



ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ

© С.В. Понкратов, В.Х. Хейфец, О.Ф. Казан

Госпиталь «ОрКли», Санкт-Петербург

Дата поступления: 16.06.2016

Статья принята к печати: 24.08.2016

В статье представлены данные по эпидемиологии рака предстательной железы, высокая распространенность и рост заболеваемости обуславливают актуальность исследований по данной онкопатологии. Показано, что увеличение числа впервые выявленных случаев связано в том числе и с программой скринингового обследования мужчин путем определения уровня простатспецифического антигена. Освещены современные диагностические методы выявления модификаций простатспецифического антигена, обладающие большей чувствительностью и специфичностью в отношении рака предстательной железы. Акцентировано внимание на изменение уровня простатспецифического антигена в зависимости от возраста, что необходимо учитывать при диагностике злокачественных новообразований предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; онкомаркеры; простатспецифический антиген; возрастные аспекты.

DIAGNOSTIC VALUE OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN ACCORDING TO AGE PATIENTS

© S.V. Ponkratov, V.Kh. Kheyfets, O.F. Kagan

OrKli Hospital, Saint Petersburg

For citation: Urologicheskie vedomosti. 2016;6(3):30-39

Received: 16.06.2016

Accepted: 24.08.2016

Data on epidemiology of a prostate cancer are presented in article, high prevalence and body height of a case rate cause relevance of researches on this oncopathology. It is shown that the number augmentation for the first time of the taped cases is bound including to the program of a skringing of inspection of men by determination of level of prostates – a specific antigen. Modern diagnostic methods of identification of modifications of prostates – a specific antigen, possessing larger sensitivity and specificity concerning a prostate cancer are lit. The attention to change of level of prostates – a specific antigen depending on age is focused that needs to be considered at diagnostics of malignant neoplasms of a prostate.

Keywords: a prostate cancer; onkomarker; prostates – a specific antigen; age aspects.

Злокачественные новообразования являются одной из наиболее распространенных причин смерти, занимая второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. В структуре онкопатологии мужского населения России рак предстательной железы в 2004 году занимал 6,9 %, в 2009 — 10,7 %, в 2012 году — 12,1 %, располагаясь на 2-м ранговом месте после новообразований легких, бронхов и трахеи [11, 21]. В мировой структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак предстательной железы занимает 3–4-е место, ежегодно регистрируется более 600 000 пациентов с впервые установленным диагнозом. В Российской Федерации таких пациентов в 2009 году было выявлено 25 215, а к 2012 году — 29 082 человека, прирост за 10 лет составил 119,6 %. Среднегодовой прирост рака предстательной железы составляет 8–10 % и не имеет тенденции к снижению. Наибольшая распространенность данного заболевания в Российской Федерации установлена в Центральном федеральном округе (125,4 случая на 100 000 населения), наименьшая — в Северо-Кавказском федеральном округе (44,0 случая на 100 000 населения) [2].

За последние семь лет увеличивается не только общая заболеваемость раком, но и количество локализованных форм рака предстательной железы, растет число пациентов с впервые выявленной первой и второй стадиями, однако и число пациентов с впервые выявленной четвертой стадией заболевания остается на относительно высоком уровне [21].

Так, в 2010 году на долю локализованного рака предстательной железы I–II стадий приходилось 44,8 %, на долю местнораспространенного рака (III стадия) — 34,9 %, на долю метастатического рака (IV стадия) — 18,5 % [21]. Летальность на первом году после верификации диагноза составляет в среднем 10,3 %. Пятилетняя выживаемость пациентов с I–III ста-

диями достигает 100 %, а с IV стадией — только 34 % [2].

Если рассматривать возраст пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы, то в 2010 году в возрасте 0–59 лет таких наблюдалось 3550 человек, 60–69 лет — 7986, 70 лет и старше — 14 732 человека. Средний возраст пациентов составляет 70,1 года. Показатель прироста заболеваемости раком предстательной железы в группе 0–59 лет достигает 338,01 на 100 000 человек (среднегодовой темп прироста 15,6 %); в группе 60–69 лет — 181,76 (среднегодовой темп прироста 10,91 %); в группе людей 70 и старше — 113,50 человека на 100 000 населения (среднегодовой темп прироста 7,88 %) [2, 21].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из факторов, влияющих на рост общей заболеваемости раком предстательной железы, является улучшение диагностики данной нозологии. Около 23 % пациентов, взятых на учет с впервые установленным диагнозом, были выявлены активно. Наибольшая доля впервые выявленных больных в Российской Федерации отмечается в Уральском федеральном округе (32,0 %), а наименьшая — в Дальневосточном федеральном округе (7,0 %) [2].

