

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

АРЕН ЮРЬЕВИЧ БАБЛУМЯН

**РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
ДЕТРУЗОРА У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ОПЕРАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности

14.00.21 - «Урология»

Научный консультант:

Заведующий кафедрой фундаментальной

урологии и андрологии ФФМ МГУ,

Член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

А.А. Камалов

ЕРЕВАН –2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список сокращений	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
Современные представления о патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и путях повышения эффективности их лечения	17
Диагностика инфравезикальной обструкции и функционального состояния мочевого пузыря у больных ДГПЖ методом КУДИ	22
Неинвазивные методы оценки выраженности инфравезикальной обструкции и функционального состояния мочевого пузыря у больных ДГПЖ.....	24
Патогенез расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ.....	35
Медикаментозная терапия расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ и механизм ее действия	41
В заключение.....	53
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
А. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
Методика моделирования инфравезикальной обструкции у самок крыс	55
Серии экспериментов	58
Методы обследования животных	59
Морфологические исследования	66
Б. КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	67
Общая характеристика больных	67
Методы обследования больных	68
Характеристика состояния предстательной железы и мочевого пузыря	71
Сравнительная характеристика групп больных, оперированных в 2010-2011 гг	

(1-я группа) и в 2011-2012 гг (2-я группа)	73
Статистическая обработка материала	77
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ	
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ	
ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У КРЫС	78
Исследование функционального состояния мочевого пузыря крыс в различные сроки после формирования ИВО	79
Исследование функции мочевого пузыря у старых самцов крыс со спонтанно развившейся возрастной ДГПЖ	87
Морфологические изменения в стенке мочевого пузыря у крыс с инфравезикальной обструкцией	91
Исследование состояние кровоснабжения стенки мочевого пузыря при различной длительности ИВО	94
Исследование состояния вегетативной регуляции сократимости мочевого пузыря при ИВО различной длительности	97
Оценка обратимости функциональных расстройств мочевого пузыря при различной длительности ИВО	109
Влияние терапия α -адреноблокаторами на восстановление функции мочевого пузыря после ликвидации длительно существующей ИВО	115
В заключение	119
ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДГПЖ	121
Оценка функциональных результатов оперативного лечения больных ДГПЖ, оперированных в 2010-2011 гг.	121
Определение клинической значимости прогностических факторов, связанных с сохранением ирритативной симптоматики после оперативного лечения больных ДГПЖ	125
Наличие острой или хронической задержки мочи и необходимость в дренировании мочевого пузыря	128

Объем предстательной железы	131
Предшествующая консервативная терапия	132
Функциональный объем мочевого пузыря	132
Объем остаточной мочи	135
Параметры урофлоуметрии	138
Оценка качества мочеиспускания по шкале IPSS	140
Определение толщины и массы стенки мочевого пузыря	143
Оценка влияния терапии α -адреноблокаторами на степень гипертрофии мочевого пузыря у больных ДГПЖ	152
Оценка функциональных результатов оперативного лечения больных ДГПЖ с учетом выявленных факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания и профилактической терапии α -адреноблокаторами	156
В заключение	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	167
ВЫВОДЫ	188
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	190
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	192

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	- аденозинтрифосфат
ГАМП	- гиперактивность мочевого пузыря (детрузора)
ГА	- гиперактивность
ДГПЖ	- доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ИБ	- сумма «ирритативных» баллов
ИММП	- индекс массы мочевого пузыря
ИВО	- инфравезикальная обструкция
МП	- мочевой пузырь
ММП	- масса мочевого пузыря
КУДИ	- комплексное уродинамическое исследование
НА	- норадреналин
ОБ	- сумма «обструктивных» баллов по IPSS
ОБ/ИБ	- соотношение обструктивных и ирритативных баллов по IPSS
ОСБ	- общая сумма баллов по IPSS
СНМП	- симптомы нижних мочевых путей
ТУРП	- трансуретральная резекция простаты
УЗИ	- ультразвуковое исследование
IPSS	- International Prostatic Symptoms Score (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы)
КНQ	- опросник King Health Questionnaire
кРа	- килопаскаль (единица давления в системе СИ)
NANC	- nonadrenergic-noncholinergic (неадренэргическая- нехолинэргическая регуляция)
PCR	- индекс ликвидации сдавления полового члена
Pdet	- внутрипузырное давление, обусловленное сокращением детрузора

