
Э.А. ПОВЕЛИЦА¹, В.И. ВОЩУЛА², Э.А. НАДЫРОВ¹, Б.С. НУРУЛЛОЕВ²

**ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ,
ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ
МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»¹,

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²,

Республика Беларусь,

Определяли концентрацию инсулиноподобного фактора роста (IGFI), общего простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), у больных с морфологически подтверждённым диагнозом простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) и рак предстательной железы (РПЖ) до начала проведения специального лечения, а также в группе контроля. Использовали иммуноферментный анализ. Проведено стандартное клиническое обследование пациентов с патологией ПЖ, рассчитан показатель плотность ПСА. Предложен способ дифференциальной диагностики ДГПЖ на основе использования комбинации из трёх параметров: общий ПСА, IGFI, плотность ПСА. Показано преимущество использования комбинации из трёх параметров для диагностики ДГПЖ перед определением только ПСА и плотность ПСА. Специфичность предложенного теста составила 92,7%; чувствительность – 75%.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, простатспецифический антиген, инсулиноподобный фактор роста I, диагностика

We have determined the concentration of insulin-like growth factor I (IGFI) and of public prostatic specific antigen (PSA) in the blood serum of the patients with benign hyperplasia of the prostate gland (BHP), as well as in the patients with morphologically confirmed diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate carcinoma (PC) before special treatment, as well as in the control group. We've used the immune-enzyme analysis. We have carried out a standard clinical examination of the patients with prostate gland pathology and calculated the PSA density marker. We offer a method of differential diagnostics of BHP using the combination of three parameters: public PSA, IGFI and PSA density. We show benefit of using combination of these three parameters for BHP diagnostics before definition only the PSA and PSA density. Specificity of the offered test has made up 92,7%; sensitivity has made up 75%.

Keyword: benign hyperplasia of the prostate gland, prostatic intraepithelial neoplasia, prostatic specific antigen, insulin-like growth factor I, diagnostics

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), рак предстательной железы (РПЖ) – это многоступенчатые, поэтапные процессы тканевой трансформации предстательной

железы (ПЖ) с развитием соответствующих патоморфологических изменений. В основе этих процессов лежат сложные генетические нарушения, которые приводят к изменению нормальных биохимических реакций на уровне стромально-эпителиального матрикса ПЖ с последующим нарушением процессов регуляции клеточно-

го деления и апоптоза. Одним из таких механизмов регуляции процессов клеточной пролиферации являются факторы роста [1]. Из наиболее важных факторов роста в ПЖ, ответственных за пролиферацию и деление клеток эпителия, является инсулиноподобный фактор роста I (IGFI). Главным источником инсулиноподобного фактора роста в ПЖ являются стромальные клетки [1, 2, 3, 4]. В сыворотке крови IGFI находится в инактивированном состоянии за счёт соединения с транспортным белком IGFBP3. Известно, что простатспецифический антиген (ПСА) способен разрывать транспортную связь IGFI, особенно в метастатических очагах РПЖ в костной ткани, и таким образом запускать механизм клеточного деления [2, 3, 5]. В связи с этим в настоящее время ведутся активные исследования, направленные на выяснение клинической значимости определения факторов роста (инсулиноподобного, трансформирующего, фибробластного, эпидермального, тромбоцитарного, фактора роста сосудов) в сыворотке крови для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ПЖ, а также возможности их применения для предсказания прогноза течения заболевания [4, 6, 7, 8].

Общепринятая в настоящее время методология обследования пациентов с патологией ПЖ – пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), определение ПСА, – не всегда и с недостаточной точностью, в силу субъективизма ПРИ, ТРУЗИ, позволяет проводить дифференциальную диагностику между ДГПЖ и РПЖ. По данным A.W. Partin et al. [9], чувствительность ПРИ в дифференциальной диагностике ДГПЖ и локализованного РПЖ составляет 52%, а специфичность 81%. Чувствительность ТРУЗИ в дифференциальной диагностике ДГПЖ и местнораспростра-

нённого РПЖ составляет 50–92%, специфичность 58–68%, что сопоставимо с ПРИ [10, 11]. На основании ПРИ, ТРУЗИ, показателей, характеризующих уродинамику, суммы баллов по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score) невозможно на начальном этапе спрогнозировать клиническое течение ДГПЖ у пациентов со схожими клиническими показателями.

