

20. Яковлев С.В. Спирамицин. – М., 1997. – 112с.
21. Alcaid F., Carratal J., Liyares J. et al. (1996) In vitro activity of eight macrolide antibiotics and RP-59500 against viridans streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patient. The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.-1996. – V.51.- P. 238-240.
22. Champney W. S., Tober C. L. Superiority of 11, 12 carbonate macrolide antibiotics as inhibitors of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells// *Curr. Microbiol.* – 1999. – V. 38. – P. 342–348.
23. Czeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J. A case-control teratological study, roxithromycin, oleandomycin and josamycin // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2000. – V. 79, № 3. – P. 234–237.
24. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin // *Drug. Invest.* - 1993. – V. 6, Suppl. 1. - P. 43-48.
25. Desnottes J.F. New aspects of spiramycin's effect on bacteria - host cell interactions. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases.*- Hong Kong, 1996. - P. 4-6.
26. Garland S.M., Reilley O. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy // *Drug. Safeti.* - 1995. - № 13 (3).- P. 188-205.
27. Rubinstein E. Spiramycin renaissance // *Antimicrob Chemother.*- 1998. - № 42. - P. 572-576.
28. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // *Biopharm. Drug. Dispos.* – 1998. – V. 19, № 1. – P. 21–29.

SIGNIFICANCE OF ROVAMYCIN (SPIRAMYCIN) IN THE TREATMENT OF DISEASES OF THE INTERNAL ORGANS

T.M.Chrystych, Ya.M.Teleki, O.V.Melnychuk

Abstract. The paper deals with a review of papers in which a clinico-pharmacologic characteristic of spiramycin is ascertained, as a representative of 16-member macrolides that was formulated by the pharmaceutical company Phone-Poulenc Roser (France). Besides, the value of this medicine in the treatment of many diseases of internal organs, including infectious ones, has been demonstrated.

Key words: spiramycin, macrolides, clinical pharmacology, diseases of respiratory organs, urogenital diseases.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1.- P.134-143

Надійшла до редакції 13.10.2006 року

УДК 616.65-006.6: 616-073

О.В.Щербіна¹, В.С.Сакало²

ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

¹Кафедра радіології (зав. – проф. Д.С.Мечев) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ,

²Відділ онкоурології (зав. – проф. І.О.Клименко) Інституту урології АМН України, м. Київ

Резюме. У роботі розглянуто роль пальцевого ректального дослідження, ПСА, методів візуалізації – трансректального ультразвукового дослідження, енергетичного доплерівського картування, КТ, МРТ, остеосцинтиграфії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, біопсії в діагностиці раку передміхурової

залози. Розглянута роль променевих методів дослідження в діагностиці регіонарних та віддалених метастазів.

Ключові слова: рак передміхурової залози, пальцеве ректальне дослідження, ПСА, променева діагностика, біопсія.

Злоякісні новоутворення передміхурової залози в економічно розвинутих країнах посідають одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення [2,5,7]. Щорічно спостерігається значне підвищення захворюваності на рак передміхурової залози. В Україні також відзначається зростання захворюваності, причому хвороба найчастіше діагностується в III – IV стадіях [3]. Зростає смертність від цього захворювання. Як причина смерті від злоякісних новоутворень рак передміхурової залози посідає в багатьох країнах світу друге –

третє місце. В Україні до року вмирає 25% первинних хворих, а в деяких регіонах – близько 40%. Висока поширеність раку, труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях, нерідко запізниле виявлення, коли малоефективна навіть паліативна терапія – чинники, що визначають актуальність проблеми. На жаль, клінічні симптоми захворювання проявляються здебільшого у занедбаних стадіях, коли неможливе радикальне лікування. Тому питання ранньої діагностики раку передміхурової залози мають особливе значення [1].

Запропоновано велику кількість методів діагностики раку передміхурової залози та поширеності процесу [4,6]. Пальцьове ректальне дослідження – найпростіший і доступний метод обстеження пацієнтів з наявністю патології в простаті. Проте слід відзначити, що результати пальцьового ректального дослідження значною мірою суб'єктивні та залежать від досвіду уролога. При невеликих розмірах пухлинних вузлів, що найчастіше буває на початкових стадіях захворювання і у випадках, коли ракові вузли розташовуються в глибині органа, спостерігається високий відсоток хибнонегативних висновків. Тому пальцьове ректальне дослідження повинне застосовуватися як перший етап скринінгового обстеження, для підвищення точності діагностики показане поглиблене обстеження з використанням методів променевої діагностики.