К основным методам диагностики рака предстательной железы на сегодняшний день можно отнести определение уровня простатспецифического антигена, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование и биопсию предстательной железы. Данный комплекс диагностических мероприятий общепринят как в России, так и в мировой практике [22].

Скрининговым методом диагностики рака предстательной железы в настоящее время является метод определения простатспецифического антигена в сыворотке крови, однако

данный маркер не является специфическим для данной нозологии [8]. Чувствительность и специфичность ПСА-теста в отношении рака предстательной железы при пороговом уровне 4,0 нг/мл составляют не более 46,0 и 93,6 % соответственно и с возрастом имеют тенденцию к снижению [3]. Часто повышение простатспецифического антигена вызвано заболеваниями предстательной железы — доброкачественной гиперплазией, острым или хроническим простатитом [12]. Повышение уровня маркера возможно после различных манипуляций на предстательной железе, таких как пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование, массаж простаты, недавно перенесенная биопсия или другая операция на данном органе, а также после эякуляции и острой задержки мочи [16].

Определение уровня простатспецифического антигена обычно рекомендуется пациентам старше 50 лет. Это связано с тем, что уже с 50 лет в структуре предстательной железы становятся заметны изменения железистого аппарата, проявляющиеся прежде всего атрофическими изменениями в виде прогрессирующего увеличения доли соединительной ткани, которое становится более выражено с каждым годом [18]. Волокна мышечной ткани теряют свою упорядоченность, снижается количество миоцитов, окружающих железы. Элементы мышечной ткани могут со временем замещаться соединительнотканью структурами, что приводит к формированию соединительнотканно-мышечных участков в структуре органа [5].

Однако, учитывая генетическую предрасположенность к данному заболеванию, его гормонзависимый характер, влияние характера питания, инфекций, передающихся половым путем, урологических операций, определенных лекарств (например, нестероидных противо-

воспалительных средств), описываемая нозология может регистрироваться в относительно молодом возрасте [11, 21]. Данное обстоятельство редко учитывается клиницистами и может приводить к диагностическим ошибкам и верификации заболевания только на его поздних стадиях. В настоящее время в современной литературе мало внимания уделяется возрастным изменениям диагностических критериев рака предстательной железы, однако в отдельных случаях именно этот фактор играет решающую роль в постановке диагноза на ранней стадии [19]. Несвоевременная диагностика значительно снижает шансы больного на благоприятный исход. В данной статье описаны основные диагностические критерии рака предстательной железы с возможными возрастными изменениями.

ПРОБЛЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Простатспецифический антиген был открыт в 1970 году, а в 1979 году впервые выделен из семенной жидкости и ткани предстательной железы и обнаружена зависимость между уровнем маркера и раком предстательной железы. В диагностике данного заболевания методика определения антигена стала широко использоваться лишь с 1987 года [15, 25].

Простатспецифический антиген — это белок, вырабатываемый предстательной железой в норме. Уровень общего простатспецифического антигена рассчитывается путем сложения значений свободного и связанного маркеров с белками плазмы. Пороговое значение уровня данного маркера составляет 4,0 нг/мл [1]. Общеизвестно, что этот маркер является органоспецифическим антигеном, но не обладает высокой специфичностью для рака предстательной железы, так как уровень антигена в сыворотке крови может также повышаться при наличии доброкачественной гиперплазии предстательной желе-

зы и простатита [25], под влиянием физического воздействия на предстательную железу и при выполнении различных манипуляций.

