



Оценка новых биомаркеров нарушений функции почек при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с гиперплазией простаты

© Владимир Ю. Старцев¹, Виктор А. Дударев^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет [Санкт-Петербург, Россия]

² Читинская государственная медицинская академия [Чита, Россия]

Аннотация

Введение. Проблема диагностики и лечения пациентов с комплексом симптомов нижних мочевых путей, ассоциированных с гиперплазией предстательной железы (СНМП / ГПЖ), сохраняет высокую актуальность. Методы клинической диагностики не всегда позволяют своевременно прогнозировать изменения функции почек, верхних и нижних мочевых путей при разных видах лечебного воздействия. Поиск потенциальных биомаркеров, позволяющих малоинвазивно оценить состояние мочевого пузыря и почечной функции, представляется перспективным направлением научных исследований.

Цель исследования. Выявить потенциальные биомаркеры мочи и сыворотки крови, позволяющие оценить функцию почек у пациентов с СНМП / ГПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 69 пациентов с СНМП / ГПЖ с последующим их разделением на две группы. В группу 1 включены 48 пациентов с СНМП умеренной тяжести, получавших комбинированную терапию альфа-1-адреноблокаторами (ААБ) и ингибиторами 5-альфаредуктазы (5АРИ). В группу 2 — 21 пациент с тяжёлыми СНМП / ГПЖ. Пациентам группы 2 выполнено хирургическое лечение — трансуретральная резекция простаты (ТУР). Помимо стандартных методов исследования (IPSS, дневников мочеиспускания, лабораторных, уродинамических и лучевых методик), для поиска потенциальных биомаркеров сыворотки крови и мочи исследованы концентрации протеин-7 связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP7), Cystatin C, OPN, треоилового фактора (TFF3), Clusterin, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Период наблюдения пациентов составил 12 месяцев.

Результаты. В ходе исследования отмечено, что IGFBP7, Cystatin C, TFF-3 в сыворотке крови, а также ЛДГ, Clusterin в моче взаимосвязаны со степенью выраженности СНМП / ГПЖ. Уровень биомаркеров сыворотки крови у пациентов с тяжёлыми проявлениями СНМП изначально был выше, чем у пациентов, нарушения мочеиспускания которых носили умеренный характер (группа 1). На фоне лечения (консервативная терапия, оперативные вмешательства по поводу ГПЖ) уровни рассматриваемых субстратов снижались у пациентов всех групп. При оценке биомаркеров мочи наибольшее снижение уровня Clusterin к завершению наблюдения зафиксировано у пациентов группы 1, наименее выраженное — у пациентов с тяжёлыми СНМП. Исходное значение ЛДГ двукратно превышало показатели у больных в группе 2 относительно группы 1 и прогрессивно снижалось после хирургического лечения инфравезикальной обструкции.

Заключение. Использование биомаркеров для оценки нарушения функции почек при развитии ГПЖ — перспективное направление научного поиска. Панели новых маркеров позволят прогнозировать нарушения функции почек у пациентов с СНМП средней и тяжёлой степени.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей; гиперплазия предстательной железы; биомаркеры

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: В.Ю. Старцев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, научное руководство; В.А. Дударев — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Виктор Андреевич Дударев; dudarevv94@gmail.com

Поступила в редакцию: 15.10.2023. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Старцев В.Ю., Дударев В.А. Оценка новых биомаркеров нарушений функции почек при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с гиперплазией простаты. *Вестник урологии*. 2024;12(5):33-44. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-33-44.

Assessment of novel biomarkers of renal dysfunction associated with lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia

© Vladimir Yu. Startsev¹, Victor A. Dudarev^{1, 2}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

² Chita State Medical Academy [Chita, Russian Federation]

Abstract

Introduction. The problem of diagnostics and treatment of patients with complex lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) remains highly relevant. Clinical diagnostic methods do not always allow timely prediction of changes in renal, upper and lower urinary tract function with different types of treatment intervention. The search for potential biomarkers allowing minimally invasive assessment of the bladder and renal function condition seems to be a promising direction of scientific research.

Objective. To identify potential urine and serum biomarkers allowing to assess renal function in patients with LUTS/BPH.

Materials & methods. The study included 69 patients with LUTS/BPH and subsequently divided them into two groups. Group 1 included 48 patients with moderate LUTS who received combination therapy with alpha-1 adrenergic blockers (AABs) and 5-alpha reductase inhibitors (5ARIs). Group 2 included 21 patients with severe LUTS/BPH. Patients of group 2 underwent surgical treatment: transurethral resection of the prostate. In addition to standard research methods (IPSS, voiding diaries, laboratory, urodynamic and radiation techniques), to search for potential biomarkers in serum and urine, concentrations of: insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP7), B-Cross Laps, Cystatin C, OPN, trefoil factor (TFF3), uromodulin, Clusterin, lactate dehydrogenase (LDH). The follow-up period for patients was 12 months.

Results. The study noted that IGFBP7, Cystatin C, TFF3 in the blood serum, as well as LDH, Clusterin in the urine are associated with the severity of LUTS/BPH. Serum biomarker levels were initially higher in patients with severe LUTS compared to patients with moderate LUTS (group 1). The levels of these substrates decreased in patients of all groups during treatment (conservative therapy, surgical interventions for BPH). When assessing urinary biomarkers, the greatest decrease in Clusterin level by the end of follow-up was registered in group 1 patients, the least pronounced in group 2 patients. The initial value of LDH was twice higher in group 2 vs group 1 and progressively decreased after surgical treatment of bladder outlet obstruction.

Conclusion. Biomarkers used to assess renal dysfunction in the development of LUTS/BPH are a promising area of scientific research. Panels of new markers will enable to predict renal dysfunction in patients with moderate-to-severe LUTS, which will improve the quality of medical care for this category of patients.

Keywords: lower urinary tract symptoms; benign prostatic hyperplasia; biomarkers.

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and process personal data.

Authors' contribution: V.Yu. Startsev — study concept, study design, data analysis, drafting the manuscript, scientific supervision; V.A. Dudarev — literature review, drafting the manuscript, literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing.

✉ **Corresponding author:** Victor A. Dudarev; dudarevv94@gmail.com

Received: 10/15/2023. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Startsev V.Yu., Dudarev V.A. Assessment of novel biomarkers of renal dysfunction associated with lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology Herald*. 2024;12(5):33-44. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-33-44.

Введение

Симптомокомплекс под названием «Симптомы нижних мочевых путей за счёт прогрессирования гиперплазии предстательной железы» (СНМП / ГПЖ) зачастую отмечается у мужчин старше 40 – 50 лет [1, 2]. Согласно данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрированы 1 464 765 мужчин с заболеваниями предстательной железы, прирост показате-

ля заболеваемости за период 2008 – 2017 годов составил 30,3% [3]. На фоне роста заболеваемости количество осложнений СНМП / ГПЖ увеличивается. Несвоевременная диагностика и коррекция нарушений мочеиспускания приводят к декомпенсации эвакуаторной функции мочевого пузыря, вторичному уретерогидронефрозу и азотемии, что может служить угрозой для здоровья и жизни пациента [4, 5]. По

данным исследования группы мужчин, жителей региона Российской Федерации (Забайкальский край), 63,6% пациентов с ГПЖ, обратившихся для планового хирургического лечения, ранее была выполнена эпцистостомия в связи с острой или хронической задержкой мочеиспускания [6, 7]. Это обусловлено значительной удалённостью лечебных учреждений от мест проживания большинства пациентов (свыше 70% проживает в сельской местности), недостатком квалифицированного персонала урологической службы, сложностью лекарственного обеспечения жителей региона [7].

