

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯКОВЛЕВ

Владислав Дмитриевич

ПРИМЕНЕНИЕ [-2]проПСА И ИНДЕКСА ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ ДЛЯ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.23 – урология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук А.С. Аль-Шукри

Санкт-Петербург
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1.Эпидемиология заболеваний предстательной железы	12
1.2.Современные методы диагностики заболеваний предстательной железы.....	12
1.2.1.Значение пальцевого ректального исследования в диагностике заболеваний предстательной железы.....	14
1.2.2. Онкомаркеры рака предстательной железы.....	15
1.2.3. Роль простатического специфического антигена в диагностике заболеваний предстательной железы.....	17
1.2.4. Маркеры ПроПСА и [-2]проПСА в диагностике рака простаты.....	21
1.2.5. Диагностическое значение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.....	31
1.2.6. Иммуногистохимические исследования в диагностике рака простаты.....	34
1.2.7. Калькуляторы риска рака простаты.....	37
1.3. Заключение.....	38
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ.....	40
2.1.Общая характеристика больных.....	40
2.2. Методы обследования больных.....	42
2.3. Статистический анализ результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПО ДАНЫМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1.Различия показателей клинико-лабораторного обследования у больных РПЖ, ДГПЖ и хроническим простатитом.....	48

3.2.Различия показателей клинико-лабораторного обследования у больных РПЖ, ДГПЖ и хроническим простатитом при значениях ПСА от 0 до 4 нг/мл и от 4 до 10 нг/мл.....59

ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РПЖ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ.....80

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....83

ВЫВОДЫ.....85

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....86

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ПСА – простатический специфический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

РНИ – индекс здоровья простаты

ПИН - простатическая интраэпителиальная неоплазия

ХП – хронический простатит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время дифференциальная диагностика заболеваний предстательной железы затруднена в связи с одновременным развитием у одного больного сочетанной воспалительной и опухолевой патологии (Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., 2001). По данным литературы сочетание ДГПЖ и РПЖ встречается у 10-20% пациентов (Лопаткин Н.А. и соавт., 2009). Ошибки при диагностике и стадировании РПЖ встречаются в 20-47% случаев (Матвеев Б.П. и соавт., 2000, Wright J., 2010). Для повышения эффективности лечения необходима своевременная диагностика заболевания на ранней стадии его развития (Лоран О.Б. и соавт., 1999, Матвеев Б.П. и соавт., 1999, Аль-Шукри С.Х., 2014).

Вероятность наличия РПЖ при уровне ПСА плазмы крови 2-4 нг/мл составляет от 23 до 26% (EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2017). Средняя вероятность выявления РПЖ по результатам биопсии простаты при ПСА в «серой зоне» – 20%, а вероятность наличия РПЖ при %свПСА в диапазоне от 10 до 20% – 24% (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2015). Продолжается дискуссия по поводу возможности снижения порогового значения до 2,0-3,0 нг/мл. В этом случае повышается выявляемость РПЖ по данным биопсии простаты (Носов А.К. 2010, Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2015). В соответствии с европейскими рекомендациями 2017 года, особого внимания требуют группы риска: пациенты старше 40 лет с ПСА >1 нг/мл и старше 60 лет с ПСА >2 нг/мл (EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2017).

В сыворотке крови ПСА присутствует в связанной с различными эндогенными протеазными ингибиторами форме, который называется комплексный ПСА, доля его составляет 70-90% от всего ПСА. Остальная часть представляет собой свободный ПСА, который представлен несколькими изоформами – интактной (IntactPSA), ассоциированной с ДГПЖ

(BenignPSA) и пробелком ПСА (proPSA). ПроПСА концентрируется в периферической зоне простаты, где наиболее часто выявляются клинически значимые формы РПЖ. Ассоциированная с ДГПЖ форма обнаруживается в переходной зоне предстательной железы, и имеет связь с аденоматозной тканью. Взаимосвязь интактного PSA с вариантом патологии в настоящее время неизвестна.

В ходе ряда исследований было определено, что при обследовании мужчин наибольшую прогностическую значимость на вероятность наличия РПЖ продемонстрировал комплекс показателей оПСА, свПСА и -2проПСА, объединенных расчетной формулой в индекс здоровья простаты.

$$PHI = \frac{[-2]proPSA}{PSA \text{ свободный}} \times \sqrt{PSA \text{ общ.}}$$

Ряд авторов предполагают, что анализ [-2]проПСА и phi у мужчин со значением общего ПСА в диапазоне 2-10 нг/мл, позволит более эффективно дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли простаты, чем использование уровня общего ПСА и процентного значения свободного ПСА (*Filella X. et al. 2014, Lazzeri M. et al. 2013, Mearini L. et al. 2014*).

При наличии РПЖ процент содержания свободного ПСА в общем ПСА снижается, в то время как доля проПСА в свободном ПСА растет. Эта разнонаправленная динамика фракций ПСА аккумулируется в показателе Phi. Индекс предназначен для уменьшения количества нецелесообразных биопсий простаты для пациентов с уровнем ПСА в «серой» зоне. Данные по экономической эффективности демонстрируют положительное влияние на бюджет при внедрении данного теста в процедуру диагностики.

Цель исследования

Повышение эффективности дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы с использованием комплексной оценки клинико-лабораторных показателей, включая фракции ПСА и индекс здоровья простаты.

Задачи исследования

1. Изучить диагностическую значимость фракций ПСА и индекса здоровья простаты при дифференциальной диагностике ДГПЖ, РПЖ, ПИН и хронического простатита.
2. Сопоставить результаты комплексной оценки фракций ПСА и индекса здоровья простаты у больных РПЖ, ДГПЖ, ПИН и хроническим простатитом с результатами морфологического исследования биоптатов простаты.
3. Разработать на основании комплексной оценки фракций ПСА и индекса здоровья простаты прогностические модели дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы.
4. Повысить диагностическую эффективность пункционной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы путем более тщательного отбора пациентов.

Научная новизна

Впервые установлено, что использование комплексной оценки клинико-лабораторных показателей, включая фракции ПСА и индекс здоровья простаты, позволяет существенно повысить эффективность прогнозирования рака предстательной железы.

Практическая значимость

С учетом комплексной оценки клинико-лабораторных показателей получены математические модели прогнозирования вероятности рака предстательной железы.

Модель 1 позволяет прогнозировать РПЖ с учетом фракций ПСА и индекса здоровья простаты:

$$M = -0,118 \times \text{twoProPSA} + 9,337 \times \text{densPSA} + 0,083 \times \text{PHI} - 2,411 \quad (1),$$

где M – вероятность наличия РПЖ; twoProPSA – [-2] проПСА, densPSA – относительная плотность ПСА, PHI – индекс здоровья простаты.

Использование модели 2 позволяет прогнозировать наличие РПЖ с учетом фракций ПСА, но без учета показателя индекса здоровья простаты:

$$M = 11,956 \times \text{densPSA} + 0,059 \times \text{frPSApr} + 0,744 \times \text{twoProPSApr} - 1,354 \quad (2),$$

где M – вероятность наличия РПЖ; densPSA – относительная плотность ПСА, frPSApr – процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr – процентное значение [-2] проПСА.

На основании модели 3 возможно прогнозировать наличие РПЖ с учетом только процентного значения свободного ПСА и процентного значения [-2] проПСА:

$$M = -0,67 \times \text{frPSApr} + 0,966 \times \text{twoProPSApr} - 0,815 \quad (3),$$

где M – вероятность наличия РПЖ; frPSApr – процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr – процентное значение [-2] проПСА.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Имеются достоверные различия показателей [-2]проПСА и индекса здоровья простаты при межгрупповом сравнении у больных РПЖ и ДГПЖ, а также при наличии хронического воспаления или ПИН.

2. Использование индекса здоровья простаты позволяет дифференцировать заболевание простаты уже на его начальных стадиях проявления.
3. Созданные математические модели диагностики заболеваний простаты позволяют с высокой вероятностью прогнозировать наличие РПЖ.
4. Дифференциальную диагностику заболеваний предстательной железы целесообразно проводить с использованием разработанных диагностических алгоритмов, основанных на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей с учетом их индивидуальной факторной нагрузки.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы урологической клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17),

Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии по урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2017); 2-ой научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, 2016); 3-ей научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, 2017).

Личное участие автора

Личное участие автора было осуществлено на всех этапах работы. Автором был полностью собран клинический материал, всем обследуемым пациентам выполнена мультифокальная биопсия предстательной железы. Полученные результаты были проанализированы автором с использованием современных методов статистического анализа.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано работ, из них в журналах, рекомендованных ВАК.

1. Ю.В. Тюрина, В.Д. Яковлев, А.Н. Зайцева. Актуальность использования [-2] proPSA и индекса здоровья простаты как маркеров рака предстательной железы. - Сборник тезисов VI международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» - С. 347-348.
2. Е.С. Невирович, А.С. Аль-Шукри, А.Г. Борискин, В.Д. Яковлев, А.А. Яковенко. Роль определения уровня устойчивых изоформ простатспецифического антигена и расчета индекса здоровья простаты в ранней диагностике рака предстательной железы. - Урологические ведомости. – 2015. - Т. 5, №1 - С. 21-22.
3. В.Д. Яковлев, А.В.Матвеев, Ю.В.Тюрина, О.Л. Хрущёва. Расчёт индекса здоровья простаты для уточнения показаний к выполнению мультифокальной биопсии простаты. - Сборник тезисов VI международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015». - С. 417-418.
4. А.В. Матвеев, Ю.В. Матвеева, В.Д. Яковлев. Диагностика рака предстательной железы: применение индекса здоровья простаты. - Сборник тезисов LXXVII научно–практической конференции "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2016". - С. 177.
5. Е.С. Невирович, А.Г. Борискин, В.Д. Яковлев, А.В. Матвеев, О.Л. Хрущева. Анализ значений фракций ПСА у мужчин с уровнем общего ПСА менее 4 нг/мл. - Урологические ведомости. – 2016. - Т. 6, спецвыпуск - С. 72-73.
6. В.Д. Яковлев, А.С. Аль-Шукри, М.А. Рыбалов, С.Ю. Боровец, Е.С. Невирович. Роль [-2]проПСА и индекса здоровья простаты в диагностике рака предстательной железы у больных с уровнем ПСА менее 4 нг/мл. - Урологические ведомости. – 2017. - Т. 7, спецвыпуск - С. 143-144.

7. А.С. Аль-Шукри, В.Д. Яковлев, А.Г. Борискин, С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов. Диагностическая значимость определения фракций простатического специфического антигена и индекса здоровья предстательной железы. – Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017.- Т. 176, №2. - С. 33-37.
8. В.Д. Яковлев, А.С. Аль-Шукри, М.А. Рыбалов, С.Ю. Боровец, А.Г. Борискин, Е.С. Невирович. Роль новых маркеров в дифференциальной диагностике рака предстательной железы. – Нефрология. - 2017.- Т. 21, №4. - С. 84-89.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 194 источника, из них 85 отечественных, 109 – зарубежных. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 27 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология заболеваний предстательной железы.

Рак предстательной железы (РПЖ) является гормонозависимой опухолью, характеризующейся скрытым течением, медленным прогрессированием и низким потенциалом метастазирования [21].

В европейских странах РПЖ встречается наиболее часто в Северной и Западной Европе (более 200 случаев на 100000 человек), однако и уровень заболеваемости в Восточной и Южной Европе постоянно увеличивается [180].

1.2. Современные методы диагностики заболеваний предстательной железы.

Методы диагностики РПЖ в настоящее время весьма многочисленны и разнообразны [77], но здесь существует и ряд проблем, – прежде всего их недостаточная информативность [30,50]. Недостаточная чувствительность современных методов визуализации почти в 50% случаев приводит к недооценке стадии РПЖ [11], что, в свою очередь, может привести к нерадикальности проводимого лечения [53].

Необходимость ранней диагностики и лечения локализованных форм РПЖ остается одной из актуальнейших проблем современной онкоурологии. Важны также диагностика, лечение и предупреждение рецидивов опухоли после проведенного лечения или операции [14].

При выявлении РПЖ наиболее важно правильно установить стадию заболевания, так как методы терапии локализованных и распространенных форм значительно различаются, а результаты лечения напрямую зависят от правильности выбора лечебной тактики.

Основные методы диагностики РПЖ [3, 8, 47, 61, 79]:

- Пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПРИ);
- Определение простатического специфического антигена (ПСА) в плазме крови;
- Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ);
- Мультифокальная трансректальная биопсия предстательной железы под ТРУЗИ-контролем.

Использование определения уровня ПСА и данных мультифокальной трансректальной биопсии значительно улучшает диагностику РПЖ на ранних стадиях [53, 70, 111, 155].

Проведение этих диагностических исследований показано всем мужчинам старше 50 лет. При возникающем по данным хотя бы одного из перечисленных методов подозрении на наличие РПЖ показано выполнение основного диагностического исследования – биопсии простаты с последующим определением гистологического типа опухоли [79].

Уточняющие методы исследования позволяют получить дополнительную информацию, касающуюся кровотока в железе и опухолевом узле (эхо-доплерография), состояния капсулы, парапростатической клетчатки, семенных пузырьков (МРТ) [45], регионарных лимфатических узлов (КТ). Для выявления отдаленных костных метастазов используют динамическую остеосцинтиграфию [79].

Для стадирования РПЖ обычно используют оценку по шкале Глисона [133]. Оценка может быть проведена только с использованием

морфологического материала (биопсийный или послеоперационный материал). Цитологические препараты не используются. Оценка по шкале Глисона – это сумма двух самых распространенных степеней дифференцировки опухоли (степени 1—5), представленных в опухоли. Оценка по шкале Глисона варьирует от 2 до 10 баллов, где 2 балла – наименее агрессивная, а 10 баллов – наиболее агрессивная опухоль. Полученное число баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить, какова распространенность опухолевого процесса, есть ли метастазы, составить прогноз заболевания [39]. При пункционной биопсии рекомендуют включать наихудшую степень дифференцировки опухоли, даже если она встречается лишь в <5% биопсийного материала [102].

1.2.1. Значение пальцевого ректального исследования в диагностике заболеваний предстательной железы.

ПРИ – стандартный метод исследования предстательной железы, основывающийся на выявлении локального уплотнения в органе, свидетельствующего о вероятном наличии РПЖ.

Около 18% больных РПЖ определяются только на основании обнаруженных подозрительных изменений в простате при проведении ПРИ независимо от уровня ПСА [182]. На ранних этапах можно выявить уплотнения в периферической зоне, однако при данном методе диагностики ошибки выявляются у 80% больных [85].

Учитывая современные возможности результаты ПРИ необходимо оценивать в комплексе с определением уровня ПСА в плазме крови и данными ТРУЗИ [11, 12, 58, 84, 85].

1.2.2. Онкомаркеры при раке предстательной железы.

Онкомаркеры (ОМ) – это вещества, концентрация которых повышена в биологических жидкостях онкологических больных (крови, моче, асцитической жидкости). В большинстве случаев они представляют собой сложные белки с углеводным или липидным компонентом. В связи с тем, что их наличие и концентрация в определенной степени коррелируют с возникновением и динамикой злокачественного процесса ОМ применяются в диагностике онкологических заболеваний. [190].

По степени значимости маркеры можно разделить на основные группы:

- 1) маркеры, используемые для диагностики РПЖ;
- 2) маркеры, определяющие злокачественный потенциал РПЖ [27].

Диагностическую значимость онкомаркера определяют его чувствительность и специфичность. Чувствительность ОМ — это процентное выражение частоты истинноположительных результатов теста в группе онкологических больных. Специфичность ОМ представляет собой процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями [68].

Дискриминационный уровень (ДУ) – допустимая верхняя граница концентрации белка у здоровых людей. У опухолевого маркера при заданном дискриминационном значении специфичность должна быть не ниже 90-95%, а чувствительность превышает 50% [131]. Помимо этого, существует понятие «серая зона», обозначающее диапазон концентраций ОМ, в который попадают значения, характерные для пациентов с доброкачественными, воспалительными и другими неонкологическими заболеваниями, а также для небольшой доли больных со злокачественными новообразованиями. Соответственно в связи с тем, что дифференциальная диагностика в этой зоне затруднена - это «зона онкологического риска». При значениях маркера

ниже этой зоны вероятность иметь рак, как правило, мала, а выше – велика [69, 131].

Характер изменения уровней ОМ в мониторинге онкологических больных также является очень важным показателем [16]. Таким образом, быстрое повышение уровня ПСА (высокая скорость нарастания и короткое время удвоения ПСА) вероятно, свидетельствуют о развитии отдаленных метастазов, тогда как более позднее и медленное увеличение концентрации ПСА наиболее часто ассоциировано с локальным рецидивом болезни [40]. Уровень ПСА >2 нг/мл на момент проведения обследования, скорость нарастания ПСА $>0,1$ нг/мл в месяц и время его удвоения ≤ 6 месяцев являются независимыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью наличия системного распространения заболевания у пациентов с бессимптомным повышением ПСА после радикальной простатэктомии по поводу РПЖ [24].

Применение ОМ в мониторинге больных с установленным диагнозом рака проводится по такой схеме:

1. На старте лечения оценивают уровень всех ОМ, информативных для опухоли данной локализации, и выявляют те, концентрация которых повышена.

2. Через 2-4 недели после операции (то есть перед выпиской) вновь определяют содержание маркеров, повышенных на старте лечения. Сохранение высокого уровня какого-либо из ОМ с большой вероятностью свидетельствует о нерадикальности хирургического вмешательства.

3. Если в дальнейшем пациент не получает дополнительного лечения, то в процессе динамического наблюдения исследуют ОМ, уровни которых превышали ДУ на старте лечения. Периодичность исследования маркеров (1 раз в несколько месяцев) определяется закономерностью сроков развития

рецидивов при опухолях разных локализаций и стадией опухолевого процесса.

4. В случае начала лечения онкологического больного с консервативной противоопухолевой терапией уровень ОМ определяют до лечения, а затем перед началом каждого следующего курса, в качестве контроля его эффективности. Устойчивое снижение уровня маркера в процессе лечения свидетельствует о его эффективности. Отсутствие изменений или рост значений ОМ в процессе терапии дает основание думать о резистентности опухоли к проводимому лечению и является основанием для пересмотра его тактики [68].

1.2.3. Роль простатического специфического антигена в диагностике заболеваний предстательной железы.

ПСА (другое название - человеческий калликреин-3 [hK3]) представляет собой гликопротеин, относящийся к классу сериновых протеиназ, известных как калликреины [75], закодированных группой генов, расположенных в области 300 т.п.н. в человеческой хромосоме 19q13.4 [115, 194].

Первые упоминания о ПСА относятся к концу 1960-х гг., когда японские ученые выделили из семенной плазмы белок и назвали его гамма-семинопротеином [32].

Начиная с 1987 года ПСА широко используется в диагностике РПЖ, оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов [26, 62, 124].

Период полураспада ПСА составляет 2,2-3,2 суток. Поэтому для возврата значения ПСА к исходному уровню после манипуляций произведенных на предстательной железе или к нулевым показателям после радикальной простатэктомии требуется несколько недель [39].

Определение уровня ПСА значительно изменило выявление РПЖ в сторону ранней диагностики заболевания, в том числе его локальных форм. Тест на ПСА в настоящее время является скрининговым методом диагностики РПЖ [1, 10, 46, 56, 112]. ПСА – единственный онкомаркер, рекомендуемый для массового скрининга [80].

При повышении уровня общего ПСА плазмы крови >4 нг/мл в любом возрасте обязательно проведение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы. Определение уровня ПСА в возрасте 40-49 лет необходимо для дифференциальной диагностики злокачественного и активного воспалительного процесса, но нецелесообразно для участия в скрининге РПЖ [25].

Продолжается совершенствование диагностики РПЖ с помощью ПСА теста: проводится раздельное определение общего и свободного ПСА и их соотношения, плотности и динамики нарастания антигена [9, 56].

Ценность серологического теста на ПСА по сравнению с другими методами выявления РПЖ состоит в его простоте, малой инвазивности, воспроизводимости и объективности [51].

Основные формы ПСА в плазме крови следующие:

- 1) свободные формы - 5-55% общего ПСА;
- 2) комплексные (связанные) формы:
 - а) ПСА-а1-антихимотрипсин (ПСА-АХТ) — 60-95% общего ПСА;
 - б) ПСА-а1-макроглобулин (ПСА-МГ) — 1-2% общего ПСА [63].

Уровень ПСА является непрерывным параметром, чем выше его значение, тем вероятность наличия РПЖ больше [169].

По мнению ряда авторов, только при уровне ПСА - 20-30 нг/мл диагноз РПЖ может быть поставлен уверенно [42, 189].

Наличие РПЖ может иметь разное клиническое значение для различных возрастных групп. Возможное влияние РПЖ на сокращение продолжительности жизни уменьшается с увеличением возраста. Для повышения чувствительности теста на ПСА у молодых мужчин с большей ожидаемой продолжительностью жизни – не менее 10 лет (для кого может быть эффективно применение радикальных методов терапии) и повышения его специфичности у пожилых пациентов (кому радикальное лечение показано в меньшей степени) предложены возрастные нормативные показатели ПСА: 40-49 лет – 0-2,5 нг/мл, 50-59 лет – 0-3,5 нг/мл, 60-69 лет – 0-4,5 нг/мл, 70-79 лет – 0-6,5 нг/мл. Использование данных показателей для определения уровня ПСА позволяет более эффективно выявлять ранние формы РПЖ. В скрининговых программах для всех возрастных групп традиционно используют пороговый уровень ПСА в 4 нг/мл [39, 78].

S. Carlsson и соавт. [148] проводили скрининг мужчин в возрасте 60 лет (1756 человек в возрасте 57.5-62.5 лет). Авторы делают вывод, что у пациентов с уровнем ПСА менее 1 нг/мл нет необходимости в дальнейшем скрининге, а при уровне ПСА более 2 нг/мл, продолжение скрининга может оказаться полезным. При уровне ПСА 1-2 нг/мл, решение должно приниматься индивидуально для каждого пациента.

По данным Н. А. Хурсевича и соавт. [83], чувствительность и специфичность определения ПСА в плазме крови (в интервале 4-10 нг/мл) для диагностики локализованных форм РПЖ составляет 60,9 и 28% соответственно.

Однако ПСА является органоспецифичным маркером, но не специфическим маркером РПЖ. Причиной его повышения могут являться также доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический и острый простатит, массаж железы, недавняя эякуляция, оперативное вмешательство, опухоли надпочечника, опухоли при почечно-клеточном раке и др. [7, 13, 44], так что повышение этого маркера при

различных не злокачественных заболеваниях предстательной железы несколько снижает диагностическую ценность ПСА-теста.

Только у одного из четырех мужчин с повышенным уровнем ПСА, подвергающихся биопсии предстательной железы, действительно будет выявлено заболевание. У некоторых же мужчин при наличии злокачественного процесса в предстательной железе уровень ПСА остается в нормальных пределах и, таким образом, рак остается невыявленным [54, 63].

