

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И СТЕПЕНЬ ИНВАЗИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шакиров А.Р., Сирачев К.И.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Резюме

Цель исследования - изучить корреляции биологического возраста и характер течения рака предстательной железы. Материал исследования. Материалом исследования явились больные находившиеся в отделении урологии и клиники хирургии Башкирского государственного медицинского университета (Уфа) в 2016-2017 годах. Исследован биологический возраст у 309 больных с раком предстательной железы. У всех больных была выявлена аденокарцинома, выполнена радикальная простатэктомия. Методы исследования. Кроме рутинных методов верификации рака предстательной железы, проводили исследование биологического (БВ) и должного биологического возраста (ДБВ), а также индекса БВ-ДБВ, характеризующего темпы старения. Вычислив индекс (БВ/ДБВ), можно было сказать, во сколько БВ обследуемого пациента больше или меньше, чем ДБВ его сверстников. С очень агрессивной низкодифференцированной формой рака (8-10 баллов по шкале Глиссона) было 94 больных. Уровень ПСА $96,3 \pm 14,6$ нг/мл – 1-я группа больных. 2-ю клиническую группу составили больные с умеренно агрессивной формой рака предстательной железы было (5-7 баллов) – 96 пациентов. Уровень ПСА - $75,6 \pm 7,9$ нг/мл. 3-ю клиническую группу – пациенты с высокодифференцированной форма рака с очень низкой степенью агрессии (2-4 балла) – было 119 больных. Уровень ПСА – $23,4 \pm 6,5$ нг/мл. Средний календарный возраст в обследуемых группах был (КВ) - $71,6 \pm 12,2$ г. Таким образом, отмечается высокая степень корреляции степени инвазивности рака предстательной железы и скорости старения.

Ключевые слова: биологический возраст, рак предстательной железы.

Summary

The purpose of the study is to study the correlations of biological age and the course of prostate cancer. The study material. The material of the study was patients who were in the Department of Urology and the Clinic of Surgery of the Bashkir State Medical University (Ufa) in 2016-2017. The biological age was studied in 309 patients with prostate cancer. Adenocarcinoma was detected in all patients, radical prostatectomy was performed. Research methods. In addition to the routine verification methods for prostate cancer, we conducted a study of biological (BV) and proper biological age (BDI), as well as the BV-BED index, which characterizes the rate of aging. By calculating the index (BV / DBV), one could say what time the BV of the patient being examined is greater or less than the BCD of his peers. There were 94 patients with a very aggressive low-grade cancer (8-10 points on the Glisson scale). The PSA level is 96.3 ± 14.6 ng / ml - the 1st group of patients. The 2nd clinical group consisted of patients with moderately aggressive form of prostate cancer (5-7 points) - 96 patients. The PSA level is 75.6 ± 7.9 ng / ml. The 3rd clinical group — patients with a highly differentiated form of cancer with a very low degree of aggression (2–4 points) — was 119 patients. The PSA level is 23.4 ± 6.5 ng / ml. The average calendar age in the examined groups was (KV) - 71.6 ± 12.2 g. Thus, there is a high degree of correlation between the degree of invasiveness of prostate cancer and the rate of aging.

Key words: biological age, prostate cancer.

Актуальность. Увеличение продолжительности жизни населения привело к тому, что акцент с заболеваний органов брюшной полости сместился на другие болезни цивилизации, ишемическая болезнь сердца и онкологические заболевания [7,8]. В тоже время, важная роль в показателях летальности среди мужчин принадлежит раку предстательной железы, который серьезно влияет на время жизни [10].

Человеческий вид, стал доминирующим на этой планете, только потому, что его генотип, был наиболее гибким, трансформируемым под влиянием внешних обстоятельств, поэтому несмотря на всю важность генетических исследований, они являются в значительной степени, зависимыми постольку поскольку человек живет в разных условиях внешней среды, то и разумеется индукция генотипа разнится в зависимости внешнесредовых факторов.

Важным является исследование психологических факторов влияющих на генезис заболеваний [5,6].

В этой связи, на наш взгляд многофакторное исследование внешнесредовых интерференций выражается в онтогенетических параллелях, а если точнее выразиться в состоянии здесь и сейчас человеческого организма, причем интегративным показателем могут стать исследования биологического возраста.

