

АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА

О.В. Золотухин^{1,2}, А.В. Есин^{1*}, Ю.Ю. Мадыкин^{1,2}, А.И. Авдеев^{1,2}

¹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

THE ANALYSIS OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL STATE OF THE PROSTATE GLAND IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND LOW PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN LEVEL

O.V. Zolotukhin^{1,2}, A.V. Esin^{1*}, Yu.Yu. Madykin^{1,2}, A.I. Avdeev^{1,2}

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russia

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

*E-mail: aleksandr-esin@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение клинического течения, тканевых характеристик и внутриорганных образований мочевого пузыря и предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с низким уровнем простатспецифического антигена (ПСА). **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 113 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы. Все пациенты принимали альфа-1-адреноблокаторы. В зависимости от уровня ПСА больные были разделены на три группы: первая – с уровнем ПСА до 2 нг/мл, вторая – 2–3 нг/мл, третья – 3–4 нг/мл; средние значения ПСА составили 1.23 ± 0.50 нг/мл, 2.44 ± 0.27 нг/мл и 3.53 ± 0.31 нг/мл в первой, второй и третьей группах соответственно. Возраст пациентов первой, второй и третьей групп составил 65.53 ± 8.57 , 67.92 ± 5.88 и 67.24 ± 6.26 года соответственно. Международную шкалу простатических симптомов (IPSS) использовали для оценки выраженности симптомов ДГПЖ. Изучали клиническое состояние больных ДГПЖ, проводили ультразвуковое исследование мочевого пузыря, предстательной железы (ПЖ), морфологическое исследование биоптатов ПЖ. **Результаты.** Выраженность симптомов нижних мочевых путей была сильной. Дивертикул мочевого пузыря статистически значимо чаще был выявлен у пациентов ДГПЖ третьей группы, по сравнению со второй ($\chi^2 = 6.12$, $p = 0.05$). Пациенты всех исследуемых групп статистически значимо отличались по объему предстательной железы. Во всех группах железистый компонент преобладал над стромальным. **Заключение.** Полученные данные о морфологическом строении ПЖ позволяют улучшить качество лечения больных ДГПЖ с уровнем ПСА ниже 4 нг/мл.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, альфа-1-адреноблокаторы, стромальный компонент, железистый компонент, простатспецифический антиген.

Abstract

Purpose. To study the clinical course, tissue characteristics and intraorgan formations of the bladder and prostate gland in patients with benign prostatic hyperplasia and low levels of prostate specific antigen (PSA). **Materials and methods.** 113 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) who underwent transurethral resection of the prostate gland were enrolled in the study. All patients were prescribed alpha-1 blockers. They were divided into three groups depending on PSA levels: Group 1 – up to 1.23 ± 0.50 ng/ml; Group 2 – 2.44 ± 0.27 ng/ml; Group 3 – 3.53 ± 0.31 ng/ml. Average PSA values were 1.23 ± 0.50 ng/ml, 2.44 ± 0.27 ng/ml, and 3.53 ± 0.31 ng/ml in the first, second, and third groups, respectively. Patients' age was 65.53 ± 8.57 years, 67.92 ± 5.88 years and 67.24 ± 6.26 years, respectively. To assess the severity of BPH symptoms, the authors used the International Prostatic Symptoms Scale (IPSS). Clinical state of BPH patients was assessed; ultrasound examination of the bladder, prostate gland as well as morphological testing of pancreatic biopsies were performed. **Results.** Symptoms in the lower urinary tract were severe. Bladder diverticulum was statistically significantly more often detected in patients with BPH in Group 3 than in Group 2 ($\chi^2 = 6.12$; $p = 0.05$). Patients in all studied groups had a significantly different prostate volume. In all groups, the glandular component prevailed over the stromal one. **Conclusion.** The obtained morphological findings on the structure of the prostatic gland helped to improve the quality of treatment in patients with BPH and PSA levels below 4 ng/ml.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, alpha 1-adrenoblockers, stromal component, glandular component, prostate specific antigen.