Даже при уровнях ПСА, которые ранее считались нормальными (< 4 нг/мл), у небольшой, но показательной группы мужчин может быть выявлен РПЖ. В диапазонах ПСА $< 0,5$, $0,6 - 1,0$, $1,1 - 2,0$, $2,1 - 3,0$ и $3,1 - 4,0$ нг/мл, примерно у 6,6%, 10,1%, 17%, 23,9% и 26,9% пациентов соответственно при биопсии предстательной железы обнаруживается РПЖ [169]. Такое может наблюдаться при слабо продуцирующих ПСА низко- и недифференцированных формах РПЖ [71].

В то же время при латентном, фокальном РПЖ в 20-40% случаев отмечается нормальный уровень ПСА в плазме крови. Следовательно чувствительность метода недостаточна также для выявления подобных форм РПЖ. В то же время при T3-T4 стадиях заболевания этот показатель почти в 100% случаев бывает положительным. Рост уровня ПСА выше 20 нг/мл высокоспецифичен даже при нормальных результатах ПРИ [39].

Кроме того, РПЖ диагностируется при повторной биопсии у 10-35% пациентов, результаты первой биопсии у которых были отрицательными. Так, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов биопсию для таких пациентов необходимо повторять [125].

С каждым годом появляется все больше новых онкомаркеров, в том числе и биомаркеров РПЖ [124].

Развитие молекулярной диагностики представляет новые перспективы для специфической диагностики РПЖ. Одним из вариантов является генетическое исследование мочи на РСАЗ. Исследования показывают, что этот новый маркер обладает значительно большей специфичностью, чем ПСА [73, 181]. В отличие от сывороточных маркеров РСАЗ — простатспецифическая некодирующая мРНК измеряется в осадке мочи, полученной после массажа простаты. Преимуществом РСАЗ является его несколько более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с тестом на ПСА. РСАЗ отражает небольшие, но значимые повышения показателя при положительном результате биопсии [122], и не зависит от сопутствующих факторов как объем предстательной железы или простатит [162].

Применение теста на РСАЗ в повседневной практике может способствовать повышению специфичности при диагностике РПЖ и следовательно уменьшить количество «необоснованных» биопсий простаты [66].

К наиболее многообещающим и изученным онкомаркерам относят [-2]проПСА (незрелая форма или предшественник ПСА) [120].

1.2.4. Маркеры проПСА и [-2]проПСА в диагностике рака предстательной железы.

В плазме крови ПСА присутствует в двух основных формах – связанный с альфа-1-химотрипсином (комплексный ПСА) и свободный ПСА (свПСА); совокупность комплексного и свободного ПСА составляет общий ПСА (оПСА) [67].

В 1994 году американским Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, Food and Drug

Administration) был одобрен маркер РПЖ – свободный ПСА. Было доказано, что соотношение свПСА и оПСА (свПСА/оПСА*100% или %свПСА) позволяет оптимизировать клинические характеристики ПСА, но также имеет ограничения при проведении дифференциальной диагностики агрессивных форм РПЖ [67].

Однако у лиц с уровнями оПСА в диапазоне 2,5-10,0 нг/мл («серая зона») и нормальными данными ПРИ существуют трудности при дифференциальной диагностике РПЖ и ДГПЖ [178]. Для их преодоления в клиническую практику были введены такие показатели, как плотность ПСА, скорость его нарастания за год и доля свободного ПСА (%свПСА), т. е. отношения свПСА к оПСА, которое снижается при РПЖ [74].

ПроПСА является формой свободного ПСА, которая в большей степени коррелирует с наличием РПЖ, в то время как другие его формы – дПСА (BPSA) и инПСА (интактная форма ПСА, iPSA) коррелируют с наличием ДГПЖ [87].

Изоформа проПСА концентрируется в периферической зоне предстательной железы, где более часто выявляются агрессивные формы РПЖ [96].

Форма дПСА определяется в переходной зоне предстательной железы, ассоциированной с ДГПЖ, имеет ограничения при диагностике РПЖ, однако может повышать специфичность при использовании многофакторной модели исследования [67].

Форма инПСА на сегодня еще не достаточно изучена по сравнению с другими и является предметом дальнейших исследований.

Нативная форма проПСА содержит пролидерный пептид, состоящий из 7 аминокислотных остатков ([-7]проПСА). Также существуют формы с укороченными пролидерными пептидами, состоящие преимущественно из

проПСА с пролидерным пептидом из 5 аминокислот ([-5]проПСА), 4 аминокислот ([-4]проПСА) и 2 аминокислот ([-2]проПСА) [143].

Bangma и соавт. [191] обследовали 146 мужчин, зарегистрированных в секции Роттердама ERSPC, с уровнем оПСА 1-10 нг/мл, с диагностированным по данным биопсии РПЖ, 143 без РПЖ и 142 с ДГПЖ. Авторы обнаружили, что измерение [-5,-7]проПСА не повысило специфичность свПСА для разграничения пациентов с наличием и отсутствием РПЖ. Не было выявлено никакой связи между агрессивностью опухоли и уровнями [-5,-7]проПСА. В исследовании M. Lein и соавт. [91] на базе нескольких центров, в котором участвовали 2055 белых мужчин (1046 с раком, 1009 без рака), кривая ROC для уровней [-5,-7]проПСА в сыворотки крови незначительно отличалась от кривой с оПСА или отношением св/оПСА.

При оценке значений [-5,-7]проПСА для диагностики РПЖ также применялся анализ с использованием искусственной нейронной сети (ANN), который провели C. Stephan и соавт. [89]. Анализ сыворотки крови 898 мужчин с РПЖ и без него показал, что [-5,-7]проПСА не повышает специфичность %свПСА в предсказании результатов биопсии при постоянной чувствительности 95%.

Проведенное в 2009 году в Японии исследование M. Miyakubo и соавт. [172] выявило, что, несмотря на то, что [-5,-7]проПСА/свПСА (AUC 0,699) показал немного более высокую дискриминационную способность, чем отношение св/оПСА (AUC 0,675) в предсказании мужчин с РПЖ, она осталась ниже, чем при измерении плотности ПСА (AUC 0,715) у мужчин с уровнем ПСА <10 нг/мл, перенесших биопсию простаты с учетом возраста и объема железы.

Несмотря на ограничения общей обоснованности применения [-5,-7]проПСА для ранней диагностики РПЖ, C. Stephan и соавт. [185] сообщают о

потенциальных возможностях использования этой изоформы проПСА для дифференциации между агрессивным и неагрессивным РПЖ. В исследовании сыворотки крови у 376 пациентов с РПЖ, перенесшими лапароскопическую радикальную простатэктомия, авторы отмечают, что отношение $[-5,-7]$ проПСА/%свПСА значительно отличается у пациентов с заболеваниями G2 и G3 ($P = 0,004$), индексом Глисона < 7 и > 7 ($P = 0,001$) и опухолями pT2 и pT3 ($P < 0,001$) в диапазоне оПСА 1-25 нг/мл. Таким образом, измерение $[-5,-7]$ проПСА может иметь важное значение для прогнозирования агрессивности опухоли у больных с диагностированным РПЖ.

При исследовании различных изоформ свПСА в плазме крови больных РПЖ было выявлено повышенное содержание $[-2]$ проПСА, которое дает наиболее интенсивное окрашивание тканей опухоли предстательной железы при проведении иммуногистохимического исследования по сравнению с доброкачественной тканью, и который оказался наиболее стабильной изоформой свПСА *in vitro* [96].

Авторы многих работ пришли к выводу, что $[-2]$ проПСА наиболее точный из существующих онкомаркеров, если речь идет о РПЖ [88, 116].

Еще в 2003 году Catalona с соавт. [186] определили, что специфичность $[-2]$ проПСА выше, чем свободного и связанного ПСА при диапазоне оПСА 2-10 нг/мл. Использование данного теста улучшает выявляемость РПЖ у больных в диапазоне оПСА 4-10 нг/мл и при соотношении свободного к общему ПСА более 25% [87].

Stephan с соавт. в 2009 г. [90] сообщили, что $[-2]$ проПСА коррелирует не только с выявляемостью РПЖ, но и со степенью его злокачественности. Авторы продемонстрировали, что при определении данного маркера прослеживается достоверная корреляция со стадией патологического

процесса после проведенной радикальной простатэктомии, и имеется прямая зависимость с суммой баллов по шкале Глисона.

М.А. Khan с соавт. [127] выяснили, что комплексный анализ проПСА ([-2], [-4], [-7]), оPSA и %свPSA повысил специфичность ранней диагностики РПЖ.

По данным W.J. Catalona с соавт. [187], %проПСА ([-2], [-4], [-5,-7]) показали лучшие результаты, чем %свПСА и ПСА в комплексах при диагностике РПЖ, и селективность для обнаружения более агрессивных раковых образований.

S.D. Mikolajczyk с соавт. [170] провели ретроспективный анализ сыворотки крови у мужчин, переносящих TRUS-биопсию. По мнению авторов, %проПСА ([-2], [-4], [-5,-7]) показали более высокие результаты при диагностике РПЖ, чем свПСА и ПСА в комплексах. [-2]проПСА позволил определить рак у мужчин с свПСА > 25%.

М.А. Khan с соавт. [118] пришли к выводу, что отношение ([-2], [-4], [-5,-7])проПСА и дПСА позволяет с большей точностью диагностировать РПЖ при свПСА < 15%.

S.H. de Vries с соавт. [99] пишут, что комбинация проПСА ([-2], [-4], [-5,-7]) и %свПСА позволила точно разграничить пациентов с благоприятным прогнозом или агрессивным РПЖ.

С использованием образцов сыворотки крови 123 мужчин (51% с раком, 49% без рака и уровнем ПСА 0,48 – 33,18 нг/мл), зарегистрированных в программе EDRN, L.J. Sokoll и соавт. [86] проанализировали взаимосвязь между различными формами ПСА (включая [-2]проПСА) и РПЖ. В целом, %свПСА оказался значительно ниже, а значения [-2]проПСА и %[-2]проПСА были выше у больных РПЖ.

В исследовании, посвященном выявлению потенциальной корреляции между [-2]проПСА и агрессивностью РПЖ, L.J. Sokoll и соавт. [93] проанализировали образцы сыворотки крови 566 мужчин (43% с раком, 57% без рака), проспективно зарегистрированных в программе NCI EDRN, которые соответствовали критериям включения. В целом, %[-2]проПСА показал эквивалентную прогнозирующую способность по сравнению с ПСА и %свПСА при обнаружении РПЖ посредством общего исследования популяции (ПСА 0,29 – 310,6 нг/мл). При более низких уровнях ПСА с затрудненной диагностикой %[-2]проПСА показал более высокую эффективность, чем %свПСА в диапазоне ПСА 2-4 нг/мл. Однако для более высокого диапазона ПСА 4-10 нг/мл AUC для %[-2]проПСА был незначительно больше, чем %свПСА, что не является статистически значимым показателем. Несмотря на это несоответствие (причиной которого могут быть различия в проектах исследования), многофакторные регрессионные модели, включающие клинические, демографические и индивидуальные формы ПСА, показали значительное повышение AUC по индивидуальным формам ПСА в сравнении с предыдущими исследованиями. Кроме того, была замечена связь увеличения [-2]проПСА, а также %[-2]проПСА с увеличением индекса Глисона и ухудшением характеристик заболевания.

Анализ [-2]проПСА в рамках математических моделей (например, многофакторные логистические регрессионные модели) с применением других проПСА или без них последовательно показывает более высокую диагностическую эффективность, чем изолированное исследование индивидуальных форм ПСА. Для дальнейшей оценки этого наблюдения С. Stephan и соавт. [90] создали ANN-анализ на основе [-2]проПСА вместе со стандартными логистическими регрессионными моделями, включающими различные параметры PSA, например, оПСА, %свПСА и % [-2]проПСА, возраст и объем предстательной железы. В целом, в анализ были включены

586 пациентов, показатели 475 пациентов (264 с раком, 211 без рака) находились в клинически релевантном диапазоне ПСА 2-10 нг/мл. Авторы обнаружили, что ANN-анализ и логистические регрессионные модели с применением %[-2]проПСА, %свПСА, оПСА, а также с учетом возраста, но без учета объема предстательной железы давали самые высокие значения AUC (ANN 0,85 и логистический регресс 0,84) и более высокую специфичность (ANN 62,1%, логистический регресс 53,1%) по сравнению с анализом только оПСА (22,7%), %свПСА (45,5%) и %[-2]проПСА (41,7%) при одинаковой чувствительности 90%.

Изменения уровня [-2]проПСА в течение длительного времени рассматривалось в качестве потенциально полезного показателя для диагностики РПЖ. При помощи замороженной сыворотки от произвольной группы 420 белых мужчин из программы исследования урологических заболеваний и состояния здоровья у мужчин в округе Олмстед Т. Rhodes и соавт. [153] проанализировали изменения в уровнях [-2]проПСА с продольными изменениями общих клинических урологических показателей, включая возраст, объем предстательной железы и последующей диагностикой РПЖ. Авторы сообщают, что уровень [-2]проПСА увеличивается с возрастом и объемом предстательной железы; однако наибольшее изменение уровней [-2]проПСА было замечено среди мужчин, впоследствии заболевших РПЖ (пересчитанное на год процентное изменение 8,1%) по сравнению с теми, кому такой диагноз поставлен не был (пересчитанное на год процентное изменение 3,5%) после среднего периода наблюдения 7 лет.

D.V. Makarov с соавт. [173] продемонстрировали, что использование [-2]проПСА позволяет определить пациентов, у которых при активном наблюдении может развиваться агрессивная форма РПЖ. Авторы определяли больных, у которых на основании данного анализа можно было прогнозировать так называемый «неблагоприятный» исход контрольной

биопсии. К неблагоприятному исходу биопсии авторы относили выявление суммы баллов по шкале Глисона 7 и выше, наличие трех и более позитивных столбиков или выявление злокачественных клеток более, чем в 50% ткани любого столбика. На основе данного анализа был создан «индекс здоровья предстательной железы» (ϕ – Prostate Health Index). Данный показатель автоматически рассчитывается в компьютерной программе с учетом уровней ПСА, свободного ПСА и [-2]проПСА, выявляющего изоформу ПСА [-2]проПСА, наиболее специфичную при диагностике РПЖ ($\phi = \frac{[-2]проПСА}{свПСА} * \sqrt{oПСА}$) [92, 176].

В.В. Le и соавт. [87] первыми изучили прогнозирующую способность [-2]проПСА и ϕ в проспективном скрининге РПЖ. Из 2034 мужчин, проходящих скрининг РПЖ, 322 пациентам советовали пройти процедуру биопсии предстательной железы из-за повышенного уровня ПСА ($>2,5$ нг/мл) и/или в связи с патологией, обнаруженной при ректальном пальпировании. Из 74 пациентов, в конечном счете, перенесших биопсию предстательной железы, у 63 - показатель оПСА был в диапазоне 4-10 нг/мл и неподозрительные результаты ПРИ. У этих 63 мужчин авторы не выявили статистически значимых различий в значениях оПСА между мужчинами с отрицательными результатами биопсии предстательной железы и мужчинами с положительными результатами биопсии предстательной железы (в среднем 5,37 по сравнению с 5,14 нг/мл, $P = 0,88$). Однако у мужчин с РПЖ был значительно повышен средний показатель %[-2]проПСА ($P < 0,001$). Анализ ROC показал, что ϕ имеет самую высокую прогнозирующую способность с AUC 0,77, далее идут %[-2]проПСА (AUC 0,76) и %свПСА (AUC 0,68). Уровень оПСА показал недостаток чувствительности и специфичности в диапазоне 2,5-10 нг/мл (AUC 0,50).

В настоящее время ряд авторов высказывают предположение о том, что анализ [-2]проПСА и индекса здоровья простаты (ϕ) у мужчин с общим значением ПСА в диапазоне 2,5-10 нг/мл, процентного отношения [-

2]проПСА к свПСА (%[-2]проПСА) позволит более эффективно дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли предстательной железы, чем оПСА или %свПСА (измерение процентного значения свободного ПСА) [117].

C. Stephan с соавт. [161] провели мультицентровое исследование, в которое вошли 1362 пациента с уровнем оПСА 1,6-8 нг/мл по калибровке ВОЗ (2-10 нг/мл по калибровке Hybritech) и отрицательным результатом ПРИ. По результатам мультифокальной биопсии из 10 точек было выявлено 668 пациентов с наличием РПЖ и 694 пациента без признаков РПЖ. Авторами сделан вывод, что использование phi позволяет добиваться лучшей выявляемости РПЖ по сравнению с оПСА и %свПСА.

Было также доказано, что вероятность наличия РПЖ в диапазоне phi 0-21 составляет 8,4%, что позволяет отнести пациента к низкой группе риска; вероятность наличия РПЖ в диапазоне phi 21-40 составляет 21%, что соответствует средней группе риска, и, наконец, при значении phi выше 40 вероятность наличия РПЖ составляет 44%, соответствуя высокой группе риска [67].

Наиболее перспективным направлением использования phi является выявление агрессивных форм РПЖ [93]. Сумма баллов по шкале Глисона является самым распространенным критерием оценки агрессивности опухоли: высокие значения индекса соответствуют низкодифференцированным, более агрессивным формам опухоли; низкие значения индекса – высокодифференцированным, с более благоприятным прогнозом; порог отсечки стандартно равен семи [67].

Это важная информация, поскольку приблизительно одна треть диагностированных опухолей обнаруживается на ранней стадии РПЖ [156], и эти пациенты могут участвовать в активном наблюдении. Однако при идентификации этих пациентов с использованием стандартных маркеров,

включая ПСА, биопсию, индекс Глисона и число положительных ядер при биопсии, точный прогноз агрессивности РПЖ невозможен, поэтому назначение наиболее адекватного лечения затруднено. Этот пункт был недавно подтвержден исследованием PIVOT [175], в котором сравнивается эффективности радикальной простатэктомии с наблюдением группы из 731 мужчины с локализованным РПЖ. Авторы показали абсолютное сокращение общей смертности в случае применения радикальной простатэктомией у больных с ПСА выше 10 мкг/л и, возможно, для пациентов с опухолями среднего или высокого риска, но не у больных РПЖ с низким риском.

В исследовании, включавшем 1300 мужчин, было определено, что количество пациентов с суммой баллов по шкале Глисона по результатам биопсии больше или равно семи, возрастает, при величине $\text{phi} > 50$ достигая 50% от всех выявленных случаев РПЖ [161].

G. Guazzoni с соавт. [168], изучая 350 мужчин, перенесших радикальную простатэктомию, выяснили, что предоперационное определение $\%[-2]\text{проПСА}$ и phi имеет высокую предсказательную значимость по отношению к последующему результату гистологического исследования: обнаружению высокой степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7), степени рТ3 и объема опухоли $> 0,5$ мл.

В 2011 году G. Guazzoni и соавт. [177] провели проспективное исследование с участием 268 мужчин, которым было запланировано провести биопсию предстательной железы в связи с умеренно повышенным значением ПСА (2–10 нг/мл) и отсутствием патологических изменений при проведении ПРИ. В соответствии с предыдущими исследованиями, индексы $\%[-2]\text{проПСА}$ и phi были самыми значимыми показателями положительного результата биопсии предстательной железы. Многофакторный анализ показал, что phi и $\%[-2]\text{проПСА}$ повышают точность установленных показателей при определении наличия РПЖ по данным биопсии на 11% и 10% соответственно.

В исследовании S. Isharwal и соавт. [174] показали, что по измерению %[-2]проПСА и ϕ можно предсказать неблагоприятную динамику по данным биопсии при ежегодном анализе результатов биопсии среди мужчин, участвующих в программе активного наблюдения. Согласно этому исследованию, вероятность неблагоприятной динамики по данным биопсии выше у больных с показателем %[-2]проПСА $> 0,7$ или с $\phi > 34,2$.

Данные по экономической эффективности этих анализов также показывают положительное влияние на бюджет при их всеобщем внедрении в процедуру лечения РПЖ. Однако для подтверждения этих данных необходимо проведение дополнительных исследований для обозначения наиболее адекватной границы разделения для %[-2]проПСА и индекса ϕ [132].

1.2.5. Диагностическое значение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.

ТРУЗИ в последние годы получило широкое распространение как наиболее достоверный и экономичный метод визуализации, который в связи с его неинвазивностью и отсутствием лучевой нагрузки можно применять многократно [20, 33, 104, 145].

Минимальный размер выявляемого опухолевого узла при ультразвуковом исследовании составляет 3-4 мм, что позволяет выявить опухоли, не диагностируемые при проведении ПРИ [84].

В то же время для УЗИ трудности вызывает оценка вовлечения в процесс костей таза и регионарных лимфатических узлов. Недостаточно высоко качество визуализации экстракапсулярного распространения. По данным литературы, чувствительность ТРУЗИ составляет от 48 до 96%, при специфичности – 66-94% [11, 12, 19, 20, 38, 193].

Решение о необходимости оперативного лечения чаще всего основывается на результатах биопсии предстательной железы, показаниями к проведению которой являются уровень ПСА плазмы крови более 4 нг/мл и положительный результат ПРИ. Однако количество ложноположительных результатов может быть достаточно высоким при значениях ПСА менее 10 нг/мл. Количество необязательных биопсий достигает 93% при значениях ПСА менее 2 нг/мл, при 2-4 нг/мл составляет 80%, а при уровне ПСА >10 нг/мл – 75% [166].

По данным L.J. Sokoll с соавт. [171] 75% злокачественных новообразований можно обнаружить без 59% биопсии, благодаря применению %проПСА ([-2], [-4], [-7]).

S. Agnihotri с соавт. [100] считают, что у мужчин с симптомами заболеваний мочевых путей и отрицательными результатами ПРИ биопсию имеет смысл выполнять только в том случае, если уровень ПСА превышает 5,4 нг/мл.

Биопсия является инвазивной процедурой, после нее может возникнуть ряд осложнений – кровотечение, инфицирование и пр. В связи с этим дифференциальная диагностика заболеваний предстательной железы является очень важным и перспективным направлением онкологии [4].

Использование phi способствует повышению специфичности и сокращению количества необоснованных биопсий. Это следует из того, что специфичность phi значительно выше по сравнению со стандартным тестом на уровень ПСА в плазме крови при одинаковом пороге чувствительности и соответственно приводит к меньшему количеству ложноположительных результатов. При 95% пороге чувствительности специфичность для %свПСА составляет 8%, в то время как для phi – 16% [92].

Относительно выполнения повторных биопсий как способа контроля эффективности после проведенного лечения единого мнения в настоящее время не существует.

R. Montironi с соавт. [160] описывают характерные изменения в биоптатах предстательной железы после курсов гормональной и лучевой терапии, и не рекомендуют повторную биопсию в качестве контроля после проведенного лечения в связи с широким разнообразием патоморфологических изменений и трудностью их интерпретации.

P. Hammerer [136] высказывает мнение, что повторная биопсия не является необходимой при наблюдении за больными после лучевой и комбинированной терапии предстательной железы.