Одним із високочутливих тестів ранньої діагностики раку передміхурової залози є імунорадіометричний аналіз рівнів простатичного специфічного антигену (ПСА) в сироватці крові [8]. З 80-х років ХХ сторіччя у Західній Європі, США, Канаді визначення простатичного специфічного антигену стало обов'язковим клінічним аналізом. Саме визначення рівня простатичного специфічного антигену в поєднанні з пальцьовим ректальним дослідженням та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) є необхідними первинними тестами в осіб із патологією передміхурової залози. У країнах, де налагоджений скринінг раку передміхурової залози, чоловіки віком 50 років і старше регулярно проходять обстеження з визначенням рівня ПСА в сироватці крові. За наявності обтяжливого сімейного анамнезу, обстеження чоловіків розпочинають з 40-45-річного віку. Відносно скринінгу цього захворювання точиться жвава дискусія. Існують аргументи "ЗА" та "ПРОТИ" програм скринінгу.

Аргументи "ЗА" програми скринінгу:

1. Простота, доступність, необтяжливості тестів для хворого (рівні ПСА, пальцьове ректальне дослідження, ТРУЗД).
2. Рання діагностика потенційно курабельного захворювання.
3. Підвищення якості життя пацієнтів.
4. Можливість зменшення смертності від раку передміхурової залози.

Аргументи "ПРОТИ" програм скринінгу:

1. Часте виявлення латентних пухлин.
2. Деякі форми раку можуть ніколи не проявлятися клінічно.
3. Вірогідність хибно-позитивних висновків.
4. Біопсія може супроводжуватися ускладненнями; негативне відношення чоловіків до цієї процедури, особливо до повторних досліджень.
5. Економічні розрахунки (великі витрати з бюджету країни).

Але незаперечним є той факт, що застосування в скринінгових програмах аналізу простатичного специфічного антигену збільшило число

виявленого локалізованого раку передміхурової залози приблизно в 2 рази в порівнянні з періодом до відкриття ПСА. До використання простатичного специфічного антигену кількість локалізованих форм раку передміхурової залози серед вперше виявлених становила 33%, а в даний час в економічно розвинутих країнах світу цей показник сягає 70%. При своєчасному виявленні захворювання можливе ефективне лікування та підвищення якості життя пацієнтів.

ПСА існує в трьох основних формах: зв'язаний з α_1 -антихімотрипсином, зв'язаний з α_2 -макроглобуліном та у вільному, незв'язаному стані. Рівень вільного ПСА в сироватці крові коливається залежно від патології передміхурової залози. У нормі концентрація загального простатичного специфічного антигену в сироватці крові становить 0 – 4,0 нг/мл. Але дедалі більше дослідників вважають за необхідне переглянути цей показник і встановити дискримінаційний рівень 3,0 нг/мл. При різноманітних захворюваннях, у першу чергу при раку передміхурової залози, відбувається підвищення концентрації ПСА в сироватці крові. Причини підвищення рівня ПСА можуть бути рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, простатит, ішемія або інфаркт залози, гостра затримка сечі, урологічні маніпуляції на органі, еякуляція напередодні дослідження.

Таким чином, простатичний специфічний антиген характеризується органоспецифічністю, але не канцероспецифічністю і його помірне підвищення не завжди свідчить про наявність злоякісного процесу. Найбільші проблеми в постановці діагнозу виникають у тому випадку, коли рівень простатичного специфічного антигену коливається від 4,1 до 10,0 нг/мл. Це так звана "сіра зона". У цю групу входять пацієнти не тільки з пухлинами простати, але і з іншими захворюваннями, у першу чергу з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Слід зазначити, що збільшення рівня простатичного специфічного антигену, особливо при нормальних даних пальцьового ректального дослідження є високоспецифічним для раку передміхурової залози при значеннях 20 нг/мл і вище. Для підвищення чутливості і, особливо, специфічності методу, а також диференційно-діагностичних можливостей методу запропоновані додаткові показники ПСА.