ПСА является органоспецифическим маркером, относящимся к ткани ПЖ и метастазам РПЖ. Определение уровня ПСА в сыворотке крови считается наиболее точным в диагностике РПЖ. Диагноз РПЖ вероятен, если уровень ПСА в сыворотке крови выше 30 нг/мл [12]. Когда же он находится в пределах от 4 до 30 нг/мл, более чем половина случаев оказывается при биопсии ложноположительными. Особенно значительные трудности интерпретации значений общего ПСА встречаются в случаях, когда его значения находятся в, так называемой, «серой зоне» от 4 до 10 нг/мл. При этом нет единого мнения о границах «серой зоны». Эти границы варьируют от 2,5 до 20 нг/мл [12]. Установлено, что уровень ПСА значительно повышается не только при РПЖ, но и при ДГПЖ, и при ПИН, и воспалительных заболеваниях ПЖ. Так, по данным D. Davidson et al. [13], среднее значение общего ПСА в сыворотке крови пациентов с ПИН составляло 14,93 нг/мл, а диапазон колебаний от 5,6 до 39,7 нг/мл. В то же время при ДГПЖ средний уровень общего ПСА в сыворотке крови составил – 5,27 нг/мл при диапазоне колебаний – 4,1 до 6,3 нг/мл [13]. Это является подтверждением того, что в серологической дифференциальной диагностике ДГПЖ и РПЖ с определением ПСА существует ряд проблем. Это связано с тем, что отсутствуют популяционные референтные значения ПСА в Республике Беларусь с учётом возраста мужчин, не определён как минимальный пороговый уровень ПСА, так и макси-

мальный. С одной стороны, внимание учёных привлечено к снижению нижней границы ПСА с целью повысить диагностическую ценность ПСА в выявлении ранних форм РПЖ, а с другой стороны, не существует ответа, как быть с пациентами с ДГПЖ и уровнем ПСА больше 30 нг/мл. Морфологическое исследование биоптатов ПЖ у этих пациентов после мультифокальной биопсии исключает РПЖ. Пациенту устанавливается диагноз ДГПЖ, а ПСА остаётся стабильно высоким. В связи с этим возникает вопрос: как часто проводить повторные биопсии ПЖ, нужны ли они, или пациенту необходимо сразу предлагать оперативное лечение?

В то же время ПСА остаётся единственным серологическим простатспецифическим маркером в скрининге, диагностике и мониторинге ДГПЖ, РПЖ. Чувствительность определения ПСА в выявлении РПЖ составляет в среднем 80–87%, а специфичность теста достигает всего лишь 30–57% [7]. Таким образом, обладая органоспецифичностью, ПСА не является высоко специфическим опухолевым маркером. Предложено достаточное количество способов серологической дифференциальной диагностики новообразований ПЖ с применением ПСА (коэффициент отношения свободной фракции ПСА к общей, плотность ПСА, плотность ПСА транзиторной зоны) [12, 14]. Установлено, что у пациентов с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл оценка плотности ПСА в переходной зоне увеличивает специфичность значения ПСА как прогностического показателя при ДГПЖ, но при условии, что объём ПЖ больше 30 см³. В то же время отношение свободного и общего ПСА было более значимым при объёме ПЖ менее 30 см³ [15]. Несмотря на эти исследования, не достигнуто соглашения в вопросе о том, какой пороговый уровень соотношения свободный/общий ПСА должен использоваться.

Основанием для проведения данного исследования послужили сохраняющиеся проблемы диагностики ДГПЖ, поскольку сочетание ДГПЖ с ПИН и фоновыми воспалительными заболеваниями зачастую сопровождается повышением уровня общего ПСА крови, что, в свою очередь, вызывает определённые трудности в установлении диагноза ДГПЖ, исключении РПЖ и, соответственно, принятии решения о тактике лечения.