Pdet.max	- максимальные значения внутрипузырного давления, вызванного сокращением детрузора
Pdet/Qmax.	внутрипузырное давление, развиваемое детрузором при максимальном потоке мочи
Pves.iso	- изовлюмическое давление в детрузоре
Pves.open	- внутрипузырное давление при открытии уретры
Pves/Qmax	- внутрипузырное давление при максимальном потоке мочи
Piso	- величина максимального изометрического напряжения детрузора
Qсред	- средняя объемная скорость мочеиспускания
Qmax	- максимальная скорость мочеиспускания
Qol	- индекс оценки качества жизни больных
Qss	- стабильные значения потока мочи
Qsurg	- пиковые значения потока мочи
OABSS	- симптомы гиперактивности мочевого пузыря

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространенным урологическим заболеванием среди мужчин пожилого возраста. Ведущей симптоматикой у этих больных являются симптомы, связанные с нарушением мочеиспускания. Их принято делить на обструктивные и ирритативные. Обструктивная симптоматика обусловлена повышенным сопротивлением выходного отдела мочевого пузыря и уретры вследствие функциональных (повышение тонуса гладкомышечных клеток простаты и уретры – так называемый динамический компонент) и механических причин (сдавление уретры увеличенной предстательной железой). Развитие ирритативной симптоматики обусловлено формированием гиперактивности детрузора, но ее причина является предметом дискуссии. По данным одних авторов она является неизбежным следствием инфравезикальной обструкции (ИВО), вызванной развитием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) (Knutson T. et al., 2001; Cucchi A., 2005), тогда как другие авторы приводят данные, свидетельствующие об отсутствии прямой связи между этими патологическими состояниями (Rodrigues P. et al., 2004; Chughtai B. et al., 2014).

Современная медикаментозная терапия у многих больных позволяет уменьшить как динамический компонент обструкции, так и выраженность ирритативных симптомов, что позволяет им длительное время, а иногда и всю жизнь избегать оперативного лечения (Пушкарь Д.Ю., 2003; Марков А.В. и др., 2007; Gabuev A. et al., 2011; Russo A. et al., 2014; Salinas J. et al., 2015). Эффективность современной медикаментозной терапии стала сопоставимой с результативностью оперативного лечения (Hadi N. et al., 2013). По данным Stropе S.P. et al. (2012) доля больных ДГПЖ, подвергнутых оперативному лечению в США, с 1998 по 2008 гг. уменьшилась на 51%. С другой стороны, при неэффективности медикаментозной терапии и возникновении необходимости в операции, в послеоперационном периоде, несмотря на ликвидацию ИВО, у 30-50% пациентов не происходит нормализации мочеиспускания. В большинстве случаев сохраняются симптомы гиперактивности мочевого пузыря

без или в сочетании с эпизодами недержания мочи (Akino H. et al., 1996; Аль-Шукри С.Х. и др., 2006; Чепуров А.А., 2006; Chughtai B. et al., 2014; Han H.H. et al., 2014). У ряда больных сохраняющаяся дисфункция мочевого пузыря связана с декомпенсацией сократительной активности детрузора (Fu C.Z. et al., 2010; Han D.H. et al., 2008; Andersson K.E., 2014). Даже при использовании современных малотравматичных методов хирургического лечения – вапоризации и гольмиевой резекции простаты – у 17,5-26,4% больных сохраняются расстройства мочеиспускания (IPSS \geq 9) более 3 месяцев после операции (Elkoushy M.A. et al., 2015).

Таким образом, оперативное лечение больных ДГПЖ не всегда приводит к желаемому эффекту нормализации акта мочеиспускания и удовлетворенность результатами лечения как больными, так и самими врачами. В связи с этим возникает вопрос о конкретизации показаний к оперативному лечению больных ДГПЖ в современных условиях диагностики и медикаментозного лечения.

В настоящее время четко определено, что оперативное лечение больных ДГПЖ показано только в тех случаях, когда доказано, что расстройства мочеиспускания обусловлены ИВО или эта причина преобладает над другими факторами. Основным методом («золотым стандартом») для доказательства этого является комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) с определением динамики внутрипузырного давления в фазе наполнения мочевого пузыря и взаимосвязи детрузорного давления и потока мочи во время акта мочеиспускания (Kranse R et al., 2003; Пушкарь Д.Ю. и др., 2007).