Г.П. Колесников и О.В. Макаров [41] пишут, что при наличии обструктивной урологической симптоматики предпочтительнее выполнить трансуретральную резекцию предстательной железы, что является одновременно лечебным и диагностическим мероприятием у больных, более значимым, чем трансректальная биопсия (69,2% верификации рака против 41,8%).

По мнению большинства исследователей, биопсия предстательной железы остаётся основным методом подтверждения наличия местного рецидива РПЖ у пациентов при обнаружении повышенного уровня ПСА после радикального лечения. Исследование биоптатов предстательной железы является одним из наиболее важных этапов при диагностике заболеваний простаты [18, 154].

Методика морфометрии позволяет с наиболее высокой специфичностью (88%) и точностью (84%) выявлять РПЖ при комплексной диагностике. Это позволяет оценивать группы риска, степень дифференцировки опухолевых клеток и прогнозировать возможное течение распространенного РПЖ [6].

1.2.6. Иммуногистохимические исследования в диагностике рака предстательной железы.

Во многих работах указывается, что гистологического исследования недостаточно для постановки достоверного диагноза, в дополнение рекомендуется использовать иммуногистохимическое исследование [27, 64, 107]. В настоящее время это является обязательной частью при проведении любых исследований, обеспечивая выявление в тканях специфических антигенов: гормонов и их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеток (сократительных и промежуточных филаментов) и даже отдельных генов, а также изучение секреторных синтетических процессов [46].

Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадгерин E и бета-катенин (межклеточная адгезия) и др. [81].

Пролиферация является существенным признаком злокачественных опухолей. В то же время пролиферативные особенности РПЖ изучены недостаточно [57, 81, 130]. Данные литературы по пролиферативной активности РПЖ противоречивы [57, 130, 146].

Ki-67 – регуляторный белок, напрямую связанный с делением клетки. Это позволяет использовать его в качестве универсального маркера клеточной пролиферации для оценки роста злокачественных опухолей, в том числе РПЖ. М.В. Тарасова и соавт. [57] в своей работе приводят диапазон колебаний индекса Ki-67 от 3 до 90 % и более.

Кадгерин E относится к семейству белков трансмембранных рецепторов клеточной поверхности и играют важную роль в межклеточной адгезии. Снижение экспрессии E-кадгерина нередко наблюдается при РПЖ, коррелируя со специфической выживаемостью, клинической и

морфологической стадиями процесса [184]. Как показали М.А. Rubin и соавт. [126] экспрессия E-кадгерина значительно повышена при метастатической и гормонорезистентной формах РПЖ, но ее связь с распространением процесса за пределы железы и инвазией семенных пузырьков статистически незначима.

Белки семейства Bcl (Bcl-2 и Bax) играют важную роль в регуляции процессов апоптоза в клетках предстательной железы. В случае гиперэкспрессии ген Bcl-2 рассматривается в качестве онкогена. Повышенная экспрессия Bcl-2 при гормонорезистентной форме РПЖ определяется в 65% случаев, а у больных не получавших гормонотерапию - в 25% [192].

Белки p21 и p27 являются опухолевыми супрессорами, ингибируя все типы циклинзависимой киназы, препятствуют вступлению клетки в очередную фазу деления. При РПЖ широко распространены мутации генов, кодирующих p21 и p27, и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом заболевания. Существует прямая зависимость между иммуногистохимической экспрессией p21/p27 и длительностью безрецидивного периода, выживаемостью, степенью местной инвазии, вовлечением в процесс регионарных лимфоузлов [129, 165, 167].

Клетки эпителия предстательной железы человека в умеренном количестве экспрессируют простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), ген которого расположен в 11-й хромосоме. ПСМА не синтезируется в клетках других органов. При ДГПЖ синтез ПСМА никак не изменяется, однако в клетках РПЖ экспрессия ПСМА резко усиливается, особенно при распространенной и гормонорезистентной формах заболевания [31, 179].

Новые данные о молекулярной патологии опухолей предстательной железы свидетельствуют о том, что в злокачественных клетках этого органа

синтезируется энзим альфа-метилацил-КоА-рацемаза (АМАСР) - первый иммуногистохимический маркер РПЖ [55].

АМАСР относится к ферментам - рацемазам, катализирующим переход разветвленных жирных кислот из R- в S-стереоизомеры и высвобождение свободных радикалов в процессе реакции окисления, что приводит к повреждению ДНК клетки. В связи с этим повышенное поступление разветвленных жирных кислот в организм с пищей ассоциируется с возрастающим риском развития РПЖ [128]. С помощью иммуногистохимического исследования данный маркер позволяет дифференцировать РПЖ от других патологических процессов, и более точно определять стадию заболевания [121, 128, 164].

Факторы роста представляют собой пептиды-митогены, способные стимулировать рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Они вырабатываются эпителиальными и стромальными клетками по ауто-, эндо-, интра- и паракринному типу.

EGFR (или HER1) относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста, трансмембранным гликопротеинам, обладающим тирозинкиназной активностью. Его экспрессия достигает 40% при РПЖ [103].

Инсулиноподобный фактор роста (соматомедин), представляющий собой полипептид из 70 аминокислот, обладает инсулиноподобной активностью и отвечает за фазу синтеза ДНК. Его выработка эпителиальными клетками простаты по аутокринному типу ассоциируется с развитием РПЖ [159]. Повышение концентрации соматомедина в плазме крови соответствует четырехкратному возрастанию риска заболевания РПЖ [192]. Также выявлена достоверная корреляционная связь между степенью злокачественности опухоли и экспрессией соматомедина у больных РПЖ [159].

Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) – цитокин, вызывающий при РПЖ пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [192].

Была выявлена прямая корреляция между степенью злокачественности опухоли и концентрацией VEGF в плазме крови у больных РПЖ [159]. Однако никакой связи между концентрацией VEGF в плазме крови и показателями выживаемости больных РПЖ выявлено не было [27].

1.2.7. Калькуляторы риска РПЖ.

В настоящее время значительный интерес вызывает использование калькуляторов риска наличия РПЖ для обеспечения персонализированного подхода к пациенту и индивидуального определения вероятности выявления агрессивных форм рака.

В основу этого положена математическая модель, полученная в результате сопоставления результатов биопсии и других предоперационных данных, позволяющая с высокой вероятностью прогнозировать вероятность наличия РПЖ в зависимости от исходных параметров. Путем сочетания нескольких потенциальных факторов риска калькуляторы способны усовершенствовать диагностику РПЖ [23, 183].

По результатам европейского рандомизированного скринингового исследования ERSPC были представлены несколько калькуляторов для врачей и пациентов (www.prostatecancer-riskcalculator.ru) [94].

Калькулятор № 3 способен с высокой точностью предсказывать положительный результат биопсии, и определять вероятность выявления злокачественной формы РПЖ (Глисон ≥ 7) у пациентов, ранее не подвергавшихся скринингу. Для расчета индивидуальной оценки вероятности наличия РПЖ используются следующие параметры: результаты ПРИ, объем предстательной железы, уровень ПСА в плазме крови (в нг/мл).

Калькулятор № 4 позволяет рассчитать вероятность обнаружения РПЖ с помощью биопсии у мужчин, которые имели уровень ПСА ниже 4,0 нг/мл и не подвергались биопсии при участии в скрининговой программе.

Калькулятор № 5 позволяет определить вероятность обнаружения РПЖ с помощью повторной биопсии у мужчин, которые имели уровень ПСА выше 3,0 нг/мл, подвергались биопсии в результате участия в скрининговой программе, однако, рак не был выявлен.

Калькулятор № 6 позволяет предсказать вероятность обнаружения при биопсии не агрессивного РПЖ, который часто не требует какого-либо немедленного вмешательства.

Существуют также калькуляторы, дополнительно учитывающие помимо результатов ПРИ, ПСА, объема простаты также индекс здоровья простаты: ПРИ_калькулятор № 3 + ϕ ; ПРИ_калькулятор № 4 + ϕ . Добавление к калькулятору показателя ϕ значительно повышает AUC по сравнению с базовой моделью и улучшает дифференцировку агрессивной и неагрессивной форм РПЖ [67].

В исследовании Prostate Cancer Prevention Trial был разработан многофакторный калькулятор риска РПЖ, в который включены показатели: раса, возраст, уровень ПСА в плазме крови, данные ПРИ, данные предшествующей биопсии и семейный анамнез [106].

1.3. Заключение

РПЖ – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужчин, особенно пожилого возраста, в связи с чем, крайне необходимо разрабатывать и применять методы диагностики, позволяющие обеспечить раннее выявление заболевания и оценить распространенность опухолевого процесса для выбора оптимальной тактики лечения.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

2.1. Общая характеристика больных

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 316 мужчин, в возрасте от 45 до 87 лет, в среднем $63,6 \pm 8,12$ лет, которые были обследованы в клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова для исключения РПЖ. Все наблюдаемые больные были подвергнуты комплексному обследованию. При госпитализации проводили опрос, общий осмотр больных, пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы. Всем больным определяли уровень общего и свободного ПСА в плазме крови, [-2]проПСА, рассчитывали его процентное соотношение к общему ПСА, вычисляли индекс здоровья простаты. С помощью ТРУЗИ определяли объем предстательной железы и проводили расчет плотности ПСА. После подписания информированного согласия пациентам выполнялась мультифокальная пункционная биопсия простаты из 12 точек.

Показаниями к биопсии простаты были:

Уровень общего ПСА в плазме крови более 4 нг/мл;

Выявление изменений в простате при проведении ПРИ;

Наличие гипоэхогенных участков по данным ТРУЗИ простаты;

Соотношение свободного и общего ПСА в плазме крови менее 15%;

Значение $\phi_i \geq 25$ (при калибровке Hybritech).

К критериям исключения относились:

признаки острого или обострения хронического простатита на момент обследования;

наличие инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей;

прием лекарственных средств, способных повлиять на уровень общего ПСА;

механическое воздействие на ткань предстательной железы (ПРИ, ТРУЗИ, массаж) в течении 7 дней до взятия анализов крови;

эякуляция за 48 часов и менее до забора крови и определения биохимических маркеров РПЖ.

В результате проведенного обследования с учетом полученных данных морфологического исследования пациенты были разделены на три группы: больные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), РПЖ, а также больные с хроническим воспалением и простатической интраэпителиальной неоплазией. В первую группу были включены 166 (53%) пациентов с гистопатоморфологически верифицированной ДГПЖ. Вторая группа включала 48 (15%) больных с хроническим воспалением и простатической интраэпителиальной неоплазией. Третья группа - 102 (32%) больных с верифицированным при гистологическом исследовании РПЖ (фокальная атипия и/или аденокарцинома).

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов (n=316).

Показатель	Среднее значение (стандартное отклонение)
Возраст (годы)	63,60 (8,12)
Общий ПСА (нг/мл)	5,14 (1,69)
Свободный ПСА (нг/мл)	0,849 (0,445)
% свПСА	16,90 (7,34)
[-2]проПСА (нг/дл)	16,9 (10,7)
%[-2]проПСА	2,98 (1,62)
Phi	48,4 (26,1)
Плотность ПСА	0,165 (0,127)
Объем простаты (см ³)	42,5 (24,0)

Клинические характеристики пациентов по уровню ПСА.

Показатель	Среднее значение (стандартное отклонение)	
	ПСА (0-4) (n=148)	ПСА (4-10) (n=168)
Возраст (годы)	63,09 (8,40)	63,70 (8,04)
Общий ПСА (нг/мл)	2,89 (0,66)	5,81 (1,27)
Свободный ПСА (нг/мл)	0,56 (0,27)	0,94 (0,45)
%свПСА	19,46 (8,11)	16,20 (6,93)
[-2]проПСА (нг/дл)	11,00 (4,77)	18,7 (11,3)
%[-2]проПСА	2,19 (0,87)	3,22 (1,72)
Phi	36,64 (14,9)	51,9 (27,7)
Плотность ПСА	0,078 (0,034)	0,192 (0,133)
Объем простаты (см ³)	42,8 (18,2)	42,4 (25,5)

2.2. Методы обследования больных.

При госпитализации после изучения жалоб, анамнеза заболевания, общего осмотра больных, выполняли клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ плазмы крови на общий ПСА, проводили пальцевое ректальное исследование предстательной железы.

Всем больным методом иммуноферментного анализа на иммунохимических анализаторах «Beckman-Coulter» по калибровке Hybritech определяли уровень общего и свободного ПСА в плазме крови, [-2]проПСА, рассчитывали его процентное соотношение к общему ПСА, вычисляли индекс здоровья простаты. С помощью ТРУЗИ определяли объем предстательной железы и проводили расчет плотности ПСА. После подписания информированного согласия пациентам выполняли

мультифокальную 12-точечную пункционную биопсию предстательной железы.

Самым распространенным и наиболее широко используемым методом биопсии простаты считается трансректальный. Стандартным методом визуализации при проведении биопсии простаты является ТРУЗИ, которое позволяет оценить размеры, форму и наличие очаговых изменений простаты и семенных пузырьков, а также получить биопсийный материал из необходимых для исследования зон.

Материально-техническое обеспечение метода.

1. Ультразвуковой сканер Aloka SSD-4000 (Япония), оснащенный трансректальным конвексным датчиком UST-670P-5 с возможностью сканирования в частотном режиме 5 МГц, угол сканирования 120°, радиус кривизны 9 ммR, имеющим инструментальный канал для проведения пункционной иглы.
2. Пункционный набор, включающий:
Одноразовый биопсийный пистолет «Cobra» (Coloplast (Дания)) с интегрированной иглой, калибр 18 G, длина 20 см.



Рисунок 1. Ультразвуковой сканер Aloka SSD-4000 (Япония).



Рисунок 2. Трансректальный конвексный датчик UST-670P-5.



Рисунок 3. Одноразовый биопсийный пистолет «Cobra» (Coloplast (Дания)).

За несколько дней до проведения биопсии простаты пациентам рекомендовали не принимать ацетилсалициловую кислоту (аспирин, тромбо АСС, кардиомагнил), антикоагулянты (варфарин, плавикс и др.) и другие средства, оказывающие влияние на свёртываемость крови. Накануне процедуры назначали выполнение очистительной клизмы. Антибиотикопрофилактика с использованием препаратов ряда фторхинолонов проводилась в течение 5 суток, начиная с дня накануне биопсии.

Сама процедура обычно занимала около 30 минут. Положение пациента при проведении биопсии — на боку с подтянутыми к груди ногами. Необходимо отметить, что методика трансректальной биопсии не требует

применения местной или общей анестезии. Начинали манипуляцию с пальцевого исследования прямой кишки, для возможного выявления внутренних геморроидальных узлов, определения их локализации, согласно принятой методике, что в свою очередь позволяло исключить их повреждение при пункции и избежать кровотечения. После выполнения указанных процедур ректальный датчик вводили в прямую кишку и проводили контрольное ультразвуковое исследование предстательной железы. В обязательном порядке проводилось исследование семенных пузырьков, парапростатической клетчатки, передней стенки прямой кишки, простатического отдела мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря. В пункционный канал ректального датчика вводился адаптер соответствующий калибру пункционной иглы. По нему непосредственно к зоне биопсии вводили пункционное устройство («пистолет») с заряженной в него биопсийной иглой, после чего выполняли биопсию. Мультифокальную биопсию производили из 12 точек, с латеральным направлением вколов в периферическую зону.

При использовании трансректальной методики пункционной биопсии удается прицельно получать материал не просто из паренхимы железы, а прицельно из подозрительных зон, периферических и переходных областей. При этом возможность постоянного динамического контроля за ходом иглы позволяет избежать ранения простатической части уретры и стенки мочевого пузыря. В результате биопсии получали столбики ткани длиной 18-20 мм и толщиной 1-2 мм. Полученные в ходе биопсии столбики тканей помещали в отдельные маркированные контейнеры, которые передавались в лабораторию для гистологического исследования.

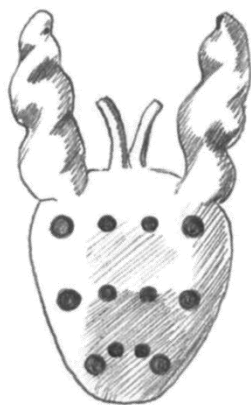


Рисунок 4. Схема биопсийных вколов.

Правая доля	Место заборов столбика ткани	Левая доля
1	Базальная медиальная часть	7
2	Базальная латеральная часть	8
3	Медиальная часть	9
4	Медиальная латеральная часть	10
5	Апикальная медиальная часть	11
6	Апикальная латеральная часть	12

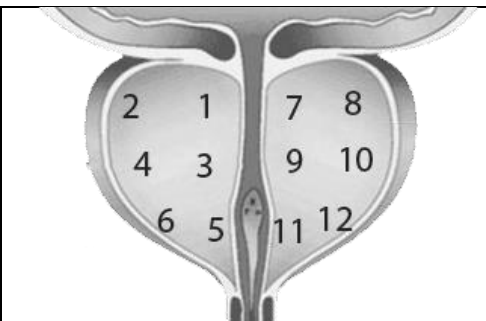


Рисунок 5. Маркировка биопсийного материала предстательной железы.

2.3. Статистический анализ результатов исследования.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и стандартного отклонения для нормально распределенных выборок мерных данных, медианы, 25-й и 75-й перцентили для негауссовских выборок мерных данных, а также доли и 95%-го доверительного интервала для номинальных и порядковых данных.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, при сравнении нормально распределенных выборок мерных данных применяли t-критерий Стьюдента, при сравнении негауссовских выборок мерных данных - ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона.

Математические модели прогнозирования были созданы с помощью дискриминантного анализа с пошаговым исключением и путем построения деревьев решений.

Статистический анализ собранного материала выполняли на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПО ДАННЫМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

3.1. Различия показателей клинико-лабораторного обследования у больных ДГПЖ, ПИН и РПЖ.

Нами проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей в группах больных в зависимости от клинического диагноза.

Возраст обследованных больных составил от 45 до 87 лет, в среднем $63,6 \pm 8,12$ лет. В таблице 3 приведены сведения о возрасте больных в зависимости от клинического диагноза, которым выполняли биопсию предстательной железы. При сравнении трех групп по возрасту не было выявлено статистически значимых различий, из чего следует, что все группы были сопоставимы.

Таблица 3

Характеристика возраста пациентов в зависимости от клинического диагноза

Клинический диагноз	Всего больных	Мин. возраст, годы	Макс. возраст, годы	Средний возраст, годы
ДГПЖ	166	46	87	64,25
ПИН/ХП	48	45	85	64,09
РПЖ	102	46	85	62,89

Все различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

При сравнении показателей общего ПСА между тремя группами не было выявлено статистически значимых различий (таб. 4). У больных ДГПЖ средний показатель общего ПСА составил $4,6 \pm 1,63$ нг/мл, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $5,39 \pm 1,42$ нг/мл, а у больных РПЖ - $5,47 \pm 1,71$ нг/мл.

Значения показателя общего ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

Общий ПСА (нг/мл)	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	4,60 (1,63)	5,39 (1,42)	5,47 (1,71)
Медиана (95% доверительный интервал)	4,57 (3,36-5,75)	5,45 (4,71-6,21)	5,27 (4,35-6,66)

Все различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

В таблице 5 и на рисунке 6 представлены результаты сравнения трех групп по уровню [-2]проПСА в плазме крови. Средняя концентрация [-2]проПСА у больных ДГПЖ составила $13,5 \pm 6,6$ нг/дл, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом – $12,8 \pm 5,9$ нг/дл, а у больных РПЖ - $20,7 \pm 12,8$ нг/дл. Статистически значимо различались уровни [-2]проПСА в группах больных ДГПЖ и ПИН с хроническим простатитом по сравнению с больными РПЖ ($p < 0,001$).

Значения показателя [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

[-2]проПСА (нг/дл)	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	13,5 (6,6)	12,8 (5,9)	20,7 (12,8)
Медиана (95% доверительный интервал)	11,8* (8,76-17,1)	11,38* (7,82-16,38)	17,14 (12,44-24,48)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

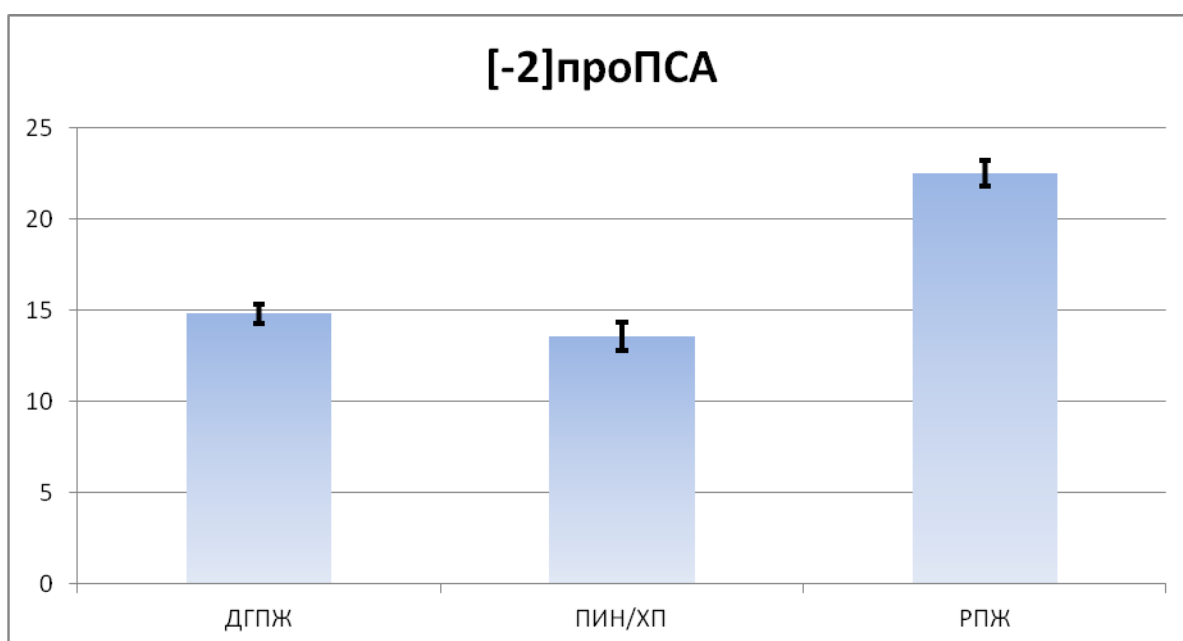


Рисунок 6. Среднее значение [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

Статистически значимым оказался индекс здоровья простаты при межгрупповом сравнении у больных ДГПЖ и РПЖ ($p < 0,001$), а также при наличии ПИН или хронического простатита и РПЖ ($p < 0,001$) при этом,

статистически значимого различия данного показателя в группах больных ДГПЖ и ПИН с хроническим простатитом получено не было (таб. 6, рис. 7).

Среднее значение индекса здоровья простаты у больных ДГПЖ составило $33,0 \pm 12,0$, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом – $35,8 \pm 13,6$, а у больных РПЖ - $64,0 \pm 27,8$.