Кроме того, уровень простатспецифического антигена может снижаться под воздействием некоторых лекарственных препаратов (например, простерид, сонизин) [10]. Процент выявления опухолевых клеток после биопсии у пациентов со значениями маркера от 3–4 до 10 нг/мл, находящимися в так называемой «серой зоне», по данным R. Postma et al., составляет всего 20–25 %. Рак предстательной железы может встречаться и у пациентов с низким уровнем простатспецифического антигена (менее 4 нг/мл) [7].

Наибольшая выявляемость клеток рака предстательной железы отмечается у пациентов с уровнем маркера более 10 нг/мл [27, 28]. Низкая чувствительность данного метода зачастую обуславливает отрицательные результаты первичной биопсии у пациентов с раком предстательной железы. В связи с этим при повышении общего значения простатспецифического антигена в пределах так называемой «серой зоны» стали использоваться другие, альтернативные модификации антигена [14].

Для улучшения качества ранней диагностики рака предстательной железы вместе с ПСА-тестом принимают во внимание дополнительные параметры (семейный анамнез, формы простатспецифического антигена, его возрастные нормы, скорость прироста, плотность простатспецифического антигена), данные лабораторных (биохимические и молекулярно-генетические маркеры) и инструментальных (ультразвуковое, магнитно-резонансное) методов исследования.

В крови, моче и ткани предстательной железы были обнаружены и широко исследуются в последние годы множество новых молекулярных маркеров, среди которых можно выделить аль-

фа-метилацил-КоА-рацемазу, простатспецифический антиген-3, простатспецифический мембранный антиген, р₂-простатспецифический антиген и «индекс здоровья предстательной железы» (phi), ген рецептора β₂-ретиноевой кислоты, глутатион-S-трансфераза π1, ген, кодирующий белок, содержащий домен, гомологичный онкобелку семейства Ras 1 (RASSF1), и TMPRSS2-ERG, и др. [17].

Плотность простатспецифического антигена (простатспецифический антиген — D) — одна из модификаций маркера [9]. Она рассчитывается путем деления уровня общего значения маркера на объем предстательной железы [7]. По данным работ группы исследователей A. Akdas и L. Isikay, показатель плотности антигена увеличивает специфичность показателя общего простатспецифического антигена сыворотки крови, так как учитывает объем предстательной железы. В норме значение показателя не должно превышать 0,15 нг/мл/см³ [20].

Объем предстательной железы определяется при трансректальном ультразвуковом исследовании и вычисляется по формуле объема эллипса. Однако его измерение относительно субъективно и напрямую зависит от методики исследования и опыта специалиста [20].

Определение скорости прироста простатспецифического антигена (простатспецифический антиген — V) также широко используется в клинической практике, особенно при необходимости динамического наблюдения за пациентами [4]. Этот тест является более специфичным и базируется на длительном измерении общего уровня простатспецифического антигена в течение достаточно продолжительного временного интервала [7]. Для рака предстательной железы характерным является показатель простатспецифического антигена V, составляющий 0,75 нг/мл/год и более. К ограничениям для использования данного метода

можно отнести трудность в подсчетах, зависимость от различных методик расчета общего простатспецифического антигена в различных лабораториях и переменную прогностическую ценность, связанную с возрастом пациента и изначальным уровнем общего маркера [20, 26].

Соотношение уровня общего маркера к свободному, по данным ряда авторов, является более чувствительным тестом по сравнению с определением общего простатспецифического антигена, пороговым значением является 15 % [14, 26]. Прогностическая ценность соотношения общего антигена к свободному увеличивается с ростом уровня общего простатспецифического антигена и становится оптимальной при его уровне 2,0–10,0 нг/мл [23]. Основным показанием для использования этого теста является решение вопроса о целесообразности проведения биопсии у пациентов с уровнем общего антигена в диапазоне 4–10 нг/мл при отсутствии изменений при пальцевом ректальном исследовании [25]. В проспективном мультицентровом исследовании Catalonia было выявлено, что 56 % подтвержденных биопсий у пациентов имели соотношение уровня общего маркера к свободному ниже 10 % и только 8 % биопсий — более 25 % [23]. В то же время этот тест не показателен при значениях от 10 до 25 %, так как сильно зависит от колебания уровня свободного простатспецифического антигена, а также наличия у пациентов доброкачественной гиперплазии предстательной железы [20].

