

УДК 616.65-006.6-072.1-089

¹Данилець Р. О., ³Гавриш І. Т., ¹Григоренко В. М., ²Трофіменко О. В., ²Клепко А. В.**ЗАСТОСУВАННЯ % вПСА та % [-2]проПСА ЯК МОЖЛИВИХ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**¹ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ)²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (м. Київ)³Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ)

danylets@yandex.ru

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи лабораторії радіаційної біохімії Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» «Розробка прогностичних маркерів оцінки спермопродукуючої функції генеративного епітелію за умов дії іонізуючої радіації», № державної реєстрації 0115U002698.

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) в останні десятиліття дуже поширився серед чоловічого населення планети, причому за частотою своєї появи у країнах Західної Європи він поступається лише раку шкіри. В США від раку передміхурової залози помирає кожен рік 27000 чоловіків. До того ж, приблизно 50% усіх чоловіків віком 60 років і вище страждають на аденому простати, що зумовлена появою доброякісного новоутворення в даному органі [10,15]. В Україні в 2012 р. було зареєстровано в середньому 36 випадків виникнення раку передміхурової залози на кожні 100 тис. чоловіків. Тому ця хвороба в Україні твердо посідає перше місце серед уролого-онкологічних захворювань і друге в переліку онкоозологій для чоловіків [2,3]. Слід також відзначити, що проблема РПЗ у нашій країні ускладнюється ще й тим, що більшість населення проживає на території, котрі зазнали радіаційно-хімічного забруднення.

На жаль, у більшості випадків чоловіки звертаються до урологів вже при появі вираженої симптоматики захворювання на РПЗ (біль у паху, часте та короткотривале сечовиділення). Це пов'язано в першу чергу з тим, що, на відміну від США та розвинутих країн світу, в Україні не впроваджено обов'язкового біотестування чоловіків після 50-ти років за показником кількісного вмісту простато-специфічного антигену (ПСА) у плазмі крові.

Як відомо, простатспецифічний антиген (ПСА) відноситься до сімейства серинових протеаз та продукується виключно епітеліальними клітинами передміхурової залози (ПЗ) [20]. В цьому зв'язку, встановлено, що 30-50% пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) мають підвищений рівень ПСА в сироватці крові, що головним чином залежить від розмірів ПЗ та ступеню її ураження аденомою [21]. Крім того, виявилось, що у 20-90% хворих на рак передміхурової залози (РПЗ) теж спостерігається зростання рівнів ПСА, що певним чином пов'язано з патогенезом розвитку аденокарциноми та її об'ємом [5].

Застосування вмісту загального ПСА (зПСА) в сироватці крові в якості діагностичного маркера РПЗ

надає декілька відчутних переваг порівняно з пальцевим ректальним обстеженням (ПРД) та трансректальним ультразвуковим дослідженням (ТРУЗД) ПЗ, оскільки результат не залежить від досвіду лікаря, є кількісним та об'єктивним. До того ж, скринінг злоякісних новоутворень за допомогою ПСА є зручною процедурою для самих пацієнтів, а його поєднання з ПРД та ТРУЗД дозволяє значно посилити діагностичну ефективність тесту та створити комбіновану біомаркерну панель [13].

Останнім часом для удосконалення ПСА тесту почали використовувати різні форми вільного ПСА (вПСА), котрі разом з комплексним ПСА (кПСА) циркулюють в крові. Це в першу чергу стосується [-2] проПСА, що являє собою білок довжиною в 239 амінокислотних залишків [18]. Крім [-2] проПСА, ще є [-4] проПСА, [-5] проПСА та [-7] проПСА. Цифра в дужках вказує на довжину лідерного поліпептиду, тобто на кількість амінокислотних залишків в його структурі. Не вдалось знайти [-1] проПСА, [-3] проПСА та [-6] проПСА, можливо, із-за їх нестабільності. Крім проПСА до складу вПСА входить інтактний ПСА (іПСА) та доброякісний ПСА (дПСА). дПСА знаходиться у надмірній кількості у хворих з доброякісною гіперплазією простати. Доведено, що всі форми проПСА, крім [-2] проПСА, є достатньо нестабільними і тому схильні до протеолізу та перетворення у кПСА або у [-2] проПСА [12,17,23]. В свою чергу комплексний ПСА (кПСА) існує у вигляді комплексу активного ПСА з різними протеазними інгібіторами [24].

Удосконалення та підвищення чутливості методів імунодетекції різних форм вПСА дало змогу не тільки визначити ці форми, що зазвичай присутні в зразках на пікограмовому рівні, але й ввести декілька нових прогностичних критеріїв. Так, з'явився концентраційний показник [-2] проПСА, а також % [-2] проПСА. Перший визначав концентрацію [-2] проПСА в плазмі крові, а другий показував відсотковий вміст [-2] проПСА в загальній кількості вПСА.

На відміну від своїх попередників, таких як зПСА, % вПСА, ПСА-швидкість, ПСА-густина, [-2] проПСА та його похідні за нашими попередніми даними виявили достатньо високий потенціал, щоб підвищити діагностичну точність ПСА-тестування [1].