Ссылка для цитирования: Золотухин О.В., Есин А.В., Мадыкин Ю.Ю., Авдеев А.И. Анализ клиничко-морфофункционального состояния предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с низким уровнем простатспецифического антигена. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2025; 1: 69–72.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к наиболее частым страданиям мужчин и наиболее распространена в пожилом и старческом возрасте. Распространенность ДГПЖ увеличивается почти линейно от 30–40% у мужчин на четвертом десятилетии жизни до 70–80% у респондентов старше 80 лет [1]. Мировая медицинская общественность озабочена высокой распространенностью и тяжелыми социально-экономическими последствиями ДГПЖ. И несмотря на многочисленные исследования в этой области, патогенез ДГПЖ изучен недостаточно. Жалобы больных ДГПЖ вариабельны. И, например, до сих пор непонятно, почему у одних мужчин предстательная железа весит 40 г, а у других – 200 г [1]. Патогенетические механизмы, приводящие к симптомам нижних мочевых путей (СНМП), сложны и зависят от гиперактивности/гипоактивности детрузора, изменений в уротелии, нарушений в ультраструктуре мочевого пузыря, ишемии органов малого таза, экспрессии андрогеновых рецепторов [2]. Простатоспецифический антиген (ПСА) относится к органоспецифическим маркерам предстательной железы (ПЖ) и в настоящее время активно изучается с разных позиций: течения ДГПЖ, прогнозирования объема ПЖ при ДГПЖ, ответа на медикаментозную терапию, риска развития рака ПЖ [3]. Синтез ПСА осуществляется железистым эпителием протоков и ацинусов ПЖ. Нормальное значение ПСА в сыворотке крови у здоровых мужчин не превышает 4 нг/мл благодаря барьерной функции базальной мембраны эпителиальных клеток ПЖ. К повышению концентрации ПСА в сыворотке крови приводит повреждение базальной мембраны эпителиальных клеток при ДГПЖ, причиной которого может быть воспаление (острое или обострение хронического), механическое давление гиперплазированной ткани на неизмененную ткань ПЖ, рак ПЖ и другие [4]. Уровень ПСА часто повышается у больных ДГПЖ, однако существует группа пациентов, у которых значение ПСА остается в пределах нормы и при длительном течении заболевания. Мы хотели бы изучить морфофункциональные особенности ДГПЖ у больных с уровнем ПСА < 4 нг/мл.

Цель исследования – провести анализ клинического течения, тканевых характеристик и внутриорганных образований мочевого пузыря и предстательной железы у больных ДГПЖ с низким уровнем ПСА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие больные ДГПЖ, госпитализированные в урологическое отделение БУЗ ВО «ВОКБ № 1» с 2020 по 2023 г. с целью проведения оперативного вмешательства – трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП), в числе 113 человек. Диагноз ДГПЖ устанавливали с учетом действующих клинических рекомендаций на основании основных критериев (гистологическое подтверждение ДГПЖ у всех пациентов и доброкачественное увеличение объема ПЖ более 25 см³) и дополнительных критериев (СНМП разной степени выраженности у всех больных, участвовавших в исследовании; наличие инфравезикальной обструкции; возраст пациентов старше 40 лет). Все пациенты принимали альфа-1-адреноблокаторы: тамсулозин в дозе 4 мг или