1. Вікові норми

Запропоновано наступні рівні ПСА у чоловіків залежно від віку: 40 – 49 років – 0-2,5 нг/мл; 50 – 59 років – 0-3,5 нг/мл; 60 – 69 років – 0-4,5 нг/мл; 70 – 79 років – 0-6,5 нг/мл. При врахуванні діапазону норми для різноманітних вікових груп простатичний специфічний антиген стає більш селективним пухлинним маркером. Застосування вікових норм ПСА підвищує чутливість діагностики раку в чоловіків молодого та середнього віку, одночасно знижує специфічність аналізу та чутливість діагностики раку в чоловіків

літнього та старечого віку, одночасно підвищує специфічність.

2. Швидкість зміни рівня ПСА

Рівень простатичного специфічного антигену швидше збільшується у хворих на рак простати в порівнянні з хворими на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Верхня межа щорічного приросту рівня простатичного специфічного антигену не повинна перевищувати 0,75 нг/мл. Швидкість зміни, що перевищує 0,75 нг/мл впродовж року, дозволяє більш надійно віддиференціювати рак від доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Цей тест широко не використовується через необхідність швидкої і точної діагностики раку передміхурової залози.

3. Щільність ПСА

Щільність простатичного специфічного антигену розраховують як відношення рівня сироваткового ПСА до об'єму передміхурової залози, встановленого при проведенні ТРУЗД. Щільність простатичного специфічного антигену, що перевищує 0,15 нг/мл/см³, з більшою вірогідністю свідчить про рак. Розрахунок показника щільності ПСА підвищує специфічність аналізу, що дозволяє зменшити кількість невиправданих біопсій передміхурової залози. З іншого боку, специфічність призводить до зменшення чутливості та кількості виявлених випадків раку.

4. Щільність ПСА перехідної зони простати

Показник розраховують як співвідношення загального простатичного специфічного антигену до об'єму перехідної зони передміхурової залози, що визначається при проведенні ТРУЗД. Показник > 0,35 нг/мл/см³ характерний для раку передміхурової залози і є показанням для проведення біопсії. Проте в цьому випадку тест має низьку чутливість у діагностиці раку. У зв'язку з цим запропоновані й інші граничні величини: 0,3 і 0,25 нг/мл/см³. Дослідження в цьому напрямку продовжуються.

5. Визначення вільного і загального ПСА та їх співвідношення

У сироватці крові визначають концентрацію вільного і загального простатичного специфічного антигену і розраховують співвідношення: *вільний ПСА/загальний ПСА*.

При злоякісних пухлинах передміхурової залози знижена частка вільної фракції простатичного специфічного антигену і збільшена частка антигену, зв'язана з α_1 -антихімотрипсином. Якщо показник співвідношення вільного і загального простатичного специфічного антигену менше 0,15, це з великою вірогідністю свідчить про рак передміхурової залози.

Більшість дослідників вважають, що, у першу чергу, вільний простатичний специфічний антиген необхідно визначати при значеннях загального ПСА в межах "сірої зони", тобто 4,1-10,0 нг/мл. Але наш досвід свідчить, що для виключення хибнопозитивних висновків вільний ПСА необхідно визначати і при концентрації загального простатичного специфічного антигену в

межах 10,1-20,0 нг/мл. При рівнях загального простатичного специфічного антигену нижче 4,0 нг/мл трапляється рак простати, тому визначення вільного ПСА й у цієї категорії пацієнтів може допомогти у встановленні діагнозу.

Високі рівні простатичного специфічного антигену з високою вірогідністю свідчать про екстракапсулярне поширення пухлини, інвазію сід'ячих пухирців, а також про метастази в тазові лімфатичні вузли або віддалені метастази, насамперед у скелет.

Серед методів візуалізації раку передміхурової залози безсумнівним лідером є трансректальне ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали. Найбільш характерною ознакою раку передміхурової залози є наявність гіпоехогенних ділянок у периферичній зоні. Проте гіпоехогенні ділянки можуть візуалізуватися і при доброякісних захворюваннях передміхурової залози. Крім того, виявляються ізоехогенні, підвищеної ехогенності і змішані форми пухлин. Для підвищення чутливості, а особливо, специфічності діагностики, застосовують енергетичне доплерівське картування. Досліджують васкуляризацію залози в цілому для пошуку локальних зон асиметрії і деформації судинного рисунка. На відміну від нормальних судин, для пухлинних судин характерна звивистість, патологічне розгалуження, переривчастість, різний калібр, хаотичне розташування у зоні пухлини, сліпі кишені замість кінцевих артерійол. Таким чином, в осіб зі злоякісними новоутвореннями характер судинного рисунка передміхурової залози розцінюється як дезорганізований.