Ретроспективные исследования показали, что без учета данных этого метода обследования 18-30% больных могли бы обойтись без оперативного вмешательства, поскольку у них не было выраженных признаков ИВО (Pogru D. et al., 2002; Bross S. et al., 2003; Rodrigues P. et al., 2004). У этих больных функциональные результаты оперативного лечения оказались достоверно хуже, чем у оперированных пациентов с доказанной ИВО, что появлялось в сохранении операции дизурических расстройств мочеиспускания на протяжении длительного времени и необходимости дополнительных методов лечения (Аль-Шукри С.Х. и др., 2006; Losco G. et al., 2013; Chughtai B. et al., 2014; Han H.H. et al., 2014). Более сложной является ситуация, когда на фоне выраженной инфравезикальной обструкции выявляется также гиперактивность мочевого пузыря. В этих случаях также рекомендуется оперативное

лечение, поскольку без ликвидации механического препятствия току мочи трудно рассчитывать на ликвидацию гиперактивности. Однако, при этом прогноз восстановления нормального мочеиспускания остается неясным, поскольку дисфункция детрузора может длительно сохраняться даже после устранения фактора окклюзии (Пушкаръ Д.Ю. и др., 2007; Machino R. et al., 2002).

Не подвергая сомнению значимость этого исследования, ряд авторов все же считают, что его инвазивный характер, необходимость наличия дорогостоящего оборудования и профессионально подготовленных сотрудников делают необходимыми разработку неинвазивных, относительно недорогих и простых в исполнении диагностических методов, позволяющих четко отобрать больных так называемой «группы риска», безусловно, нуждающихся в проведении КУДИ для доказательства необходимости и целесообразности проведения операции, и наличие больных, у которых можно обойтись без этого исследования без риска выполнения функционально неэффективной операции (Arnolds M. et al., 2009; Huang T. et al., 2012; Elterman D.S. et al., 2013; Losco G. et al., 2013; Mangera A. et al., 2014). В этом аспекте изучается ряд параметров, в том числе - новые параметры ультразвукового исследования простаты и мочевого пузыря (определение толщины стенки мочевого пузыря и его массы, степени протрузии увеличенной простаты в мочевой пузырь, доплерометрические параметры состояния кровоснабжения шейки мочевого пузыря и предстательной железы и др.) (Bross S. et al., 2003; Oelke M. et al., 2006, 2007), параметры уродинамики (в частности - изоволюмическое давления с помощью кондом-катетера или теста с пенильной манжеткой (Van Mastrigt R. et al., 2006; Borrini L. et al., 2012; Losco G. et al., 2013). Однако, эти исследования находятся лишь в стадии накопления данных и дискуссий об их информативности, в связи с чем четких рекомендаций по возможности их применения пока не сделано. Однако, на наш взгляд, разработка комплекса методов неинвазивной диагностики ИВО, обосновывающего целесообразность выполнения оперативного лечения больных ДГПЖ, является весьма перспективной.

По нашему мнению, как и по мнению ряда зарубежных исследователей (Pandita R.K. et al., 2000; Housami F. et al., 2008), для достижения прогресса в этом направлении необходимо более тщательное изучение патогенеза развития нарушений функционального сос-

тояния мочевого пузыря при ИВО в экспериментальных исследованиях с экстраполяцией полученных результатов на клиническую ситуацию с целью выявления значимых патогенетических факторов, учет которых позволит повысить эффективность лечения больных ДППЖ.

На наш взгляд недостаточно изученными моментами являются патогенетическая взаимосвязь между развитием гипертрофии мочевого пузыря, вызванной ИВО, и формированием дисфункции детрузора, поскольку в литературе имеются разноречивые данные по этому вопросу. Констатируя высокую частоту развития гиперактивности детрузора у животных с ИВО (в 70-89% исследований), авторы связывают развивающиеся функциональные нарушения с различными патогенетическими факторами, в частности, с ухудшением кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря (Andersson K.E. et al., 2014; Azadzoï K. et al., 2010), повреждением гладкомышечных клеток детрузора (Кирпатовский В.И. и др., 2009; Azadzoï K.M. et al., 2010), нарушением нейрогенной регуляции сокращений мочевого пузыря (Pandita RK, et al., 2000; Moore C.K. et al., 2002), изменениями в рецепторном аппарате клеток мышечной оболочки (Martin C.M., 2002; Azadzoï K.M. et al., 2010), нарушениями взаимосвязи между уротелием, субуротелиальным слоем и клетками детрузора (Andersson KE, 2010). Такая разноречивость мнений диктует необходимость углубленных исследований этого вопроса.