Таблица 6

Значения показателя Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

Phi	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	33,0 (12,0)	35,8 (13,6)	64,0 (27,8)
Медиана (95% доверительный интервал)	31,1* (25,3-38,1)	33,8* (26,3-45,6)	58,4 (45,0-76,2)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

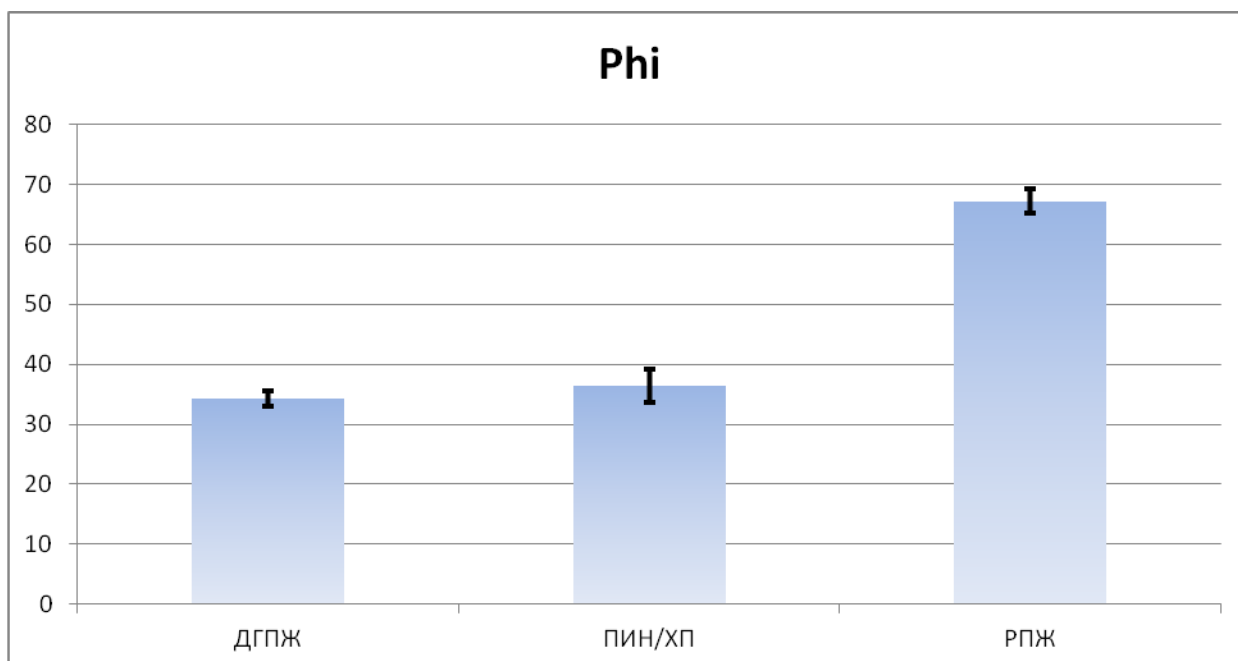


Рисунок 7. Среднее значение Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

В таблице 7 и на рисунке 8 приведены результаты сравнения показателя свободного ПСА между тремя группами. У больных ДГПЖ средняя концентрация свободного ПСА в плазме крови составила $0,91 \pm 0,42$ нг/мл, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $0,88 \pm 0,43$ нг/мл, а у больных РПЖ - $0,79 \pm 0,46$ нг/мл. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных РПЖ с больными ДГПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$).

Таблица 7

Значения показателя свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

Свободный ПСА (нг/мл)	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	0,91 (0,42)	0,88 (0,43)	0,79 (0,46)
Медиана (95% доверительный интервал)	0,83* (0,58-1,23)	0,78* (0,63-1,07)	0,68 (0,46-0,97)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,01$)

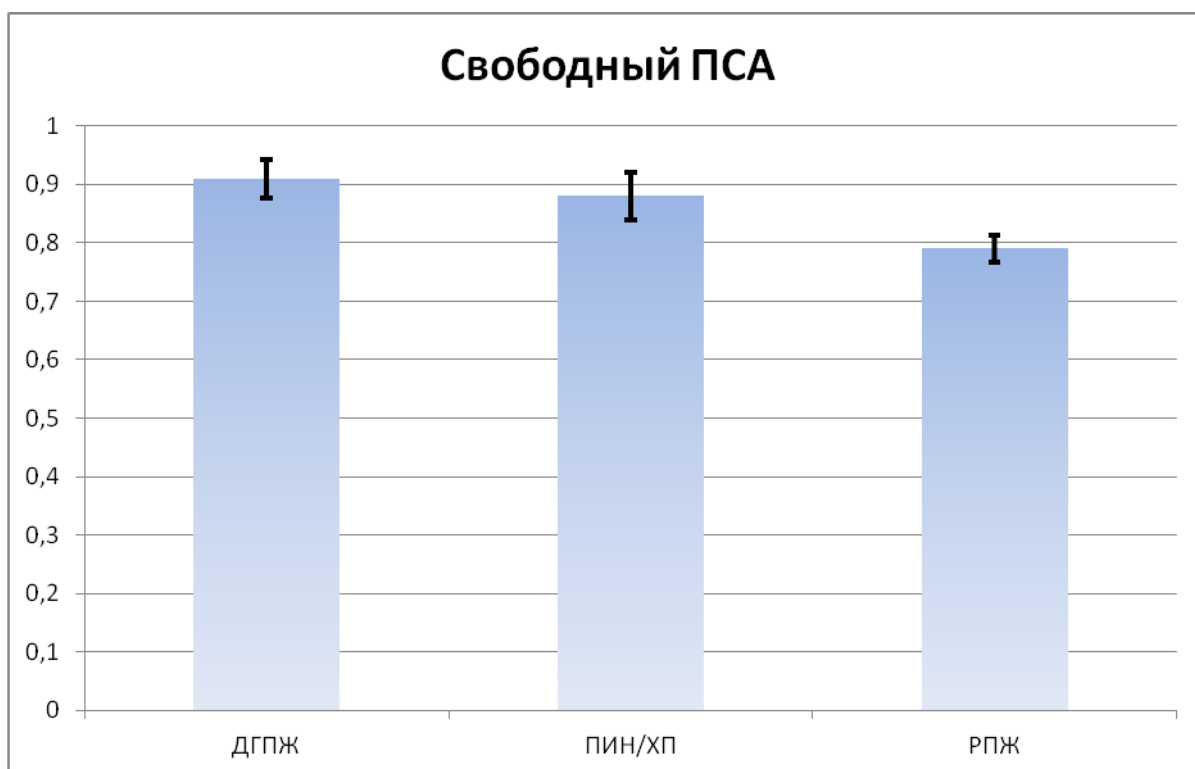


Рисунок 8. Среднее значение свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

В таблице 8 и на рисунке 9 представлены результаты сравнения процентного значения свободного ПСА между тремя группами. У больных ДГПЖ средний показатель составил $20,3 \pm 7,5$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $16,3 \pm 6,6$, а у больных РПЖ - $14,6 \pm 6,5$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$). Также статистически значимо процентное значение свободного ПСА было при сравнении групп с ПИН или хронического простатита и РПЖ ($p < 0,01$).

Значения показателя % свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

% свПСА	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	20,3 (7,5)	16,3 (6,6)	14,6 (6,5)
Медиана (95% доверительный интервал)	19,7*# (14,8-23,9)	14,8† (12,2-20,1)	13,2 (9,7-17,3)

* - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,001$), # - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$),

† - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,01$)

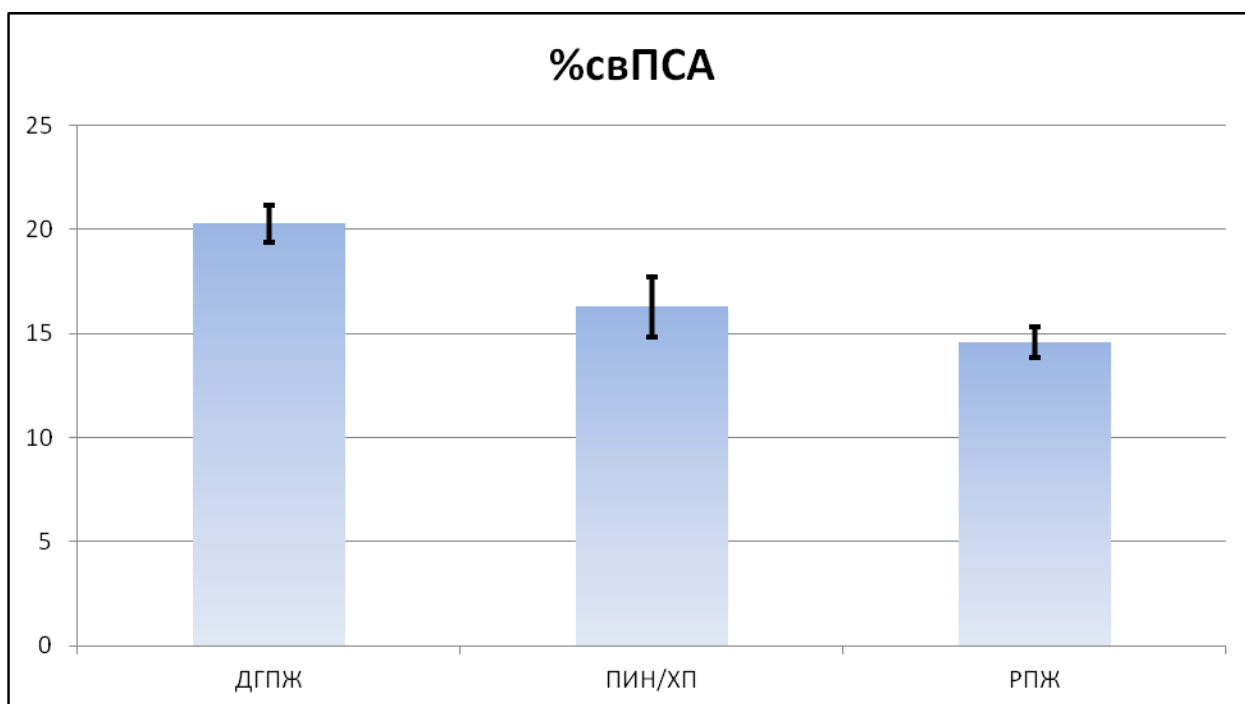


Рисунок 9. Среднее значение % свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

В таблице 9 и на рисунке 10 приведены результаты сравнения процентного значения [-2]проПСА между тремя группами. У больных ДГПЖ средний показатель составил $2,4 \pm 1,2$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $2,3 \pm 1,1$, а у больных РПЖ - $3,6 \pm 1,8$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных РПЖ с больными ДГПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$).

Таблица 9

Значения показателя %[-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

%[-2]проПСА	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	2,4 (1,2)	2,3 (1,1)	3,6 (1,8)
Медиана (95% доверительный интервал)	2,11* (1,65-2,92)	2,06* (1,49-2,90)	3,11 (2,45-4,29)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

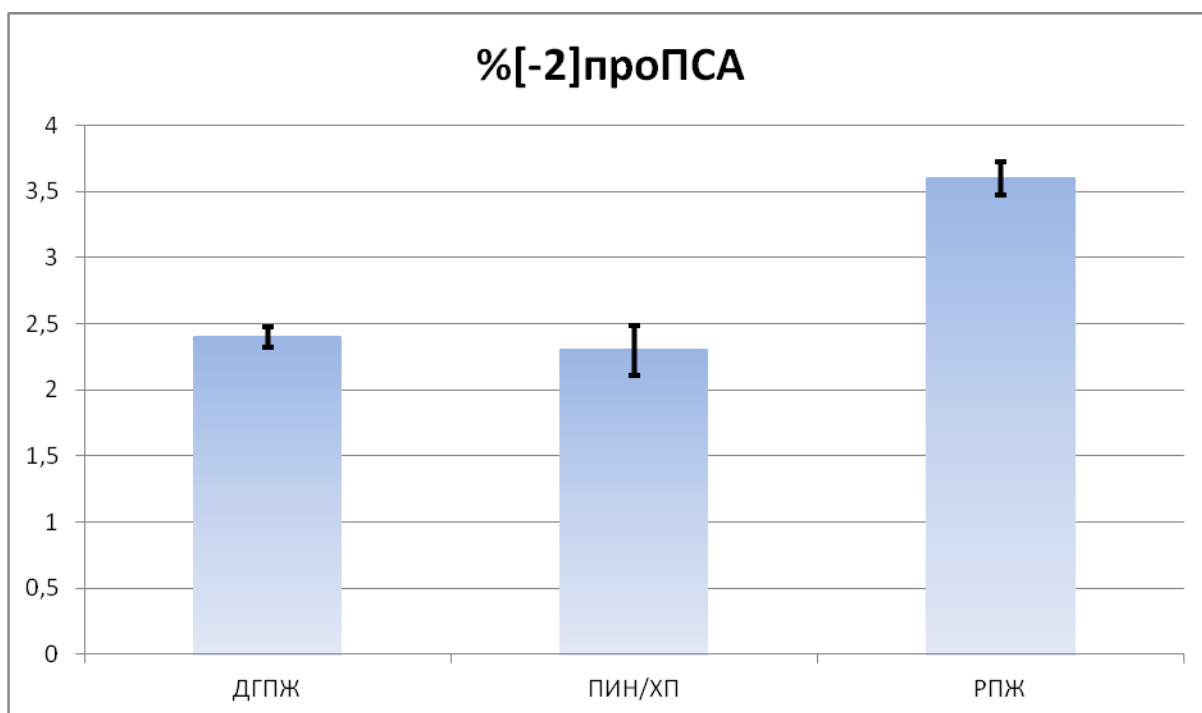


Рисунок 10. Среднее значение %[-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

В таблице 10 и на рисунке 11 представлены результаты сравнения показателя объема предстательной железы между тремя группами. Так у больных ДГПЖ среднее значение объема простаты составило $54,4 \pm 21,1 \text{ см}^3$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $45,3 \pm 33,1 \text{ см}^3$, а у больных РПЖ - $32,6 \pm 17,5 \text{ см}^3$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,05$). Также было отмечено статистически значимое различие при сравнении объема простаты у больных с ПИН и хроническим простатитом и больных с РПЖ ($p < 0,001$).

Значения показателя объема простаты у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

Объем простаты (см ³)	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	54,4 (21,1)	45,3 (33,1)	32,6 (17,5)
Медиана (95% доверительный интервал)	51*# (39,5-65,5)	36* (29,0-48,8)	29 (20-40)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$), # - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,05$)

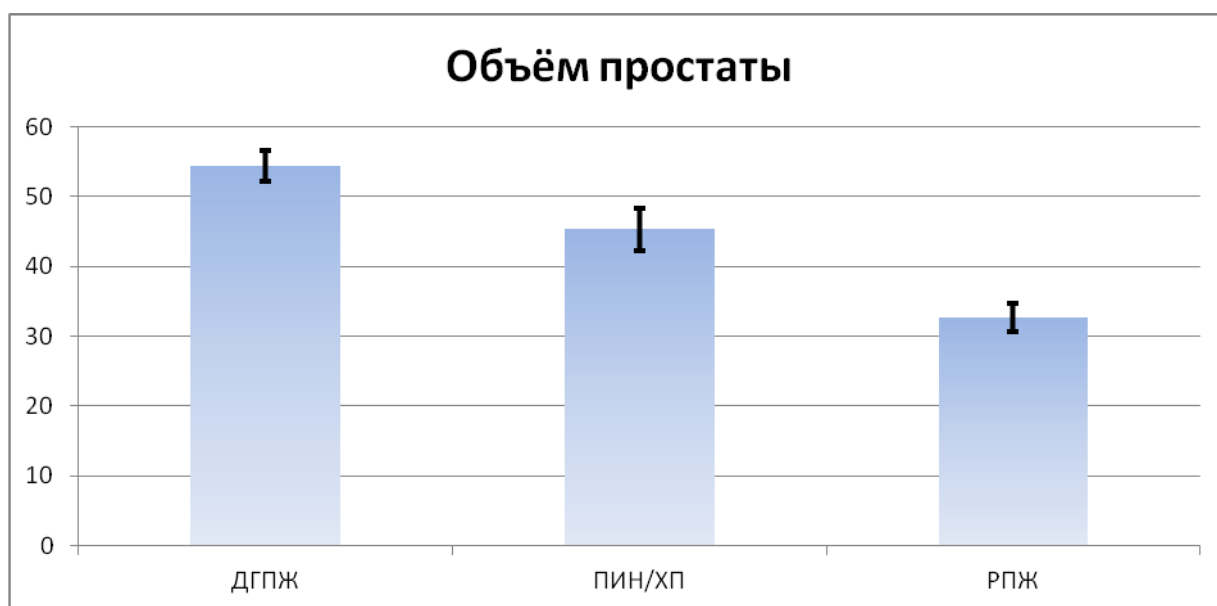


Рисунок 11. Среднее значение объёма простаты у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

Среднее значение показателя плотности ПСА у больных ДГПЖ составило $0,09 \pm 0,04$, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом - $0,15 \pm 0,07$, а у больных с РПЖ - $0,23 \pm 0,15$ (таб. 11, рис. 12). При сравнении показателя

плотности ПСА между тремя группами статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с остальными группами ($p < 0,001$), а также при сравнении больных с ПИН и хроническим простатитом и больных с РПЖ ($p < 0,001$).

Таблица 11

Значения показателя плотности ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

Плотность ПСА	ДГПЖ (166)	ПИН/ХП (48)	РПЖ (102)
Среднее значение (SD)	0,09 (0,04)	0,15 (0,07)	0,23 (0,15)
Медиана (95% доверительный интервал)	0,09*# (0,07-0,12)	0,15* (0,09-0,19)	0,17 (0,11-0,32)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$), # - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,001$)

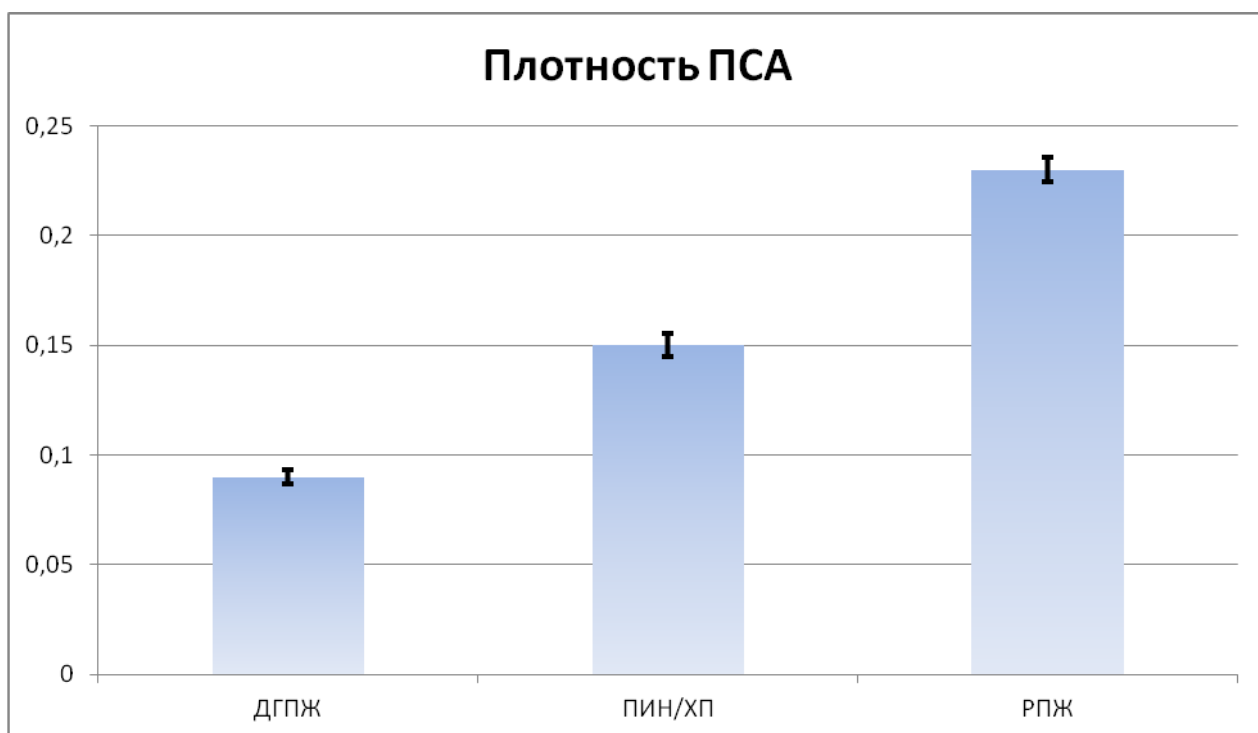


Рисунок 12. Среднее значение плотности ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

3.2. Различия показателей клинико-лабораторного обследования у больных РПЖ, ДГПЖ и хроническим простатитом при значениях ПСА от 0 до 4 нг/мл и от 4 до 10 нг/мл

При сравнении показателей общего ПСА между тремя группами не было выявлено статистически значимых различий как при значениях ПСА 0-4 нг/мл (таб. 12), так и при значениях ПСА 4-10 нг/мл (таб. 13).

Таблица 12

Значения показателя общего ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

Общий ПСА (нг/мл)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	2,83 (0,70)	2,81 (0,65)	2,99 (0,60)
Медиана (95% доверительный интервал)	2,9 (2,26-3,45)	2,78 (2,3-3,45)	3,03 (2,71-3,45)

Все различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 13

Значения показателя общего ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл

Общий ПСА (нг/мл)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	5,57 (1,09)	5,81 (1,00)	5,95 (1,41)
Медиана (95% доверительный интервал)	5,45 (4,68 6,50)	5,70 (5,03-6,31)	5,62 (4,81-6,97)

Все различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

В таблице 14 и на рисунке 13 представлены результаты сравнения трех групп по уровню [-2]проПСА в плазме крови при значениях ПСА 0-4 нг/мл. Средняя концентрация [-2]проПСА у больных ДГПЖ составила $11,1 \pm 4,8$ нг/дл, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом – $8,2 \pm 2,9$ нг/дл, а у больных РПЖ - $11,5 \pm 5,0$ нг/дл. Статистически значимо различались уровни [-2]проПСА в группе больных с ПИН с хроническим простатитом по сравнению с больными ДГПЖ и РПЖ ($p < 0,05$).