Известно, что по темпам старения люди делятся на три группы: Физиологическое старение, «небольшое преждевременное старение» и преждевременное старение, разница между этими категориями определяется при в 5 лет [1,2,4]. В этой связи представляется важным исследование зависимости степени агрессивности рака предстательной железы, от темпов старения организма человека [9].

Цель исследования - изучить корреляции биологического возраста и характер течения рака предстательной железы.

Материал исследования. Материалом исследования явились больные, находившиеся в отделении урологии клиники хирургии Башкирского государственного медицинского университета (Уфа) в 2001-2017 годах. Исследован биологический возраст у 309 больных с раком предстательной железы.

У всех больных была выявлена аденокарцинома, выполнена радикальная простатэктомия.

Методы исследования. Кроме рутинных методов верификации рака предстательной железы, проводили исследование биологического (БВ) и должного биологического возраста (ДБВ), а также индекса БВ-ДБВ, характеризующего темпы старения [2].

Батареи тестов, которые применяли в работе для определения БВ (Цит. По[3]). :

1. Артериальное давление систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) измерялось по общепринятой методике с помощью аппарата Рива-Роччи на правой руке в положении сидя, трижды с интервалами 5 минут. Учитывались результаты того измерения, при котором артериальное давление имело наименьшую величину. Пульсовое артериальное давление (АДп) - разница между артериальным давлением систолическим и артериальным давлением диастолическим.

2. Скорость распространения пульсовой волны по артериальным сосудам измерялось методом прямой артериопьезографии с помощью датчиков типа «П-2А» на 6 канальном

электрокардиографе на сосудах эластического типа (Сэ, участок сонная артерия - бедренная артерия) и мышечного типа (См, участок сонная артерия - лучевая артерия) по данным реовазографии.

3. Продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (ЗДвд) и глубокого выдоха (ЗДвыд) измерялось трижды с интервалом в 5 минут с помощью секундомера. Учитывалась наибольшая величина ЗДвд и ЗДвыд.

4. Аккомодация (А) определялась для ведущего глаза путем нахождения ближайшей точки ясного зрения при чтении шрифта №2 из таблиц Сивцева в условиях корреляции аметропии и пресбиопии.

5. Слуховой порог или острота слуха (ОС) измерялся при частоте слуховых колебаний 4000 Гц на аудиометре любого типа.

6. Статистическая балансировка (СБ) определялась при стоянии испытуемого на левой ноге, без обуви, с закрытыми глазами, руки опущенными вдоль туловища и прижаты к бедрам (без предварительной тренировки). Продолжительность СБ измерялась с помощью секундомера трижды с интервалом в 5 минут. Учитывался наилучший результат.

7. Масса тела (МТ), в легкой одежде без обуви, регистрировалась с помощью медицинских весов. Рост тела определялся при помощи ростомера в см.

8. Субъективная оценка здоровья (СОЗ) осуществлялась с помощью анкеты, включающей 29 вопросов. После заполнения анкеты подсчитывалось общее число неблагоприятных ответов, которое может колебаться от 0 до 29, и эта величина входила в формулу для определения БВ.

9. Символ — цифровой тест Векслера (ТВ) выполнялся с помощью стандартного протокольного бланка. Испытуемому ставилась задача в течение 90 секунд с максимально возможной для него скоростью вписать в пустые ячейки символы, соответствующие расположенным в каждой ячейке цифрам. Подсчитывалось число ячеек, правильно заполненных, в течение 90 сек. Это число и входило в формулу для определения БВ(Цит. По[2]).

При расчете БВ величины определенных показателей были выражены в следующих единицах измерения: Адс, Адд и Ад,, - в мм. рт. ст. Сэ и См - в м/с, ЗДвд, ЗДвыд. и СБ - в сек., А - в диоптриях, ОС - в децибелах, МТ - в кг, СОЗ - в условных единицах (число правильно заполненных ячеек) и ТВ - в условных единицах.

В ходе исследования были использованы два варианта определения БВ, предложенным Киевским институтом геронтологии (1984), разработанные В.П. Войтенко, И.И.Токарем и А.М. Плюховым (Цит. По[2]).