Цель исследования. Оценить практическую значимость определения современных молекулярно-биологических маркеров для дифференциальной диагностики гипер-, дис- и неопластических изменений в ПЖ с уровнем общего ПСА от 4 до 30 нг/мл. Для этого использовалась сыворотка крови пациентов с патологией ПЖ. Определяли в сыворотке крови уровень содержания IGFI и ПСА.

Материал и методы

В исследование включены три группы пациентов с патологией ПЖ, а также группа контроля (сравнения). Всем пациентам до проведения лечения определялись сывороточные уровни IGFI, общего и свободного ПСА.

Группа пациентов с ДГПЖ состояла из 47 человек. Средний возраст пациентов составлял 67,8±5,7 лет. Пациентам производились ПРИ, ТРУЗИ с определением её объёма и определением объёма остаточной мочи после мочеиспускания. Определение уровней общего и свободного ПСА производилось в динамике на протяжении первого и второго года наблюдения. У всех этих пациентов учитывалась скорость прироста общего ПСА (не более 0,75 нг/мл/год). Определялась плотность ПСА (не > 0,13–0,15 нг/мл/см³), учитывалась динамика изменения объёма ПЖ при УЗИ. Определяли соотношение свободного ПСА к

общему ПСА (при этом учитывали следующие дискриминационные уровни свободного ПСА: $\leq 15\%$ вероятность наличия РПЖ велика; $\geq 23\%$ вероятность наличия РПЖ мала. В случае подозрения на РПЖ (в 10 случаях) выполнялась трансректальная биопсия ПЖ под контролем УЗИ. Производилась оценка качества мочеиспускания по шкале IPSS. В исследование включены пациенты с суммой баллов по шкале IPSS 8–12.

Группа пациентов с ДГПЖ в сочетании с ПИН низкой и высокой степени включала 19 человек. Средний возраст больных составлял $68,0 \pm 7,2$ года. У всех пациентов диагноз верифицирован гистологическим методом по образцам ткани ПЖ, полученной путём выполнения шеститочечной биопсии под контролем УЗИ. Производилась оценка уровня общего и свободного ПСА в динамике через 1–3 месяца на протяжении двух лет. В связи с ростом общего ПСА в сыворотке крови, его негативной динамикой и сохранявшимся подозрением на РПЖ в течение первого-второго года наблюдения у 8 пациентов была произведена шеститочечная повторная биопсия ПЖ от 2 до 4 раз. Оценка клинического течения и исход заболевания осуществлялась по истечении двух лет наблюдения.

Группа из 21 пациента с впервые установленным местнораспространённым РПЖ с T3-4Nx-1M0. Средний возраст пациентов этой группы составлял $72,1 \pm 6,7$ года. У всех пациентов диагноз верифицирован гистологическим методом с определением степени злокачественности по шкале Gleason.

Группа контроля состояла из 19 здоровых мужчин (средний возраст $65,5 \pm 6,0$ года) без выраженных симптомов нижних мочевых путей, с нормальным уровнем ПСА, нормальными данными ПРИ и ТРУЗИ. Уровень общего и свободного ПСА

в сыворотке крови в этой группе составлял в интерквартильном (Q^{25} - M^e - Q^{75}) диапазоне соответственно 0,49-(2,6)-3,3 и 0,05-(1,3)-1,38 нг/мл, средний объём ПЖ $22,9 \pm 5,9$ см³. Определение общего ПСА в сыворотке крови производилось в динамике с интервалом один год. У всех этих пациентов скорость прироста общего ПСА составила $\leq 0,75$ нг/мл/год.

Всем пациентам производилось УЗИ брюшной полости, мочевого пузыря, ТРУЗИ, по показаниям ядерно-магнитная резонансная и компьютерная томография малого таза и ПЖ, радиоизотопная ренография. Для определения распространённости РПЖ производилось рентгенологическое исследование костей скелета, рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия с Tc-90.