Ультразвукове дослідження – недостатньо чутливий метод у діагностиці місцевого поширення процесу. З цієї метою застосовують комп'ютерну (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ). У хворих на рак передміхурової залози на комп'ютерних томограмах виявляються такі зміни: дифузне або вогнищеве несиметричне збільшення залози, її деформація, нечіткість контурів, наявність у паренхімі органа вогнищ з підвищеною чи зниженою оптичною щільністю, інвазія сід'ячих пухирців, зміна форми та кута між ними, облітерація жирового прошарку навколо сечового міхура і сід'ячих пухирців, підвищення його оптичної щільності, потовщення та нерівність стінки сечового міхура, інвазія пухлинною вічка сечоводів.

МРТ має ряд переваг у порівнянні з комп'ютерною томографією. Завдяки різному сигналу від м'яких тканин, стає можливою чітка візуалізація та диференціація різних структур – передміхурової залози, сід'ячих пухирців, прямої кишки, жирової клітковини. Для оцінки екстракапсулярного поширення пухлини використовують кілька критеріїв. Це такі, як випинання капсули залози, розрив її пухлиною, асиметрія нейросудинного пучка, облітерація кута між прямою кишкою і передміхуровою залозою, поширення пухлини на перипростатичну жирову клітковину.

Для діагностики метастазів у регіонарні лімфатичні вузли застосовують КТ та МРТ. При проведенні КТ ознаками метастазів є збільшення лімфовузлів у розмірах (1 см та більше) та зміна їх форми. Слід відзначити, що за допомогою комп'ютерної томографії неможливо виявити метастази в лімфатичні вузли без збільшення їх у розмірах. Тому метастази невеликих розмірів та мікрометастази за допомогою комп'ютерної томографії не діагностуються. Для підвищення точності діагностики пропонують проводити пункцію збільшених лімфовузлів під контролем комп'ютерної томографії.

При проведенні МРТ ознаками метастазів є збільшення лімфовузлів у розмірах (1 см та більше) та зміна їх форми. Труднощі діагностики полягають у тому, що метастази можуть знаходитися також і у вузлах нормального розміру, тому МРТ не виявляє метастази в незбільшених лімфатичних вузлах. Вирішенням цієї проблеми може бути використання МРТ-контрастних речовин із надмалими парамагнітними частками оксиду заліза, специфічних до лімфатичних вузлів. У нормальних лімфатичних вузлах із функціонуючими макрофагами відбувається фагоцитоз часток оксиду заліза, що зумовлює зниження інтенсивності сигналу на МРТ-зображенні. У вузлах із метастазами через відсутність у них макрофагів не відбувається захоплення контрастної речовини і тому інтенсивність сигналу після його уведення не змінюється. Застосування таких контрастних речовин дозволяє підвищити чутливість методу в діагностиці метастазів у лімфатичних вузлах завдяки їхньому виявленню у вузлах нормального розміру. Найточнішим методом діагностики метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах є традиційна або лапароскопічна тазова лімфаденектомія з подальшим гістологічним дослідженням видалених лімфатичних вузлів.

Серед віддалених метастазів раку передміхурової залози найчастішими є метастази в скелет. Найбільш чутливі методи діагностики метастазів у скелет – остеосцинтиграфія та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з фосфатними сполуками, міченими технецієм. Вони дозволяють діагностувати метастази на доклінічній стадії розвитку. За наявності метастазів візуалізуються осередки гіперфіксації РФП – 170% і вище в порівнянні симетричних ділянок. Проте фосфати, мічені технецієм, – недостатньо специфічні остеотропні радіофармпрепарати. Тому важливо враховувати анамнез, клінічну картину, у сумнівних випадках доповнювати дослідження сцинтиграфією з туморотропними РФП, наприклад, ^{99m}Tc -(V)DMSA, ^{99m}Tc -MIBI або іншими методами променевої діагностики (рентгенографією, КТ, МРТ).