силодозин в дозе 8 мг. В зависимости от уровня ПСА больные ДГПЖ были разделены на три группы. В первой группе значения ПСА колебались от 0 до 2 нг/мл, во второй – от 2 до 3 нг/мл, в третьей – от 3 до 4 нг/мл. В первую группу вошли 43 (38%) пациента в возрасте 65.53 ± 8.57 года, с уровнем ПСА 1.23 ± 0.50 нг/мл. Во второй группе было 37 (33%) пациентов, возраст которых составил 67.92 ± 5.88 года, а уровень ПСА 2.44 ± 0.27 нг/мл. В третьей группе было 33 (29%) пациента в возрасте 67.24 ± 6.26 года и значением ПСА 3.53 ± 0.31 нг/мл. В исследование не включали больных ДГПЖ с ПСА ≥ 4 нг/мл, имеющих рак предстательной железы (РПЖ), рецидив ДГПЖ, стриктуру уретры. ПСА определяли однократно. Морфологическое исследование проводили на материале, полученном у больных ДГПЖ при ТУРП. Приготовленные по стандартной методике препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Морфологическое исследование материала ПЖ проводили под микроскопом Axio Scope A1 Carl Zeiss, производитель Carl Zeiss Microscopy GmbH GERMANY, серийный номер 3321003463, окуляр $\times 10$, объективы $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 63$. Последовательно проводили оценку общего состояния материала ПЖ, стромального и железистого компонентов, а также их процентное соотношение. Для оценки выраженности симптомов ДГПЖ использовали Международную шкалу простатических симптомов (IPSS). Результаты интерпретировали следующим образом: при количестве баллов по IPSS от 1 до 7 выраженность СНМП считали легкой, при числе баллов от 8 до 19 – умеренной, и от 20 до 35 – тяжелой. По шкале Quality of Life (QoL) оценивали качество жизни: при количестве баллов 1 – хорошее, 2 – удовлетворительное, 3 – смешанное, 4 – неудовлетворительно, 5 – плохое и 6 – очень плохое. Если больной ДГПЖ по шкале QoL не набирал баллы, качество жизни оценивали как отличное. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы проводили по стандартному протоколу на ультразвуковом аппарате MINDRAY, акустический доступ – трансабдоминальный, датчик – конвексный, 5 МГц. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 11.0 (StatSoft Inc, США), с использованием медианы (Me) и квартилей (Q_{25} и Q_{75}) для описания признаков, с распределением отличным от нормального. С помощью критерия Манна – Уитни выявляли различия между группами, статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. В виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследований (n, %) описывали номинальные данные. Статистическую значимость различий качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 7 от 22.10.2020).

Результаты

Все больные ДГПЖ оценивали выраженность СНМП как тяжелую. У больных второй и третьей групп балл по шкале IPSS составил 28.0 [23.0; 31.0] и 27.0 [23.0; 28.0] соответственно и был выше, чем у пациентов первой группы 23.0 [21.0; 29.0], однако статистически незначимо. Качество жизни пациенты всех исследуемых групп оценивали как плохое.

Таблица 1

Показатели ультразвукового исследования мочевого пузыря у больных ДГПЖ с ПСА < 4 нг/мл по группам

Показатель	Первая, n = 43	Вторая, n = 37	Третья, n = 33	p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Объем мочевого пузыря (см ³)	195.5 [150.0; 320]	300.0 [220.0; 450.0]	251.5 [170.0; 295.5]	0.01	0.06	0.55
Объем остаточной мочи (см ³)	76.0 [35.0; 127.0]	100.0 [30.0; 248.0]	80.0 [24.0; 136.0]	0.34	0.18	0.75
Толщина стенки мочевого пузыря (мм)	4.0 [4.0; 6.0]	5.0 [4.0; 6.0]	4.35 [4.0; 6.0]	0.44	0.73	0.63
Камень мочевого пузыря n (%)	13 (30)	12 (32)	11 (33)	$\chi^2 = 3.27$ (p = 0.19)	$\chi^2 = 3.69$ (p = 0.16)	$\chi^2 = 1.18$ (p = 0.55)
Дивертикул мочевого пузыря n (%)	2 (5)	2 (5)	7 (21)	$\chi^2 = 1.85$ (p = 0.39)	$\chi^2 = 6.12$ (p = 0.05)	$\chi^2 = 4.69$ (p = 0.09)

Таблица 2

Показатели ультразвукового исследования предстательной железы у больных ДГПЖ с ПСА < 4 нг/мл по группам

Показатель	Первая, n = 43	Вторая, n = 37	Третья, n = 33	p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Объем ПЖ (см ³)	50.0 [39.3; 67.0]	64.0 [51.2; 73.5]	75.1 [67.1; 99.5]	0.01	< 0.001	< 0.001
Кальцинаты (мм)	4.0 [2.0; 5.0]	3.0 [2.0; 5.0]	3.0 [2.0; 4.5]	0.60	0.84	0.36
Кальцинаты, n (%)	34 (79)	30 (81)	28 (84)	$\chi^2 = 2.47$ p = 0.65	$\chi^2 = 1.87$ p = 0.76	$\chi^2 = 0.94$ p = 0.92
Кисты (мм)	3.0 [2.0; 4.5]	2.0 [0.0; 4.0]	0.0 [0.0; 3.5]	0.13	0.36	< 0.001
Кисты n (%)	43 (70)	15 (41)	15 (45)	$\chi^2 = 15.59$ p ≤ 0.001	$\chi^2 = 12.44$ p = 0.01	$\chi^2 = 16.19$ p ≤ 0.001
Семенные пузырьки (мм)	8.0 [8.0; 9.0]	8.0 [8.0; 10.0]	10.0 [8.0; 11.0]	0.99	0.16	0.09
Внутрипузырный рост (мм)	12.0 [10.0; 18.0]	15.0 [11.0; 20.0]	17.0 [9.0; 20.0]	0.16	0.75	0.63