Забор крови для определения IGF1, ПСА у больных ДГПЖ, ПИН, РПЖ и в группе сравнения (контроль) производился из кубитальной вены. В последующем путем центрифугирования получали сыворотку крови и замораживали её при температуре -80°C . Концентрацию IGF1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «DRG» (США) IGF1 600. Концентрацию общего и свободного ПСА в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Хема-Медика» (Россия) и «DRG» (США). Исследования проводились на анализаторе «Behring Elisa Processor II» фирмы «Behring» (Германия).

Статистический анализ проведён с использованием программы Statistica 6.0 и непараметрических методов обработки полученных результатов. После сбора всей информации рассчитывался дифференциальный показатель (ДП), путём построения дискриминантной функции, позволяющий классифицировать пациентов с уровнем общего ПСА в диапазоне 4–30 нг/мл в груп-

пу ДГПЖ либо в группу РПЖ. Для улучшения диагностики при расчёте ДП использовали не только значения общего ПСА, но и IGFI в сыворотке крови, а также значения плотности ПСА. При проведении дискриминантного анализа для отбора наиболее информативных признаков была использована процедура пошагового включения переменных. Оценка коэффициентов дискриминантной функции производилась в программе SPSS 13.0. Для отнесения пациентов с уровнем ПСА от 4 до 30 нг/мл в группу РПЖ либо в группу ДГПЖ рассчитывался ДП по формуле:

$$\text{ДП} = -1,7 + 0,111 \times \text{общий ПСА} + 4,434 \times \text{плотность ПСА} - 0,01 \times \text{инсулиноподобный фактор роста I}$$

Результаты и обсуждение

Полученные в результате исследования данные о содержании в сыворотке крови IGFI, ПСА, объёме ПЖ, плотности ПСА у больных изучаемых групп представлены в таблице 1. Установлено, что при сопоста-

вимых размерах ПЖ у больных ДГПЖ, ПИН, РПЖ имеются значимые различия в уровне IGFI, ПСА и плотности ПСА. Наибольшие значения сывороточного общего и свободного ПСА отмечались у пациентов с РПЖ. В то же время медиана значений общего ПСА у больных с ДГПЖ в сочетании с ПИН превышала значения так называемой «серой зоны», в отличие от пациентов с клинически установленным диагнозом ДГПЖ, и составляла 13,7 нг/мл. Динамическое наблюдение за уровнем ПСА в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ в сочетании с ПИН выявило отсутствие тенденции с его снижению, а напротив, свидетельствовало о стабильно повышенных его значениях на протяжении двух лет наблюдения. Данное обстоятельство потребовало более тщательного наблюдения за этой группой пациентов. Количество повторных трансректальных биопсий ПЖ составило у отдельных пациентов этой группы от 1 до 4.

Основанием для разработки комбинированного способа серологической диффе-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ДГПЖ, ДГПЖ в сочетании с ПИН, РПЖ и группы, контроля по уровню содержания в сыворотке крови IGFI, общего и свободного ПСА, объёму ПЖ до проведения специального лечения

Группа	IGFI, нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Общий ПСА, нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Свободный ПСА, нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Объём, см ³ $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Плотность ПСА $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$
ДГПЖ (n=47)	111,2 (90,4–136,0)***	4,6 (2,3–6,3)***	1,7 (0,5–2,4)***	55,9 (37,4–68,0)	0,08 (0,05–0,11)***
ДГПЖ+ПИН (n=19)	152,0 (112,3–195,6)*	13,7 (7,2–15,7)*	3,6 (1,6–5,7)*	59,2 (37,8–75,9)	0,2 (0,13–0,27)*
РПЖ (n=19)	119,2 (99,8–140,5)**	59,5 (13,5–49,7)**	8,5 (2,6–14,0)**	49,8 (31,6–65,6)	3,1 (0,3–1,2)**
Контроль (n=19)	99,2 (61,1–117,4)	2,6 (0,49–3,3)	1,3 (0,05–1,38)	22,9 (15,6–28,0)	0,1 (0,02–0,17)