Рентгенографія - найменш чутливий метод променевої діагностики метастазів у скелет. Її проводять при виявленні на сцинтиграмах сумнівних поодиноких вогнищ гіперфіксації радіофармпрепарату (встановлення дегенеративних змін,

диференціальна діагностика доброякісних та злоякісних процесів) за наявності локального болю в кістках, а також за відсутності можливості провести радіонуклідне дослідження чи магнітно-резонансну томографію. Слід пам'ятати, що рентгенографія має низьку чутливість і негативний результат рентгенологічного дослідження не завжди свідчить про відсутність метастазів у скелет. Комп'ютерну томографію застосовують для уточнення суперечливих даних, отриманих при проведенні рентгенографії та остеосцинтиграфії на чітко обмежених ділянках, а також для диференційної діагностики поодиноких патологічних осередків у скелеті. При проведенні КТ-дослідження передміхурової залози та регіонарних лімфатичних вузлів на відповідних зрізах можуть виявлятися метастази в поперековому і крижовому відділах хребта, у кістках таза.

МРТ, у порівнянні з остеосцинтиграфією, має більш високу специфічність. Тому магнітно-резонансна томографія в більшості випадків застосовується при сумнівних результатах, отриманих за допомогою інших методів променевої діагностики метастазів у скелет. При остеобластичних метастазах, найбільш характерних для раку передміхурової залози, спостерігається зниження інтенсивності сигналу як на T1, так і на T2-зважених зображеннях.

Біопсію передміхурової залози виконують із трансректального або трансперинеального доступу. Оптимальним є проведення цієї діагностичної процедури під ультразвуковим контролем. У випадках, коли спостерігається підвищення рівнів ПСА, але пухлина не пальпується і не візуалізується при проведенні трансректального ультразвукового дослідження, показано проведення мультифокальної біопсії передміхурової залози. При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу визначають морфологічну структуру пухлини та ступінь диференціювання, що має певне значення для вибору тактики лікування.

Таким чином, найважливішим завданням є рання діагностика раку; при своєчасній діагностиці можливе ефективне лікування та покращання якості життя пацієнтів. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на вивчення можливостей сучасних діагностичних методів, розробку ефективних алгоритмів діагностики раку передміхурової залози та широке впровадження результатів досліджень у клінічну практику.

Література

1. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П. Рак передміхурової залози: стан проблеми у світі і в Україні // Урологія. – 2003. – №2. – С. 91 – 92.
2. Горев Б.С., Жеро С.В., Ширінкін В.Г. Епідеміологічні аспекти раку передміхурової залози // Урологія. – 2002. – №3. – С. 83 – 85.
3. Григоренко В.М., Клименко І.О., Сакало В.С. та ін. Епідеміологія, скринінг та тактика ведення хворих на рак передміхурової залози // Науково-практична конференція з міжнарод-

- ною участю «Онкологія XXI» (тези доповідей). – К., 2003. – С. 27 – 28.
4. Щербіна О.В., Мечев Д.С, Сакало В.С. та співавт. Променева діагностика раку передміхурової залози. – К.: Телеоптик, 2003. – 168 с.
 5. Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 148 с.
 6. Amis E., Bigongiari L., Bluth E. et al. Pretreatment staging of clinically localised prostate cancer //Radiology. – 2000. – Vol. 215 (Suppl.). – P. 703 – 708.
 7. Jemal A., Murray T., Samuels A. et al. Cancer statistics, 2003 //CA Cancer. J. Clin. – 2003. – Vol. 53. – P. 5.
 8. Karazanashvili G., Abrahamsson P.-A. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer //J. Urol. – 2003. – Vol. 169, №2. – P. 445 – 457.

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

O.V.Shcherbina, V.S.Sakalo

Abstract. The paper deals with the role of digital rectal investigation, prostatic specific antigen (PSA), imaging methods – transrectal ultrasound examination, energetic Doppler mapping, computer tomography (CT), magnetic resonance image (MRI) skeletal scintigraphy, single-photon emission computed tomography (SPECT), biopsy in the diagnostics of prostate cancer. The role of the radiation methods of investigation in detecting regional and remote metastases has been considered.

Key words: prostate cancer, digital rectal examination, PSA, radiodiagnosis, biopsy.

P.L.Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, (Kyiv)
Institute of Urology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Рецензент – проф. В.І.Зайцев

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1.- P.143-147

Надійшла до редакції 29.09.2006 року