Кроме того, изучение патогенеза дисфункции мочевого пузыря при ИВО позволит обоснованно выбрать комплекс неинвазивных методов диагностики функционального состояния органа при разной степени и длительности обструкции нижних мочевых путей, что поможет в определении выбора метода лечения этих больных.

В связи с вышеизложенным нами были сформулированы цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования – разработка методов предупреждения и лечения расстройств мочеиспускания у больных, оперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы с целью повышения функциональной эффективности оперативного лечения и улучшения качества жизни этих больных.

Задачи исследования:

1. В экспериментах на крысах с предварительно сформированной инфравезикальной обструкцией различной длительности или спонтанно развившейся возрастной гиперплазией предстательной железы изучить взаимосвязь фактора обструкции и развития гиперактивности мочевого пузыря.
2. В экспериментальных исследованиях выявить роль нарушения кровоснабжения мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции в развитии его функциональных нарушений при различной длительности обструкции нижних мочевых путей и определить значимость факторов обструкции мочевых путей и ишемии мочевого пузыря в формировании гиперактивности детрузора.
3. В опытах на животных определить морфологические изменения в различных отделах мочевого пузыря крыс в зависимости от длительности и выраженности инфравезикальной обструкции.
4. В эксперименте изучить состояние вегетативной нейрогенной регуляции сократительной активности гипертрофированного мочевого пузыря (адренэргического и холинэргического компонентов) и ее роль в формировании нарушения мочеиспускания при инфравезикальной обструкции различной длительности.
5. В экспериментальных исследованиях обосновать перспективность и целесообразность медикаментозной терапии α -адреноблокаторами в отношении формирования компенсаторной гипертрофии детрузора при инфравезикальной обструкции и ее обратного развития, а также ускорения восстановления функциональной полноценности мочевого пузыря после ликвидации обструкции.
6. Определить показатели состояния функции нижних мочевых путей, определяемых на основе неинвазивных методов предоперационного обследования больных ДГПЖ, характеризующие степень обратимости имеющихся нарушений мочеиспускания после оперативного лечения, которые могут служить прогностическими факторами риска сохранения дисфункции мочевого пузыря.

7. Установить количественные значения выбранных факторов риска, отклонение от которых свидетельствует о возможности сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде.
8. Оценить клиническую эффективность терапии α -адреноблокаторами в до и послеоперационном периоде на восстановление функции мочевого пузыря после оперативного лечения.
9. Провести сравнительную оценку функциональных результатов оперативного лечения больных ДГПЖ в группах больных с выявлением факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания и профилактическим использованием α -адреноблокаторов и без их использования.
10. Оценить роль предоперационного дренирования мочевого пузыря в плане восстановления его функциональной способности после оперативного лечения больных ДГПЖ.

Научная новизна

В работе изучен процесс формирования компенсаторной гипертрофии мочевого пузыря при моделировании инфравезикальной обструкции в сопоставлении с выраженностью его функциональных нарушений при различной длительности обструкции. Выявлено, что информативным показателем формирования функциональной недостаточности гипертрофированного мочевого пузыря является преобладающий рост емкости мочевого пузыря над увеличением его массы, а также возрастание доли остаточной мочи в общей емкости мочевого пузыря, что было доказано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

На основании морфологических исследований выявлены критерии снижения сократимости детрузора, проявляющееся в относительном увеличении доли функционально неполноценных гладкомышечных клеток (атрофичные миоциты, юные формы, миофибробласты) при снижении доли функционально полноценных клеток (морфологически нормальные и гипертрофированные миоциты), а также в возрастании степени склерозирования стенки мочевого пузыря в условиях инфравезикальной обструкции.