Про-простатспецифический антиген (также известный как р₂-простатспецифический антиген) представляет собой специфическую изоформу профермента антигена. Данный биомаркер используется для увеличения выявляемости рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего маркера в диапазоне от 2,0 до 10,0 нг/мл и соотношением сво-

бодного и общего простатспецифического антигена 25 % [25]. Согласно некоторым проспективным исследованиям, применение анализа р₂-антигена позволяет уменьшить количество нецелесообразных биопсий железы на 7,6–35 %, при этом чувствительность теста достигает 95 % [25]. С. Stephan et al. в 2009 году показали, что существует статистически значимая корреляция этого маркера с патологической стадией после радикальной простатэктомии (в том числе и со стадией T 3–4), а также имеется прямая зависимость с суммой баллов по Глиссону [13]. Клиническая значимость этого биомаркера пока однозначно не определена, а данные, освещенные в литературе, носят достаточно часто противоречивый характер [27]. Ряд авторов показал, что р₂-простатспецифический антиген дает возможность при активном наблюдении определить, у каких пациентов может манифестировать агрессивный рак предстательной железы. Данный анализ послужил основой для создания «индекса здоровья предстательной железы» (Prostate Health Index), который автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе с учетом результатов определения общего простатспецифического антигена, свободного простатспецифического антигена и р₂-простатспецифического антигена. Показано, что прогностическое значение РН1 в дифференциальной диагностике между раком и доброкачественными заболеваниями предстательной железы у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл и нормальных данных пальцевого ректального исследования) достоверно выше, чем отдельно у простатспецифического антигена или соотношения свободного к общему простатспецифическому антигену. Группа исследователей из Австрии доказала, что р₂-простатспецифический антиген является достоверным предиктором суммы баллов по Глиссону, позволяющим отличить

локализованный рак предстательной железы от местнораспространенного. Исследование итальянских авторов продемонстрировало, что р₂-простатспецифический антиген и РНК имеют чувствительность, специфичность и прогностическое значение гораздо выше, чем у анализа крови на общий простатспецифический антиген [13].

Простатспецифический антиген-3 — антиген рака предстательной железы 3-го гена, который был идентифицирован в 1999 году [27]. По гистологическим данным этот антиген избыточно экспрессируется почти во всех образцах (95 %) ткани рака предстательной железы, но не в нормальной или гипертрофированной ткани [17]. Уровень данного маркера определяется путем расчета соотношения простатспецифического антигена-3 матричной РНК и простатспецифического антигена матричной РНК в анализе мочи, собранной после выполнения пальцевого ректального исследования или массажа простаты. Уровень экспрессии простатспецифического антигена-3 в моче не зависит от локализации опухоли в предстательной железе и наличия хронического простатита [13]. По данным различных авторов, чувствительность простатспецифического антигена-3 варьирует от 46,9 до 82 %, а специфичность — от 55 до 92 %. Положительная прогностическая ценность варьирует от 39 до 86 %, а отрицательная прогностическая ценность — от 61 до 89,7 % [17]. Наиболее часто определение уровня простатспецифического антигена-3 используется для определения показаний к выполнению биопсии, когда уровень общего маркера составляет 2,5–10,0 нг/мл, а также для мужчин с ранее отрицательными биопсиями в анамнезе, у которых имеется устойчивое повышение уровня общего антигена [27]. Использование простатспецифического антигена-3 может играть значительную роль в снижении количества необо-

снованных биопсий, однако в настоящее время нет достаточного количества данных о клинических результатах, подтверждающих возможности его рутинного применения, отсутствует единое мнение в отношении его порогового уровня, не доказана его взаимосвязь со степенью агрессивности рака [3]

В целом, несмотря на разработку и попытки внедрения «модифицированных» маркеров, определение уровня общего простатспецифического антигена остается самым распространенным и доступным методом в скрининге рака предстательной железы в России [6].

После проведения ряда исследований было показано, что учет нормы простатспецифического антигена в зависимости от возраста приводит к увеличению числа выявляемых случаев рака предстательной железы у молодых мужчин и минимизирует количество обнаруживаемых у пожилых пациентов клинически малозначимых опухолей, когда преимущества проводимого лечения кажутся весьма сомнительными.