Мета дослідження – визначити % [-2]проПСА та % вПСА в крові пацієнтів з групи хворих на рак передміхурової залози, з доброякісною гіперплазією передміхурової залози та умовно здорових чоловіків, а також порівняти їх прогностичні властивості

щодо диференційної діагностики різних станів передміхурової залози.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні прийняло участь 246 чоловіків віком від 49 до 79 років, які проходили планове комплексне обстеження в ДУ «Інститут урології НАМН України» в 2013-2016 рр. Від усіх пацієнтів була отримана письмова згода на участь у дослідженні, а сам протокол дослідження був схвалений комісією з питань етики при ДУ «Інститут урології НАМН України». Пацієнти з простатитом та наявністю урогенітальних інфекцій участі у дослідженні не приймали.

Серед пацієнтів умовно здоровими, тобто такими, які не мали будь-яких ознак РПЗ, ДГПЗ та простатиту, було визнано 68 пацієнтів, що склало 34% загальної кількості обстежених осіб. Пацієнтів цієї групи вважали умовно здоровими (УЗ) чоловіками. Наступних 107 пацієнтів було віднесено до категорії онкохворих на РПЗ, причому 45 з них вважались носіями агресивних пухлин з рахунком Глісона у біопсійному матеріалі в межах 7-9, а інші 62 пацієнти мали пухлини з рахунком Глісона рівним 5 або 6. Не зважаючи на це, 11 пацієнтів з другої групи онкохворих не пройшли тестування на відповідність вимогам Європейського онкологічного товариства щодо довготривалого спостереження за неагресивними злоякісними пухлинами, оскільки мали більше двох біопсійних проб із загальної суми 18-24, що були з ознаками онкотрасформації, при цьому принаймні одна біопсійна проба була уражена пухлиною більш, ніж на 50% довжини біопсійного циліндра [25]. Четверта частина пацієнтів загальної когорти відносились до категорії хворих на ДГПЗ. Таких пацієнтів було 71.

У всіх пацієнтів брали на аналіз крові з метою визначення рівня загального і вільного ПСА, а також [-2]проПСА в сироватці крові, а також проводили пальцеве ректальне дослідження та трансректальне ультразвукове дослідження передміхурової залози.

ближчі 24 години. Інакше сироватку крові заморожували і зберігали протягом 1 місяця при -20°C або при -70°C більш довгі терміни. Визначення ПСА та його ізоформ проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням наборів виробництва фірми DLDevelop (Шанхай). Всі вимірювання проводили на автоматичному імуноферментному аналізаторі CHEM WELL (США).

Підрахунок % вПСА проводили за наступною формулою [6]:

$$\% \text{ вПСА} = \text{зПСА} / \text{вПСА} \cdot 100\%$$

Визначення % [-2]проПСА здійснювали таким шляхом [12]:

$$\% [-2] \text{ проПСА} = [-2] \text{ проПСА} / \text{вПСА} \cdot 100\%$$

Пацієнти, що мали рівень зПСА крові $\geq 4,0$ нг/мл, направлялись на проведення біопсії ПЗ. Крім того, біопсію також проводили особам, що потрапили до категорії з підозрою на РПЗ після ПРД та ТРУЗД [2].

Біопсію ПЗ виконували під контролем ТРУЗД з 12-24 точок за допомогою біопсійної голки G18. Патоморфологічне дослідження здійснювали відповідно до класифікації Глісона [7]. Класифікацію злоякісних пухлин за клінічними стадіями проводили у відповідності до системи TNM (2002) [11].

Статистичну обробку результатів аналізу проводили непараметричними методами варіаційного аналізу Манна-Уїтні та Крюскала-Валліса. Попарне порівняння 3-х та більше груп здійснювали з урахуванням поправки Бонфероні при $\alpha=0,05$. Відмінності між групами вважали статистично значимими при $p \leq 0,05$. Довірчі інтервали середніх значень визначали за допомогою стандартної похибки при $p=95\%$, а середні значення вибірок даних представляли у вигляді медіани [4].

Результати досліджень та їх обговорення. В таблиці 1 наведені кількісні дані щодо результатів диференційної діагностики пацієнтів з РПЗ в залежності від вмісту зПСА в крові та їх віку. З представлених даних видно, що імовірність появи РПЗ у

Таблиця 1.

Кількісні дані щодо захворюваності на РПЗ серед пацієнтів різних за віком та вмістом зПСА в крові

№ групи	Вік (роки)	Кількість осіб (% загальної кількості)	Вміст зПСА в крові (нг/мл)							
			0-2,0		2,1-4,0		4,1-10,0		10,1-20,0	
			Кількість осіб (% від загальної чисельності в групі)							
			РПЗ (-)	РПЗ (+)	РПЗ (-)	РПЗ (+)	РПЗ (-)	РПЗ (+)	РПЗ (-)	РПЗ (+)
1	45-54	31 (13)	11 (35)	0 (0)	16 (52)	0 (0)	2 (6)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
2	55-64	119 (48)	4 (3)	0 (0)	28 (23)	11 (9)	35 (29)	22 (18)	3 (2)	16 (13)
3	67-74	88 (36)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	6 (7)	24 (27)	19 (21)	12 (14)	22 (25)
4	75-84	8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (12)	3 (4)	0 (0)	2 (25)
Загалом		246	16	2	46	19	62	45	15	40

Відбір крові на аналіз проводили напередодні ПРД та ТРУЗД або не раніше, ніж за 2 тижні після ПРД чи ТРУЗД, оскільки ці маніпуляції можуть сприяти підвищенню рівня ПСА в крові [6, 13].