В настоящее время различные научно-исследовательские группы ведут исследования характеристик тканей мочевого пузыря и мочи для прогноза развития СНМП на оценку степени инфравезикальной обструкции [10 – 17]. При этом должное внимание изучению функционального состояния почек уделяется не всегда, хотя функциональное состояние почек у больных с ГПЖ имеет важное значение для решения вопроса о выборе индивидуальной тактики лечения пациента с СНМП. Лабораторная оценка функции почек приведена в ряде медицинских публикаций [18], но работ, посвящённых изучению данного вопроса именно у пациентов с СНМП / ГПЖ, мы не выявили. В исследованиях В.И. Кирпатовского и соавт. (2021) приводятся данные о снижении диагностической ценности определения уровня креатинина в сыворотке крови при развитии хронической почечной недостаточности и рекомендуется использовать цистатин С в качестве более точного биомаркера [19].

Это обстоятельство диктует необходимость проведения исследований для определения потенциальных биомаркеров дисфункции почек.

Цель исследования: определить наиболее точные биомаркеры мочи и сыворотки крови для оценки функции почек у пациентов с СНМП / ГПЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено сотрудниками лечебных учреждений Забайкальского края РФ и клиник ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» и «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ в 2017 – 2022 годах. Изучены результаты наблюдения 69 мужчин с умеренной и тяжёлой степенью выраженности СНМП в среднем возрасте 62,0 [61,9; 63,1] года. Пациенты разделены на две группы: в группу 1 включены 48 пациентов (69,6%) с СНМП средней степени тяжести, получавших комбинированную терапию (альфа-1-адреноблокаторы (ААБ) и ингибиторы 5-альфаредуктазы (5АРИ)) (табл. 1). В группу 2 — 21 пациент (30,48%) с тяжёлыми СНМП / ГПЖ. Пациентам группы 2 выполнено хирургическое лечение — трансуретральная резекция простаты.

Изначально всем пациентам проводили опрос, физикальный осмотр, заполнение опросника IPSS и дневников мочеиспускания, лабораторные, уродинамические и лучевые методы исследования. С целью поиска потенциальных биомаркеров сыворотки крови и мочи исследованы концентрации протеин-7 связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP7), B-Cross Laps, Cystatin C, OPN, трефоилового фактора (3TFF3), уромодулина, Clusterin, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Для исследования использован мультиплексный анализ показателей на проточном цитофлуориметре с использованием наборов с частицами Kidney Function Panel 2, for Serum / Plasma Samples

Таблица 1. Основные показатели пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, n	48	21
Средний возраст, лет	62,0 [61,5; 63,8]	64,0 [63,5; 64,8]
Объём простаты, смЗ	60,5 [55,3; 76,4]	70,5 [70,1; 87,3]
IPSS, баллы	14,0 [13,1; 15,0]	28,0 [27,5; 29,3]
Индекс качества жизни, баллы	4,5 [4,0; 4,6]	6,0 [5,5; 6,0]
Q max, мл/с	13,4 [13,2; 14,0]	7,5 [7,2; 8,2]
Объём остаточной мочи, мл	37,0 [32,6; 45,5]	175,0 [162,3; 182,5]
Дилатация верхних мочевых путей, n	12 (25%)	11 (52%)
ПСА общий, нг/мл	2,7 [2,2; 2,8]	3,8 [3,8; 4,8]

Таблица 2. Функциональное значение исследуемых субстратов

Показатели	Функциональное значение
Протеин-7 связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7)	Используется как прогностический фактор оценки сохранения почечной функции при патологии органов мочевыводящей системы [20]. По сравнению со значением креатинина сыворотки и суточного диуреза определение этого маркера позволяет оценить степень повреждения почек даже при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [21]
Цистатин С (Cystatin C)	Катионоактивная цистеинпротеаза, продуцируемая клетками организма, устойчивая к метаболизму, используется в качестве маркера изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку элиминация Cystatin C осуществляется почками. При повреждении структуры почек и снижении СКФ концентрация указанного маркера меняется раньше, чем уровень сывороточного креатинина [22, 23]
Трефиловый фактор 3 (фактор трилистника 3, TFF-3)	Экспрессируется в клетках, расположенных в области канальцев и собирательных протоков почек, в ответ на любое повреждение их структуры [24 – 27], однако значение этого показателя изучено недостаточно
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Цинксодержащий внутриклеточный фермент, составная часть всех клеток человеческого организма с наибольшей активностью в миоцитах [28]. Рост концентрации данного фермента отмечен при заболеваниях, связанных с повреждением мышц, а также при нарушениях физиологического пути метаболических процессов
Кластерин (Clusterin)	Гликопротеин, синтезируемый во многих тканях организма, его уровень в моче повышается в ответ на повреждение структуры почек на уровне дистальных канальцев [29]

и Kidney Function Panel 1, for Urine Samples («BioLegend, Inc.», San Diego, CA, USA), согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию данных проводили на приборе CytoFlex LX («Beckman Coulter, Inc.», Brea, CA, USA), анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 («BioLegend, Inc.», San Diego, CA, USA). Функциональное значение исследуемых субстратов представлено в таблице 2.

Период наблюдения пациентов и проспективной оценки показателей составил 12 месяцев. Производили оценку показателей, характеризующих мочеиспускание, — баллы IPSS, объем постмикционной мочи в мочевом пузыре, максимальную потоковую скорость мочи (Q max).

Статистический анализ. Для статистической обработки и оценки полученных данных использован пакет программ IBM SPSS Statistics v.25.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Для номинального описания данных использованы абсолютные значения и процентные доли, сравнение проводили при помощи критерия χ^2 Pearson. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

По результатам проводимого лечения в обеих группах отмечено улучшение качества мочеиспускания, что подтверждается уменьшением количества баллов IPSS, уменьшением количества остаточной мочи и повышением Q max. Динамические изменения за период наблюдения указанных параметров приведены в таблице 3.

В качестве значимых биомаркеров, характеризующих нарушение функции верхних мочевых путей и почек, определены IGFBP7, Cystatin C, TFF-3 в сыворотке крови и мочи, а также ЛДГ, Clusterin в моче.