Таблица 14

Значения показателя [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

[-2]проПСА (нг/дл)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	11,1 (4,8)	8,2 (2,9)	11,5 (5,0)
Медиана (95% доверительный интервал)	9,79* (8,08-13,01)	7,92 (5,7-10,1)	9,95* (8,24-14,5)

* - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,05$)

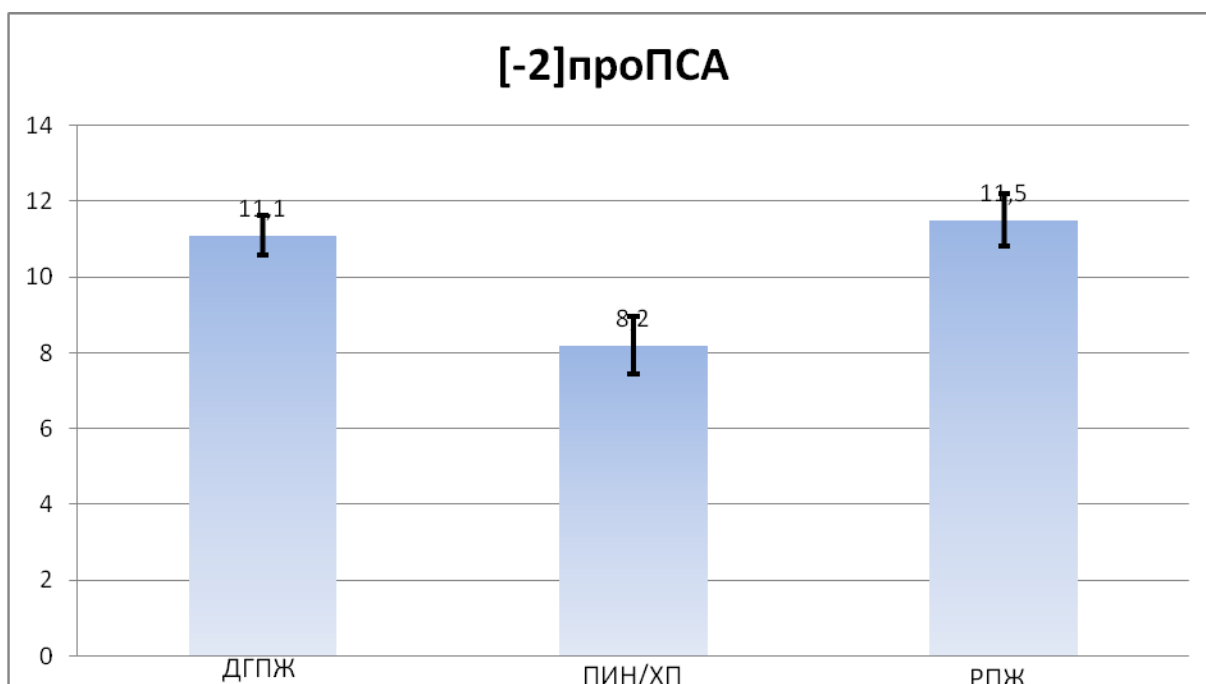


Рисунок 13. Среднее значение [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

В таблице 15 и на рисунке 14 представлены результаты сравнения трех групп по уровню [-2]проПСА в плазме крови при значениях ПСА 4-10 нг/мл. Средняя концентрация [-2]проПСА у больных ДГПЖ составила $14,8 \pm 7,0$ нг/дл, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом – $13,6 \pm 5,9$ нг/дл, а у больных РПЖ - $22,5 \pm 13,1$ нг/дл. Статистически значимо различались уровни [-2]проПСА в группах больных ДГПЖ и ПИН с хроническим простатитом по сравнению с больными РПЖ ($p < 0,001$).

Значения показателя [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл

[-2]проПСА (нг/дл)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	14,8 (7,0)	13,6 (5,9)	22,5 (13,1)
Медиана (95% доверительный интервал)	13,20* (9,66-18,80)	13,60* (8,49-17,40)	18,25 (13,91-27,47)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

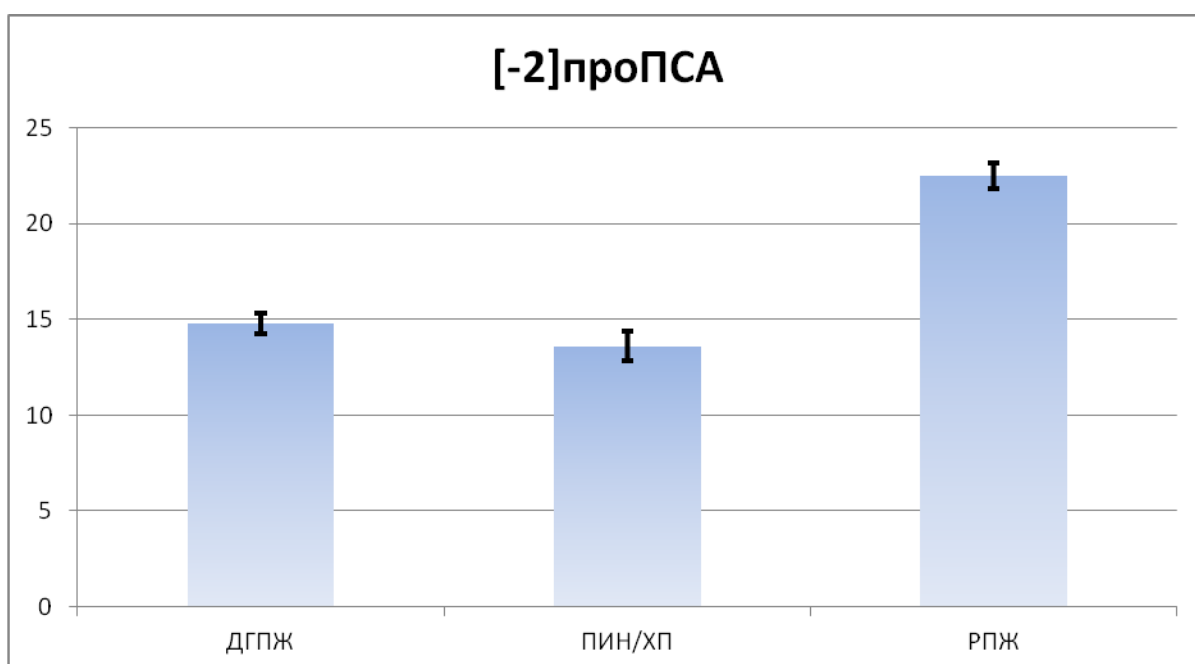


Рисунок 14. Среднее значение [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

При уровне ПСА 0-4 нг/мл статистически значимым показателем оказался индекс здоровья простаты при межгрупповом сравнении у больных ДГПЖ и РПЖ ($p < 0,001$), а также при наличии ПИН или хронического простатита и

РПЖ ($p < 0,001$) при этом, статистически значимого различия данного показателя в группах больных ДГПЖ и ПИН с хроническим простатитом получено не было (таб. 16, рис. 15). Среднее значение индекса здоровья простаты у больных ДГПЖ составило $30,6 \pm 11,4$, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом – $31,6 \pm 10,3$, а у больных РПЖ - $47,9 \pm 14,7$.

Таблица 16

Значения показателя Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

Phi	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	30,6 (11,4)	31,6 (10,3)	47,9 (14,7)
Медиана (95% доверительный интервал)	28,95* (22,3-37,3)	29,2* (23,7-41,02)	49,6 (38,9-58,4)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

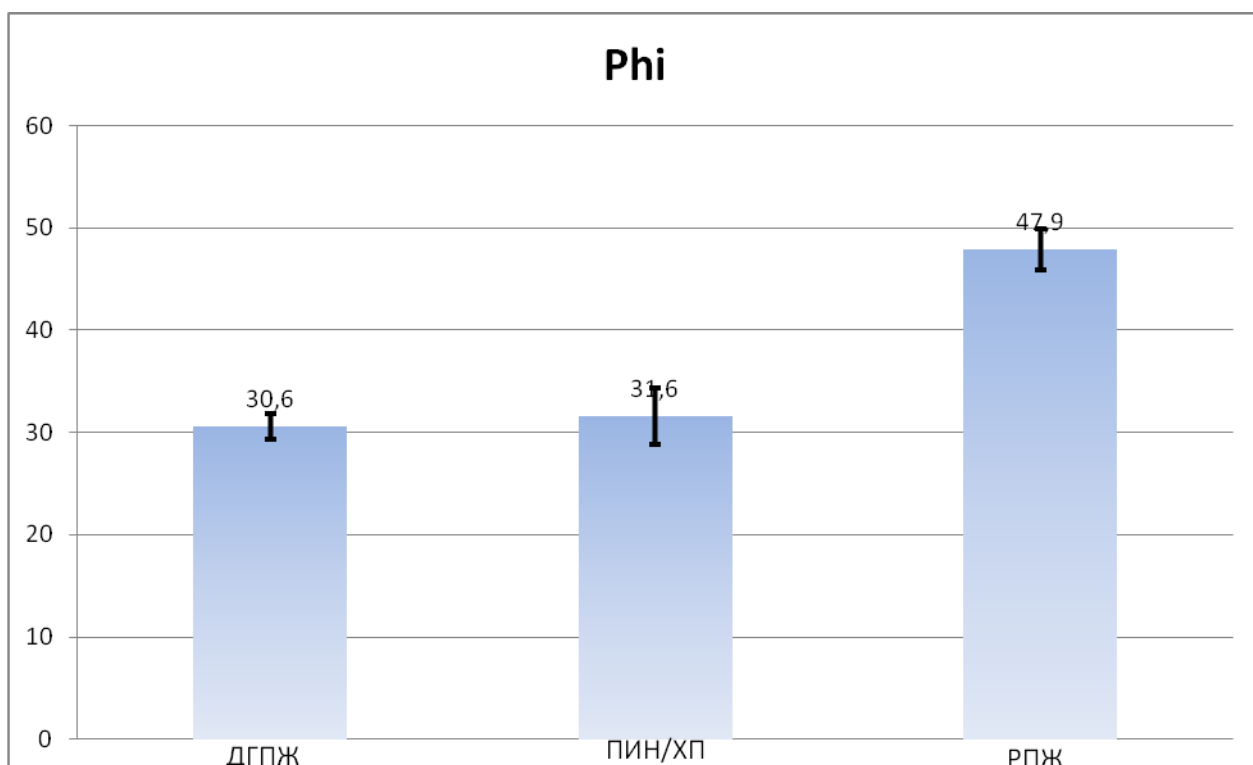


Рисунок 15. Среднее значение Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

Аналогичные результаты были получены и для уровня ПСА 4-10 нг/мл. Индекс здоровья простаты статистически различался при межгрупповом сравнении у больных ДГПЖ и РПЖ ($p < 0,001$), а также при наличии ПИН или хронического простатита и РПЖ ($p < 0,001$) при этом, статистически значимого различия данного показателя в группах больных ДГПЖ и ПИН с хроническим простатитом получено не было (таб. 17, рис. 16). Среднее значение индекса здоровья простаты у больных ДГПЖ составило $34,3 \pm 12,2$, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом – $36,5 \pm 14,0$, а у больных РПЖ – $67,2 \pm 28,7$.

Значения показателя Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл

Phi	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	34,3 (12,2)	36,5 (14,0)	67,2 (28,7)
Медиана (95% доверительный интервал)	31,9* (26,9-39,3)	34,1* (26,7-45,7)	60,9 (46,7-80,1)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

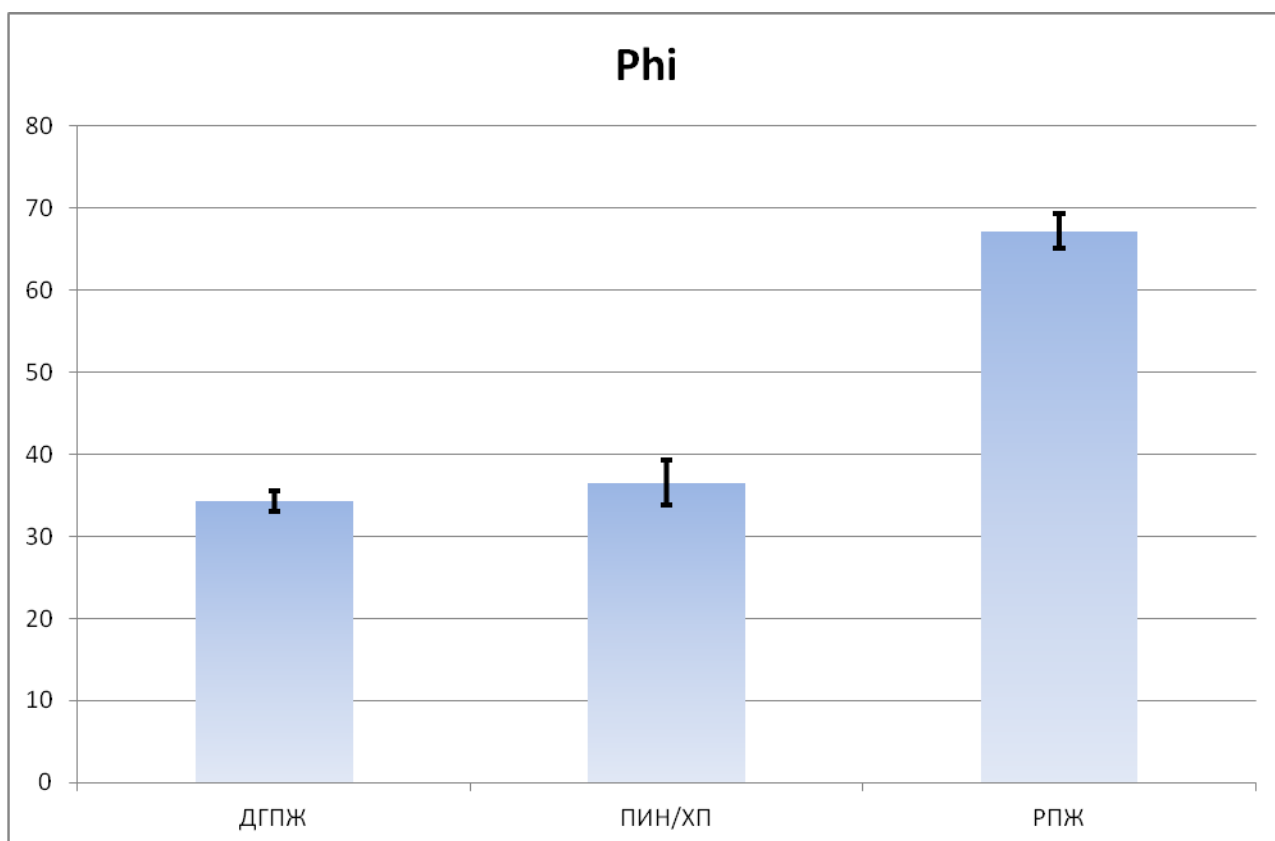


Рисунок 16. Среднее значение Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

Соответственно сравнение показателей индекса здоровья простаты было одинаково статистически значимо как при общем сравнении, так и при любых значениях ПСА (0-4 нг/мл и 4-10 нг/мл).

В таблице 18 и на рисунке 17 приведены результаты сравнения показателя свободного ПСА между тремя группами при значениях ПСА 0-4 нг/мл. У больных ДГПЖ средняя концентрация свободного ПСА в плазме крови составила $0,65 \pm 0,3$ нг/мл, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $0,45 \pm 0,15$ нг/мл, а у больных РПЖ - $0,43 \pm 0,16$ нг/мл. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,05$).

Таблица 18

Значения показателя свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

Свободный ПСА (нг/мл)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	0,65 (0,3)	0,45 (0,15)	0,43 (0,16)
Медиана (95% доверительный интервал)	0,59*# (0,43-0,77)	0,44 (0,34-0,57)	0,39 (0,31-0,51)

* - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,05$), # - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

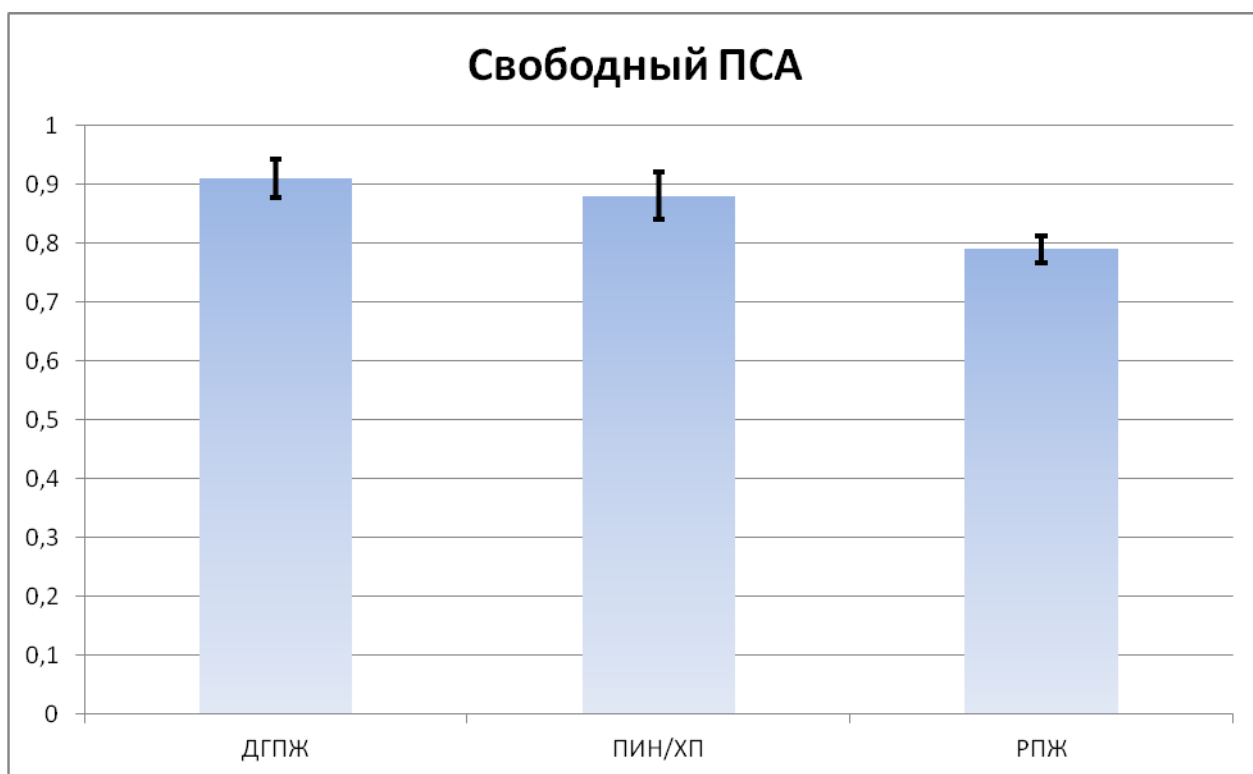


Рисунок 17. Среднее значение свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

В таблице 19 и на рисунке 18 приведены результаты сравнения показателя свободного ПСА между тремя группами при значениях ПСА 4-10 нг/мл. У больных ДГПЖ средняя концентрация свободного ПСА в плазме крови составила $1,05 \pm 0,4$ нг/мл, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $0,95 \pm 0,43$ нг/мл, а у больных РПЖ - $0,87 \pm 0,47$ нг/мл. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,05$). Также статистически значимо различались показатели больных РПЖ с пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,05$).

Значения показателя свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10

нг/мл

Свободный ПСА (нг/мл)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	1,05 (0,4)	0,95 (0,43)	0,87 (0,47)
Медиана (95% доверительный интервал)	1,03*# (0,72-1,37)	0,83 (0,68-1,15)	0,74* (0,52-1,05)

* - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,05$), # - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

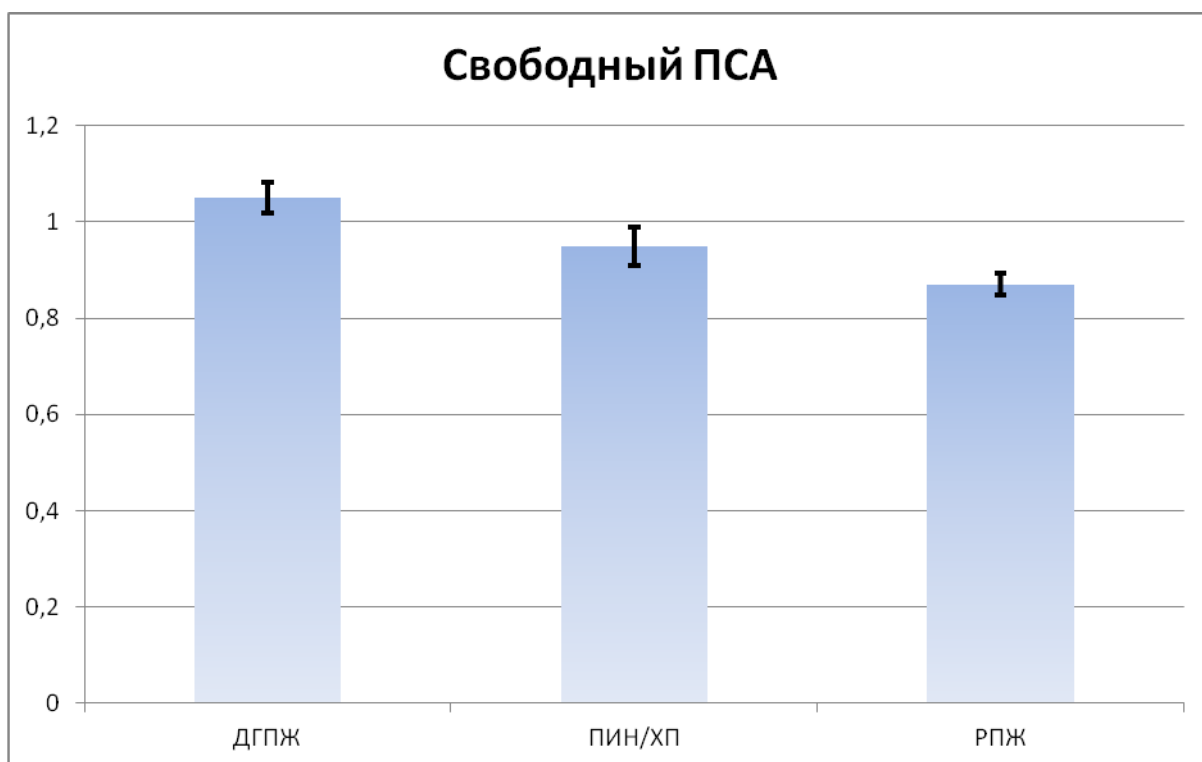


Рисунок 18. Среднее значение свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

В таблице 20 и на рисунке 19 представлены результаты сравнения процентного значения свободного ПСА между тремя группами при значениях ПСА 0-4 нг/мл. У больных ДГПЖ средний показатель составил $23 \pm 8,1$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $16,3 \pm 5,4$, а у больных РПЖ - $14,5 \pm 5,3$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,01$).