Для визначення концентрації зПСА, вПСА та [-2]проПСА протягом 3-х годин після забору крові отримували сироватку, а потім її тримали при $2-8^{\circ}\text{C}$ до моменту аналізу, якщо він мав проводитись в най-

пацієнтів зростала як зі збільшенням вмісту зПСА в крові, так і з віком.

До того ж, якщо в діапазоні низьких значень зПСА ($0 - 4,0$ нг/мл) превалювали індолентні пухлини, котрі за кількістю значно перевищували злоякісні пухлини, то в діапазоні середніх значень зПСА ($4,1 - 10$ нг/мл) співвідношення індолентних до злоякісних пухлин передміхурової залози помітно зменшилось,

а згодом при переході у діапазон високих значень зПСА майже наблизилось до одиниці (табл. 2).

Таблиця 2.

Характеристика пухлин за даними патоморфологічного аналізу біопсій в залежності від рівня зПСА в крові пацієнтів

Концентрація зПСА (нг/мл)	Рахунок Глісона				
	5	6	7	8	9
0-2	1	1	–	–	–
2-4	2	11	5	0	1
4-10	7	19	12	4	3
10-20	4	17	8	5	7
Загалом	14	48	25	9	11

В таблиці 3 наведені результати кількісного визначення % [-2]проПСА та % вПСА в залежності від вмісту зПСА в крові пацієнтів та від морфофункціонального стану їх ПЗ.

Таблиця 3.

Кількісні зміни вмісту % вПСА, % [-2]проПСА у пацієнтів різного віку з рівнем зПСА в крові від 0 до 20,0 нг/мл

Параметр	Діапазони кількісних змін зПСА (нг/мл)		
	0 – 2,0		
	УЗ	ДГПЗ	РПЗ
% [-2]проПСА* (%) (мін.-макс.)	1,2 ^{аб} (1,0-1,7)	1,9 ^а (1,8-2,0)	2,2 ^б (2,1-2,3)
% вПСА* (%) (мін.-макс.)	67,6 ^{аб} (60-78)	33,7 ^{ас} (31-33,8)	23,7 ^{бс} (23,5-24)
	2,1 – 4,0		
% [-2]проПСА* (%) (мін.-макс.)	1,1 ^{аб} (0,8-1,5)	1,8 ^{ас} (1,5-2,2)	2,0 ^{бс} (1,7-4,8)
% вПСА* (%) (мін.-макс.)	32,0 ^{аб} (17-59)	25,0 ^а (5-31)	17,0 ^б (12-20)
	4,1 – 10,0		
% [-2]проПСА* (%) (мін.-макс.)	0,9 ^{аб} (0,7-1,4)	1,4 ^{ас} (1,2-1,8)	1,9 ^{бс} (1,1-5,2)
% вПСА* (%) (мін.-макс.)	22 ^а (17-38)	21 ^б (12-37)	13 ^{аб} (9-14)
	10,1 – 20,0		
% [-2]проПСА* (%) (мін.-макс.)	–	1,0 ^а (0,8-1,3)	1,3 ^а (0,7-2,3)
% вПСА* (%) (мін.-макс.)	–	23 (11-33)	18 (12,3-21)

Примітка. * – наявність однакових літер над медіаною параметра у двох різних групах вказує на наявність статистично значущих відмінностей за цим параметром при $p \leq 0,05$.

В цьому дослідженні всіх пацієнтів було поділено не на вікові групи, а в залежності від їх приналежності до певного діапазону значень зПСА в крові. В результаті виявилось, що у нижньому діапазоні, який знаходився в межах 0-2,0 нг/мл, спостерігались статистично значущі відмінності у величинах середніх значень % [-2]проПСА між групою умовно здорових,

з одного боку, та групами пацієнтів з ДГПЗ та РПЗ, з іншого боку. При цьому, статистично значущих відмінностей у величині % [-2]проПСА між групою пацієнтів з ДГПЗ та РПЗ не встановлено.

В діапазоні зПСА, що дорівнював 2,1 – 4,0 нг/мл, картина змінилася на зворотню. При цьому % [-2]проПСА виявив існування статистично значущих відмінностей для кожної з трьох груп, тоді як у випадку % вПСА відмінності мали місце для групи умовно здорових чоловіків порівняно з пацієнтами з ДГПЗ та РПЗ, причому останні дві групи статистично достовірних відмінностей за вказаними показниками не проявили.