Динамика уровня IGFBP7 представлена в таблице 4. Значения IGFBP7 у пациентов с СНМП средней степени тяжести (группа 1) исходно были ниже, чем у пациентов с более выраженными расстройствами мочеиспускания. Дилатация верхних мочевых путей, по данным УЗИ почек, в группе 1 регистрировалась реже ($n = 12$; 25%), чем в группе 2 ($n = 11$; 52%). Вероятно, это свидетельствует о корреляции изменений верхних мочевых путей и выделительной функции почек с увеличением тяжести СНМП: в группе 2 значения IGFBP7 выше

Динамика IPSS, объема постмикционной мочи, Q max за период наблюдения

Параметры	Группа 1		Группа 2	
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
IPSS, баллы	14,0 [13,1; 15,0]	8,0 [6,8; 8,3]	28,0 [27,5; 29,3]	4,5 [4,4; 4,8]
Объем постмикционной мочи, мл	37,0 [32,6; 45,5]	0,0 [0,0; 5,9]	175,0 [162,3; 182,5]	0,0 [0,0; 4,5]
Q max, мл/с	13,4 [13,2; 14,0]	19,0 [18,1; 19,0]	7,5 [7,2; 8,2]	24,1 [23,7; 24,7]

Таблица 4. Показатели IGFBP7 в течение 12 месяцев наблюдения (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	64,0 [61,7; 67,2]	108,9 [108,5; 116,3]
1	63,5 [62,4; 64,9]	89,6 [88,7; 94,7]
3	62,7 [62,4; 64,7]	71,7 [69,9; 73,4]
6	63,9 [63,1; 65,5]	64,4 [68,1; 70,7]
12	62,8 [61,9; 63,9]	67,5 [65,0; 67,5]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 31,08; p < 0,001$	$\chi^2 = 66,54; p < 0,001$

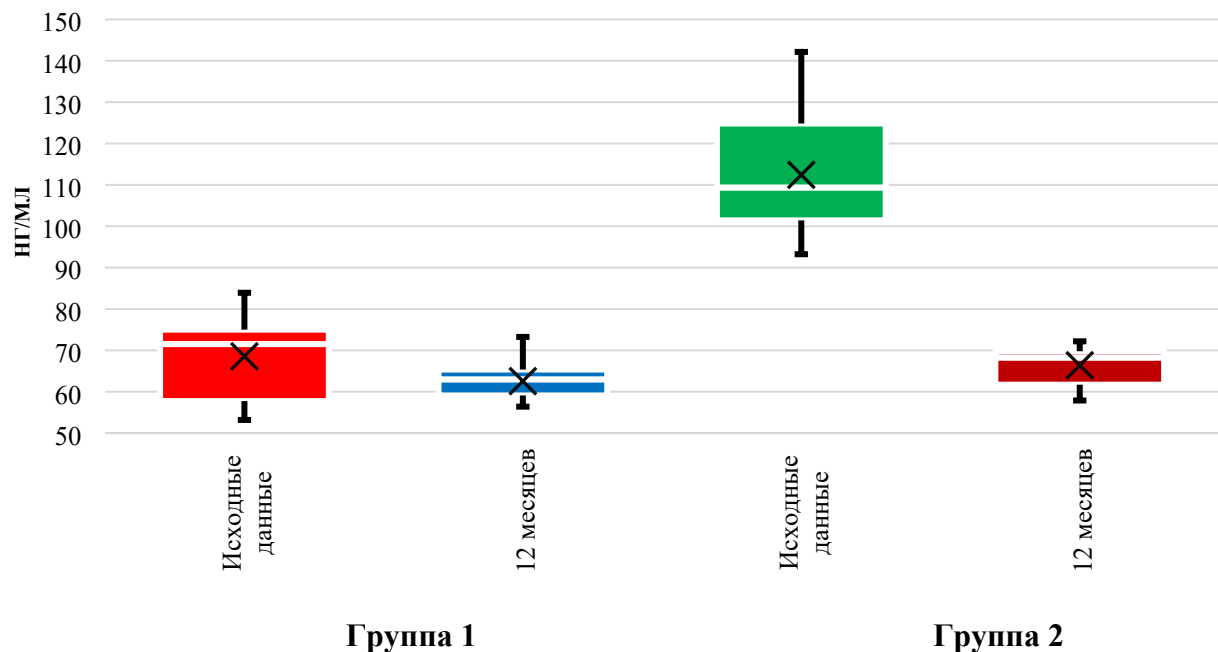


Рисунок 1. Уровни протеин-7 связывающего инсулиноподобного фактора роста в сыворотке крови

Таблица 5. Динамика уровня Cystatin C (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	805,7 [778,4; 851,6]	1 404,2 [1364,6; 1472,8]
1	785,0 [762,5; 786,8]	1 001,8 [996,6; 1052,2]
3	758,4 [701,6; 758,8]	757,5 [707,5; 757,8]
6	893,5 [817,4; 848,9]	772,6 [737,5; 773,8]
12	761,2 [733,5; 786,7]	768,0 [760,1; 787,7]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 41,25; p < 0,001$	$\chi^2 = 69,64; p < 0,001$

в сравнении с группой 1, что позволяет предположить влияние ИВО (снижение Q max, наличие постмикционной мочи) на данный показатель (рис. 1). У пациентов группы 2 отмечено наиболее выраженное снижение уровня IGFBP7.

Изменения уровня Cystatin C в сыворотке крови пациентов представлены в таблице 5. У пациентов группы 1 значение Cystatin C за 12 месяцев достоверно уменьшилось. В группе 2 показатель изначально превышал значение группы 1, но также

достоверно снизился (рис. 2). У пациентов с тяжёлыми нарушениями СНМП динамика показателя Cystatin C была более выраженной в сравнении с пациентами группы 1.

Динамика TFF-3 в сыворотке крови пациентов представлена в таблице 6. У пациентов групп 1 и 2 показатель TFF-3 за 12 месяцев наблюдения достоверно снизился. Через 1 месяц наблюдения у пациентов группы 2 отмечено наиболее выраженное снижение уровня данного маркера (рис. 3): значения TFF-3 в конце исследования со-