Примечание. Результаты представлены в виде $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$, где 25-й перцентиль – медиана – 75-й перцентиль. Различия статистически значимы при $p < 0,05$

* – различия значимы относительно группы больных ДГПЖ, РПЖ и контроля ($p < 0,05$);

** – различия значимы относительно группы больных ДГПЖ в сочетании с ПИН и группы контроля ($p < 0,05$);

*** – различия значимы относительно группы больных ДГПЖ в сочетании с ПИН и РПЖ ($p < 0,05$).

рениальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в ПЖ послужили полученные лабораторным способом результаты, свидетельствующие о том, что у пациентов с гиперплазией, дисплазией и РПЖ значения уровня IGFI в сыворотке крови отличаются от значений у здоровых мужчин. У мужчин с ДГПЖ, РПЖ и ПИН значения IGFI в сыворотке крови оказались выше, чем в группе сравнения здоровых мужчин. Наибольшие значения IGFI в сыворотке крови отмечены у мужчин с ДГПЖ в сочетании с ПИН и уровнем общего ПСА в диапазоне 4–30 нг/мл, в отличие от мужчин с ДГПЖ и РПЖ. При этом медиана значений общего ПСА в сыворотке крови была выше в 2 раза у больных с ДГПЖ в сочетании с ПИН, по сравнению с пациентами с ДГПЖ. У пациентов с ДГПЖ в сочетании с ПИН клиническое течение болезни характеризовалось более агрессивным ростовым потенциалом, что проявлялось более ранним наступлением исхода заболевания (острая задержка мочи, ухудшение показателей уродинамики с изменением суммы баллов по шкале IPSS в сторону увеличения, большим увеличением объёма ПЖ, стабильно повышенными значениями ПСА), по сравнению с пациентами с ДГПЖ (таблица 2).

В нашем исследовании для дифферен-

циальной диагностики ДГПЖ и РПЖ в диапазоне общего ПСА от 4 до 30 нг/мл было предложено использовать не только значения общего ПСА, плотности ПСА, но и учитывать уровень содержания IGFI в сыворотке крови. В случае если ДП был <0, то рассматриваемого пациента относили к группе ДГПЖ, если же ДП был ≥0, то пациента относили к группе РПЖ. Чувствительность прогностического серологического теста с одновременным определением в сыворотке крови общего ПСА и IGFI, показателя плотности ПСА на основе реклассификации составила 75,0%, а специфичность – 92,7%. Результат реклассификации – 87,3% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно. В нашем исследовании самостоятельное использование значений общего ПСА, плотности ПСА и IGFI в разделении пациентов с ДГПЖ и РПЖ с уровнем ПСА от 4 до 30 нг/мл выявило следующие характеристики тестов: чувствительность на уровне 61%; 70%; 50%, а специфичность 87%; 90%; 47% соответственно.

Построенные кривые Receiver-Operating-Characteristic (ROC) представлены на рисунке. Для ПСА, плотности ПСА, IGFI площадь под кривой характеристической кривой составила соответственно: 0,69 (0,5–0,87); 0,73 (0,55–0,91); 0,5 (0,31–0,68).

Таблица 2

Уровень содержания ПСА в сыворотке крови, объём ПЖ у больных с ДГПЖ в сочетании с ПИН и у больных с ДГПЖ через два года от начала проведения исследования

Группа	Общий ПСА, нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75}$	Свободный ПСА, нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75}$	Объём, см ³ $Q^{25}-M^e-Q^{75}$
ДГПЖ	4,4 (1,5–6,2)	1,46 (0,6–1,5)	57,5 (34,0–80,5)
ДГПЖ+ПИН	13,5 (6,6–15,0)*	3,2 (2,0–4,5)*	89,5 (48,0–132,0)**

Примечание. Результаты представлены в виде $Q^{25}-M^e-Q^{75}$, где 25-й процентиль – медиана – 75-й процентиль.

* – статистически значимые различия по сравнению с группой ДГПЖ ($p < 0,05$);

** – различия статистически недостоверны по сравнению с группой ДГПЖ при доверительном интервале 95%, но находятся на уровне тенденции $p=0,08$.