Известно, что с возрастом у мужчин с нормальной функцией яичек происходит увеличение размеров предстательной железы (в пределах от 0,4 до 1,2 г/год). У мужчин в возрасте от 40 до 79 лет объем простаты увеличивается примерно на 1,6 % в год. Для мужчин в возрасте 65 лет и старше это будет соответствовать увеличению на 0,5 мл каждый последующий год [20]. G. Collins et al. получили сходные результаты в аналогичных исследованиях: размер предстательной железы увеличивался каждые 10 лет. Для мужчин 40–49 лет средний объем железы составил 25 мл, для мужчин 50–59 лет — 27 мл, для мужчин в возрасте 60–69 лет — 36 мл, для мужчин после 70 лет объем составит 40 мл. В связи с этим логично предположить, что уровень простатспецифического антигена также увеличивается с возрастом. J. Oesterling et al. изучили распределение

антигена у 471 мужчины в возрасте 40–79 лет, не имевшего клинических признаков рака предстательной железы, и показали, что уровень простатспецифического антигена напрямую коррелировал с возрастом. Верхний предел нормальной концентрации маркера с возрастом нарастает с 2,5 нг/мл в 45 лет до 6,5 нг/мл в 75 лет [20].

В. Dalkin et al. также изучали соотношение между сывороточным простатспецифическим антигеном и возрастом мужчин. С этой целью они проанализировали результаты обследований 52269 мужчин, не имевших клинических доказательств рака предстательной железы. Было обнаружено, что верхние пределы нормальной концентрации антигена для мужчин 55–59 лет составляют 4,0 нг/мл, 60–64 лет — 5,4 нг/мл, 65–69 лет — 6,2 нг/мл, а для 70–74 лет — 6,6 нг/мл. Уровни маркера в соответствии с 10-летней разбивкой по возрастным группам выглядят следующим образом: 0,0–3,5 нг/мл для мужчин в возрасте 50–69 лет, 0,0–5,4 нг/мл — для 60–69 лет и 0,0–6,3 нг/мл для мужчин 70–79 лет [20].

В своем исследовании Фертикова и Аносова (2011 год) сравнивали средние значения простатспецифического антигена у здоровых мужчин в двух возрастных группах: от 40 до 60 лет и старше 60 лет, а также в аналогичных возрастных группах мужчин, имеющих урологическую патологию и направленных врачами-урологами на лабораторное исследование [19]. В результате средний уровень маркера здоровых в урологическом отношении мужчин составил соответственно 0,94 и 1,99 нг/мл в двух возрастных группах: 40–60 лет и старше 60 лет. Доля лиц с повышенными значениями онкомаркера составила 0,71 и 5,71 % в обеих группах соответственно. В результате исследования мужчин разного возраста с урологической симптоматикой, направленных

