСА [-2]проПСА является наиболее стабильной формой in vitro (рис. 7).

Последние исследования у пациентов с подтвержденными при биопсии злокачественными новообразованиями предстательной железы показали, что [-2]проПСА составляет большую часть свободного ПСА (от 25 до 95%) по сравнению с соответствующим показателем у пациентов с неподтвержденным РПЖ.

Эти особенности уже находят применение в клинической практике. Так, недавно был разработан автоматизированный иммунохемилуминесцентный тест

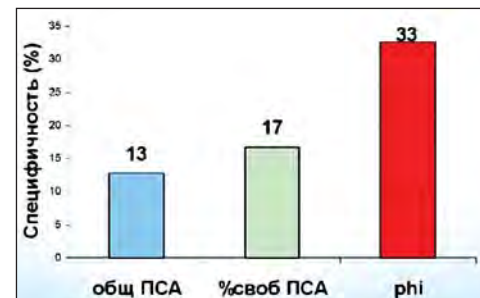


Рис. 9. РНІ улучшает специфичность выявления РПЖ

на определение [-2]проПСА в сыворотке крови — Access -2proPSA (компания Beckman Coulter).

Индекс здоровья

предстательной железы

В 2010-2011 гг. появились новые данные о диагностической ценности [-2]проПСА и РНІ.

При этом наибольшая диагностическая ценность достигается путем консолидации таких показателей, как общий ПСА, свободный ПСА и [-2]проПСА, в один индекс — РНІ (рис. 8).

РНІ улучшает выявляемость РПЖ, позволяет повысить специфичность и сократить количество отрицательных биопсий.

Доказано, что применение РНІ с использованием результатов определения [-2]проПСА, общего ПСА и свободного ПСА повышает чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы по сравнению с таковыми для доли свободного ПСА. Так, при 90% чувствительности специфичность с использованием [-2]проПСА составила для РНІ 33%, при этом для свободного ПСА и общего ПСА — 17 и 13% соответственно (рис. 9).

Повышение величины РНІ ассоциировано с увеличением риска РПЖ. Указанный индекс не зависит от возраста. Использование РНІ дополнительно усиливает специфичность лабораторного скрининга ПСА в зоне 2-10 нг/мл и может применяться в целях индивидуальной оценки вероятности РПЖ у пациента в комплексе с данными индивидуального и семейного анамнеза, клинической картиной, возрастом для обсуждения вопроса о необходимости биопсии или при выборе лечения.

Референсные значения РНІ:

- 0-21 — низкая вероятность РПЖ;
- 21-40 — средняя вероятность РПЖ;
- >40 — высокая вероятность РПЖ.

В настоящее время исследователи во всем мире работают над более полной характеристикой фенотипов опухолей предстательной железы во всей мужской популяции. Применение многочисленных маркеров в сочетании с клиническими и демографическими данными должно помочь в определении уязвимости определенных популяций в отношении риска РПЖ и в оценке прогнозов для них (табл. 3).

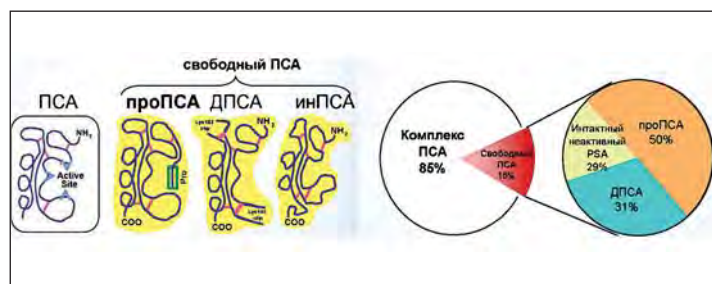


Рис. 6. Изоформы свободного ПСА: проПСА, ДПСА, интактный ПСА



Рис. 7. [-2]проПСА концентрируется в периферической зоне, местах локализации рака и практически не обнаруживается в переходной зоне

Продолжение на стр. 48.

Продолжение. Начало на стр. 47.

