

На правах рукописи

**ЯКОВЛЕВ**

**Владислав Дмитриевич**

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

14.01.23 – урология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Аль-Шукри Адель Сальманович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Шпиленя Евгений Семенович**, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук, профессор **Горелов Андрей Игоревич**, заведующий курсом урологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «        » \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.05 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8 и на сайте [www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru)

Автореферат разослан «        » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
доцент

Мясникова Марина Олеговна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время дифференциальная диагностика заболеваний предстательной железы затруднена в связи с одновременным развитием сочетанной воспалительной и опухолевой патологии у одного и того же больного (*Русakov И.Г., Алексеев Б.Я., 2001*). По данным литературы сочетание доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и рака предстательной железы (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 простатического специфического антигена (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 процентном значении свободного ПСА (%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, ассоциированной с ДГПЖ и пробелком ПСА (проПСА). ПроПСА концентрируется в ткани периферической зоны предстательной железы, где наиболее часто диагностируются клинически значимые формы РПЖ. Ассоциированная с ДГПЖ форма обнаруживается в переходной зоне предстательной железы, и имеет связь с аденоматозной тканью. Взаимосвязь интактного ПСА с вариантом патологии в настоящее время неизвестна.

В ходе ряда исследований было показано, что наибольшую прогностическую значимость при обследовании мужчин на вероятность наличия РПЖ имеет комплекс показателей общий ПСА (оПСА), свободный ПСА (свПСА) и [-2]проПСА, объединенных расчетной формулой в индекс здоровья простаты (ИЗП).

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{ПСАсвободный}} \times \sqrt{\text{ПСАобщий}}$$

В настоящее время ряд авторов высказывают предположение о том, что анализ [-2]проПСА и ИЗП у мужчин с общим значением ПСА в диапазоне 2-10 нг/мл, позволит дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли простаты более эффективно, чем при использовании уровня оПСА и %свПСА (*Filella X. et al. 2014, Lazzeri M. et al. 2013, Mearini L. et al. 2014*).

ИЗП аккумулирует в себе разнонаправленную динамику фракций ПСА, которая была отмечена при наличии злокачественной опухоли простаты. При РПЖ процент содержания свободного ПСА в общем ПСА снижается, а доля проПСА в свободном ПСА, наоборот, растет. 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 ДГПЖ, РПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и хроническом простатите (ХП).
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 вероятности РПЖ.
4. Повысить диагностическую эффективность пункционной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы путем более тщательного отбора пациентов.

### **Научные положения, выносимые на защиту**

1. Имеются достоверные различия показателей [-2]проПСА и индекса здоровья простаты при межгрупповом сравнении у больных ДГПЖ и РПЖ, а также при наличии ПИН или хронического воспаления.
2. Использование индекса здоровья простаты позволяет дифференцировать заболевание простаты уже на начальных стадиях его 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.

### **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;  $\text{densPSA}$  - относительная плотность ПСА,  $\text{frPSApr}$  - процентное значение свободного ПСА,  $\text{twoProPSApr}$  - 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;  $\text{frPSApr}$  - процентное значение свободного ПСА,  $\text{twoProPSApr}$  - процентное значение [-2] проПСА.

### **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-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, 2017).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 2 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **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).

### **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.

### **Связь с планом научных исследований**

Диссертация выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» по проблеме «Разработка новых и усовершенствование существующих методов профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний», утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 01200212891.

### **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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 исклю-

чения РПЖ. Все наблюдаемые больные были подвергнуты комплексному обследованию. При госпитализации проводили опрос, общий осмотр больных, проводили пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы, ультразвуковое исследование почек и малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты. Всем больным определяли уровень общего и свободного ПСА в плазме крови, [-2]проПСА, рассчитывали их 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.

Показаниями к биопсии простаты были:

- Уровень общего ПСА в плазме крови  $> 4$  нг/мл;
- Наличие изменений в простате при пальцевом ректальном исследовании;
- Выявление гипоэхогенных участков по данным ТРУЗИ простаты;
- Снижение соотношения свободного и общего ПСА в плазме крови менее 15%.

К критериям исключения относились:

- Уровень общего ПСА в плазме крови  $> 10$  нг/мл;
- признаки острого или обострения хронического простатита на момент обследования;
- наличие инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей;
- прием препаратов, которые могут 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).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Математические модели прогнозирования РПЖ были созданы с помощью дискриминантного анализа с пошаговым исключением.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

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

При сравнении показателей общего ПСА между тремя группами не было выявлено статистически значимых различий (таблица 1). 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.

Таблица 1 - Значения показателя общего ПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

Общий ПСА (нг/мл)	ДГПЖ n=166	ПИН/ХП n=48	РПЖ n=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 ( $p > 0,05$ ).

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 ( $p < 0,001$ ) (таблица 2, рисунок 1).