Таблица 3

Морфологические показатели у больных ДГПЖ (в зависимости от уровня ПСА по группам)

Показатель	Первая, n = 43	Вторая, n = 37	Третья, n = 33	p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Железистый компонент (%)	55.0 [40.0; 70.0]	70.0 [50.0; 90.0]	60.0 [50.0; 80.0]	0.14	0.28	0.49
Стромальный компонент (%)	45.0 [30.0; 60.0]	30.0 [10.0; 50.0]	40.0 [20.0; 50.0]	0.07	0.28	0.29

Изучение показателей ультразвукового исследования мочевого пузыря у больных исследуемых групп продемонстрировало следующие данные. У больных второй группы по сравнению с первой был статистически значимо выше объем мочевого пузыря ($p = 0.01$). Статистически значимые различия между группами по объему остаточной мочи отсутствовали. У больных ДГПЖ всех исследуемых групп толщина стенки мочевого пузыря превышала нормальные значения, однако статистически незначимо. Камень мочевого пузыря был выявлен в 30, 32 и 33% случаев в первой, второй и третьей группах соответственно. Дивертикул мочевого пузыря статистически значимо чаще был выявлен у пациентов третьей группы с ДГПЖ по сравнению со второй ($\chi^2 = 6.12$; $p = 0.05$) (табл. 1).

Результаты изучения показателей ультразвукового исследования ПЖ у больных исследуемых групп позволили выявить следующие данные. Больные третьей группы с ДГПЖ имели статистически значимо больший объем ПЖ, чем пациенты второй и первой групп. Анализ внутриорганных образований ПЖ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами по встречаемости кальцинатов, которые были зарегистрированы в 79, 81 и 84% случаев

у больных ДГПЖ первой, второй и третьей групп соответственно. Больные ДГПЖ исследуемых групп статистически значимо различались по частоте выявления кист ПЖ, которые чаще встречались у пациентов первой группы, – 70% случаев, $\chi^2 = 15.59$, $p = 0.003$ (табл. 2). Внутрипузырный рост был выше у больных ДГПЖ третьей группы, однако статистически незначимо.

Выраженность стромального компонента ткани ПЖ у пациентов ДГПЖ всех групп была ниже, чем железистого компонента, однако статистически незначимо (табл. 3).

Обсуждение

Результаты исследования доказали, что в основе развития и прогрессирования ДГПЖ лежат структурные изменения в периуретральной и транзитной зонах ПЖ, причем соотношение стромального и железистого компонентов различается на разных стадиях прогрессирования заболевания [5]. Так, у больных ДГПЖ на ранних этапах развития заболевания в морфологическом строении ПЖ преобладает стромальный компонент; при прогрессировании ДГПЖ выраженность стромального компонента уменьшается, а железистой ткани – повышается [5]. Исследователи отмечают, что