Таблица 3. Вероятные биомаркеры РПЖ и их возможное клиническое применение

Вероятный биомаркер	Характеристика	Проверенное клиническое применение
KLK2	Человеческая родственная калликреину пептидаза-2 (KLK2, прежде известная как hK2)	Диагностическое и прогностическое значение относительно экстракапсулярного распространения опухоли, объема опухоли и рецидивов по биохимическим признакам
PSMA	Специфический для предстательной железы мембранный антиген (prostate-specific membrane antigen, PSMA)	Визуализация, терапевтическая мишень. Увеличивается при метастатическом раке, особенно при резистентности к гормонам. Считается, что PSMA в большей степени, чем ПСА, характеризует скрытое клиническое прогрессирование
KLK11	KLK11 в сочетании с PSA и долей fPSA продемонстрировал способность несколько улучшать предсказуемость РПЖ	Ранний сывороточный прогностический маркер РПЖ
PCA3	Антиген рака предстательной железы 3 (PCA3), также известный как DD3, является некодирующей РНК, образующейся исключительно в предстательной железе	Биомаркер РПЖ, определяемый в моче
EPSCA/EPSCA-2	Ранний антиген РПЖ EPSCA	Иммуногистохимическое выявление РПЖ, сывороточный маркер для дифференциации локального и метастатического РПЖ
AMACR	α -Метилацил-КоА-рацемаза	Выявление РПЖ по аутоантителам, иммуногистохимическое выявление, прогностический признак смерти и рецидивов по биохимическим признакам
uPA/uPAR	Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), связывание с рецептором uPAR	Повышенные концентрации в тканях и сыворотке позволяют предположить биохимические рецидивы и метастазы
IGF/IGFBP IGF-1	Инсулиноподобные факторы роста IGF и белки, которые их связывают (IGFBP)	Незначительно повышен в сыворотке при РПЖ, концентрации IGFBP находятся в обратной корреляции с прогрессированием РПЖ
TMPS2: ERG/ETV1	Ген, кодирующий заякоренную в мембране сериновую протеиназу TMPS2, который локализован в локусе 21q22.3	Выявляются повышенные уровни в моче у больных РПЖ и интраэпителиальной неоплазией in situ, сливание генов выявляется в тканях РПЖ методом флуоресцентной гибридизации in situ
TGF β -1	Трансформирующий фактор роста β 1	Усиление иммуногистохимического окрашивания и повышение уровня в сыворотке крови по мере прогрессирования РПЖ и рецидивов по биохимическим признакам
EZY2	EZH2	Экспрессия гена в тканях РПЖ является прогностическим признаком прогрессии
GSTP1	Фермент глутатион-S-трансфераза защищает ДНК от свободнорадикального повреждения	Выявление гиперметилирования промотора этого гена для оценки целесообразности биопсии
PSP94	Секреторный белок 94 (PSP94), также известный как β -микросеминопротеин	Прогностический признак индекса Глисона и рецидивов по биохимическим признакам после локальной операции
CRISP-3	Богатый цистеином секреторный белок 3 (CRISP-3)	Повышенная гистохимическая окрашиваемость ткани предстательной железы у мужчин с сильно трансформированной интраэпителиальной неоплазией, независимый прогностический признак рецидивов РПЖ
Хромогранин А	Потенциальный опухолевый маркер, выделяется секреторными гранулами нейроэндокринных клеток. Продукция этого маркера ассоциируется с плохим прогнозом. Синтезируется нейроэндокринными клетками предстательной железы	Мониторинг больных андрогеннезависимым РПЖ с нейроэндокринной дифференциацией на поздних стадиях
Пептидный фактор высвобождения проагстрина		Мониторинг больных с метастатическим РПЖ, имеющих нейроэндокринные и независимые от андрогенов фенотипы
Е-кадгерин	Е-кадгерин является молекулой клеточной адгезии, продуцируемой эпителиальными клетками	Сниженная иммуногистохимическая экспрессия при РПЖ коррелирует со стадией сниженной выживаемости
Аннексин 3	Аннексин 3 (ANXA3) – кальцийсвязывающий белок	Сниженное образование в тканях РПЖ по результатам иммуногистохимии – прогностический признак риска
PSCA	Антиген РПЖ	Иммуногистохимический маркер, коррелирующий с индексом Глисона и стадией, терапевтическая мишень. Выявляется при метастатическом РПЖ, инвазии семенных пузырьков и капсулы предстательной железы, используется как мишень для моноклональных антител
Гепсин	Гепсин является мембранной сериновой протеазой, впервые идентифицированной в библиотеках кДНК печени	Иммуногистохимическое выявление интраэпителиальной неоплазии и РПЖ в отличие от ДГПЖ
Интерлейкин 6	Интерлейкин 6 является цитокином, который продуцирует клетки многих типов; участвует в иммунном ответе и в реакции острой фазы	Повышенные концентрации в сыворотке на поздних стадиях РПЖ

На данном этапе ни один из перечисленных биомаркеров не используется в клинической практике в качестве основания для назначения пациентам проведения биопсии

предстательной железы с целью исключения диагноза РПЖ.

Список литературы находится в редакции.



Юридическое бюро
Олены Бабич

ЮРИДИЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ



Відносини «лікар—пацієнт» у правовому полі

На запитання читачів відповідає медичний адвокат, керівник Юридичного бюро Олена Бабич

1. Яким чином з 2015 р. здійснюється прийняття працівників на роботу?