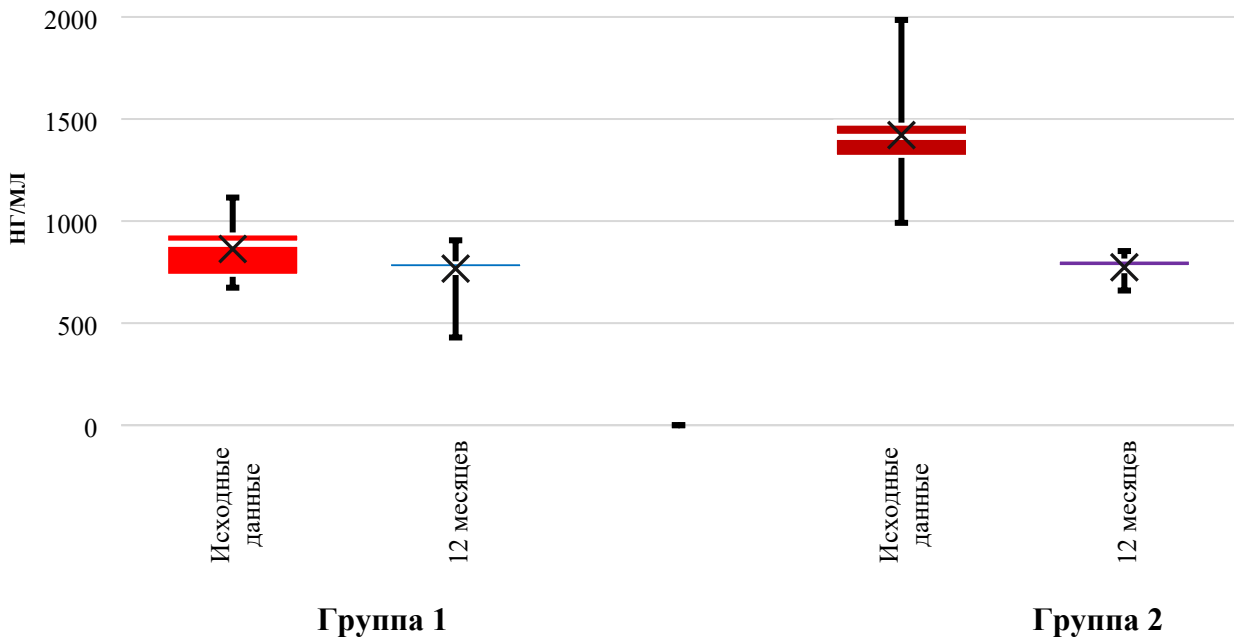


Рисунок 2. Уровни Cistatin C в сыворотке крови

Таблица 6. Динамика и уровня TFF-3 у пациентов (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	15,2 [15,0; 15,8]	29,3 [26,5; 29,7]
1	15,5 [15,0; 15,8]	20,7 [19,7; 21,2]
3	16,6 [16,0; 16,9]	15,6 [14,5; 15,6]
6	16,1 [15,8; 16,5]	14,8 [14,3; 15,3]
12	14,0 [13,8; 14,4]	14,8 [14,0; 14,4]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 62,78; p < 0,001$	$\chi^2 = 66,84; p < 0,001$

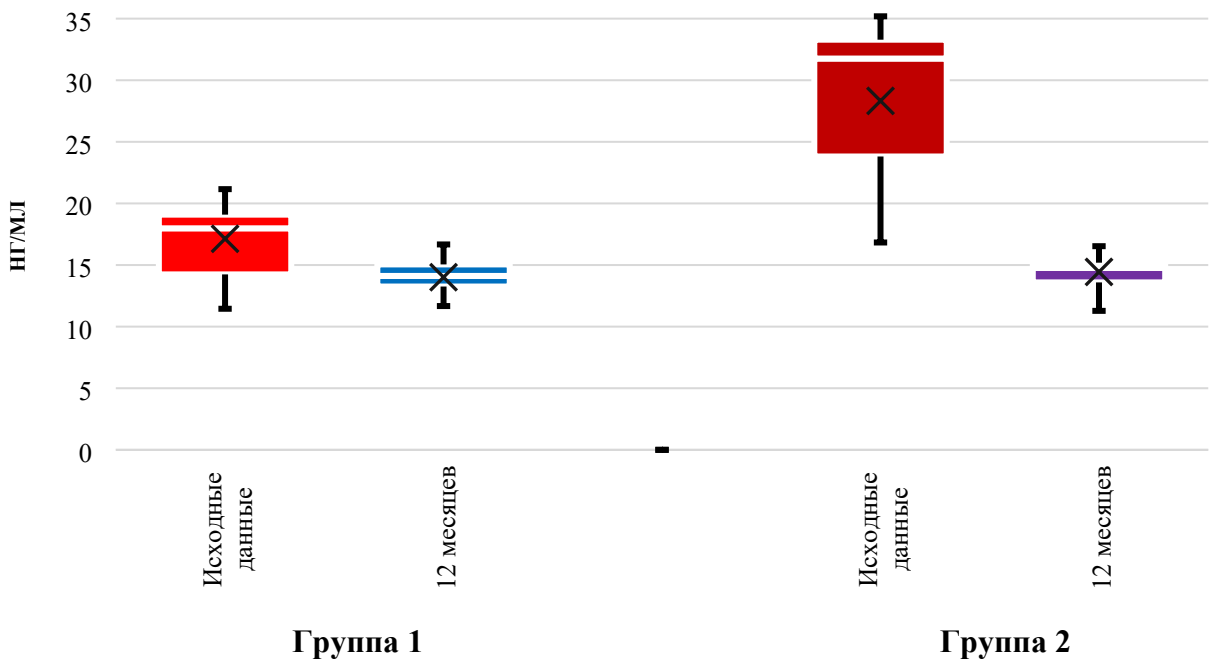


Рисунок 3. Уровни трефоилового фактора-3 в сыворотке крови

Таблица 7. Уровни ЛДГ в моче пациентов (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	10,0 [9,5; 10,8]	22,1 [21,6; 22,7]
1	14,1 [13,9; 14,7]	11,8 [11,4; 12,8]
3	12,8 [12,4; 13,3]	10,5 [9,8; 10,6]
6	11,0 [10,9; 11,3]	11,5 [11,4; 12,1]
12	10,4 [10,1; 10,8]	10,8 [10,7; 11,4]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 60,75; p < 0,001$	$\chi^2 = 49,37; p < 0,001$