Первый вариант позволял оценить БВ с помощью 4 достаточно информативных, но технически простых тестов. Этот вариант оценки БВ, по мнению авторов, целесообразно использовать при обследовании больших контингентов в амбулаторных условиях (амбулаторный метод). Формула для определения БВ мужчин (Цит. По[2]):

$$БВ=26,985+0,215*Адс-0,149*ЗДвд-0,151*СБ+0,723*СОЗ$$

Другой вариант определения БВ основан на изучении 4 наиболее информативных параметров из 13 исходных (стационарный метод). Формула для определения БВ мужчин:

$$БВ=51,079+0,920*См-2,376*А+0,259*ОС-0,268*ТВ$$

В соответствии с рекомендациями В.П. Войтенко, А.В. Токаря, А.М. Полюхова (1984, 1985) с помощью приведенных выше формул можно было вычислить величины БВ для каждого обследуемого. Выраженность «старения» оценивалась путем сопоставления БВ или непосредственно с календарным возрастом (Коркушко О.В. и соавт., 1984), или с должным биологическим возрастом - ДБВ (Войтенко В.П., Токарь А.В., 1983, 1984) (Цит. По[2]). По мнению авторов, ДБВ является популяционным стандартом темпа старения.

Величина ДБВ вычислялась по следующим формулам [2].

Первый вариант:

$$\text{Мужчины: ДБВ}=0,837*КВ+8,13$$

Второй вариант:

$$\text{Мужчины: ДБВ}=0,629*КВ+18,56$$

Далее было проведено определение «темпа старения» - в группах обследуемых по формуле [3].

АБВ-БВ-ДБВ

Вычислив индекс (БВ/ДБВ), можно было сказать, во сколько БВ обследуемого пациента больше или меньше, чем ДБВ его сверстников. Если степень постарения обследуемого меньше, чем средняя степень постарения лиц, равного с ним КВ, то $БВ/ДБВ < 1$, а $БВ-ДБВ < 0$. Если степень постарения обследуемого больше, чем средняя степень постарения лиц, равного с ним КВ, то $БВ/ДБВ > 1$, а $БВ-ДБВ > 0$. Если степень постарения обследуемого соответствует средней степени постарения лиц, равного с ним КВ, то $БВ/ДБВ$ приближается к 1, а $БВ-ДБВ$ приближается к 0 (Цит. По[2]). [3,4].

Статистический анализ проводили в среде Statistica 12 Trial, с вычислением критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты.

С очень агрессивной низкодифференцированной формой рака (8-10 баллов по шкале Глиссона) было 94 больных. Уровень ПСА - $96,3 \pm 14,6$ нг/мл – 1-я группа больных.

2-ю клиническую группу составили больные с умеренно агрессивной формой рака предстательной железы было (5-7 баллов) – 96 пациентов. Уровень ПСА - $75,6 \pm 7,9$ нг/мл

3-ю клиническую группу – пациенты с высокодифференцированной форма рака с очень низкой степенью агрессии (2-4 балла) – было 119 больных. Уровень ПСА – $23,4 \pm 6,5$ нг/мл.

Средний календарный возраст в обследуемых группах был (КВ) - $71,6 \pm 12,2$ г.

Очень агрессивная низкодифференцированная форма рака (8-10 баллов по шкале Глиссона) 94 больных, сопровождалась преждевременным старением 48 пациентов. Небольшое преждевременное старение было у 34 и физиологическое старение - у 12 пациентов.

Умеренно агрессивная форма рака предстательной железы (5-7 баллов) – 96 пациентов – привела к преждевременному старению у 32 больных, небольшое преждевременное старение было у 45 пациентов и физиологическое старение было у 19 исследуемых.

Высокодифференцированная форма рака с очень низкой степенью агрессии (2-4 балла) у 119 больных в существенно меньшей степени влияла на темпы старения и преждевременное старение было выявлено у 14 больных. Небольшое преждевременное старение было у 43 мужчин и физиологическое старение было у остальных 62 пациентов.

С целью изучения связи биологического возраста и степени агрессивности рака предстательной железы была проведена попарная оценка преждевременного старения в 1-й и 2-й клинической группах.