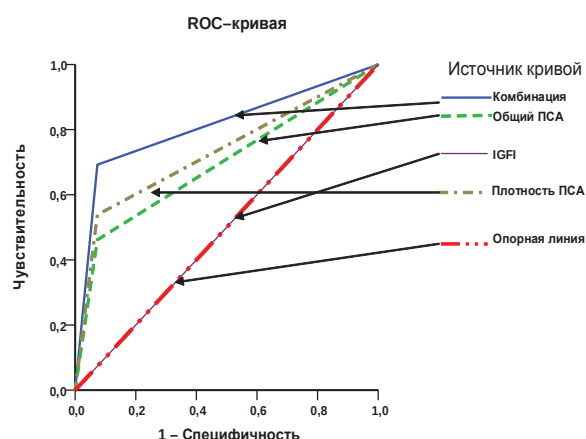


Рис. ROC - кривые для общего ПСА, IGFI, плотности ПСА и их комбинированного определения в дифференциальной диагностике ДГПЖ в диапазоне общего ПСА 4-30 нг/мл

Полученные данные свидетельствуют о том, что самостоятельное определение IGFI для диагностики ДГПЖ обладает невысокой чувствительностью и специфичностью, в отличие от традиционно используемых показателей ПСА и плотность ПСА. ROC-кривая для IGFI совпадает с опорной линией (**reference line**) – случайный диагноз (**AUC = 0,5**).

Полученные в нашем исследовании результаты, характеризующие диагностическую ценность ПСА и плотность ПСА,

совпадают с литературными данными [12, 14]. В то же время наше исследование показало преимущество использования комбинации из трёх параметров для диагностики ДГПЖ перед определением только ПСА и плотности ПСА: площадь под кривой ROC при использовании комбинации из трёх параметров была наибольшей по сравнению с отдельно взятыми факторами и составила 0,81 (95% доверительный интервал 0,65–0,96).

Золотым стандартом обследования пациентов с патологией ПЖ считается пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое сканирование ПЖ и определение значений сывороточного ПСА [16]. Завершающим этапом диагностики является трансректальная мультифокальная (от 6 до 12 биоптатов) биопсия ПЖ с гистологическим исследованием. Однако даже при полном соблюдении всей методологии обследования пациентов с подозрением на новообразование ПЖ не всегда удаётся правильно дифференцировать доброкачественную гиперплазию от РПЖ. По данным клиники урологии и нефрологии БелМАПО (таблица 3), за период 2007–2008 гг. диагноз РПЖ в послеоперационном периоде установлен у 15%

Таблица 3

Распределение оперированных больных в зависимости от дооперационных значений общего ПСА и послеоперационного гистологического заключения по данным клиники урологии БелМАПО

Заболевание предстательной железы	Значение общего ПСА в общей группе больных, нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Значение общего ПСА в диапазоне 0–4 нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Значение общего ПСА в диапазоне 4–10 нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$	Значение общего ПСА в диапазоне >10 нг/мл $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$
ДГПЖ	7,8 (2,0–9,6) n=68 (85%)	1,9 (1,0–3,3) n=28	6,0 (4,3–7,3) n=23	20,0 (13,5–30,0) n=17
РПЖ	7,4 (2,8–4,7) n=12 (15%)	2,2 (1,0–2,8) n=5	4,3 (4,1–4,7) n=5	28,2 (26,4–30,0) n=2
Всего пациентов	80 (100%)	33 (41,2%)	28 (35%)	19 (23,7%)

Примечание. Результаты представлены в виде $Q^{25}-M^e-Q^{75*}$, где 25-й процентиль – медиана – 75-й процентиль

пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ. У 33,8% оперированных с ДГПЖ пациентов значения сывороточного ПСА находились в диапазоне «серой зоны», а у 25% значения общего ПСА были больше 10 нг/мл и составляли в интерквартильном диапазоне 13,5–30,0 нг/мл при значении медианы 20,0 нг/мл. При этом у 90% пациентов с уровнем ПСА больше 10 нг/мл была выявлена ДГПЖ.