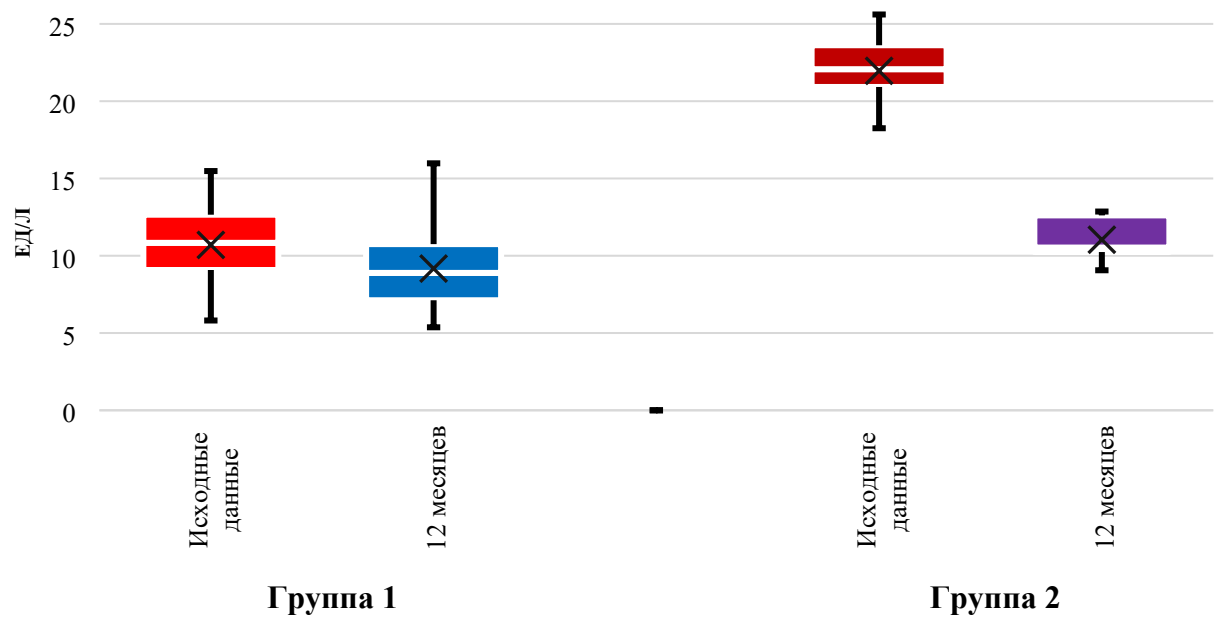


Рисунок 4. Уровни ЛДГ мочи у пациентов

Таблица 8. Динамика уровней Clusterin в моче (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	5,7 [5,1; 7,0]	6,3 [6,2; 6,8]
1	4,8 [4,5; 5,6]	3,2 [2,8; 3,3]
3	3,0 [2,7; 3,2]	3,3 [2,9; 3,3]
6	2,2 [2,1; 2,7]	2,5 [2,3; 2,6]
12	1,5 [1,4; 1,5]	2,1 [2,0; 2,2]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 154,37; p < 0,001$	$\chi^2 = 55,12; p < 0,001$

поставимы с показателем в группе 1, что может свидетельствовать о благоприятном устранении обструкции нижних мочевых путей посредством выполнения ТУР простаты.

Динамика уровней ЛДГ в моче пациентов представлена в таблице 7. Значение ЛДГ у пациентов с умеренно-выраженными СНМП (группа 1) возросло через 1 месяц наблюдения, но затем в ходе наблюдения снижалось ($p < 0,05$). В группе 2 показатель постепенно высоко достоверно снизился ($p < 0,001$). Динамику показателя ЛДГ в ходе

диспансерного наблюдения пациентов с тяжёлой степенью СНМП / ГПЖ, вероятно, можно объяснить ликвидацией обструкции мочевыводящих путей.

Изменения уровней Clusterin в моче с течением времени у пациентов представлены в таблице 8. К окончанию периода наблюдения показатели Clusterin достоверно снизились у пациентов групп 1 и 2 (рис. 5). Приведённые данные свидетельствуют о вероятном влиянии тяжести проявлений СНМП / ГПЖ на высокие показатели Clusterin у больных.

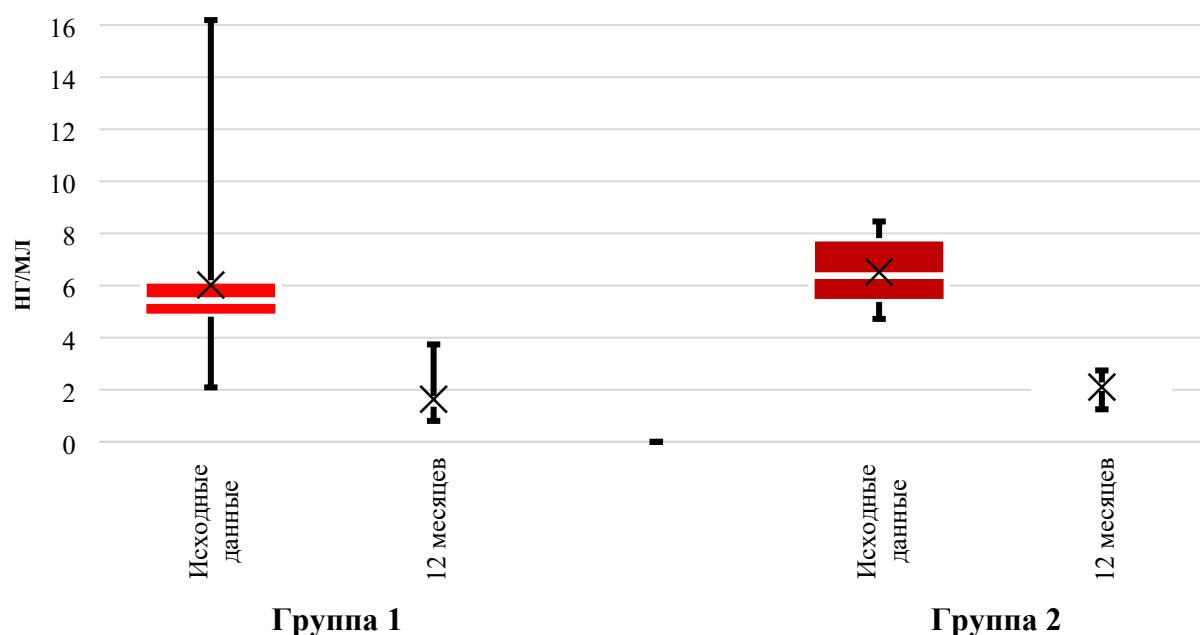


Рисунок 5. Уровни Clasterin в моче

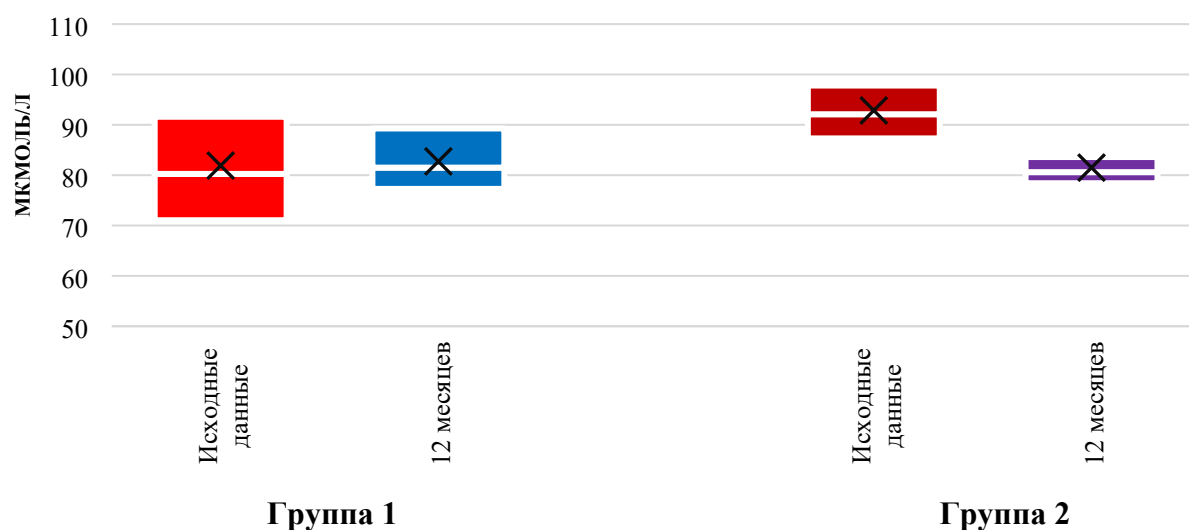


Рисунок 6. Уровни креатинина сыворотки крови

В ходе исследования также была проведена сравнительная оценка уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Уровень креатинина в сыворотке крови у пациентов группы 1 снизился за 12 месяцев. Значения уровня креатинина у пациентов группы 2 было исходно выше, но к окончанию периода исследования отмечено достоверное снижение (рис. 6).