Прогностична сила % [-2]проПСА ще більше зросла при переході в діапазон зПСА 4,1 – 10,0 нг/мл та 10,1 – 20,0 нг/мл. На відміну, % вПСА взагалі втратив свій прогностичний потенціал, а в передостанньому діапазоні виявився придатним лише для визначення РПЗ. В той же час застосування % вПСА для диференційної діагностики ДГПЗ виявилось не ефективним.

В таблиці 4 наведені дані щодо кількісного вмісту зПСА, вПСА та [-2]проПСА в крові онкохворих на РПЗ та пацієнтів без РПЗ, а також проаналізовано діагностичні властивості % вПСА та % [-2]проПСА. Як виявилось, в широкому діапазоні значень зПСА (0-20,0 нг/мл) чіткі відмінності спостерігались між обома групами пацієнтів за такими критеріями, як [-2]проПСА, вПСА, % [-2]проПСА та % вПСА. В той же час вік та зПСА високої дискримінаційної сили не мали.

В діапазоні зПСА 2,0-20,0 нг/мл відмінності за вмістом вПСА в крові між групами пацієнтів з РПЗ та без РПЗ стали незначними, а при подальшому звуженні діапазону до величини 4,0-20,0 нг/мл відмінності знову з'явилися. В той же час [-2]проПСА, % [-2]проПСА та % вПСА зберігали свої відмінності між двома групами пацієнтів і в наступних двох діапазонах.

% [-2]проПСА показав суттєві відмінності при порівнянні груп пацієнтів з РПЗ та без РПЗ. До того ж, аналогічні відмінності мали місце і при порівнянні підгруп онкохворих з агресивними та неагресивними пухлинами.

В цьому зв'язку % [-2]проПСА виявив швидке зростання в інтервалі значень рахунку Глісона від 5 до 7, що відобразилось у появі майже лінійної за-

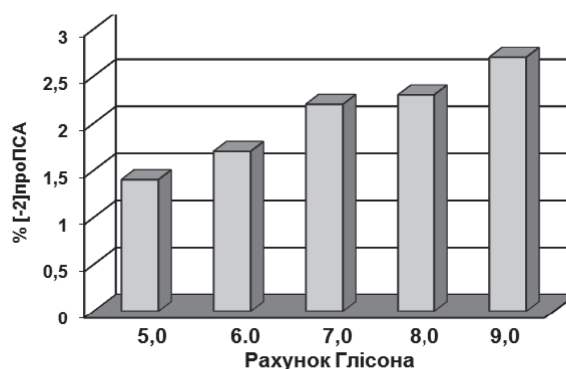


Рис. Вплив ступеня агресивності пухлин за рахунком Глісона на відповідну величину % [-2]проПСА.

Кількісні зміни [-2]проПСА, вПСА, % [-2]проПСА та % вПСА у пацієнтів різного віку в залежності від величини діапазону коливання з ПСА в крові

№	Параметр	Діапазон кількісних змін зПСА (нг/мл) в крові пацієнтів					
		0–20		2–20		4–20	
		РПЗ(-)	РПЗ(+)	РПЗ(-)	РПЗ(+)	РПЗ(-)	РПЗ(+)
1	Вік** (роки) (мін.-макс.)	62 (45-76)	64 (51-79)	65 (45-76)	67 (51-79)	68 (50-76)	69 (51-79)
2	зПСА** (нг/мл) (мін.-макс.)	5,2 (0,5-19,1)	6,9 (1,9-20,0)	5,6 (2,1-19,1)	7,8 (2,0-20,0)	7,2 (4,0-19,1)	9,1 (4,2-20,0)
3	[-2]проПСА ** (пг/мл) (мін.-макс.)	14* (3-83)	20* (4-140)	15* (3-83)	20* (4-140)	23* (5-83)	37* (10-140)
4	вПСА** (нг/мл) (мін.-макс.)	1,4* (0,2-6,4)	0,8* (0,4-4,2)	1,6 (0,2-6,4)	1,1 (0,4-4,2)	1,9* (0,7-6,4)	1,2* (0,4-4,2)
5	% [-2]проПСА ** (%) (мін.-макс.)	1,0* (0,7-2,2)	2,5* (0,7-5,2)	0,9* (0,7-2,2)	1,8* (0,7-5,2)	1,2* (0,7-1,8)	3,1* (0,7-5,2)
6	% вПСА** (%) (мін.-макс.)	27* (5-78)	12* (9-24)	29* (5-59)	14* (9-21)	26* (11-38)	13* (9-21)

Примітка. * – статистично значущі відмінності між групами при $p \leq 0,05$. ** – середнє значення параметру подано у вигляді медіани.

лежності між підвищенням % [-2]проПСА та зростанням рахунку Глісона (рис.). Згодом збільшення величини % [-2]проПСА значно уповільнилось і при рахунку Глісона 9 набуло максимального значення рівного 2,6. Такі особливості поведінки % [-2]проПСА в залежності від величини рахунку Глісона дають змогу чітко розрізнити пацієнтів зі злоякісними пухлинами агресивного типу від пацієнтів з неагресивними пухлинами.