Таблица 20

Значения показателя % свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

% свПСА	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	23 (8,1)	16,3 (5,4)	14,5 (5,3)
Медиана (95% доверительный интервал)	22,2*# (18,2-27,6)	14,7 (12,3-19,5)	13,6 (10,9-17,3)

* - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,01$), # - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

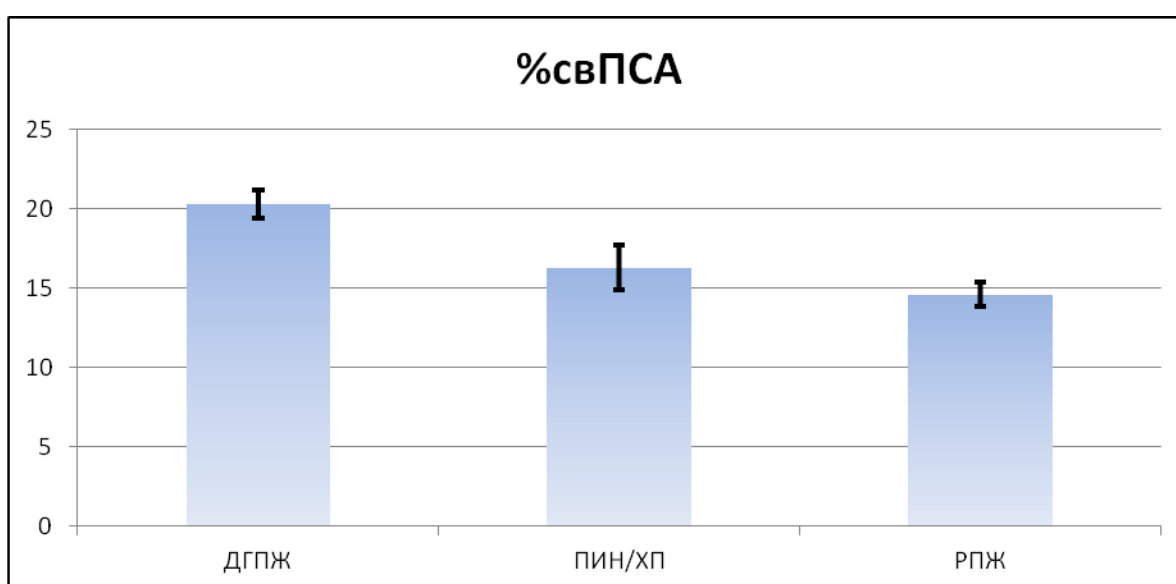


Рисунок 19. Среднее значение % свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

В таблице 21 и на рисунке 20 представлены результаты сравнения процентного значения свободного ПСА между тремя группами при значениях ПСА 4-10 нг/мл. У больных ДГПЖ средний показатель составил $18,8 \pm 6,7$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $16,3 \pm 6,8$, а у больных РПЖ - $14,6 \pm 6,7$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,01$).

Таблица 21

Значения показателя % свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл

% свПСА	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	18,8 (6,7)	16,3 (6,8)	14,6 (6,7)
Медиана (95% доверительный интервал)	18,1*# (14,4-22,3)	14,8 (12,1-20,3)	13,2 (9,5-17,6)

* - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,01$), # - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

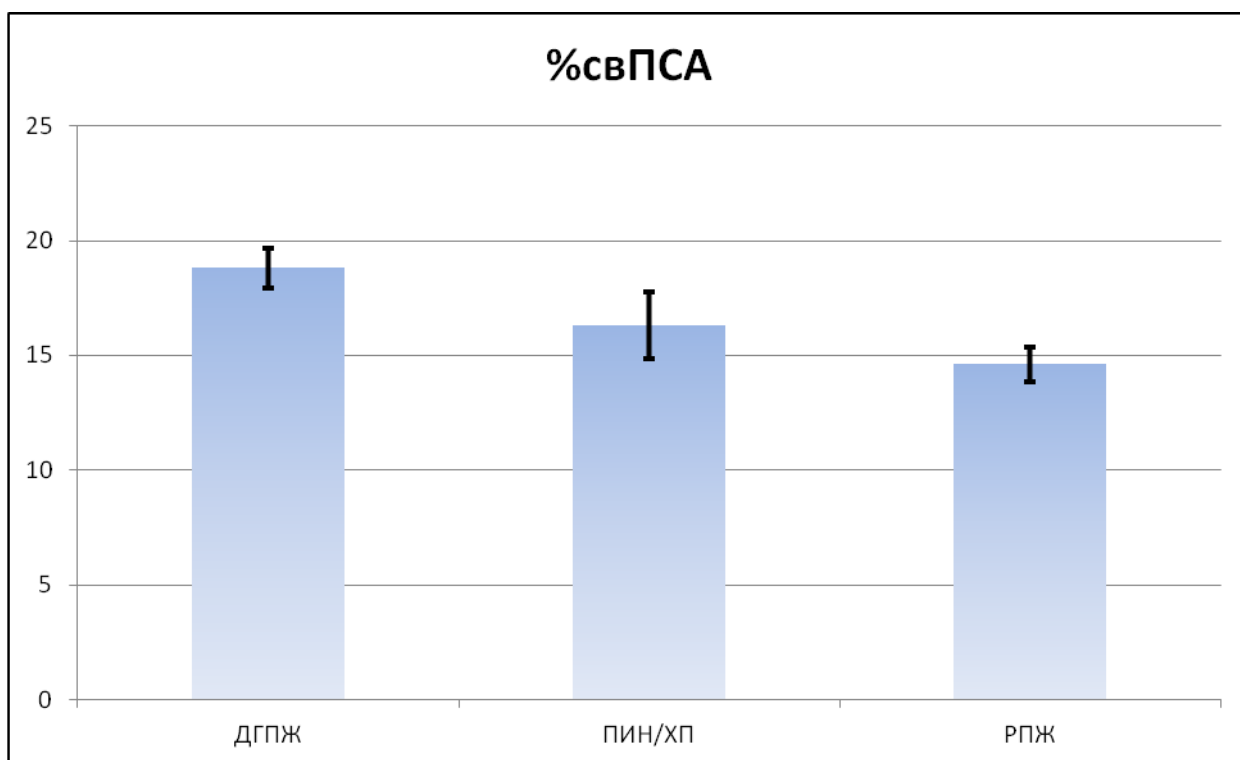


Рисунок 20. Среднее значение % свободного ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

В таблице 22 и на рисунке 21 приведены результаты сравнения процентного значения [-2]проПСА между тремя группами при значениях ПСА 0-4 нг/мл. У больных ДГПЖ средний показатель составил $1,9 \pm 0,7$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $1,9 \pm 0,7$, а у больных РПЖ - $2,8 \pm 0,9$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных РПЖ с больными ДГПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,01$).

Таблица 22

Значения показателя %[-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

%[-2]проПСА	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	1,9 (0,7)	1,9 (0,7)	2,8 (0,9)
Медиана (95% доверительный интервал)	1,8* (1,42-2,23)	1,65# (1,3-2,6)	2,83 (2,31-3,37)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$), # - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,01$)

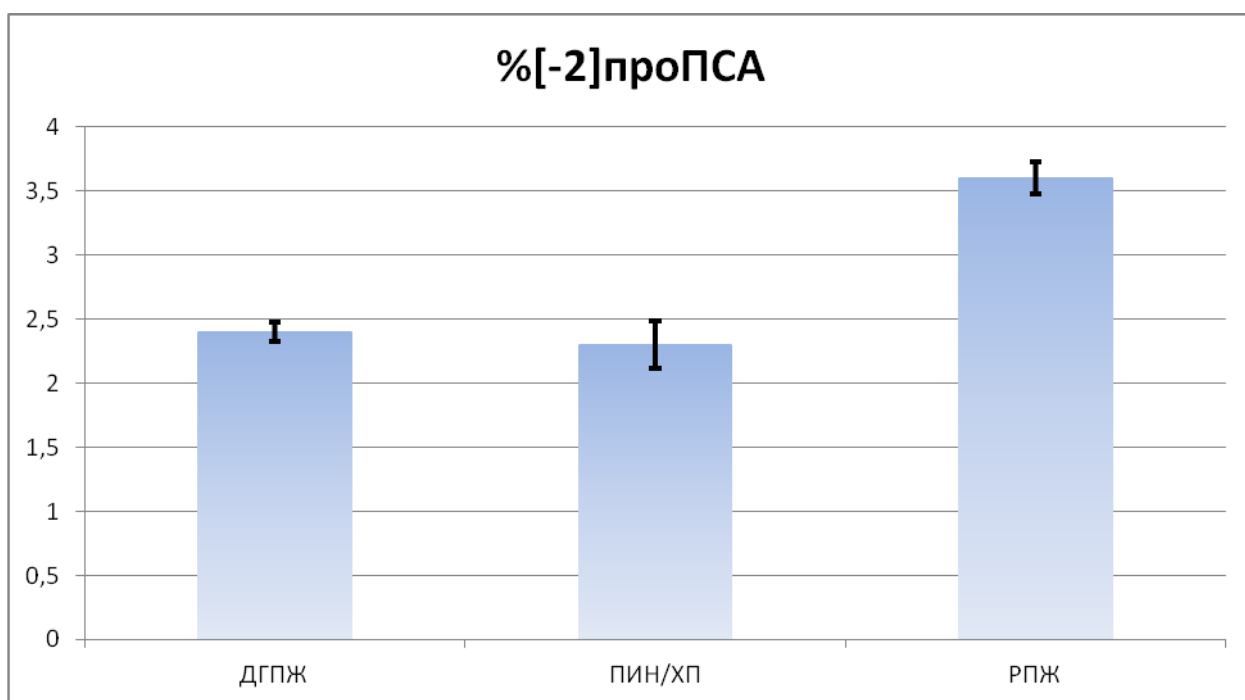


Рисунок 21. Среднее значение %[-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

В таблице 23 и на рисунке 22 приведены результаты сравнения процентного значения [-2]проПСА между тремя группами при значениях ПСА 4-10 нг/мл. У больных ДГПЖ средний показатель составил $2,7 \pm 1,3$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $2,4 \pm 1,1$, а у больных РПЖ - $3,8 \pm 1,9$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных РПЖ с больными ДГПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$).

Таблица 23

Значения показателя %[-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл

%[-2]проПСА	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	2,7 (1,3)	2,4 (1,1)	3,8 (1,9)
Медиана (95% доверительный интервал)	2,35* (1,84-3,16)	2,12* (1,54-3,0)	3,23 (2,50-4,83)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

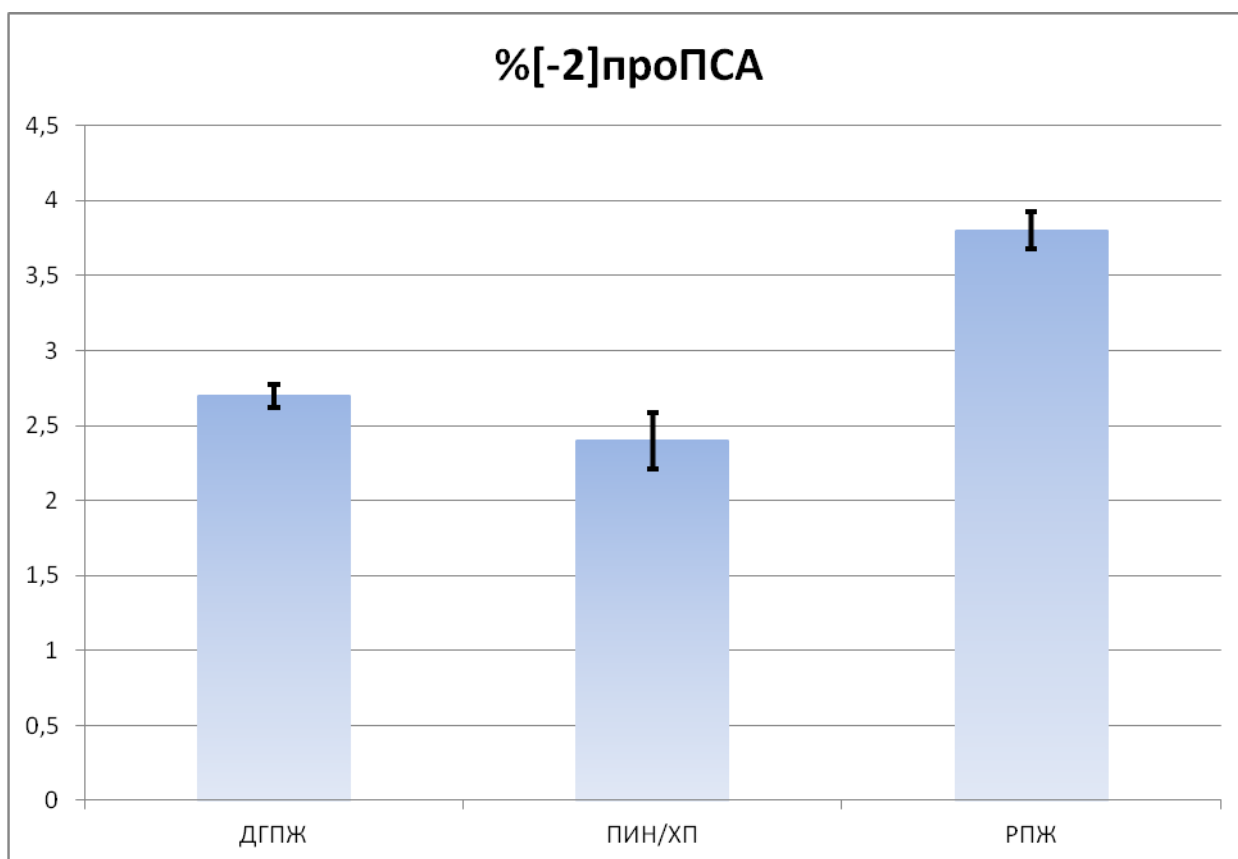


Рисунок 22. Среднее значение %[-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

В таблице 24 и на рисунке 23 представлены результаты сравнения показателя объема предстательной железы между тремя группами при значениях ПСА 0-4 нг/мл. Так у больных ДГПЖ среднее значение объема простаты составило $47,5 \pm 19,9 \text{ см}^3$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $38,4 \pm 11,4 \text{ см}^3$, а у больных РПЖ - $36,5 \pm 14,5 \text{ см}^3$. Статистически значимое различие было определено только при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$).

Таблица 24

Значения показателя объёма простаты у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4

нг/мл

Объем простаты (см ³)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	47,5 (19,9)	38,4 (11,4)	36,5 (14,5)
Медиана (95% доверительный интервал)	45* (32-58)	40 (31,3-48,3)	31 (27-41)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

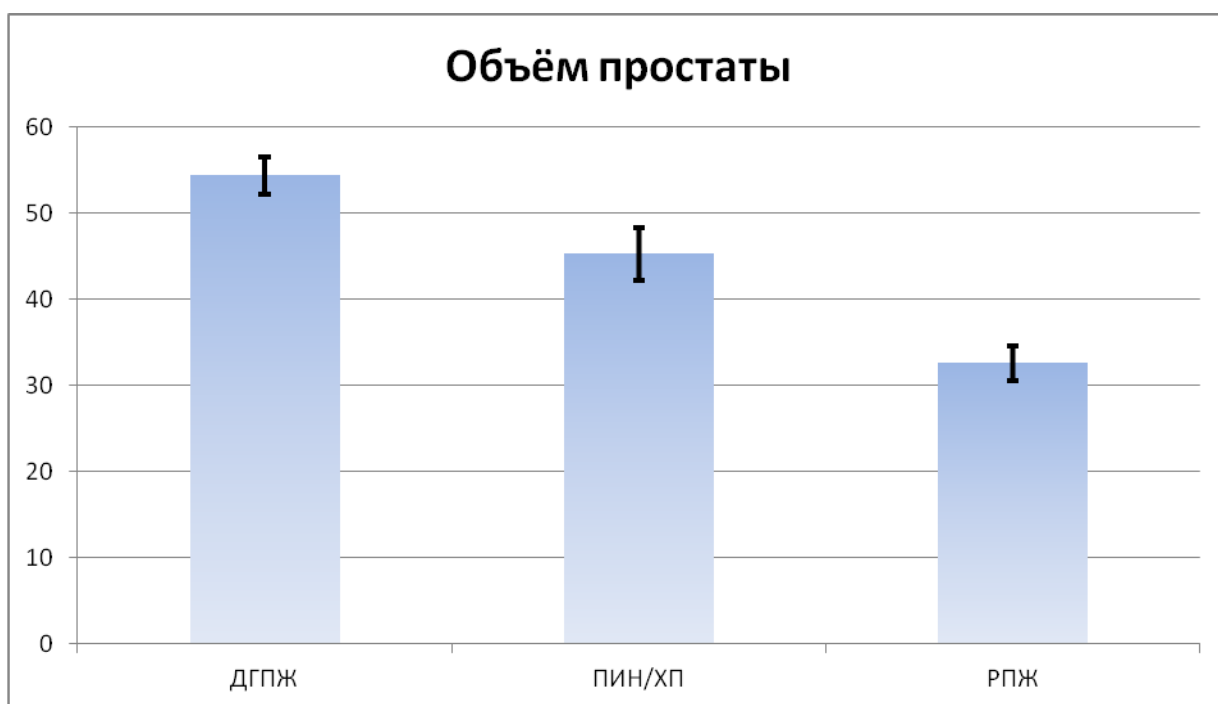


Рисунок 23. Среднее значение объёма простаты у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

В таблице 25 и на рисунке 24 представлены результаты сравнения показателя объёма предстательной железы между тремя группами при значениях ПСА 4-

10 нг/мл. Так у больных ДГПЖ среднее значение объема простаты составило $58,2 \pm 20,8 \text{ см}^3$, у больных с ПИН и хроническим простатитом - $46,4 \pm 35,3 \text{ см}^3$, а у больных РПЖ - $31,9 \pm 17,9 \text{ см}^3$. Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$). Также статистически значимо различались показатели больных РПЖ с пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$).

Таблица 25

Значения показателя объёма простаты у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10

нг/мл

Объем простаты (см^3)	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	58,2 (20,8)	46,4 (35,3)	31,9 (17,9)
Медиана (95% доверительный интервал)	54,5*# (44-70)	34* (29,0-50,3)	28 (18-40)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$), # - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,001$)

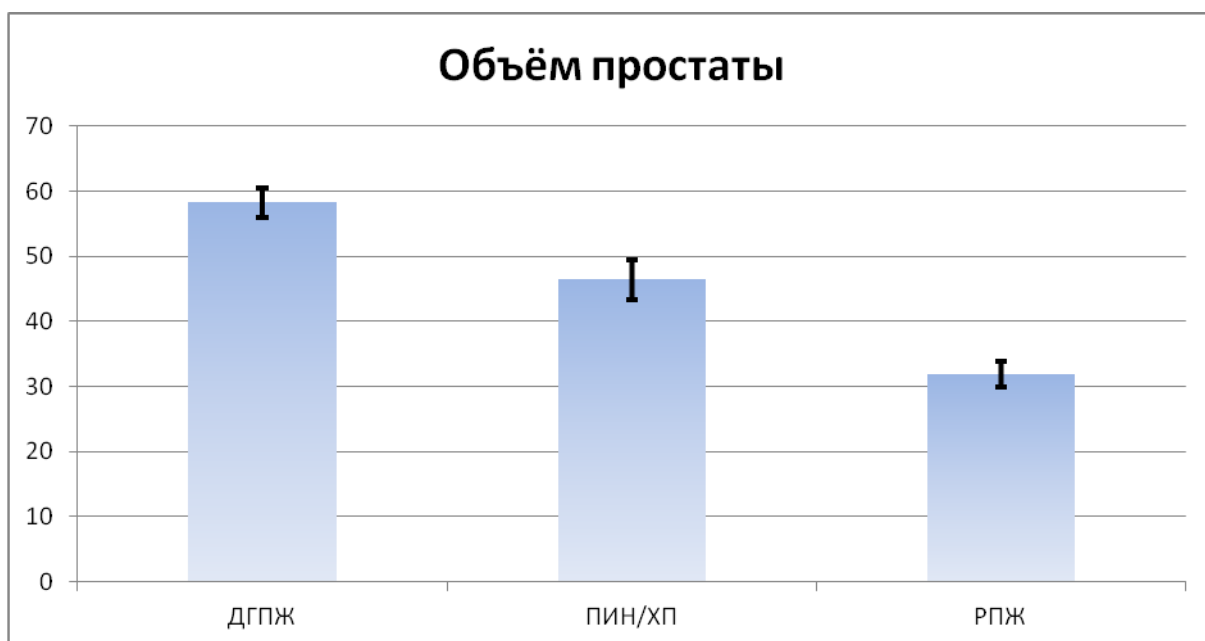


Рисунок 24. Среднее значение объёма простаты у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

Среднее значение показателя плотности ПСА при значениях ПСА 0-4 нг/мл у больных ДГПЖ составило $0,07 \pm 0,03$, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом - $0,08 \pm 0,02$, а у больных с РПЖ - $0,09 \pm 0,04$ (таб. 26, рис. 25). Статистически значимое различие было определено только при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$).

Таблица 26

Значения показателя плотности ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл

Плотность ПСА	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (14)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	0,07 (0,03)	0,08 (0,02)	0,09 (0,04)
Медиана (95% доверительный интервал)	0,06* (0,04-0,08)	0,09 (0,06-0,09)	0,09 (0,07-0,1)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$)

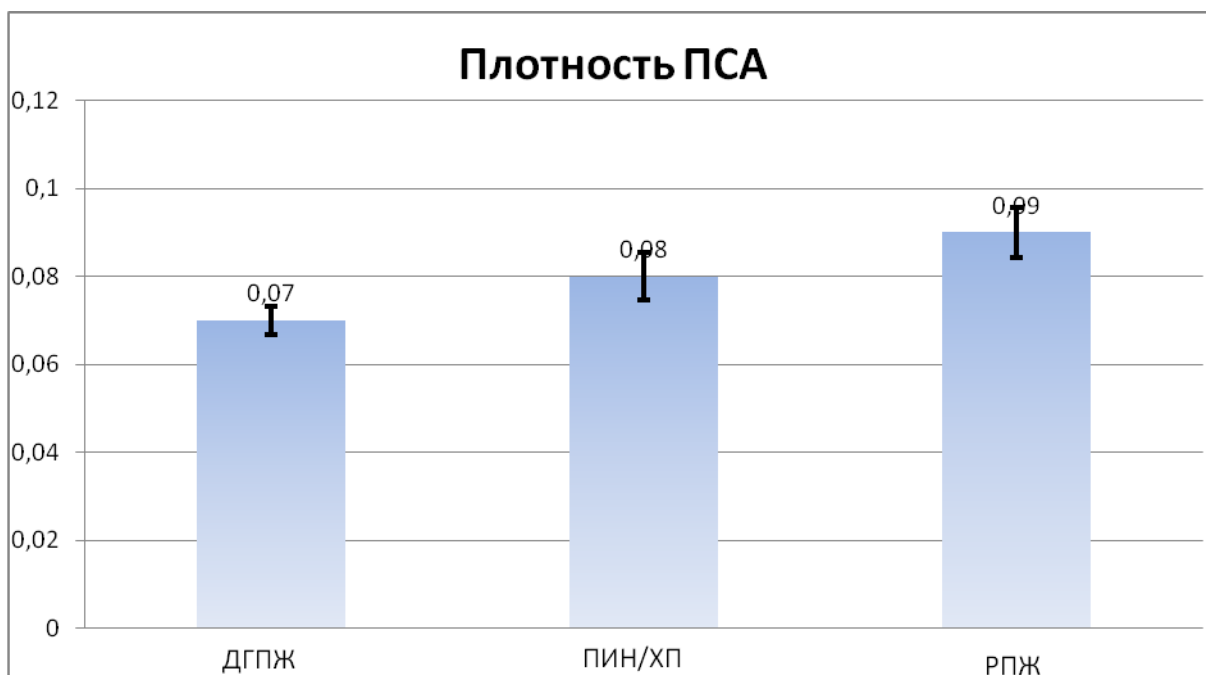


Рисунок 25. Среднее значение плотности ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 0-4 нг/мл.