у разных больных различаются скорость прогрессирования ДГПЖ, соотношение железистого и стромального компонентов и факторы, влияющие на изменения морфологии ткани ПЖ при ДГПЖ, которые продолжают изучаться [6, 7]. Одним из таких факторов может быть выраженность внутрипузырного роста [8]. Анализ влияния доли стромы в гиперплазированных узлах на клинические симптомы ДГПЖ продемонстрировал статистически значимое ухудшение показателей СНМП у больных с преобладанием стромальной гиперплазии. В нашем исследовании мы не получили значимых изменений соотношения стромального и железистого компонентов у больных ДГПЖ, находящихся на терапии альфа-1-адреноблокаторами, с разными значениями ПСА, находящегося ниже 4 нг/мл. Также группы больных, включенные в исследование, не отличались по выраженности СНМП, которую во всех группах оценивали как тяжелую. Механизм действия альфа-1-адреноблокаторов связан с блокированием норадреналина, секретируемого гладкомышечными клетками ПЖ, в результате чего снижается тонус ПЖ, обструкция уретры и уменьшается выраженность СНМП [9, 10]. Таким образом, альфа-1-адреноблокаторы влияют на динамический компонент обструкции. У больных, участвовавших в исследовании, железистый компонент преобладал над стромальным, и регулярное лечение альфа-1-адреноблокаторами этих пациентов является предпочтительной терапией первой линии с хорошим ответом на терапию.

Заключение

Применение персонализированного подхода к терапии ДГПЖ, основанного на результатах морфологического анализа ткани ПЖ, в результате которого выявлено преобладание железистого компонента в ПЖ у больных с уровнем ПСА ниже 4 нг/мл, указывает на необходимость регулярного приема альфа-1-адреноблокаторов, что позволит улучшить качество жизни этих пациентов.

Литература

1. Madersbacher S. et al. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review // *Gerontology*. – 2019. – V. 65. – No 5. – P. 458–464. DOI: 10.1159/000496289.
2. Cao D. et al. Immune cell proinflammatory microenvironment and androgen-related metabolic regulation during benign prostatic hyperplasia in aging // *Front. Immunol.* – 2022. – V. 21. – No 13. – P. 842008. DOI: 10.3389/fimmu.2022.842008.
3. Абоян И.А. и др. Морфологическая характеристика ткани гиперплазии предстательной железы

при хроническом простатите // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2020. – Т. 4. – С. 82–88. [Aboyan I.A. et al. Morphological diagnosis of prostate cancer in chronic prostatitis // *Exp. Clin. Urol.* – 2020. – V. 4. – P. 82–88. In Russian]. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-82-88.

4. Ахвледиани Н.Д. и др. Простатспецифический антиген как маркер заболеваний предстательной железы и мишень для лекарственных препаратов (обзор литературы) *Consillium Medicum*. – 2017. – Т. 19. – № 7. – С. 35–40. [Akhvlediani N.D. et al. Prostate-specific antigen as a marker of prostate diseases and a target for drugs (literature review). *Consillium Medicum*. – 2017. – V. 19. – No 7. – P. 35–40. In Russian].
5. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol. Clin. North. Am.* – 1990. – V. 17. – No 3. – P. 477–486.
6. Cao Y. et al. The symptoms of benign prostatic hyperplasia patients with stromal-dominated hyperplasia nodules may be associated with prostate fibrosis. *Int. J. Gen. Med.* – 2023. – V. 1 – No 16. – P. 1181–1191. DOI: 10.2147/IJGM.S395705.
7. Yang Y. et al. Estrogen and G protein-coupled estrogen receptor accelerate the progression of benign prostatic hyperplasia by inducing prostatic fibrosis // *Cell. Death. Dis.* – 2022. – V. 7. – No 13 (6). – P. 533. DOI: 10.1038/s41419-022-04979-3.
8. Кривобородов Г.Г. и др. Морфологические особенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы в зависимости от величины интравезикальной простатической протрузии // *Урологические ведомости*. – 2017. – Т. 7 – № 4. – С. 17–23. [Krivoborodov G.G. et al. Morphological features of benign prostatic hyperplasia depending on the magnitude of intravesical prostatic protrusion // *Urological bulletin*. – 2017. – V. 7 – No 4. – P. 17–23. In Russian]. DOI: 10.17816/uroved7417-23.
9. Чернышев И.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты трансуретральной резекции аденомы предстательной железы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2018. – № 2. – С. 48–52. [Chernyshev I.V. et al. Immediate and long-term results of transurethral resection of prostate adenoma // *Kremlin medicine. Clin. Bull.* – 2018. – No 2. – P. 48–52. In Russian].
10. Yoosuf B.T. et al. Comparative efficacy and safety of alpha-blockers as monotherapy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* – 2024. – V. 15. – No 14 (1). – P. 11116. DOI: 10.1038/s41598-024-61977-5.