Проведеними дослідженнями знайдено суттєві відмінності у значенні % вПСА між групами онкохворих на РПЗ та іншими пацієнтами, що не мали цієї патології. У пацієнтів з РПЗ показник % вПСА зсувався у бік невеликих значень і становив лише 10-17% в інтерквартильному діапазоні (25-75%). Натомість у пацієнтів з відсутністю РПЗ аналогічний показник знаходився у межах 17-35%. В той же час, при порівнянні двох груп онкохворих на РПЗ з пухлинами агресивного генезу та неагресивного генезу, статистично значущих відмінностей між цими групами виявити не вдалось.

Якщо згадати, що показник % вПСА являє собою процентне співвідношення вільного ПСА до зПСА, то слід припустити, що посилення тенденції до розвитку пухлинного процесу супроводжується зазвичай не тільки зростанням зПСА, але й зменшенням концентрації вПСА в крові пацієнтів.

Прогностичні властивості % [-2]проПСА також оцінили Guazoni із співавторами [9], що провели проспективне дослідження серед 268 чоловіків, які не виявили якихось вад при ПРД, але на підставі підвищеного вмісту зПСА у крові були направлені на проведення біопсії простати. З них у 107 було діагностовано наявність раку простати (РП). До того ж, виявилось, що пацієнти з РП мали значно вищі показники [-2]проПСА та % [-2]проПСА порівняно з рештою пацієнтів, у кого РПЗ не було гістологічно підтверджено у майбутньому.

В іншому дослідженні, що проводилось на базі декількох медичних центрів із залученням 756 пацієнтів,

також було досягнуто аналогічного зростання прогностичної вагомості ПСА тестування із застосуванням % [-2]проПСА. Так, при 90% чутливості, специфічність % [-2]проПСА сягала 33%, тоді як для зПСА специфічність була на рівні 10%, а для % вПСА становила 11% [14].

Також багатообіцяючі результати на користь % [-2]проПСА були отримані і в інших проспективних дослідженнях [8, 19, 22], де рівень зПСА у пацієнтів перевищував межу в 10 нг/мл.

Прогностичний потенціал % [-2]проПСА, що був спочатку перевірений на результатах первинних біопсій, згодом вдалось верифікувати і на повторних біопсіях. В дослідженні, де приймало участь 222 пацієнта, направлених на повторну біопсію, РП був діагностований у 71 особи (31,9%), у яких значення % [-2]проПСА було значно вищим, ніж у пацієнтів з негативною повторною біопсією. До того ж, діагностична вага вказаного показника суттєво перевищувала можливості зПСА, вПСА, %вПСА та [-2]проПСА щодо правильного визначення РПЗ [16].

Важливою та невід'ємною рисою оптимального біомаркера для проведення скринінгу РПЗ є його висока чутливість у поєднанні з такою специфічністю, щоб можна було без відчутних наслідків уникнути проведення зайвих та непотрібних біопсій. У теперішній час висновок про доцільність проводити біопсію ПЗ головним чином базується на результатах визначення зПСА у плазмі крові та ПРД. Враховуючи недостатню діагностичну спроможність вказаних двох критеріїв, у багатьох медичних центрах продовжується пошук нових біомаркерів, щоб певним чином покращити добіопсійне визначення РПЗ, хоча біопсія, безумовно, залишається у всіх випадках тим обов'язковим золотим стандартом, котрий зрештою і дає беззаперечне право обирати стратегію лікування або шляхом радикального хірургічного втручання, або активного довготривалого спостереження за пацієнтом на підставі щорічних ПСА тестів, ПРД та біопсій.

Висновки

1. Вивчали прогностичні властивості % [-2]проПСА та % вПСА з метою їх застосування в ранній диференційній діагностиці патологічних станів передміхурової залози, пов'язаних з виникненням ДГПЗ, РПЗ неагресивного та агресивного типу.

2. Встановлено, що прогностичні властивості % вПСА були більш виражені порівняно з % [-2]проПСА лише у діапазоні невеликих значень зПСА в інтервалі 0 – 2,0 нг/мл. В той же час, підвищення вмісту зПСА в крові пацієнтів супроводжувалось поступовою втраченою прогностичного потенціалу % вПСА, котрий в діапазоні зПСА 4,1 – 10,0 нг/мл був уже непридатний для визначення ДГПЗ, а в діапазоні зПСА 10,1 – 20,0 нг/мл ставав неефективним і при визначенні РПЗ.

3. Виявлено посилення прогностичних властивостей % [-2]проПСА зі збільшенням концентрації зПСА в крові пацієнтів. При цьому % [-2]проПСА виявився залежним від рахунку Глісона, що дало змогу його ефективно застосувати при диференційній діагностиці злоякісних пухлин.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується використати отримані дані для визначення індексу здоров'я простати, котрий являє собою добуток % [-2]проПСА та кореня квадратного із зПСА, що дасть змогу визначити прогностичні якості цього показника та можливість його застосування при ранній діагностиці раку передміхурової залози. Також буде оцінено діапазони варіації індексу здоров'я передміхурової залози для чоловіків різного віку, що проживають в Україні.