Среднее значение показателя плотности ПСА при значениях ПСА 4-10 нг/мл у больных ДГПЖ составило $0,10 \pm 0,03$, у пациентов с ПИН и хроническим простатитом - $0,16 \pm 0,07$, а у больных с РПЖ - $0,25 \pm 0,15$ (таб. 27, рис. 26). Статистически значимое различие было определено при сравнении больных ДГПЖ с больными РПЖ ($p < 0,001$) и пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$). Также статистически значимо различались показатели больных РПЖ с пациентами с ПИН и хроническим простатитом ($p < 0,001$).

Таблица 27

Значения показателя плотности ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10

нг/мл

Плотность ПСА	ДГПЖ (83)	ПИН/ХП (34)	РПЖ (51)
Среднее значение (SD)	0,10 (0,03)	0,16 (0,07)	0,25 (0,15)
Медиана (95% доверительный интервал)	0,10*# (0,08-0,12)	0,16* (0,12-0,20)	0,19 (0,13-0,36)

* - статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$), # - статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,001$)

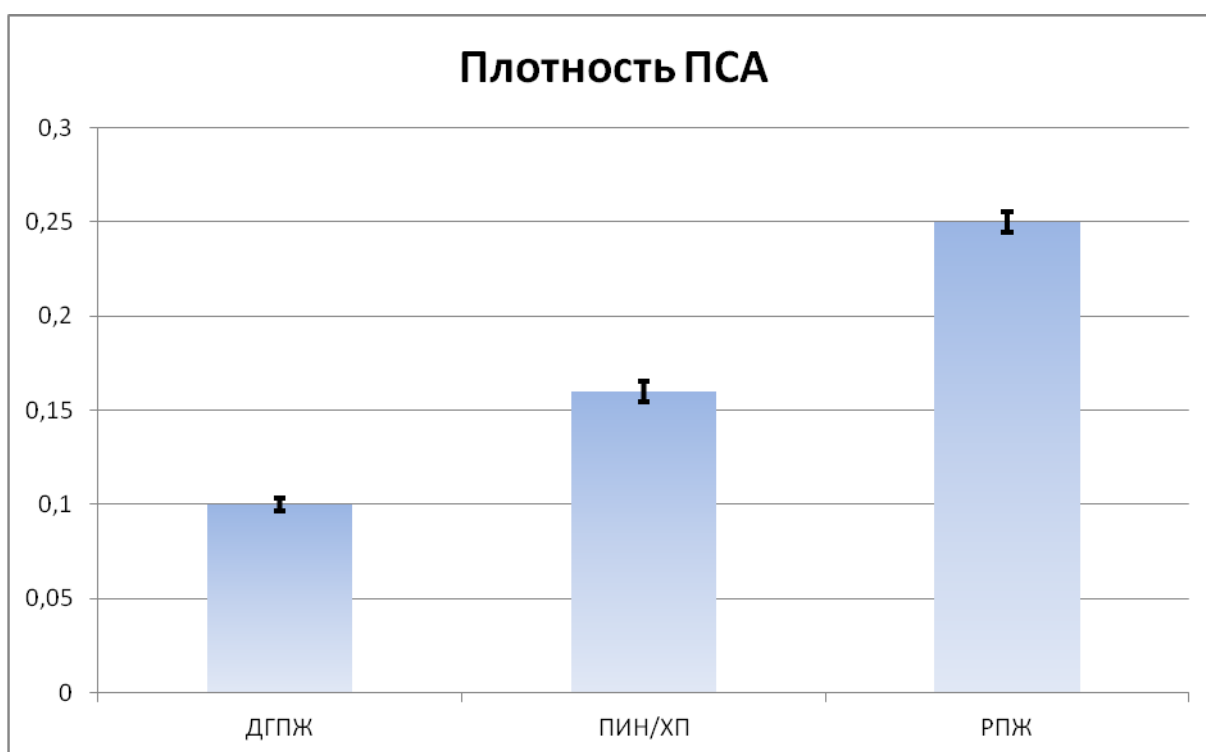


Рисунок 26. Среднее значение плотности ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ при ПСА 4-10 нг/мл.

ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РПЖ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ

Совокупная оценка клинико-лабораторных факторов с определением их индивидуальной значимости позволила нам создать математические модели, позволяющие достичь оптимизации прогнозирования РПЖ.

В результате проведенного дискриминантного анализа была получена дискриминантная функция (модель) прогнозирования вероятности наличия РПЖ еще до проведения биопсии предстательной железы с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных факторов, включая фракции ПСА и индекс здоровья простаты.

С помощью пошагового дискриминантного анализа с исключением была получена математическая модель (формула 1), с помощью которой становится возможным прогнозировать вероятность наличия РПЖ:

$$f = -0,118 \times \text{twoProPSA} + 9,337 \times \text{densPSA} + 0,083 \times \text{PHI} - 2,411 \quad (1)$$

где f – значение дискриминантной функции, twoProPSA – [-2]проПСА, densPSA - плотность ПСА, PHI - индекс здоровья простаты.

Пороговое значение дискриминантной функции составило 0,3. При значении $f > 0,3$, высока вероятность выявления РПЖ.

Чувствительность метода – 70%, специфичность метода – 82%, предсказательная способность наличия РПЖ – 64%, предсказательная способность отсутствия РПЖ – 86%, суммарная точность предсказания – 78%, канонический коэффициент корреляции - 0,599, лямбда Уилкса - 0,642.

Таким образом, становится возможным с использованием формулы (1) с высокой вероятностью (78%) предсказывать вероятность РПЖ.

Формула (2) расчета вероятности наличия РПЖ была получена с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных факторов, включая фракции ПСА, но без учета показателя индекса здоровья простаты.

Дискриминатная функция:

$$f = 11,956 \times \text{densPSA} + 0,059 \times \text{frPSApr} + 0,744 \times \text{twoProPSApr} - 1,354 \quad (2)$$

где f – значение дискриминантной функции, densPSA – плотность ПСА (отношение объема ПСА к объему предстательной железы), frPSApr – процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr – процентное значение [-2]проПСА.

Пороговое значение дискриминантной функции составило 0,1125. При значении $f > 0,1125$, вероятность выявления РПЖ высокая.

Чувствительность метода – 78%, специфичность метода – 77%, предсказательная способность наличия РПЖ – 61%, предсказательная способность отсутствия РПЖ – 88%, суммарная точность предсказания – 77%, канонический коэффициент корреляции - 0,573, лямбда Уилкса - 0,672.

Таким образом, с использованием формулы (2) становится возможным с высокой вероятностью (77%) предсказывать вероятность РПЖ.

Формула (3) расчета вероятности наличия РПЖ была получена с учетом только процентного значения свободного ПСА и процентного значения [-2]проПСА.

Дискриминатная функция:

$$f = -0,67 \times \text{frPSApr} + 0,966 \times \text{twoProPSApr} - 0,815 \quad (3)$$

где f – значение дискриминантной функции, frPSApr – процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr – процентное значение [-2]проПСА.

Пороговое значение дискриминантной функции составило 0,22. При значении $f > 0,22$, вероятность РПЖ высокая.

Чувствительность метода – 77%, специфичность метода – 83%, предсказательная способность наличия РПЖ – 70%, предсказательная способность отсутствия РПЖ – 87%, суммарная точность предсказания – 80%, канонический коэффициент корреляции - 0,56, лямбда Уилкса - 0,686.

Таким образом, с использованием формулы (3) становится возможным с еще большей вероятностью (80%) предсказывать вероятность РПЖ.

С использованием метода статистического исследования – построения «дерева решений» (1) была определена индивидуальная значимость фактора процентное значение $[-2]$ проПСА в отношении возможности определения вероятности РПЖ в зависимости от величины ϕ_i . «Дерево решений» представлено на рисунке 1.



Рисунок 27. Алгоритм прогнозирования РПЖ на основании величины индекса здоровья. РПЖ(+) - рак простаты имеет место, РПЖ(-) - рак простаты отсутствует.

Как видно из рисунка 27, при значении индекса здоровья более 56,6, РПЖ был диагностирован у 15 из 16 (94%) больных, при значении индекса здоровья менее или равного 56,6, частота РПЖ зависела от уровня $[-2]$ проПСА; при этом в случае значения $[-2]$ проПСА $>2,29$ РПЖ выявляли у 25 из 42 (59,5%) больных, а если $\leq 2,29$ лишь у 11 из 90 (12%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 316 мужчин, в возрасте от 45 до 87 лет, в среднем $63,6 \pm 8,12$ лет, которые были обследованы в клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова для исключения РПЖ. Все наблюдаемые больные были подвергнуты комплексному обследованию. При госпитализации проводили опрос, общий осмотр больных, пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы. Всем больным определяли уровень общего и свободного ПСА в плазме крови, [-2]проПСА, рассчитывали его процентное соотношение к общему ПСА, вычисляли индекс здоровья простаты. С помощью ТРУЗИ определяли объем предстательной железы и проводили расчет плотности ПСА. После подписания информированного согласия пациентам выполнялась мультифокальная пункционная биопсия простаты из 12 точек.

Показаниями к биопсии простаты были:

- Уровень общего ПСА в плазме крови более 4 нг/мл;
- Выявление изменений в простате при проведении ПРИ;
- Наличие гипоэхогенных участков по данным ТРУЗИ простаты;
- Соотношение свободного и общего ПСА в плазме крови менее 15%;
- Значение $\phi \geq 25$ (при калибровке Hybritech).

К критериям исключения относились:

- признаки острого или обострения хронического простатита на момент обследования;
- наличие инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей;
- прием лекарственных средств, способных повлиять на уровень общего ПСА;
- механическое воздействие на ткань предстательной железы (ПРИ, ТРУЗИ, массаж) в течении 7 дней до взятия анализов крови;

эякуляция за 48 часов и менее до забора крови и определения биохимических маркеров РПЖ.

В результате проведенного обследования с учетом полученных данных морфологического исследования пациенты были разделены на три группы: больные ДГПЖ, РПЖ, а также больные с хроническим воспалением и ПИН. В первую группу были включены 166 (53%) пациентов с гистопатоморфологически верифицированной ДГПЖ. Вторая группа включала 48 (15%) больных с хроническим воспалением и ПИН. Третья группа - 102 (32%) больных с верифицированным при гистологическом исследовании РПЖ (фокальная атипия и/или аденокарцинома).

Выявлены достоверные различия показателей [-2]проПСА и индекса здоровья простаты при межгрупповом сравнении у больных РПЖ и ДГПЖ, а также при наличии хронического воспаления или ПИН. Созданы математические модели диагностики заболеваний простаты, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать наличие РПЖ. Разработан алгоритм прогнозирования РПЖ, позволяющий с использованием клинико-лабораторных показателей оптимизировать диагностику заболеваний простаты.

ВЫВОДЫ

1. Использование индекса здоровья простаты позволяет дифференцировать заболевание предстательной железы уже на его начальных стадиях проявления, даже когда уровень общего ПСА в плазме крови еще не превышает нормативное значение.
2. Различия показателей [-2]проПСА и индекса здоровья простаты у больных ДГПЖ, РПЖ и при наличии хронического воспаления или ПИН достоверно коррелируют с результатами гистопатоморфологического исследования биоптатов простаты.
3. Дифференциальную диагностику заболеваний предстательной железы следует проводить с использованием разработанных диагностических алгоритмов, основанных на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей с учетом их индивидуальной факторной нагрузки.
4. Использование диагностического алгоритма предбиопсийного моделирования исходов мультифокальной биопсии предстательной железы позволяет уточнить показания к выполнению биопсии и повысить ее диагностическую эффективность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модель 1 позволяет прогнозировать РПЖ с учетом фракций ПСА и индекса здоровья простаты:

$$M = -0,118 \times \text{twoProPSA} + 9,337 \times \text{densPSA} + 0,083 \times \text{PHI} - 2,411 \quad (1),$$

где M – вероятность наличия РПЖ; twoProPSA – [-2] проПСА, densPSA – относительная плотность ПСА, PHI – индекс здоровья простаты.

2. Модель 2 позволяет прогнозировать наличие РПЖ с учетом фракций ПСА, но без учета показателя индекса здоровья простаты:

$$M = 11,956 \times \text{densPSA} + 0,059 \times \text{frPSApr} + 0,744 \times \text{twoProPSApr} - 1,354 \quad (2),$$

где M – вероятность наличия РПЖ; densPSA – относительная плотность ПСА, frPSApr – процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr – процентное значение [-2] проПСА.

3. Модель 3 позволяет прогнозировать наличие РПЖ с учетом только процентного значения свободного ПСА и процентного значения [-2] проПСА:

$$M = -0,67 \times \text{frPSApr} + 0,966 \times \text{twoProPSApr} - 0,815 \quad (3),$$

где M – вероятность наличия РПЖ; frPSApr – процентное значение свободного ПСА, twoProPSApr – процентное значение [-2] проПСА.

4. Использование предбиопсийного диагностического алгоритма созданного с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных показателей позволяет прогнозировать вероятность наличия неоплазии простаты и уточнять целесообразность и исходы мультифокальной биопсии предстательной железы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, О.А. Результаты лабораторного скрининга на простатспецифический антиген методом иммуноферментного анализа в г. Амурске / О.А. Абрамова, В.А. Абрамов, Т.Г. Бондаренко // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2014. – № 4. – С.73-75.
2. Александров, В.П. Рак предстательной железы / В.П. Александров, М.И. Карелин. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004. – С.55-69.
3. Алексеев, Б.Я. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы / Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко // *Онкоурология*. – 2007. – № 4. – С. 41-44.
4. Аль-Шукри, С.Х. Роль доплерографии и кинетических характеристик простатоспецифического антигена в дифференциальной диагностике хронического простатита и рака предстательной железы / С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, А.М. Курнаков // *Нефрология*. - 2014. - № 6. - С. 71-75.
5. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики /О.И. Аполихин [и др.] // *Эксперим. и клинич. урология*. – 2011. – № 1. – С. 4-10.
6. Антонов, А.Г. Комплексная диагностика, оценка эффективности лечения и прогнозирования лечения распространенного рака предстательной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Антонов Александр Геннадьевич. – Хабаровск, 2009. – 52 с.
7. Безруков, Е.А. Выбор метода лечения при локализованном и местнораспространенном раке простаты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.40 / Безруков Евгений Алексеевич. – М., 2008. – 49 с.
8. Богомолов, О.А. Динамика концентрации простат-специфического антигена – кинетика роста рака предстательной железы? / О.А.

- Богомолов, Г.М. Жаринов, М.И. Школьник // *Вопр. онкологии.* – 2014. – № 4. – С.437-448.
9. Боровец, С.Ю. Прогностическая значимость динамики простатаспецифического антигена в плазме крови перед выполнением радикальной простатэктомии / С.Ю. Боровец // *Нефрология.* – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 117-122.
 10. Брезгина, М.Ф. Скрининг рака предстательной железы с использованием теста на простатспецифический антиген / М.Ф. Брезгина, В.В. Скворцов, В.Г. Зайцев // *Мед. сестра.* – 2015. – № 1. – С.20-22.
 11. Велиев, Е.И. Диагностика и результаты хирургического лечения локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы / Е.И. Велиев, С.Б. Петров // *Вопр. онкологии.* – 2002. – Т. 48, №4-5. – С.551-555.
 12. Велиев, Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы: Автореф. дис... д-ра мед.наук: 14.00.40 / Велиев Евгений Ибадович. – СПб., 2003. – 40 с.
 13. Внепростатические источники простатического специфического антигена / А.В. Сивков [и др.] // *Эксперим. и клинич. урология.* – 2013. – № 3. – С.35-39.
 14. Воробьев, А.В. Обзор важнейших событий в онкоурологии / А.В. Воробьев // *Практ. онкология.* – 2005. – Т.6, № 1. – С. 55-64.
 15. Воронова, Е.Н. Локализованный рак предстательной железы у мужчин пожилого и старческого возраста. Активная хирургия или выжидательная тактика? / Е.Н. Воронова, А.И. Новиков, Е.С. Шпилея // *Мед. вестн. Башкортостана.* – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 179-183.
 16. Выявление рака предстательной железы на основе мониторинга простатспецифического антигена в условиях поликлиники / А.А. Камалов [и др.] // *Урология.* – 2012. – № 6. – С.58-60.

17. Геворкян, А.Р. Корреляция степени Глисона от значения простатспецифического антигена / А.Р. Геворкян, А.Ю. Авакян, Е.А. Ефремов, В.В. Симаков // Эксперим. и клинич. урология. – 2014. – № 3. – С. 37-39.
18. Гладских, О.П. Первичная культура аденокарциномы простаты: модель для изучения стромально-эпителиальных взаимодействий / О.П. Гладских, Т.И. Данилова, А.В. Кузнецова // Арх. патологии. – 2002. – Т. 64, № 6. – С. 40-42 с.
19. Глыбочко, П.В. Трансректальное ультразвуковое исследование с применением цветового доплеровского картирования при раке предстательной железы / П.В. Глыбочко, М.Л. Чехонацкая, В.Н. Приезжева // Актуальные вопросы урологии и нефрологии: Сб. науч. работ. – Энгельс, 2007. – С. 82-84.
20. Гранов, А.М. Возможности современных методов лучевой диагностики и лечения рака предстательной железы / А.М. Гранов, Г.Г. Матякин, А.В. Зубарев // Кремлевск. мед. клинич. вестн. – 2004. – № 1. – С. 9-12.
21. Григорьев, М.Э. Сравнительная оценка прогностической значимости исходных значений сывороточного тестостерона и простатспецифического антигена у больных с подозрением на рак предстательной железы / М.Э. Григорьев, О.М. Ермишева // Онкоурология. – 2012. – № 1. – С. 66-72.
22. Давыдов, М.И. Современная онкохирургия / М.И. Давыдов. – М. : Изд. группа РОНЦ, 2008. – 30 с.
23. Дарий, Е.В. Оценка риска рака предстательной железы с использованием различных калькуляторов / Е.В. Дарий, Т.Н. Гарманова, Д.А. Бедретдинова // Кремлевск. медицина. – 2012. – № 1. – С. 185-188.
24. Демешко, П.Д. Факторы прогноза системного прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом

- после радикальной простатэктомии / П.Д. Демешко, С.А. Красный // Онкоурология. – 2013. – № 1. – С. 62-67.
25. Диагностика местнолокализованного рака предстательной железы в условиях специализированного уроандрологического центра / Т.И. Деревянко [и др.] // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2014. – № 4. – С.307-310.
26. Егорова, И.В. Диагностическое значение и оценка эффективности лечения рака предстательной железы по уровню концентрации простат-специфического антигена (ПСА) / И.В. Егорова, С.А. Максимов, Ю.А. Дыхно, Р.А. Зуков // Сиб. онкол. журн. – 2010. – № 4. – С. 39-42.
27. Ефремов, Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы / Г.Д. Ефремов // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – № 1. – С. 50-55.
28. Жаринов, Г.М. Клиническое и прогностическое значение исходного времени удвоения простат-специфического антигена у больных раком предстательной железы / Г.М. Жаринов, Н.Ю. Некласова, А.А. Зимин // Вопр. онкологии. – 2012. – № 6. – С.817-820.
29. Журавлев, В.Н. Лечение локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы методом брахитерапии / В.Н. Журавлев, А.В. Зырянов, Я.В. Бершадский // Материалы 3 Конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2008. – С. 43-44.
30. Журавлев, О.В. Возможности и проблемы ранней диагностики локализованного рака предстательной железы (обзор литературы) / О.В. Журавлев // Уральск. мед. журн. – 2013. – № 9. – С.56-60.
31. Зезеров, Е.Г. Простатический специфический мембранный антиген как новый высокоспецифический маркер рака предстательной железы / Е.Г. Зезеров // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. – № 9. – С. 19-20.

32. Значение показателя -2проПСА и индекса здоровья простаты для больных раком предстательной железы: обзор литературы и данные российского проспективного исследования / К.Б. Колонтарев [и др.] // Урология. – 2015. – № 1. – С.49-53.
33. Зубарев, А.В. Диагностический ультразвук / А.В. Зубарев // Зубарев А.В., Гаждонова В.Е. Уронефрология. – М., 2002. – С. 142-152.
34. Изучение корреляций различных форм простатспецифического антигена и клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы / Н.С. Сергеева [и др.] // Онкоурология. – 2015. – № 2. – С. 89-95.
35. Каприн, А. Д. Брахитерапия локализованного рака предстательной железы. Медицинская технология / А. Д. Каприн, Г. А. Панышин, И. А. Альбицкий. – М., 2009. – С. 3-21.
36. Каприн, А. Д. Роль брахитерапии в радикальном лечении рака предстательной железы / А. Д. Каприн, Г. А. Панышин, И. А. Альбицкий // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 600-604.
37. Карякин, О.Б. Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы / О.Б. Карякин // Практ. онкология. – 2001. – № 2. – С. 24-27.
38. Кислякова, М.В. Возможности ТРУЗИ с ультразвуковой ангиографией в оценке местного распространения рака предстательной железы / М.В. Кислякова, И.В. Платицын, В.Е. Гаждонова // SonoAce-International. – 2006. – №14. – С. 20-26.
39. Клиническая онкология. Избранные лекции : учебное пособие. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 496 с.
40. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. акад. В.И.Чиссова, проф. С.Л.Дарьяловой. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 925 с.
41. Колесников, Г.П. Повторная биопсия предстательной железы в диагностике рака простаты / Г.П. Колесников и О.В. Макаров // Вестн.

- Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – № 3. – С. 45-47.
42. Кушлинский, Н.Е. Простатический специфический антиген: теоретические, методологические и практические аспекты использования в онкоурологической клинике / Н.Е. Кушлинский, Н.В. Любимов // Рак предстательной железы / Под ред. Н.Е.Кушлинского, Ю.Н.Соловьева, М.Ф.Трапезниковой. – М.: Изд. РАМН, 2002. – С. 205-231.
43. Локализованный рак предстательной железы: возможности магнитно-резонансной томографии с гибкой матричной катушкой в выявлении минимального экстракапсулярного распространения опухоли / Е.А. Петрова [и др.] // Онкоурология. – 2012. – № 4. – С. 53-57.
44. Лоран, О.Б. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: руководство для врачей / О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь, Г. А. Франк. – М. : Медпресс, 1999. – 143 с.
45. Лоран, О.Б. Современные возможности лечения рака предстательной железы в стадии T3N0M0. Часть II: Обзор / О.Б. Лоран, Б.А. Томкевич // Урология. – 2004. – № 6. – С. 49-53.
46. Маслякова, Г.Н. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы / Г.Н. Маслякова, Е.С. Воронина, Р.Н. Фомкин // Фундаментальн. исслед. – 2012. – № 12. – С. 426-430.
47. Матвеев, Б.П. Энциклопедия клинической онкологии / Б.П. Матвеев / Ред. М.И. Давыдов. – М., 2004. – С. 455-473.