Значения СКФ в группе 1 практически не изменились за 12 месяцев. В группе 2 показатель исходно был ниже, чем в группе 1, но к 12 месяцам наблюдения статистически значимо повысился (рис. 7).

Обсуждение

Поиск потенциальных биомаркеров, отражающих изменения почек при СНМП / ГПЖ, представляет научный и практический интерес. Экспериментальные работы, посвященные данному направлению, уже выявили несколько потенциально ценных субстратов, претендующих на роль биомаркеров.

Доказан факт прогрессирования пузырно-мочеточникового рефлюкса при инфравезикальной обструкции (ИВО) с исходом в снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за счёт нарастания

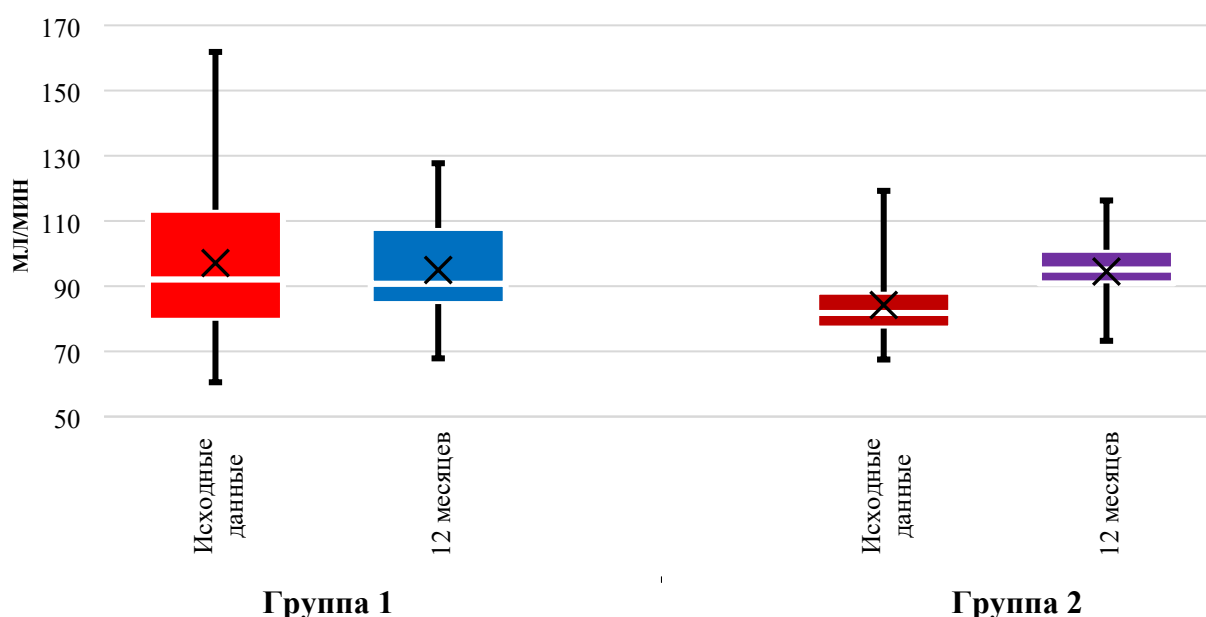


Рисунок 7. Уровни скорости клубочковой фильтрации

гидронефротической трансформации. Р.Э. Амдий и соавт. (2012) продемонстрировали, что повышение показателей мочевины и креатинина связаны с дилатацией чашечно-лоханочной системы, а динамика СКФ в большей степени определяется степенью сокращения гладкомышечных волокон мочевого пузыря, чем тяжестью ИВО [31]. Немаловажную роль в нарушении уродинамики играет наличие внутрипузырной протрузии («средней доли») простаты в мочевой пузырь. Необходимо учитывать естественные процессы старения организма, что проявляется снижением количества нефронов в почечной ткани (на 48%), и, как следствие, снижение функциональных и адаптивных возможностей почек [32].

Степень нарушения почечной функции, как правило, оценивают исходя из концентрации сывороточного креатинина или цистатина С, что в определённой степени позволяет выявить развитие хронической болезни почек (ХБП) [33, 17]. Ряд авторов указывает на недостаточную степень объективности формул расчёта, основанных на уровнях цистатина С и креатинина, для правильной классификации стадий ХБП [34, 35]. Известно, что дисфункция нефронов (менее 50%) может не отражаться на уровне креатинина. По мнению A.J. Branten et al. (2005), сывороточный креатинин служит ненадёжным маркером оценки степени нарушения СКФ, поскольку его концентрация зависит

от множества факторов, а повышенная канальцевая секреция креатинина у некоторых пациентов с дисфункциональными почками может давать ложноотрицательный результат [36]. Данные, представленные D. Geißer et al. (2023), продемонстрировали преимущество использования цистатина С в сравнении с сывороточным креатинином, в диагностике ХБП у пациентов пожилого возраста [37]. Таким образом, изменение концентрации биомаркеров (цистатина С), чувствительных к повреждению и снижению функции почек, наступает раньше, чем изменяются уровни креатинина, что позволяет использовать эти показатели для ранней и точной оценки изменений функции почек [22, 23]. Однако общепризнанных биомаркеров подобного рода, официально одобренных и внедрённых в клиническую практику, на сегодняшний день не существует.

В рамках традиционного диагностического протокола пациентам с СНМП / ГПЖ проводят общеклинические методики исследования с оценкой уровня простатспецифического антигена и его фракций, биохимических показателей сыворотки крови. В проекте клинических рекомендаций, рассматривающих алгоритм диагностики повреждений почек различной этиологии [38], предлагается использовать разные биомаркеры: цистатин С сыворотки крови и мочи, IGFBP 7, остеопонтин, фак-

тор роста опухолей $\beta 1$ и ряд других молекул, отражающих изменения различных участков нефронов. В данной работе нами исследованы уже используемые в нефрологической практике (цистатин С, IGFBP7) и экспериментальные (TFF-3, ЛДГ, Clusterin) показатели.

Приведённые данные собственных исследований демонстрируют степень влияния тяжёлых СНМП (ИВО) на фоне ГПЖ на функциональное состояние почек, что можно измерить количественно в лабораторных условиях. Проведён анализ динамики уровней биомаркеров сыворотки крови и мочи, позволяющий судить о наличии дисфункции почек на фоне СНМП / ГПЖ. Из спектра определяемых субстратов выбраны следующие: IGFBP7, цистатин С, TFF-3, Clusterin, ЛДГ. В результате динамического наблюдения пациентов (12 месяцев) определено, что уровень IGFBP7 достоверно снижался у пациентов с тяжёлыми проявлениями СНМП; у пациентов с умеренно выраженными СНМП исходное значение показателя было ниже, что коррелирует с менее выраженной дисфункцией мочевых путей.