Література

1. Григоренко В.М. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози / В.М. Григоренко, Р.О. Данилець, М.В. Вікарчук [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2017. – № 1. – С. 54-57.
2. Григоренко В.М. Особливості демографічних показників населення України в аспекті поширення раку передміхурової залози / В.М. Григоренко, Н.О. Сайдакова, Р.О. Данилець, Н.В. Бровко // Науковий журнал МОЗ України. – 2014. – № 1. – С. 85-92.
3. Стаховский А.Э. Скрининг рака предстательной железы / А.Э. Стаховский, З.П. Федоренко, Ю.В. Витрук [и др.] // Клиническая онкология. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 50-53.
4. Altman D.G. Practical statistics for medical research / D.G. Altman. — 1st ed. Chapman and Hall/CRC, 1990. — 624 p.
5. Carlson G.D. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases / G.D. Carlson, C.B. Calvanese, A.W. Partin // Urology. – 1998. – Vol. 52, № 3. – P. 455-561.
6. Catalona W.J. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer / W.J. Catalona, D.S. Smith, T.L. Ratliff [et al.] // The New J. Med. – 1991. – Vol. 324, № 17. – P. 1156-1161.
7. Epstein J.I. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostate carcinoma / J.I. Epstein, W.C. Allsbrook, M.B. Amin [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29, № 9. – P. 1228-1242.
8. Filella X. Clinical utility of % p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer / X. Filella, L. Foj, J.M. Augí [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2014. – Vol. 52. – P. 1347-1355.
9. Guazzoni G. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting / G. Guazzoni, L. Nava, M. Lazzeri // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 60. – P. 214-222.
10. Haas G.P. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies / G.P. Haas, N. Delongchamps, O.W. Brawley [et al.] // Can. J. Urol. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 3866-3871.
11. Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease / A. Heidenreich, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // Europ. Urol. – 2011. – Vol. 59. – P. 61-71.
12. Huang Y.Q. Clinical performance of serum [-2]proPSA derivatives, % p2PSA and PHI, in the detection and management of prostate cancer / Y.Q. Huang, T. Sun, W.D. Zhong, C.L. Wu // Am. J. Clin. Exp. Urol. – 2014. – Vol. 2 (4). – P. 343-350.
13. Hudson M.A. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer / M.A. Hudson, R.R. Bahnsen, W.J. Catalona // J. Urol. – 1989. – Vol. 145. – P. 1011-1017.
14. Jansen F.H. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection / F.H. Jansen, R.H. van Schaik, J. Kurstjens // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 921-927.
15. Jemal A. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu [et al.] // Cancer J. Clin. – 2010. – Vol. 60, № 5. – P. 277-300.
16. Lazzeri M. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and % fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy / M. Lazzeri, A. Briganti, V. Scattoni [et al.] // J. Urol. – 2012. – Vol. 188. – P. 1137-1143.
17. Mikolajczyk S.D. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue / S.D. Mikolajczyk, L.S. Millar, T.G. Wang [et al.] // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 756-759.
18. Mikolajczyk S.D. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex / S.D. Mikolajczyk, L.S. Marks, A.W. Partin [et al.] // Urology. – 2002. – Vol. 59. – P. 797-802.
19. Na R. Performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population / R. Na, D. Ye, F. Liu [et al.] // Prostate. – 2014. – Vol. 74. – P. 1569-1575.
20. Neischlag E. Andrology. Male reproductive health and dysfunction / E. Neischlag, H.M. Behre, S. Neischlag. — 3rd ed. Springer: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. — 685 p.
21. Partin A.W. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia / A.W. Partin, H.B. Carter, D.W. Chan [et al.] // J. Urol. – 1990. – Vol. 143. – P. 747-752.
22. Perdon S. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy / S. Perdon, D. Bruzzese, M. Ferro [et al.] // Prostate. – 2013. — Vol 73. – P. 227-235.
23. Semjonow A. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum / A. Semjonow, T. Kopke, E. Eltze [et al.] // Clin. Biochem. – 2010. – Vol. 43. – P. 926-928.
24. Stenman U-H. A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer / U-H. Stenman, J. Leinonen, H. Alfthan [et al.] // Cancer Res. – 1991. – Vol. 51. – P. 222-226.
25. Van den Bergh R.C.N. Short-term outcomes of the prospective multicentre «Prostate cancer research International: Active surveillance» study / R.C.N. van den Bergh, H. Vasarainen, H.G. van der Poel [et al.] // BJU International. – 2009. – Vol. 105. – P. 956-962.

УДК 616.65-006.6-072.1-089

ЗАСТОСУВАННЯ % вПСА та % [-2]проПСА ЯК МОЖЛИВИХ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Данилець Р. О., Гавриш І. Т., Григоренко В. М., Трофіменко О. В., Клепко А. В.