48. Матвеев, Б.П. Химиотерапия гормонорезистентного рака предстательной железы / Б.П. Матвеев, Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин // Урология. – 2005. – № 4. – С. 20-23.
49. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения / В.Н. Григоренко [и др.] // Онкология. – 2014. – № 6. – С.32-36.
50. Назаренко, Г.И. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей / Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова, С.Л. Арсенин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – №2. – С. 12-21.
51. Определение простатического специфического антигена в сыворотке крови человека с помощью тест-системы в формате биочипа: результаты клинических испытаний / Т.В. Осипова [и др.] // Рос. биотерапевтич. журн. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 77-82.
52. Паньшин, Г.А. Роль брахитерапии в радикальном лечении рака предстательной железы / Г.А. Паньшин, А.Д. Каприн, И.А. Альбицкий // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 663-669.
53. Петров, С.Б. Диагностика локализованного рака предстательной железы / С.Б. Петров, В.И. Харченко // Урология. – 2005. – № 1. – С. 19-22.
54. Пешков, М.Н. Персонифицированный подход к определению и интерпретации простатспецифического антигена в крови / М.Н. Пешков // Мед. академ. журн. – 2012. – № 4. – С. 35-37.
55. Пожарисский, К.М. Успехи в морфологической диагностике рака предстательной железы: α -метилацин-коэнзим а рацемаза – новый маркер злокачественной трансформации клеток / К.М. Пожарисский, Е.Е. Леенман, А.А. Арзуманов // Арх. патологии. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 15-19.

56. Предсказательная информативность сывороточного ПСА в выявлении рака предстательной железы методом пункционной биопсии / К.М. Пожарисский [и др.] // Вопр. онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 324-327.
57. Пролиферативные свойства и регуляторы фаз митотического цикла аденокарциномы предстательной железы / М.В. Тарасова [и др.] // Арх. патологии. – 2009. – Т. 71, № 6. – С. 20-23.
58. Пушкарь, Д.Ю. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Бормотин, А.В. Говоров // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №8.- С.11-17.
59. Пушкарь, Д.Ю. Заболевания предстательной железы : краткий справочник / Д.Ю. Пушкарь, В.А. Тутельян, В.А. Малхасян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 192 с.
60. Пушкарь, Д.Ю. Маркеры рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – № 2-3. – С. 19-21.
61. Пушкарь, Д.Ю. Осложнения трансректальной биопсии предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров // Урология. – 2005. – № 2. – С. 40-42.
62. Пушкарь, Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 160 с.
63. Ранняя диагностика рака предстательной железы / И.Б. Чигирева [и др.] // Практич. медицина. – 2013. – № 2. – С. 108-111.
64. Раскин, Г.А. Эффективность иммуногистохимического исследования цитокератинов высокой молекулярной массы и р63 в трепатобиоптатах предстательной железы для установления диагноза аденокарциномы / Г.А. Раскин // Арх. патологии. – 2009. – Т.71, № 6. – С. 48-49.

65. Роль комбинированного использования клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы / О.Г. Суконко [и др.] // Онкоурология. – 2008. – № 2. – С. 48-52.
66. Российская тест-система РСАЗ: первые результаты / А.В. Сидоренков [и др.] // Эксперим. и клинич. урология. – 2014. – № 2. – С.36-43.
67. Ружанская, А.В. Практическое использование маркера -2проПСА и индекса здоровья простаты рhi в диагностике рака предстательной железы / А.В. Ружанская, С.А. Евгина, И.И. Скибо // Клинич. лаб. диагностика. – 2014. – № 1. – С. 4-8.
68. Сергеева, Н.С. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии / Н.С.Сергеева, Н.В.Маршутина // Практич. онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147-154.
69. Сергеева, Н.С. Серологические опухолеассоциированные маркёры / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Онкология. Национальное руководство» / под ред. В.И.Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2008. – С.8-26.
70. Сергеева, Н.С. Серологические опухолеассоциированные маркеры (ОМ) в онкологической клинике / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. – 2001. – № 5. – С. 6-7.
71. Сивков, А.В. Гормонорезистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения / А.В. Сивков, А.Е. Алфимов, О.Э. Имамов // Урология и нефрология. - 1999. – № 5. – С. 33-39.
72. Сидоренков, А.В. Диагностическая значимость [-2]proPSA и РН1 (обзор литературы) / А.В. Сидоренков, А.В. Говоров, А.В. Садченко, Д.Ю. Пушкарь // Онкоурология. – 2014. – № 4. – С. 87-95.

73. Сидоренков, А.В. РСА3 – истинный онкомаркер рака предстательной железы (обзор литературы) / А.В. Сидоренков, Д.Ю. Пушкарь // Онкоурология. – 2014. – № 2. – С. 70-77.
74. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии / Н.С. Сергеева [и др.] // Успехи молекулярн. онкологии. – 2014. – № 1. – С. 69-81.
75. Соловов, В.А. Биология простатического специфического антигена и его роль в патогенезе рака простаты / В.А. Соловов // Вестн. Самарск. гос. ун-та. – 2005. – № 5. – С. 200-208.
76. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и д-ра биол. наук Е.М. Аксель. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
77. Теврюкова, Н.С. Диагностика рака предстательной железы / Н.С. Теврюкова, В.Н. Богатырев, А.Б. Очиргоряев // Сиб. онкол. журн. – 2009. – № 2. – С. 49-54.
78. Тимофеева, А.В. Оценка диагностической значимости общего простат-специфического антигена в качестве маркера развития опухолей предстательной железы / А.В. Тимофеева, Е.В. Мальковская, А.Л. Бурмистрова // Пробл. совр. науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 30-33.
79. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство : учеб. пособие / под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева, Н. А. Григорьева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 148 с.
80. Фертикова, Т.Е. Значимость диагностического определения простатспецифического антигена в разных возрастных группах мужчин / Т.Е. Фертикова, Е.В. Аносова // Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья. – 2011. – № 43. – С. 95-98.
81. Франк, Г.А. Морфология рака предстательной железы / Г.А. Франк // Практич. онкология. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 65-70.

82. Хурнина, Г.П. Первый опыт применения брахитерапии рака предстательной железы в Самарской области / Г.П. Хурнина, С.М. Князев, Л.П. Девяткина, Д.А. Скобельцов // Оптимизация высокотехнологичной урологической помощи: от регионов до федерального уровня: Материалы конф. – Самара, 2002. – С. 12-14.
83. Хурсевич, Н.А. Оценка распространенности процесса и выбор тактики лечения при раке предстательной железы с учетом факторов прогноза / Н. А. Хурсевич, Е. М. Слонимская, Е. А. Усынин, З. А. Юрмазов // Сиб. онкол. журн. – 2003. – № 3. – С. 60-61.
84. Шолохов, В.Н. Ультразвуковая томография в диагностике рака предстательной железы / В.Н. Шолохов, Б.В. Бухаркин, П.И. Лепэдату. – 1-е изд. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2006. – 112 с.
85. Этюды клинической онкоурологии: Материалы к XIV межрегиональной с международным участием конференции урологов / Под ред. А.С. Переверзева. – Харьков, 2006.
86. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study / L.J. Sokoll [et al.] // J. Urol. 2008. – Vol. 180, № 2. – P. 539-543.
87. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study / B.V. Le [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol. 183, № 4. – P. 1355-1359.
88. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness / Heidegger I. [et al.] // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2014. – Vol. 17, № 1. – P. 70-74.
89. A (-5, -7) proPSA based artificial neural network to detect prostate cancer / C. Stephan [et al.] // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 1014-1020.

90. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases / C. Stephan [et al.] // *Prostate*. – 2009. – Vol. 69, № 2. – P. 198-207.
91. A multicenter clinical trial on the use of (-5, -7) pro prostate specific antigen. / M. Lein [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 2150-2153.
92. A Multi-Center Study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in Combination with PSA and Free PSA for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range / W.J. Catalona [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, № 5. – P.1650-1655.
93. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness / L.J. Sokoll [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 5. – P. 1193-1200.
94. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer / M.J. Roobol [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 79-85.
95. A single centre experience of active surveillance as management strategy for low-risk prostate cancer in Ireland / J.C. Forde [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 183, № 3. – P. 377-382.
96. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer / S.D. Mikolajczyk [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, № 18. – P. 6958-6963.
97. Aaltomaa, S.H. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I125 seed brachytherapy--morbidity and outcome results / S.H. Aaltomaa, V.V. Kataja, T. Lahtinen // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 91, N 2. – P. 213-216.

98. Abascal Junquera, J.M. Braquiterapia en el cancer de prostata localizado / J.M. Abascal Junquera, M. Hevia Suarez, J.M. Abascal García // *Actas Urol. Esp.* – 2007. – Vol. 31, № 6. – P. 617-626.
99. Additional use of [-2] precursor prostate-specific antigen and "benign" PSA at diagnosis in screen-detected prostate cancer / S.H. de Vries [et al.] // *Urology.* – 2005. – Vol. 65, № 5. – P. 926-930.
100. Agnihotri, S. Raising cut-off value of prostate specific antigen (PSA) for biopsy in symptomatic men in India to reduce unnecessary biopsy / S. Agnihotri, R.D. Mittal, R. Kapoor, A. Mandhani // *Indian J. Med. Res.* – 2014. – Vol. 139, № 6. – P. 851-856.
101. Albertsen, P.C. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer / P.C. Albertsen, J.A. Hanley, J. Fine // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293, № 17. – P. 2095-2101.
102. Amin, M. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens / M. Amin, L. Boccon-Gibod, L. Egevad // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2005. – Suppl. 216. – P. 20-33.
103. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate / X. Wang [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2007. – Vol. 20, № 2. – P. 175-182.
104. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer / C.J. Harvey [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 85, Spec. № 1. – P. S3-17.
105. Ash, D. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer / D. Ash, D. Bottomley, B. Al-Qaisieh // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 84, № 2. – P. 135-139.
106. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial / I.M. Thompson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 529-534.

107. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference / J.I. Epstein [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. e6-e19.
108. Beyer, D.C. Prostate brachytherapy: comparison of dose distribution with different 125I source designs / D.C. Beyer, F. Puente, K.L. Rogers, E.M. Gurgoze // *Radiology.* – 2001. – Vol. 221, № 3. – P. 623-627.
109. Blasko, J.C. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes / J.C. Blasko, T. Mate, J.E. Sylvester // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2002. – Vol. 12, № 1. – P. 81-94.
110. Bottomley, D. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds / D. Bottomley, D. Ash, B. Al-Qaisieh // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 82, № 1. – P. 46-49.
111. Bradford, T.J. Molecular markers of prostate cancer / T.J. Bradford, S.A. Tomlins, X. Wang, A.M. Cbinnaiyan // *Urol. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 538-551.
112. Bryant, R.J. Emerging PSA-based tests to improve screening / R.J. Bryant, H. Lilja // *Urol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 267-276.
113. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study / R. De Angelis [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 23-34.
114. Chen, A.B. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy / A.B. Chen, A.V. D'Amico, B.A. Neville, C.C. Earle // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 33. – P. 5298-5304.
115. Clements, J. The expanded human kallikrein (KLK) gene family: genomic organisation, tissue-specific expression and potential functions /

- J. Clements, J. Hooper, Y. Dong, T. Harvey // *Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 382, № 1. – P. 5-14.
116. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature / A. Abrate [et al.] // *Korean J. Urol.* – 2014. – Vol. 55, № 7. – P. 436-445.
117. Clinical utility of %p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer / X. Filella [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52, № 9. – P. 1347-1355.
118. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15% / M.A. Khan [et al.] // *Urology.* – 2004. – Vol. 64, № 6. – P. 1160-1164.
119. Cosset, J.M. La curietherapie du cancer prostatique par implants permanents / J.M. Cosset, T. Flam, N. Thiounn // *Cancer Radiother.* – 2008. – Vol. 12, № 6-7. – P. 503-511.
120. Cuvillier, O. Biomarkers of aggressiveness in prostate cancer / O. Cuvillier, B. Malavaud // *Prostate cancer – diagnostic and therapeutic advances.* – Intech. Press, 2011. – P. 3-20.
121. Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death / M.A. Rubin [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 1424-1432.
122. Deras, I.L. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome / I.L. Deras, S.M. Aubin, A. Blase // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 79, № 4. – P. 1587-1592.
123. DiBiase, S.J. Magnetic resonance spectroscopic imaging-guided brachytherapy for localized prostate cancer / S.J. DiBiase, K. Hosseinzadeh, R.P. Gullapalli // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52, № 2. – P. 429-438.

124. Dimakakos, A. Novel tools for prostate cancer prognosis, diagnosis, and follow-up / A. Dimakakos, A. Armakolas, M. Koutsilieris // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – doi: 10.1155/2014/890697.
125. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease / A. Heidenreich [et al.] // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 59, № 1. – P. 61-71.
126. Ecadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology / M.A. Rubin [et al.] // *Hum Pathol.* – 2001. – Vol. 32, № 7. – P. 690-697.
127. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml / M.A. Khan [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 3. – P. 723-726.
128. Evans, A.J. Alpha-methylacyl CoA race-mase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies / A.J. Evans // *J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 56, № 1. – P. 892-897.
129. Evidence for a p27 tumor suppressive function independent of its role regulating cell proliferation in the prostate / D.R. Shaffer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, № 1. – P. 210-215.
130. Expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens / J. Rubio [et al.] // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 48, № 5. – P. 745-751.
131. Faten-Moghadam, A. Sensible use of tumor markers / A. Faten-Moghadam, P. Stieber. – Basel: Springer Verlag, 1993. – 70 p.
132. Filella, X. Evaluation of [- 2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Filella, N. Giménez // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 51, № 4. – P. 729-739.

133. Gleason, D.F. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging / D.F. Gleason, G.T. Mellinger // *J. Urol.* – 1974. – Vol. 111, № 1. – P. 58-64.
134. Ghafoor, Q. Early tolerability and results of I(125) permanent prostate brachytherapy in a single UK institution / Q. Ghafoor, D.R. Ford, L. Capaldi // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* – 2009. – Vol. 21, № 5. – P. 425.
135. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update / I. Thompson [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, № 6. – P. 2106-2131.
136. Hammerer, P. Prostatic biopsy after radiotherapy: when and how / P. Hammerer, M. Graefen, J. Palisaar // *Eur.Urol.* – 2002. – Suppl.1. – P. 83-88.
137. Heintz, B.H. Comparison of I-125 sources used for permanent interstitial implants / B.H. Heintz, R.E. Wallace, J.M. Hevezi // *Med. Phys.* – 2001. – Vol. 28, № 4. – P. 671-682.
138. Henry, A.M. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience / A.M. Henry, B. Al-Qaisieh, K. Gould // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76, № 1. – P. 50-56.
139. Herstein, A. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial / A. Herstein, K. Wallner, G. Merrick // *Cancer J.* – 2005. – Vol. 11, № 5. – P. 385-389.
140. Herstein, A. There is a wide range of predictive dosimetric factors for I-125 and pd-103 prostate brachytherapy / A. Herstein, K. Wallner, G. Merrick // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 6-10.
141. Hinnen, K.A. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy / K.A. Hinnen, J.J. Battermann, J.G. van Roermund // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76, № 5. – P. 1433-1438.

142. Hittelman, A.B. Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients / A.B. Hittelman, R.S. Purohia, C.J. Kane // *Curr. Opin. Urol.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 163-170.
143. Hori, S. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer / S. Hori, J.-S. Blanchet, J. McLoughlin // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 112, № 6. – P. 717-728.
144. Hugosson, J. Overdetection in screening for prostate cancer / J. Hugosson, S. Carlsson // *Curr. Opin. Urol.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 256-263.
145. Hwang, S.I. The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy / S.I. Hwang, H.J. Lee // *Prostate Int.* – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 153-160.
146. Impact of differential cyclin D1 expression and localisation in prostate cancer / C.E.S Comstock [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 96, № 6. – P. 970-979.
147. Inciūra, A. Prostatos vezio brachiterapijos veiksmingumo apzvalga / A. Inciūra, L. Jarusevicus, K. Vaiciūnas, E. Juozaityte // *Medicina (Kaunas).* – 2009. – Vol. 45, N 8. – P. 660-671.
148. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study / S. Carlsson [et al.] // *BMJ.* – 2014. – doi: 10.1136/bmj.g2296.
149. Kakehi, Y. [Active surveillance: current status and future perspectives] / Y. Kakehi // *Nihon Rinsho.* – 2014. – Vol. 72, № 12. – P. 2204-2211.
150. Kryvenko, O.N. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era / O.N. Kryvenko, H.B. Carter, B.J. Trock, J.I. Epstein // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 4. – P. 869-874.
151. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening

- for Prostate Cancer / G. Draisma [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95, № 12. – P. 868-878.
152. Lee, W.R. The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States / W.R. Lee, J. Moughan, J.B. Owen, M.J. Zelefsky // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98, № 9. – P. 1987-1994.
153. Longitudinal changes of benign prostate-specific antigen and [-2] proprostate-specific antigen in seven years in a community-based sample of men / T. Rhodes [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 655-661.
154. Low risk patients benefit from extreme anterior apical sampling on initial biopsy for prostate cancer diagnosis / A. Elshafei [et al.] // *Prostate.* – 2014. – Vol. 74, № 12. – P. 1183-1188.
155. Lucas, J.N. Trends in Prostate Cancer Research / J.N. Lucas. – Nova Publ., 2005. – P. 211-215.
156. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance / S. Roemeling [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50, № 3. – P. 475-482.
157. Marshall, D.T. Options and recent advances in permanent brachytherapy for prostate cancer / D.T. Marshall // *Can. J. Urol.* – 2007. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 28-31.
158. Merrick, G.S. Monotherapeutic brachytherapy for clinically organ-confined prostate cancer / G.S. Merrick, W.M. Butler, K.E. Wallner // *W. V. Med. J.* – 2005. – Vol. 101, № 4. – P. 168-171.
159. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas / S. de Muga [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 703-712.
160. Montironi, R. Pathological Findings in TRUS Prostatic Biopsy – Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Importance / R. Montironi, R. Mazzucchelli, V. Scattoni // *Eur. Urol.* – 2002. – Vol. 1, № 6. – P. 60-82.

161. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer / C. Stephan [et al.] // *Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 306-314.
162. Nakanishi, H. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance / H. Nakanishi, J. Groskopf, H.A. Fritsche // *J. Urol.* – 2008. Vol. 179, № 5. – P. 1804-1800.
163. Narayana, V. Randomized trial of high- and low-source strength (125)I prostate seed implants / V. Narayana, S. Troyer, V. Evans // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61, № 1. – P. 44-51.
164. Nassar, A. Utility of alpha-methylacyl coen-zyme A racemase (p504s antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer / A. Nassar, M.B. Amin, D.G. Sexton, C. Cohen // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2005. Vol. 13, № 3. – P. 252-255.
165. P27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer / K. Revelos [et al.] // *In Vivo.* – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 911-920.
166. Postma, R. Screening for prostate cancer / R. Postma, F.H. Schröder // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41, № 6. – P. 825-833.
167. Predictive value of altered p27Kip1 and p21WAF/Cip1 protein expression for the clinical prognosis of patients with localized prostate cancer / M.A. Kuczyk [et al.] // *Oncol Rep.* – 2001. – Vol. 8, № 6. – P. 1401-1407.
168. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer / G. Guazzoni [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 455-466.

169. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or ≥ 4.0 ng per milliliter / I.M. Thompson [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 39-46.
170. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer / S.D. Mikolajczyk [et al.] // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50, № 6. – P. 1017-1025.
171. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5 – 4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis / L.J. Sokoll [et al.] // *Urology.* – 2003. – Vol. 61, № 2. – P. 274-276.
172. Proprostate-specific antigen: its usefulness in the era of multiple-core prostate biopsy / M. Miyakubo [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 561-565.
173. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer / D.V. Makarov [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 7316-7321.
174. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program / S. Isharwal [et al.] // *Urology.* – 2011. – Vol. 77, № 3. – P. 763 e1-6.
175. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer / T.J. Wilt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 3. – P. 203-213.
176. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection / F.H. Jansen [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 6. – P. 921-927.
177. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in

- patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting / G. Guazzoni [et al.] // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 214-222.
178. Prostatespecific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate / T.A. Stamey [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317, № 15. – P. 909-916.
179. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: impact on clinical decision making process / M.O. Demirkol [et al.] // *Prostate.* – 2015. – Vol. 75, № 7. – P. 748-757.
180. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory / M. Arnold [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51, № 9. – P. 1164-1187.
181. Recommendations from the EGAPP Working Group: does PCA3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer improve patient health outcomes? / N. Calonge [et al.] // *Genet. Med.* – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 338-346.
182. Richie, J.P. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination / J.P. Richie, W.J. Catalona, F.R. Ahmann // *Urology.* – 1993. – Vol. 42, № 4. – P. 365-374.
183. Schroder, F. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostatespecific antigen alone: a systematic review / F. Schroder, M.W. Kattan // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 274-290.
184. Semaan, M. Prognostic value of stromal immunolabelling by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer / M. Semaan, N. Jovenin, P. Birembaut // *Prog. Urol.* – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 250-254.

185. Serum (-5, -7) proPSA for distinguishing stage and grade of prostate cancer / C. Stephan [et al.] // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27, № 4A. – P. 1833-1836.
186. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. / W.J. Catalona [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 6, Pt. 1. – P. 2181-2185.
187. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen / W.J. Catalona [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171, № 6, Pt. 1. – P. 2239-2244.
188. Singh, J. Is there an optimal management for localized prostate cancer? / J. Singh, E.J. Trabulsi, L.G. Gomella // *Clin. Interv. Aging.* – 2010. – Vol. 5. – P. 187-197.
189. Stamey, T.A. Standardization of immunoassays for prostate specific antigen. A different view based on experimental observations / T.A. Stamey, A.F. Prestigiacomo, Z. Chen // *Cancer (Filad.)*. – 1994. – Vol. 74, № 6. – P. 1662-1666.
190. Sturgeon, C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic / C. Sturgeon // *Clin. Chem.* . – 2002. – Vol. 48, № 8. – P. 1151-1159.
191. The value of (-7, -5)pro-prostate-specific antigen and human kallikrein-2 as serum markers for grading prostate cancer / C.H. Bangma [et al.] // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 93, № 6. – P. 720-744.
192. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28) / R.H. Young [et al.] – 3rd Edition. – Washington, 2000.
193. Watanabe, H. Mass screening program for prostatic cancer in Japan / H. Watanabe // *Jpn J. Cancer Clin.* – 2001. – Vol. 46, № 1. – P. 54-62.
194. Yousef, G.M. Identification of novel human kallikreinlike genes on chromosome 19q13.3-q13.4 / G.M. Yousef, L.Y. Luo, E.P. Diamandis // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19, № 4B. – P. 2843-2852