на лабораторное исследование, обнаружено, что средний уровень простатспецифического антигена составил 2,13 и 5,03 нг/мл в двух группах: 40–60 лет и старше 60 лет. При этом доля лиц с повышенным уровнем маркера достоверно выше в старшей возрастной группе (21,43 против 8,57 % в группе 40–60 лет) [19]. Данных о возрастных особенностях модификаций простатспецифического антигена в изученной литературе нами не обнаружено, что требует продолжения исследований в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение уровня простатспецифического антигена является наиболее распространенным и доступным способом скрининга рака предстательной железы, однако имеет низкую специфичность относительно злокачественного перерождения предстательной железы и может встречаться как при воспалительных заболеваниях, так и при различных воздействиях на предстательную железу. Кроме того, в последние годы появляются данные о повышении уровня онкомаркера, связанного с возрастными изменениями. Таким образом, использование данных уровня простатспецифического антигена с учетом возраста пациентов является перспективным направлением на сегодняшний день, так как может повысить диагностическую ценность результата анализа и избежать «ненужных» биопсий, но требует дальнейшего всестороннего изучения. Целесообразно накопление опыта о практическом использовании «модифицированных» маркеров рака предстательной железы, их более широкое внедрение в клинику для повышения диагностической точности мероприятий по выявлению рака предстательной железы в разных возрастных группах с целью своевременного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы / Ю.Г. Аляев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с. [Alyayev YuG. Bolezni predstatel'noy zhelezy. Ed. by Yu.G. Alyayev. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 240 p. (In Russ.)]
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., и др. Анализ уро-нефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.), по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 4–12. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, et al. Analysis of the uro-nephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2014;(2):4-12. (In Russ.)]
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., и др. PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 30–36. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Efremov GD, et al. The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2015;(2):30-36. (In Russ.)]
4. Богомолов О.А. Прогностическое значение исходной кинетики простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2015. – 25 с. [Bogomolov OA. Prognosticheskoe znachenie iskhodnoy kinetiki prostatcheskogo spetsificheskogo antigena u bol'nykh rakom predstatel'noy zhelezy. [dissertation] Saint Petersburg; 2015. 25 p. (In Russ.)]
5. Будник А.Ф. Морфофункциональная характеристика простаты человека в постнатальном онтогенезе: Дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2012. – 155 с. [Budnik AF. Morfofunktsional'naya kharakteristika prostaty cheloveka v postnatal'nom ontogeneze: [dissertation] Saransk; 2012. 155 p. (In Russ.)]
6. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Теплов А.А. Роль простатспецифического антигена в прогнозе гормоночувствительного рака предстательной железы // Медицинский совет. – 2015. – № 8. – С. 44–46. [Gritskevich AA, Mishugin SV, Teplov AA. The role of prostate-specific antigen in the prediction of hormone-sensitive prostate cancer. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(8):44-46. (In Russ.)]
7. Карман А.В., и др. Современные биохимические и генетические маркеры рака предстательной железы: обзор литературы и первый собственный опыт применения генетического маркера простатический раковый ген 3 // Онкологический журнал. – 2014. – Т. 8. – № 4. – С. 49–62. [Karman AV, et al. Modern biomolecular and genetic markers of prostatic cancer: review of the literature and the first personal experience of use the genetic marker prostate cancer gene 3. *Onkologicheskij zhurnal*. 2014;8(4):49-62. (In Russ.)]
8. Керимов В.П. Трансуретральная резекция предстательной железы при повышенном уровне простатспецифического антигена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 23 с. [Kerimov VP. Transuretral'naya rezektsiya predstatel'noy zhelezy pri povyshennom urovne prostatspetsificheskogo antigena. [dissertation] Moscow; 2013. 23 p. (In Russ.)]
9. Ломакин Д.В. Лечебный патоморфоз аденомы простаты под влиянием бивалентного ингибитора 5 α -редуктазы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2015. – 25 с. [Lomakin DV. Lechebnyu patomorfoz adenomy prostaty pod vliyaniem bivalentnogo ingibitora 5 α -reduktazy. [dissertation] Saratov; 2015. 25 p. (In Russ.)]
10. Неймарк А.И., и др. Комбинированное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с применением препаратов простерид и сонизин // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 17. – С. 1079–1083. [Neymark AI, et al. Combination therapy of benign prostatic hyperplasia using drugs prosterid and sonizin. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;(17):1079-1083. (In Russ.)]
11. Павлов В.Н., и др. Результаты диагностики рака предстательной железы // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 19–20. [Pavlov VN, et al. Rezul'taty diagnostiki raka predstatel'noy zhelezy. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;17(1):19-20. (In Russ.)]
12. Панфилова Е.А. Эластография в дифференциальной диагностике рака предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с. [Panfilova EA. Elastografiya v differentsial'noy diagnostike raka predstatel'noy zhelezy. [dissertation] Moscow; 2011. 26 p. (In Russ.)]
13. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2–3. – С. 19–21. [Pushkar' DYu, Govorov AV. Prostate cancer