Резюме. Проведено вивчення прогностичних властивостей % вільного простатоспецифічного антигену (% вПСА) та % [-2]проПСА для використання їх при проведенні диференційної діагностики раку передміхурової залози (РПЗ) серед 246 пацієнтів різного віку (49-79 років) без будь-яких ознак урогенітальних інфекцій. Проведені дослідження встановили наявність більш високого прогностичного потенціалу у % [-2]проПСА порівняно з % вПСА в діапазоні загального ПСА (зПСА) в крові пацієнтів в межах 2,1 – 20,0 нг/мл. Крім того, % [-2]проПСА, на відміну від % вПСА, був придатним не тільки для визначення РПЗ, а також виявив ефективність для дискримінації агресивних злоякісних пухлин від індолентних пухлин, оскільки абсолютна величина % [-2]проПСА прямим чином залежала від величини рахунку Глісона.

Ключові слова: рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, прогностичні біомаркери, % вільного ПСА, % [-2]проПСА.

УДК 616.65-006.6-072.1-089

ПРИМЕНЕНИЕ % сПСА и % [-2]проПСА КАК ВОЗМОЖНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Данилець Р. О., Гавриш І. Т., Григоренко В. М., Трофіменко О. В., Клепко А. В.

Резюме. Изучено прогностические свойства % свободного ПСА (% сПСА) и % [-2]проПСА для использования в дифференциальной диагностике различных патологических состояний предстательной железы (ПЖ), а именно рак ПЖ (РПЖ) агрессивного и неагрессивного генеза, а также доброкачественной гиперплазии ПЖ. Исследования были проведены среди 246 пациентов в возрасте 49-79 лет, которые характеризовались отсутствием каких-либо признаков урогенитальных инфекций. Проведенные исследования установили наличие более высокого прогностического потенциала у % [-2]проПСА в сравнении с % сПСА в диапазоне концентраций общего ПСА (оПСА) в крови пациентов в пределах 2,1 – 20 нг/мл. Кроме этого, % [-2]проПСА, в отличие от % сПСА, оказался эффективным не только при определении РПЖ, а также обладал дискриминационными возможностями для выявления агрессивных злокачественных опухолей ПЖ, поскольку абсолютная величина % [-2]проПСА прямым образом зависела от значения счета Глисона.

Ключевые слова: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, прогностические биомаркеры, % свободного ПСА, % [-2]проПСА.

UDC 616.65-006.6-072.1-089

APPLICATION OF % fPSA AND % [-2]proPSA AS POSSIBLE BIOMARKERS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PROSTATIC TUMORS

Danylets R. O., Gavrysh I. T., Grygorenko V. M., Trofimenko O. V., Klepko A. V.

Abstract. Prostate specific antigen (PSA) is a serum marker that is widely used as an aid in the detection of prostate cancer. However, since many prostate cancers progress slowly, there is also an urgent need for better markers to identify prostatic tumors of high malignancy. Poorly differentiated prostate cancers and those that have the potential to spread beyond the prostatic capsule are of particular concern. [-2]proPSA is a constituent of the free PSA (fPSA) which is secreted mainly by prostatic epithelial tissue after malignant transformation. In view of this its specificity for cancer emerging is anticipated. Admittedly, fPSA exists in uncomplexed state without protease inhibitors. It is secreted by epithelial prostate cells of both peripheral and central zone. A research was devoted to studying prognostic patterns of % [-2]proPSA for the discrimination of benign and malignant tumors of prostate in human males in the age interval of 49-79 years. [-2]proPSA was identified in the blood sera of 246 patients by the aid of immunochemical analyzer Chem Well (USA) using ELISA kits of DL Develop with double antibodies against the analyte. Tumor aggressiveness was classified by Gleason grading of biopsies. Then % [-2]proPSA was calculated according to the formula: % [-2]proPSA = [-2]proPSA / fPSA \times 100%. fPSA and tPSA were also identified immunochemically. % fPSA was estimated as following: % fPSA = fPSA / tPSA \times 100%. Statistical evaluation of raw data was done by the non-parametric methods of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis.

The determination of % [-2]proPSA and % fPSA in three groups of patients with malignant tumors of prostate (PCa) (107 patients), with benign hyperplasia of prostate (BPH) (71 patients) and without any evidence of prostate pathology (EPP) – 68 persons was executed. The statistically meaningful differences in % [-2]proPSA contents were elucidated between all three groups of patients for the wide range of total prostate specific antigen (tPSA) concentrations (0-20 ng/ml). Incidentally mean value of % [-2]proPSA was shown to be dependent of tPSA concentration and prostate pathology. Thus, in EPP group blood contents of [-2]proPSA equaled 5 pg/ml, BPH – 9 pg/ml and PCa – 10,5 pg/ml in 0–2 ng/ml tPSA range whereas the elevation of tPSA in the blood simultaneously increased [-2]proPSA mean values for all three groups of patients. In this connection, for tPSA range 4–10 ng/ml [-2]proPSA mean achieved 14 pg/ml, 21 pg/ml and 23,5 pg/ml in EPP, BPH and PCa patients, respectively. In the last diapason of tPSA (10,1–20,0 ng/ml) [-2]proPSA mean was 28 pg/ml for BPH and 43 pg/ml for PCa. Furthermore, analysis of discriminative qualities of % [-2]proPSA as to the differential diagnostics between malignant and non-malignant states revealed a high prognostic potential for prostate tumor risk assessment. Apart from this, % [-2]proPSA of PCa patients was shown to correlate highly with Gleason score. In PCA patients having malignancies with Gleason score \geq 7 [-2]proPSA mean values significantly surpassed this index in PCa patients with indolent tumors (Gleason score 6 or less). Moreover, in the Gleason score span 5-7% [-2]proPSA linearly increased and then

reached its maximum at Gleason score 9. Thus, % [-2]proPSA may be proposed for further application in medical practice as independent biomarker or in conjunction with PSA test for strengthening its specificity, the latter being warranted by the peculiarities of [-2]proPSA, a stable component of free PSA (fPSA), which is directly related to malignant transformation of prostate.