З набуттям чинності Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо реформування загальнообов'язкового державного соціального страхування та легалізації фонду оплати праці» від 28.12.2014 р. № 77-VIII була дещо змінена процедура прийняття працівників на роботу. Відповідно до ч. 3 ст. 24 Кодексу законів про працю України працівник не може бути допущений до роботи без укладення трудового договору, оформленого наказом чи розпорядженням власника або уповноваженого ним органу, та повідомлення центрального органу виконавчої влади з питань забезпечення формування та реалізації державної політики з адміністрування єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування про прийняття працівника на роботу в порядку, встановленому Кабінетом Міністрів України (КМУ). Згідно зі ст. 21 Кодексу законів про працю України трудовий договір — це угода між працівником і власником підприємства, установи, організації або уповноваженим ним органом чи фізичною особою, за якою працівник зобов'язується виконувати роботу, визначену цією угодою, з підпорядкуванням внутрішньому трудовому розпорядку, а власник підприємства, установи, організації або уповноважений ним орган чи фізична особа зобов'язується виплачувати працівникові заробітну плату і забезпечувати умови праці, необхідні для виконання роботи, передбачені законодавством про працю, колективним договором та угодою сторін, проте необхідно зазначити, що форма такого договору законодавчо не визначена, тобто він може бути як у усній, так і в письмовій формі.

2. Яким чином призначається пенсія за вислугу років для медичних працівників? Чи мають вони право після виходу на пенсію працювати лікарем?

Відповідно до ст. 55 Закону України «Про пенсійне забезпечення» від 05.11.1991 р. № 1788-XII право на пенсію за вислугу років мають працівники освіти, охорони здоров'я та соціального забезпечення незалежно від віку за наявності спеціального стажу роботи за переліком, що затверджується у порядку, який визначається КМУ, станом на сьогодні — не менше 25 років. Постановою КМУ від 04.11.1993 р. «Про перелік закладів і установ освіти, охорони здоров'я та соціального захисту і посад, робота на яких дає право на пенсію за вислугу років» визначено перелік медичних установ, лікарі та середній медичний персонал яких мають право на пенсію за вислугу років.

Проте слід пам'ятати, що відповідно до ст. 7 Закону України «Про пенсійне забезпечення» пенсії за вислугу років призначають при залишенні роботи, яка дає право на цю пенсію.

3. За яких умов можливе проведення абортів та чи може лікар відмовити пацієнтці у виконанні цієї процедури?

В Україні штучне переривання вагітності за бажанням пацієнтки можливе лише до 12-го тижня вагітності. Переривання вагітності, строк якої становить від 12 до 22 тижнів, здійснюється в акредитованих закладах охорони здоров'я на підставах, передбачених постановою КМУ від 15.02.2006 р. «Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України».

Переривання небажаної вагітності за наявності підстав немедичного характеру

здійснюються за заявою вагітної або її законних представників (для неповнолітньої, недієздатної особи) та згідно з наданими документами, які підтверджують ці обставини.

У разі виявлення у пацієнтки медичних показань, що не зазначені в постанові КМУ від 15.02.2006 р. «Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України», але за наявності яких продовження вагітності та пологи становлять загрозу для її здоров'я або життя, операція (процедура) штучного переривання вагітності здійснюється на підставі висновку консилиуму лікарів. У випадку виникнення невідкладних станів (маткової кровотечі тощо) медична допомога надається за місцем звернення пацієнта. За відсутності зазначених вище підстав для переривання вагітності з 12-го тижня така операція буде вважатися незаконною, за виконання якої передбачена кримінальна відповідальність. У такому випадку лікар може відмовити в проведенні абортів. Також лікар має право відмовитися від подальшого ведення пацієнтки, якщо остання не виконує медичних призначень або правил внутрішнього розпорядку закладу охорони здоров'я, за умови, що це не загрожуватиме життю хворої та здоров'ю населення згідно зі ст. 34 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р.

4. Чи правомірна відмова диспетчера направити бригаду екстреної (швидкої) медичної допомоги у зв'язку з відсутністю лікарів?

Згідно з постановою КМУ «Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події» від 21.11.2012 р. диспетчер оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф направляє до пацієнта бригаду екстреної (швидкої) медичної допомоги невідкладно після отримання звернення, що належить до категорії екстрених.

Проте необхідно зазначити, що до категорії неекстрених належать звернення пацієнтів, стан яких не є невідкладним та супроводжується раптовим підвищенням температури тіла з кашлем, нежитьом, болем у горлі; головним болем, запамороченням, слабкістю; болем у попереку, суглобах (радикуліт, остеохондроз, артрит, артроз тощо); підвищенням артеріального тиску; больовим синдромом у онкологічних хворих; алкогольним, наркотичним, токсичним абстинентним синдромом і зумовлений загостренням хронічних захворювань у пацієнтів, які перебувають під наглядом сімейного або дільничного лікаря з приводу гіпертонічної хвороби, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічного запалення печінки, жовчного міхура, кишківника, хвороби нирок, суглобів тощо.

У такому випадку диспетчер оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф перенаправляє звернення, що належить до категорії неекстрених, до відповідного закладу охорони здоров'я первинної медико-санітарної допомоги у порядку, затвердженому Міністерством охорони здоров'я України, а за відсутності такої можливості скеровує до пацієнта бригаду екстреної (швидкої) медичної допомоги, що не виконує екстрені виклики, протягом 1 год з моменту отримання звернення. Однак диспетчер не має права відмовити у реєстрації виклику у зв'язку з відсутністю лікарів та зобов'язаний направити бригаду швидкої допомоги.