Значение цистатина С было изначально выше у пациентов с тяжёлыми нарушениями мочеиспускания, но после оперативного устранения инфравезикальной обструкции и коррекции СНМП показатель прогрессивно снижался в течение периода наблюдения. В противовес этому при терапии умеренно выраженных СНМП отмечена своеобразная динамика значений этого вещества. Концентрация TFF-3 оказалась ниже у пациентов группы 1 с незначительной динамикой в ходе исследования. В группе 2 отмечен максимальный показатель TFF-3 у пациентов до операции с прогрессивным его снижением в динамике.

При сравнении динамики изменения уровня рассмотренных биомаркеров с классическими методами оценки почечной функции отмечаются разной степени силы корреляционные связи: прямые с уровнем креатинина и обратные с СКФ. На фоне проведённого лечения отмечается уменьшение количества пациентов с регистрируемыми ультразвуковыми признаками дилатации чашечно-лоханочной системы.

Исследование биомаркеров мочи представляет не только научный, но и клинический интерес у пациентов с СНМП / ГПЖ

на амбулаторно-поликлиническом этапе. Концентрация Clusterin повышена в моче пациентов исходно и значительно уменьшилась в обеих группах к завершению исследования, с наиболее выраженным снижением у пациентов группы 1 и стабилизацией показателя у пациентов группы 2. Исходное значение ЛДГ двукратно превышало показатели в группе 2, прогрессивно снижаясь после хирургической коррекции ИВО, что позволяет расценивать ЛДГ в качестве перспективного маркера для оценки дисфункции почек.

Полученные результаты позволяют предположить потенциальную диагностическую ценность ряда субстратов для диагностики степени тяжести почечного повреждения при ГПЖ в рутинной клинической практике. Изменения концентрации биомаркеров могут послужить основой для индивидуализированной диагностической модели прогнозирования изменений функции почек, сопровождающихся СНМП у мужчин пожилого возраста. На основании полученных данных проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ значений и разработана программа ЭВМ: «Приложение для ранней диагностики нарушения функции почек при гиперплазии простаты» (Регистрационное свидетельство RU 2024685942 от 02.11.2024 г.). При изучении итогов использования данной модели в группе пациентов с СНМП чувствительность составила 78%, специфичность — 81%, точность диагностики — 78%.

Заключение

Применение биомаркеров для диагностики состояния почек при СНМП / ГПЖ разной тяжести наравне с традиционными методами диагностики представляется перспективным направлением научного поиска. Приведённые данные позволяют рассматривать биомаркеры как дополнительные методы диагностики нарушений функции почек, ассоциированные с нарушениями мочеиспускания и ИВО. Данный подход не исключает, но дополняет результаты традиционных диагностических подходов: эндоскопических, уродинамических, лучевых методов исследования пациентов. Исследование уровня лабораторных маркеров состояния почек у пациентов с СНМП / ГПЖ демонстрирует результаты оценки малоизученной области познания.

Список литературы | References

1. Земскова С, Шабунина В, Гертнер Л, Мухин В, Ильина Е, Корякин А. Влияние консервативного и оперативного лечения заболеваний мочепооловых органов на иммунологическую реактивность пациентов. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2010;3(4):408-414. Zemskova S.S., Shabunina V.I., Gertner L.V., Muchin V.B., Iljina E.B., Korjakin A.V. Influence of surgical and conservative treatment of diseases urogenital at reactivity immunologic of patients. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2010;3(4):408-414. (In Russian). DOI: 10.18499/2070-478X-2010-3-4-408-414
2. Vasconcelos CTM, Gomes MLS, Geoffrion R, Saboia DM, Bezerra KC, Vasconcelos Neto JA. Pessary evaluation for genital prolapse treatment: From acceptance to successful fitting. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(8):2344-2352. DOI: 10.1002/nau.24493
3. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;2:4-13. Apolihin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008-2017. *Experimental and clinical urology*. 2019;4:114-121. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12
4. Коротеев М.А., Кореньков Д.Г., Михайличенко В.В. Ранняя профилактика инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2008(2):55-61. Koroteev M.A., Korenkov D.G., Mikhailichenko V.V. Early prevention of infectious and inflammatory complications of transurethral resection of benign prostatic hyperplasia. *Andrology and Genital Surgery*. 2008(2):55-61. (In Russian).
5. Wong A, Mahmalji W. The role of Rezūm™ team ablation of the prostate in the treatment of patients with acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. A single center, single surgeon case series and literature review. *Aging Male*. 2020;23(5):1620-1626. DOI: 10.1080/13685538.2021.1901273
6. Дударев В.А., Кошмелев А.А., Старцев В.Ю. Частота и причины осложнений гиперплазии предстательной железы, по данным исследования жителей региона России (Забайкальский край). *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;2:161-169. Dudarev V.A., Koshmelev A.A., Starcev V.Yu. Frequency and causes of complications of benign prostatic hyperplasia, by the research of residents of the region of Russia (Zabaykalsky territory). *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017;2:161-169. (In Russian). eLIBRARY ID: 29409312; EDN: YTOQZV
7. Старцев В.Ю., Дударев В.А., Кошмелев А.А. Причины осложнений гиперплазии предстательной железы у жителей региона России. *Урологические ведомости*. 2017;7(5):101-102. Startsev V.Yu., Dudarev V.A., Koshmelev A.A. Causes of complications of prostatic hyperplasia in residents of the Russian region. *Urology reports*. 2017;7(5):101-102. (In Russian). eLIBRARY ID: 29246515; EDN: YQAATP
8. Swavelly NR, Speich JE, Stothers L, Klausner AP. New Diagnostics for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019;14:90-97. DOI: 10.1007/s11884-019-00511-0
9. Cho KJ, Koh JS, Choi J, Kim JC. Changes in Adenosine Triphosphate and Nitric Oxide in the Urothelium of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Detrusor Underactivity. *J Urol*. 2017;198(6):1392-1396. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.080
10. Дударев В.А., Старцев В.Ю. Факторы прогноза развития нарушений мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого возраста. *Урология*. 2018;(6):150-154. Dudarev V.A., Startsev V.Yu. Factors predicting the development of urinary tract disorders in prostatic hyperplasia in elderly men. *Urologija*. 2018;6:150-154. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2018.6.150-154
11. Gharaee-Kermani M, Macoska JA. Promising molecular targets and biomarkers for male BPH and LUTS. *Curr Urol Rep*. 2013;14(6):628-637. DOI: 10.1007/s11934-013-0368-z
12. Young S, Gasparetto A, Jalaeian H, Golzarian J. Biomarkers in the setting of benign prostatic hyperplasia-induced lower urinary tract symptoms: what an interventional radiologist needs to know. *Br J Radiol*. 2020;93(1114):20200484. DOI: 10.1259/bjr.20200484
13. Ma J, Gharaee-Kermani M, Kunju L, Hollingsworth JM, Adler J, Arruda EM, Macoska JA. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2012;188(4):1375-1381. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.007
14. Rodriguez-Nieves JA, Macoska JA. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH. *Nat Rev Urol*. 2013;10(9):546-550. DOI: 10.1038/nrur.2013.149
15. Gheinani AH, Kiss B, Moltzahn F, Keller I, Bruggmann R, Rehauer H, Fournier CA, Burkhard FC, Monastyrskaya K. Characterization of miRNA-regulated networks, hubs of signaling, and biomarkers in obstruction-induced bladder dysfunction. *JCI Insight*. 2017;2(2):e89560. DOI: 10.1172/jci.insight.89560
16. Ахохов З.М., Исмаилов Р.С., Коган М.И. Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркеров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2023;11(3):98-107. Akhokhov Z.M., Ismailov R.S., Kogan M.I. MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation. *Urology Herald*. 2023;11(3):98-107. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107
17. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Федяков Р.П., Голованов С.А., Дрождева В.В., Черников Д.Ю., Елисеев Д.Э., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В. Ферментурия как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;1:20-23. Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Fedyakov R.P., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Chernikov D.U., Eliseev D.E., Nadtochy O.N., Syromyatnikova E.V. Enzymuria as a marker of bladder damage in acute urinary retention V. *Experimental and clinical urology*. 2012;1:20-23. (In Russian). eLIBRARY ID: 17775523; EDN: OYZNNP
18. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы. *Терапевтический архив*. 2014;86(6):88-93. Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovtseva MA, Moiseev VS. Biomarkers of acute kidney injury: Current views and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(6):88-93. (In Russian). eLIBRARY ID: 22372998; EDN: SVPHNF
19. Кирпатовский В.И., Орлова Е.В., Харламова Л.А., Голованов С.А., Дрождева В.В., Фролова Е.В. Значимость динамического определения концентрации цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(4):20-29. Kirpatovskiy V.I., Orlova E.V., Kharlamova L.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. The significance of dynamic detection of Cystatin C concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(4):20-29. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29
20. Mello MF, de Bessa J Júnior, Reis ST, Kondo EY, Yu L, Dénes FT, Lopes RI. Evaluating TIMP-2 and IGFBP-7 as a predictive tool for kidney injury in ureteropelvic junction obstruction. *Int Braz J Urol*. 2022;48(2):284-293. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0340