Критерий Хи-квадрат составил - 6.125, при уровне значимости , $p < 0,05$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса -5.419, при уровне значимости $p < 0,05$. То есть связь между исследуемыми показателями была слабая.

При сравнении 1-й и 3-й групп по преждевременному старению оказалось, что критерий Хи-квадрат был - 39.305, при уровне значимости $p < 0,01$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса -37.424, при уровне значимости, $p < 0,01$. То есть сила связи между преждевременным старением и степенью агрессивности рака предстательной железы относительно сильная.

При сравнении 2-й и 3-й групп с преждевременным старением, Критерий Хи-квадрат был - 14.698, при $p < 0,01$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса -13.443, $p < 0,01$. То есть связь между явлениями была средняя.

Кроме того сравнивались группы с небольшим преждевременным старением. При сравнении 1-й и второй клинической групп, Критерий Хи-квадрат -2.241, при уровне значимости $p > 0,05$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса -1.822 , $p > 0,05$. То есть связь слабая.

При сопоставлении, 1-й и 3-й групп, существенных различий выявлено не было.

При изучении небольшого преждевременного старения и его влияния на степень агрессивности рака предстательной железы у больных 2-й и 3-й групп, оказалось, что

Критерий Хи-квадрат был - 2.535, $p > 0,05$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса - 2.110, $p > 0,05$. То есть зависимость слабая.

В тоже время при изучении влияния физиологического старения на степень агрессивности предстательной железы в 1-й и 2-й клинических группах были получены следующие результаты. Критерий Хи-квадрат- 1.196, $p > 0,05$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса - 0.806, $p > 0,05$. То есть связь была также несущественной.

При сравнении 1-й и третьей группы, Критерий Хи-квадрат- 35.840, $p < 0,01$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса- 34.126, $p < 0,01$. То есть связь была относительно сильная.

Анализ 2-й и третьей групп, с физиологическим старением, показал, что Критерий Хи-квадрат - 23.622, $p < 0,01$. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса- 22.266, $p < 0,01$.

Выводы. Исследование влияния онтогенетических параметров, выявило, что такой фактор как «преждевременное старение», в большей степени коррелирует со степенью агрессивности рака предстательной железы, в сравнении с фактором «небольшое преждевременное старение» и физиологическое старение. В тоже время небольшой объем выборки и сложности выявления показателей биологического и должного биологического возраста, свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области.

Литература.

1. Вавилов А.М. Биологический возраст больных язвенной болезнью/ А.М. Вавилов // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2002. -№ 14,15.-С. 30-34.
2. Войтенко В.П. Методика определения биологического возраста человека /В.П. Войтенко, А.В. Токарь, А.М. Полюхов // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. - Киев: Институт геронтологии - 1984. - С. 133-137.
3. Волевач, Л.В. Обоснование концепции медико-биологической диагностики и лечебно-профилактической тактики при билиарной патологии у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... док. мед. наук. - Уфа, 2005. – С36.
4. Иммунологические показатели и биологический возраст в определении показаний к хирургическому лечению/ Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Меньшиков А.М., и др. //Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8. № 1. С. 282.
5. Нуртдинов М.А. Буддистская философия и психоанализ: дискурсивные пересечения. В сборнике: Судьбы национальных культур в условиях глобализации материалы III международной научной конференции. ответственный редактор и составитель Смирнов М.Г.. 2015. С. 158-162.

6. Нуртдинов М.А. Оптимизация комплексного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургической клинике. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, 2005
7. Нуртдинов М.А. Особенности язвообразования и выбор оптимального метода хирургического и медикаментозного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у мужчин. автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, 1996.
8. Попков В.М. Заболевания предстательной железы: клинико-диагностические, терапевтические и прогностические критерии. автореф. дис. ... док. мед. наук. - Москва, 2012. – С36.
9. Результаты диагностики рака предстательной железы/Павлов В.Н., Измайлов А.А., Муратов И.И. и др.//Гюм. Мед.журнал-2015.-т.17, №1.-с.19-20.
10. Harman D. Free-Radical Theory of Aging: Increasing the Functional Life Span /D. Harman// Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1994. -Vol. 717. -P. 1-15.