

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

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; 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.

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 ($p < 0,001$)

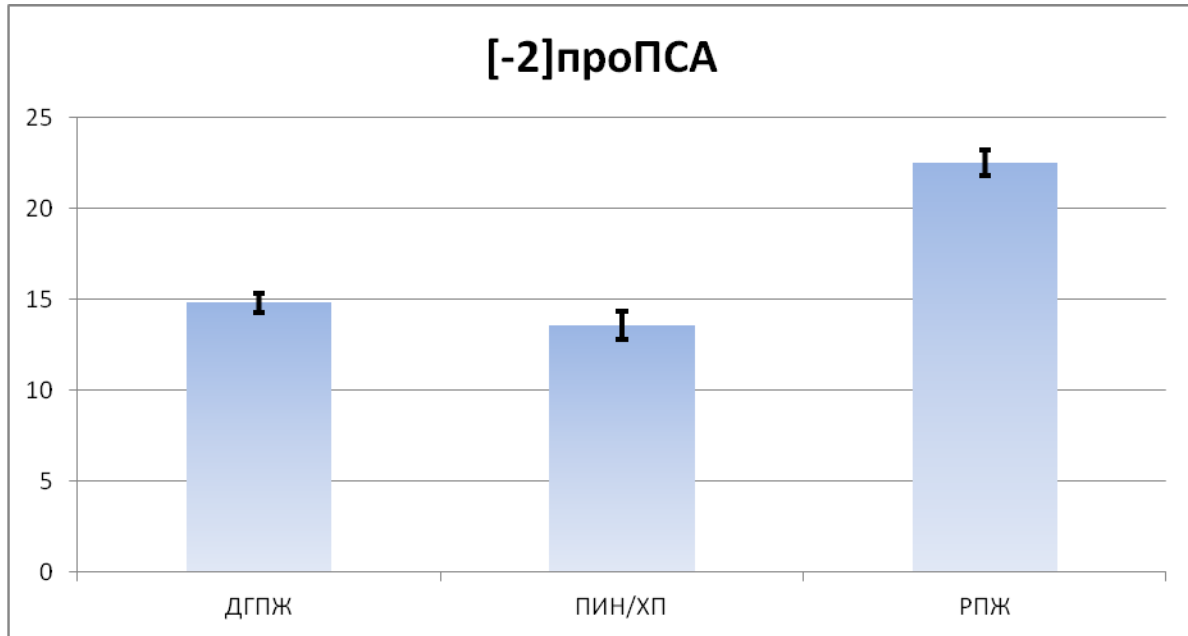


Рисунок 1 - Среднее значение [-2]проПСА у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

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 ($p < 0,001$)

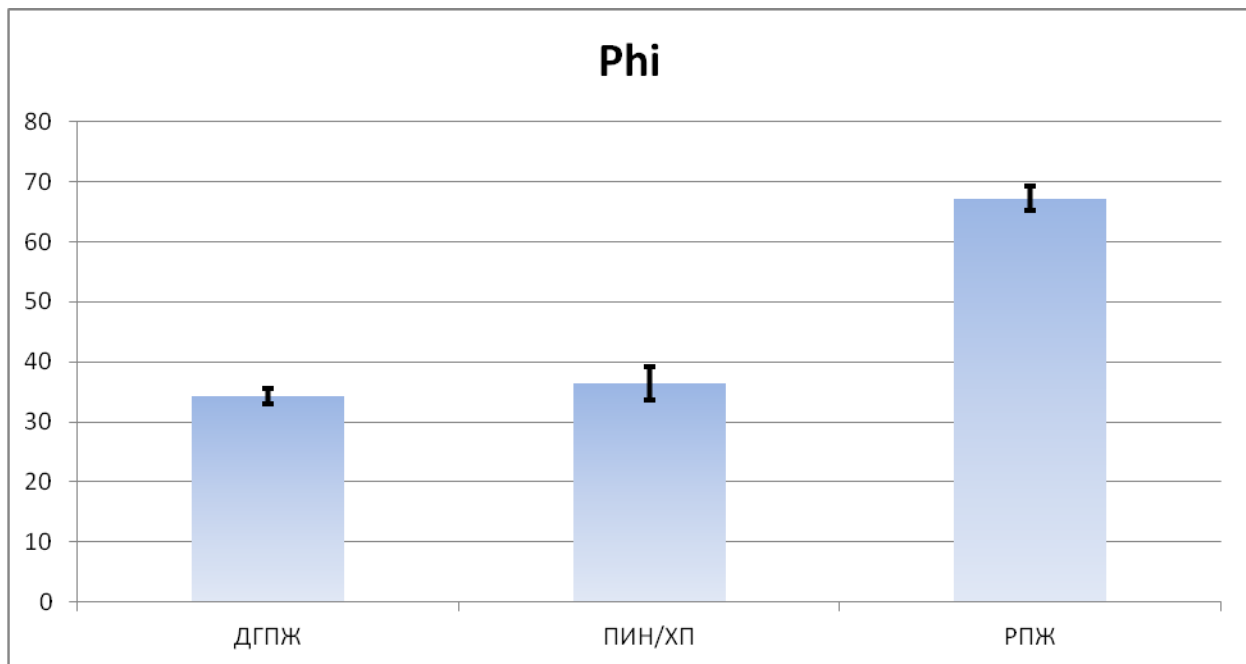


Рисунок 2 - Среднее значение Phi (ИЗП) у больных ДГПЖ, ПИН/ХП и РПЖ.

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.