21. Nalesso F, Cattarin L, Gobbi L, Fragasso A, Garzotto F, Calò LA. Evaluating Nephrocheck® as a Predictive Tool for Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:85-96. DOI: 10.2147/IJNRD.S198222
22. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008;241:89-94. DOI: 10.1080/00365510802150158
23. Прокопьева Н. Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. *Медицина: теория и практика.* 2018;3(3 приложен):29-35. Prokopyeva N.E., Novikova V.P. Recent biomarkers of renal injury. *Medicine: Theory and Practice,* 3(3 app), 29-35. (In Russian) eLIBRARY ID: 36546415; EDN: YPUYRT
24. Astor BC, Köttgen A, Hwang SJ, Bhavsar N, Fox CS, Coresh J. Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Nephrol.* 2011;34(4):291-297. DOI: 10.1159/000330699
25. Tanaka K, Sugiyama H, Yamanari T, Mise K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Tanabe K, Eguchi J, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(9):855-862. DOI: 10.1111/nep.13444
26. Rinnert M, Hinz M, Buhtz P, Reiher F, Lessel W, Hoffmann W. Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine. *Cell Tissue Res.* 2010;339(3):639-647. DOI: 10.1007/s00441-009-0913-8
27. Huang JX, Blaskovich MA, Cooper MA. Cell- and biomarker-based assays for predicting nephrotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(12):1621-1635. DOI: 10.1517/17425255.2014.967681
28. Jacobs RA, Meinild AK, Nordsborg NB, Lundby C. Lactate oxidation in human skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(7):E686-94. DOI: 10.1152/ajpendo.00476.2012
29. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-493. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615
30. Polyanska M, Arner A, Malmquist U, Uvelius B. Lactate dehydrogenase activity and isoform distribution in the rat urinary bladder: effects of outlet obstruction and its removal. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):543-545. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35543-x
31. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х. Связь между уродинамическими показателями и функцией почек у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урологические ведомости.* 2012;2(1):12-15. Amdiy R.E., Al-Shukri S.K. Relation between urodynamic indexes and kidneys function in patients with benign prostate hyperplasia. *Urology reports (St. - Petersburg).* 2012;2(1):12-15. (In Russian). DOI: 10.17816/uroved2112-15
32. Rex N, Melk A, Schmitt R. Cellular senescence and kidney aging. *Clin Sci (Lond).* 2023;137(24):1805-1821. DOI: 10.1042/CS20230140
33. Lu CH, Wu HHH, Lin TP, Huang YH, Chung HJ, Kuo JY, Huang WJ, Lu SH, Chang YH, Lin ATL. Is intravesical prostatic protrusion a risk factor for hydronephrosis and renal insufficiency in benign prostate hyperplasia patients? *J Chin Med Assoc.* 2019;82(5):381-384. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000088
34. Luis-Lima S, Escamilla-Cabrera B, Negrín-Mena N, Estupiñán S, Delgado-Mallén P, Marrero-Miranda D, González-Rinne A, Miquel-Rodríguez R, Cobo-Caso MÁ, Hernández-Guerra M, Oramas J, Batista N, Aldea-Perona A, Jorge-Pérez P, González-Alayón C, Moreno-Sanfiel M, González-Rodríguez JA, Henríquez L, Alonso-Pescoso R, Díaz-Martín L, González-Rinne F, Lavín-Gómez BA, Galindo-Hernández J, Sánchez-Gallego M, González-Delgado A, Jiménez-Sosa A, Torres A, Porrini E. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):287-294. DOI: 10.1093/ndt/gfy086
35. Alaini A, Malhotra D, Rondon-Berrios H, Argyropoulos CP, Khitan ZJ, Raj DSC, Rohrscheib M, Shapiro JI, Tzamaloukas AH. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate. *World J Methodol.* 2017;7(3):73-92. DOI: 10.5662/wjm.v7.i3.73
36. Branten AJ, Vervoot G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):707-711. DOI: 10.1093/ndt/gfh719
37. Geißer D, Hetzel L, Westenfeld R, Boege F. Questionable Validity of Creatinine-Based eGFR in Elderly Patients but Cystatin C Is Helpful in First-Line Diagnostics. *Geriatrics (Basel).* 2023;8(6):120. DOI: 10.3390/geriatrics8060120
38. Клинические рекомендации «Острое повреждение почек». Ссылка активна на 11.09.2023. *Clinical guidelines "Acute kidney injury."* Accessyв September 11, 2023. (In Russian). https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf.

Сведения об авторах | Information about the authors

Владимир Юрьевич Старцев — д-р. мед. наук, профессор | **Vladimir Yu. Startsev** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>; doc.urolog@gmail.com

Виктор Андреевич Дударев | **Viktor A. Dudarev**
<https://orcid.org/0000-0003-3174-6596>; zaburolog@gmail.com