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

[-2]проПСА (нг/дл)	ДГПЖ n=166	ПИН/ХП n=48	РПЖ n=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 ( $p < 0,001$ )

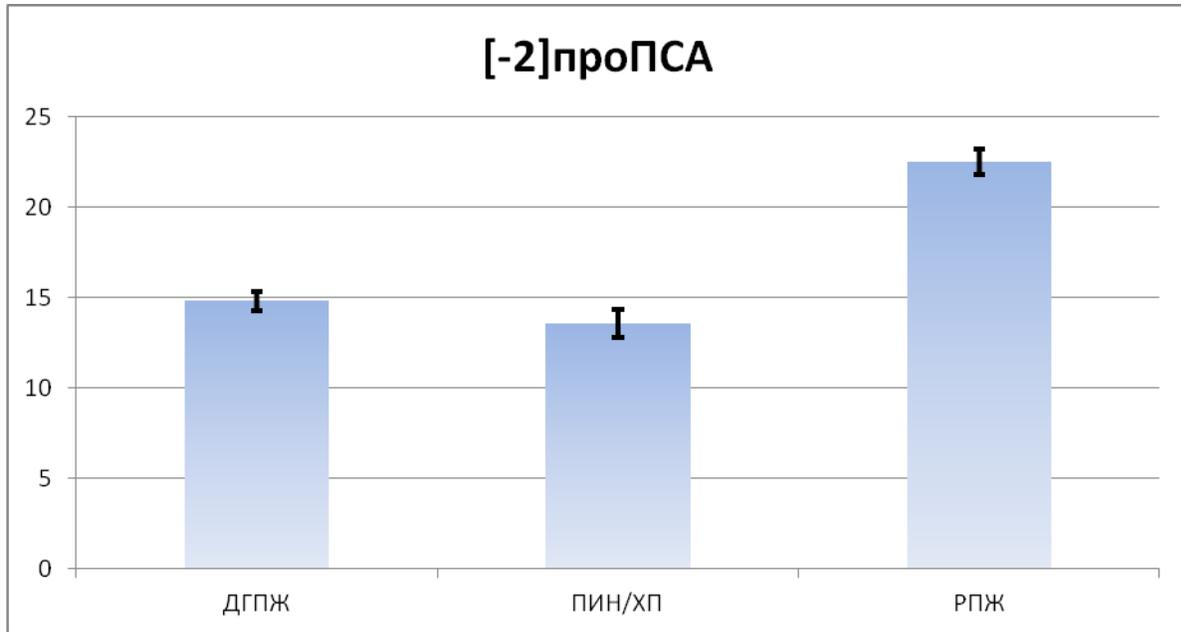


Рисунок 1 - Среднее значение [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

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 (таблица 3, рисунок 2). 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 3 - Значения показателя Phi у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ

ИЗП	ДГПЖ n=166	ПИН/ХП n=48	РПЖ n=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 ( $p < 0,001$ )

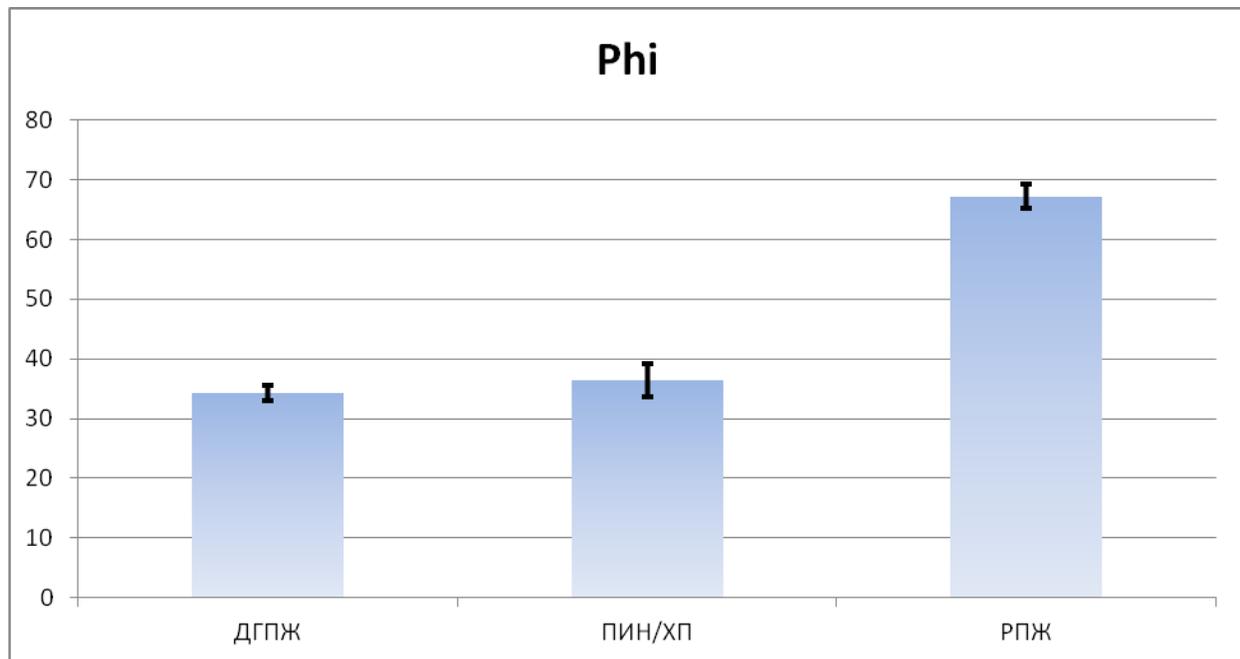


Рисунок 2 - Среднее значение Phi (ИЗП) у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

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.

Дискриминантная 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 - процент-

ное 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.

Дискриминантная функция:

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

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» была определена индивидуальная значимость фактора

процентное значение  $[-2]$ проПСА в отношении возможности определения вероятности РПЖ в зависимости от величины ИЗП. “Дерево решений” представлено на рисунке 3.



Рисунок 3 - Алгоритм прогнозирования РПЖ на основании величины индекса здоровья. РПЖ(+) - рак простаты имеет место, РПЖ(-) - рак простаты отсутствует.

Как видно из рисунка 3, 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%).

### 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 М – 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 М – 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **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.**
2. **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.**
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.

8. 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.

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ПСА – простатический специфический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ИЗП – индекс здоровья простаты

ПИН - простатическая интраэпителиальная неоплазия

ХП – хронический простатит

PHI – prostate health index.