Further investigations will be dealt with the evaluation of prognostic qualities of other [-2]proPSA derivative, namely prostate health index, which is a product of ratio [-2]proPSA to fPSA and \sqrt{t} PSA. The prognostic characteristics of aforementioned indices will be compared and assessed.

Keywords: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prognostic biomarkers, % free PSA, % [-2]proPSA.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.

Стаття надійшла 20.03.2017 року

УДК 616.831-005.4-005.1

Дельва М. Ю.

ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ З ТРАНЗИТОРНИМИ ІШЕМІЧНИМИ АТАКАМИ ТА МАЛИМИ ІНСУЛЬТАМИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

delwa@mail.ru

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (№ державної реєстрації 0116U004190).

Вступ. Постінсультні когнітивні порушення становлять надзвичайно актуальну соціально-медичну проблему, так як вони є незалежним предиктором інвалідизації, подальших випадків госпіталізації та показників смертності у довготривалій перспективі [8]. Майже у двох третин пацієнтів протягом перших трьох місяців після інсульту виявляються когнітивні порушення [3]. Приблизно у 10% пацієнтів з первинними інсультами рано чи пізно розвивається деменція, а при повторних інсультах цей показник досягає вже 30% [10].

Разом з тим, до сьогоденного часу залишаються практично не вивченими розповсюдженість та характеристики когнітивних порушень у пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками (ТІА) та малими інсультами. Як наслідок, в рутинній клінічній практиці когнітивним порушенням у пацієнтів з ТІА та малими інсультами не приділяється практично ніякої уваги. Виходячи з вищесказаного, на сьогоденний день досить актуальною є потреба у вивченні когнітивних розладів саме у пацієнтів з «легкими» формами гострих порушень мозкового кровообігу (ТІА та малими інсультами).

Мета дослідження — вивчити характеристики когнітивного статусу, а також його динаміку у пацієнтів з ТІА і малими інсультами.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження включалися пацієнти, госпіталізовані з приводу ТІА або малого інсульту (на момент госпіталізації важкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS становила не більше 3-х балів [14]) протягом першої доби від початку захворювання. Умовами включення були відсутність в анамнезі гострих порушень моз-

кового кровообігу, а також тих станів, що можуть потенційно впливати на когнітивні функції – зловживання алкоголем, декомпенсована соматична патологія, передінсультні когнітивні порушення (згідно медичної документації), прийом препаратів, що знижують когнітивний потенціал (трициклічні антидепресанти, снодійні, седативні, бензодіазепіни, тощо), тривожні та депресивні розлади, порушення мови та (або) письма.

Обстежено 67 пацієнтів у віці від 46 до 63 років (середній вік $57,6 \pm 4,5$ років). У 38 (56,7%) пацієнтів діагностувалися ТІА, у 29 (43,3%) — малий інсульт. Серед обстежених було 36 (53,7%) чоловіків та 31 (46,3%) жінка. 24 (35,8%) пацієнта мали вищу освіту, 43 (64,2%) — середню освіту.

Нейропсихологічне тестування проводилось за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) та шкалою Montreal Cognitive Assessment (MoCA) протягом першої та шостої діб перебування в стаціонарі, на момент виписки зі стаціонару та амбулаторно через 1 та 3 місяці від розвитку гострих порушень мозкового кровообігу. Відповідно до шкали MMSE легкі когнітивні порушення фіксувалися при значеннях 27-24 балів, деменція легкого ступеня — 23-20 балів [7]. За шкалою MoCA когнітивні порушення діагностувалися у випадках, коли її значення становили менше 26 балів [12]. Крім того, на шосту добу перебування в стаціонарі проводили обстеження пацієнтів за госпітальною шкалою тривоги та депресії (наявність тривожних та депресивних розладів фіксувалась при значеннях обох субшкал більше 10 балів [15]).

Магнітно-резонансне томографічне (МРТ) обстеження головного мозку проводилося на апараті Siemens MAGNETOM Avanto (напруженість магнітного поля 1,5 Тесла) або Signa Profile HD GE (0,2 Тесла). Гостре церебральне ураження розцінювали як наявність гіперінтенсивного вогнища на дифузно-зважених МРТ зображеннях. Ступінь вираженості лейкоареозу оцінювали за шкалою Fazekas на МРТ зображеннях в режимі FLAIR: проводили кількісну візуальну оцінку (від 0 до 3 балів) ступеня ураження білої речовини