- markers. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011;(2-3): 19-21. (In Russ.)]
14. Ружанская А.В., Евгина С.А., Скибо И.И. Практическое использование маркера-2пропса и индекса здоровья простаты phi в диагностике рака предстательной железы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 4–8. [Ruzhanskaya AV, Evgina SA, Skibo II. The practical application of marker-2propsa and health index of prostate phi in diagnostics of prostate cancer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014;(1):4-8. (In Russ.)]
 15. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я., и др. Изучение корреляций различных форм простатспецифического антигена и клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы // Онкоурология. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 89–95. [Sergeeva NS, Skachkova TE, Alekseev BYa, et al. Investigation of correlations between different prostate-specific antigen forms and clinical and morphological characteristics of a tumor process in patients with prostate cancer. *Onkourologiya*. 2015;11(2):89-95. (In Russ.)]
 16. Сидоренков А.В., и др. Диагностическая значимость [-2] proPSA и PHI // Онкоурология. – 2014. – № 4. – С. 87–95. [Sidorenkov AV, et al. Diagnostic value of [-2]proPSA and PHI index. *Onkourologiya*. 2014;(4):87-95. (In Russ.)]
 17. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., и др. Комбинация маркеров pса3 и tmprss2-erg в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 3. – С. 20–26. [Sivkov AV, Efremov GD, Mikhaylenko DS, et al. A combination of PCA3 and TMPRSS2-ERG for the early diagnosis of prostate cancer (review). *Ekspieriment'naya i klinicheskaya urologiya*. 2014;(3):20-26. (In Russ.)]
 18. Устенко Р.Л., Шерстюк О.А., Свилицкая Н.Л. Стереоморфологический подход к изучению микроанатомических структур простаты человека // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т. 2. – № 2. – С. 213–218. [Ustenko RL, Sherstyuk OA, Svinitckaya NL. Stereomorfologicheskii podkhod k izucheniyu mikroanatomicheskikh struktur prostaty cheloveka. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2013;2(2):213-218. (In Russ.)]
 19. Фертикова Т.Е., Аносова Е.В. Значимость диагностического определения простатспецифического антигена в разных возрастных группах мужчин // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. – 2011. – № 43. – С. 95–98. [Fertikova TE, Anosova EV. Significance of prostate-specific antigen diagnostic estimation in different age man groups. *Nauchno-meditsinskiy vestnik tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2011;(43):95-98. (In Russ.)]
 20. Фёдорова А.В. Возможности методики гистосканирования в диагностике рака предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 16 с. [Fedorova AV. *Vozmozhnosti metodiki gistoskanirovaniya v diagnostike raka predstatel'noy zhelezy*. [dissertation] Moscow; 2015. 16 p. (In Russ.)]
 21. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2–3. – С. 6–7. [Chissov VI, Rusakov IG. Prostate cancer morbidity in Russia. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011;(2-3):6-7. (In Russ.)]
 22. Широкоград В.И., и др. Методики диагностики местнораспространенного рака предстательной железы // Вестник РГМУ. – 2014. – № 1. – С. 48–51. [Shirokorad VI, et al. Methods of Diagnosis of Locally Advanced Prostate Cancer. *Vestnik RGMU*. 2014;(1):48-51. (In Russ.)]
 23. Catalona WJ, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;15:1650. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
 24. Collins GN, Lee RJ, McKelvic GB. Prostate Cancer. *Br J Urol*. 1993;71(11):445. doi: 10.1111/j.1464-410X.1993.tb15990.x.
 25. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *Urowb*. 2012;11:25-28.
 26. Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. 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. *BJU Int*. 2013;112(6):17-28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11329.x.
 27. Roobol MJ. Prostate cancer biomarkers to improve risk stratification: is our knowledge of prostate cancer sufficient to spare prostate biopsies safely. *Eur Urol*. 2011;60:223. doi: 10.1016/j.eururo.2011.04.006.

28. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366:81-90. doi: 10.1056/NEJMoa1113135.

Сведения об авторах:

Станислав Викторович Понкратов — врач-уролог, госпиталь «ОрКли».

Владимир Хононович Хейфец — д-р мед. наук, профессор, главный врач госпиталя «ОрКли».

Олег Феликсович Каган — д-р мед. наук, заместитель главного врача госпиталя «ОрКли». E-mail: ofkagan@mail.ru.

Information about the authors:

Stanislav V. Ponkratov — urologist, OrKli Hospital, Saint Petersburg.

Vladimir Kh. Kheyfets — doctor of medical science, professor, head doctor of OrKli Hospital, Saint Petersburg.

Oleg F. Kagan — doctor of medical science, deputy of head doctor, OrKli Hospital, Saint Petersburg. E-mail: ofkagan@mail.ru.