Анализ 80 оперированных больных (трансвезикальная аденомэктомия, трансуретральная резекция ПЖ) показал, что достоверных различий в предоперационных значениях общего ПСА у больных с ДГПЖ и установленным после операции РПЖ выявлено не было. В то же время у 72% пациентов с ДГПЖ заболевание сочеталось с фоновыми изменениями в ткани ПЖ. Так на фоне доброкачественной гиперплазии ПЖ в 44% случаев отмечалось хроническое воспаление и, что особенно важно, в 27% случаев ДГПЖ сочеталось с диспластическими изменениями по типу ПИН. При этом у пациентов с ДГПЖ в сочетании с ПИН значения общего ПСА были выше, чем у пациентов с ДГПЖ в сочетании с хроническим простатитом и без фоновых изменений. Актуальность обсуждения сочетания ДГПЖ в сочетании с ПИН обусловлена тем, что по своей сути ПИН является пренеопластическим процессом, морфологическая картина которой характеризуется пролифератами секреторного эпителия и картиной нарушения целостности базальной мембраны. У 50% больных с ДГПЖ в сочетании с ПИН при повторных игольных биопсиях обнаруживается РПЖ. Несмотря на то, что ПИН не считается облигатным предшественником развития РПЖ, между ними существует ряд схожих черт, включая подъем уровня ПСА [17]. Это происходит в силу того, что по мере усиления пролиферативных процессов в ПЖ от гиперплазии в сторону дисплазии

и неоплазии происходит увеличение проницаемости базальной мембраны, создаются благоприятные условия в ткани железы для проникновения ПСА в строму и кровеносные сосуды, что ведёт к увеличению уровня ПСА в сыворотке крови [2, 3, 4, 5]. Параллельно с этим происходит нарастание уровня IGFI в сыворотке крови, который стимулирует клеточное деление и способствует увеличению количества клеток. В отличие от ПСА, появление которого в сыворотке крови происходит значительно позже и обусловлено вторичными механизмами, IGFI является непосредственным промотором митогенного сигнала для эпителиальных клеток ПЖ, с последующей их гиперпластической и/или диспластической, и/или неопластической трансформацией [1, 4]. В связи с этим и раньше предпринимались попытки дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в ПЖ путем одномоментного определения уровня общего ПСА в сыворотке крови и IGFI. Авторы определяли соотношение IGFI к уровню общего ПСА и на основании полученного коэффициента делали вывод о вероятности наличия ДГПЖ, либо РПЖ. Коэффициент соотношения IGFI и ПСА повышал специфичность теста в дифференциальной диагностике РПЖ до 70% [6, 7, 8]. Самостоятельное же исследование у больных РПЖ IGFI в сыворотке крови показало его низкую чувствительность (57,6%) и специфичность (50%) в диагностике первичного РПЖ по сравнению с ПСА, где уровень чувствительности достигал 85,7% при специфичности 57% [7].

Выводы

Традиционные методы обследования пациентов с патологией ПЖ в сочетании с современными нанобиологическими технологиями (определение цитокинов в сы-

воротке крови, молекулярно-генетическое типирование на предмет выявления гиперметилирования в полимеразно-цепной реакции генов супрессоров и онкогенов ПЖ, иммуногистохимические исследования) являются передовым направлением доказательной медицины. Существующие проблемы дифференциальной диагностики ДГПЖ, ранней диагностики РПЖ диктуют необходимость поиска новых высокоспецифичных методов разделения пациентов с доброкачественной и злокачественной патологией ПЖ. В настоящий момент в Республике Беларусь не установлены популяционные референтные значения IGFI в сыворотке крови пациентов с патологией ПЖ в разных возрастных группах, а также отсутствуют популяционные по возрасту значения общего ПСА и границы так называемой «серой зоны» ПСА. В то же время по результатам проведённого исследования можно сделать ряд заключений. Так у больных с новообразованиями ПЖ отмечаются повышенные значения IGFI в сыворотке крови. Самостоятельное использование серологических значений IGFI для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ПЖ показало его низкую чувствительность (50%) и специфичность (47%), в отличие от традиционно используемого ПСА и расчётного показателя плотности ПСА. По нашим данным, комбинация значений ПСА, показателя плотности ПСА и сывороточного значения IGFI даёт наилучшую точность (чувствительность 75%, специфичность 92,2%) в дифференциальной диагностике ДГПЖ и РПЖ у пациентов с уровнем общего ПСА сыворотки крови в диапазоне от 4 до 30 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds, A. R. Growth factor signaling in prostatic growth: significant in tumor development and

- therapeutic targeting / A. R. Reynolds, N. Kyprianou // B. J. Pharmacology. – 2006. – Vol. 147. – P. 144-152.
2. Зезеров, Е. Г. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы / Е. Г. Зезеров, Е. С. Северин // Вестник РАМН. – 1998. – № 5. – С. 29-35.
3. Зезеров, Е. Г. Простатические калликреины, половые гормоны, инсулиноподобные факторы роста – комплекс регуляторных элементов у мужчин и женщин при физиологических процессах и канцерогенезе / Е. Г. Зезеров, Е. С. Северин // Вестник РАМН. – 1999. – № 3. – С. 49-56.
4. Hellawell, G. O. Growth factors and their receptors in prostate cancer / G. O. Hellawell, S. F. Brewster // B. J. U. – 2002. – Vol. 89. – P. 230-240.
5. Зезеров, Е. Г. Гормональные и молекулярно-биологические факторы патогенеза рака предстательной железы / Е. Г. Зезеров // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 174-181.
6. Insulin like growth factor (IGF-I), IGF-I density and IGF-I/PSA ratio for prostate cancer detection / B. Djavan [et al.] // J. Urol. – 1999. – Vol. 54. – P. 603-606.
7. Факторы роста эндотелия сосудов и инсулиноподобные факторы роста при раке предстательной железы / М. Ф. Трапезникова [и др.] // Урология. – 2004. – № 1. – С. 17-22.
8. Griffiths, K. Detection of prostate cancer measuring PSA/IGF-I ratio / K. Griffiths, A. Turkes [Electronic resource]. – Mode of access: [www.http://esp@cenet WO 0125790 \(A1\)](http://www.http://esp@cenet WO 0125790 (A1)).
9. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer / A. W. Partin [et al.] // J. Urol. – 1993. – Vol. 150. – P. 110-114.
10. Santucci, R. A. Correlation of prostate-specific antigen and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate / R. A. Santucci, M. K. Brawer // Semin. Urol. – 1994. – Vol. 12. – P. 252-264.
11. Yu, K. K. Imaging prostate cancer / K. K. Yu, H. Hricak // Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 38. – P. 59-85.
12. Рак предстательной железы и простатспецифический антиген / Н. С. Сергеева [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 1. – С. 44-48.
13. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies / D. Davidson [et al.] // J. Urol. – 1995. – Vol. 154. – P. 1295-1299.
14. Дифференциально-диагностическое значение простатического специфического антигена при гиперплазии предстательной железы / В. А. Максимов [и др.] // Урология. – 2001. – № 2. – С. 37-40.
15. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer / B. Djavan

[et al.] // J. Urol. – 1998. – Vol. 160. N 2. – P. 411-418.

16. Воробьев А.В. Скрининг мужского населения, стандартное обследование, классификация рака предстательной железы / А. В. Воробьев // Практическая онкология. – 2001. – № 2. – С. 8-16.

17. Пожариский, К. М. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии / К. М. Пожариский, А. В. Воробьев // Практическая онкология. – 2001. – № 2. – С. 17-23.

Адрес для корреспонденции

246040, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и экологии
человека, отделение эндокринной
и реконструктивной хирургии,
тел. раб: +375 232 38-99-31,
e-mail rcrm@tut.by,
Повелица Э.А.

Поступила 7.09.2009 г.