Изучена роль ухудшения кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря в формировании его дисфункции. Установлено, что именно ухудшение его кровоснабжения приво-

дит к формированию гиперактивности детрузора, тогда как сама инфравезикальная обструкция оказывает лишь косвенное негативное влияние. Кроме того, показано, что восстановление адекватного кровообращения в мочевом пузыре после ликвидации обструкции ведет к нормализации функции мочевого пузыря, тогда как сохранение неадекватного кровоснабжения органа поддерживает существование дисфункции органа.

Выявлена значимость нарушения баланса вегетативной нейрогенной регуляции сократительной активности гипертрофированного мочевого пузыря, проявляющаяся в относительном преобладании адренэргической активности в развитии его дисфункции. При этом выявлено уменьшение функциональной активности β -адренорецепторов, опосредующих расслабление детрузора при относительном возрастании влияния α -рецепторов, ответственных за активизацию сокращений, что может вносить определенный вклад в формирование гиперактивности детрузора. Получены новые экспериментальные и клинические данные свидетельствующие, что терапия α -адреноблокаторами способствует уменьшению гипертрофии мочевого пузыря и ускоряет восстановление ранее нарушенной микроциркуляции и функциональной активности органа после ликвидации инфравезикальной обструкции.

На основании экспериментальных и клинических исследований разработан комплекс неинвазивных показателей, связанных с длительностью существования обструкции, характеристикой степени гипертрофии мочевого пузыря, выраженностью признаков гиперактивности детрузора и состоянием уродинамики, обладающих прогностической значимостью для определения наличия дисфункции детрузора в дооперационном периоде и степени ее обратимости, что позволяет прогнозировать вероятность сохранения стойкого нарушения мочеиспускания у больных ДГПЖ в послеоперационном периоде.

Практическая ценность работы

В работе впервые проведена оценка клинической значимости комплекса показателей, полученных с помощью неинвазивных методов обследования больных ДГПЖ, характеризующая природу, выраженность и обратимость имеющихся у больных расстройств мочеиспускания, для прогнозирования вероятности сохранения у них этих расстройств после опе-

ративного лечения. Определены граничные значения этих показателей, отклонения от которых свидетельствуют о негативной прогностической значимости каждого из параметров.

Продемонстрировано, что оценка соотношения суммы ирритативных и обструктивных баллов, а также доли ирритативных баллов в общей сумме баллов IPSS в предоперационном обследовании может служить вспомогательным показателем для оценки риска сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения. Однако, наиболее значимыми параметрами являются показатели, характеризующие выраженность гипертрофии мочевого пузыря, а именно, толщина стенки и масса органа, определяемых при УЗИ, а также их взаимосвязь с показателями состояния уродинамики (емкость мочевого пузыря, остаточная моча и Qave).

Впервые показано, что с использованием этого комплекса показателей можно оценивать вероятность сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде. Наличие более 4 и более факторов риска указывают на высокую вероятность этого. На основе анализа неблагоприятных прогностических факторов предложено отбирать больных с низким риском неблагоприятного функционального исхода оперативного лечения.

Такой подход в сочетании с использованием профилактического назначения α -адреноблокаторов в раннем послеоперационном периоде у больных, имеющих 2 и более факторов риска, позволил снизить частоту неудовлетворительных результатов оперативного лечения с 15% до 3,3%.

Установлена роль предоперационного дренирования мочевого пузыря в функциональном исходе оперативного лечения больных ДГПЖ. Было показано, что только длительное дренирование органа цистостомой оказывает негативное влияние на степень обратимости функциональных нарушений после ликвидации обструкции.

Определено, что назначение α -адреноблокаторов показано не только с лечебной целью для уменьшения расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ и отодвигания необходимости оперативного лечения, но и в виде профилактической терапии в раннем послеоперационном периоде для ускорения нормализации мочеиспускания у больных, имеющих 2 и более факторов риска сохранения его дисфункции.

Основные положения, выносимые на защиту

С помощью комплекса показателей, определенных на основании результатов неинвазивных методов обследования больных ДГПЖ, можно прогнозировать вероятность сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения.

Наиболее информативными прогностическими параметрами в отношении сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения являются показатели, характеризующие выраженность гипертрофии детрузора (толщина стенки и масса органа), а также их соотношение с показателями состояния уродинамики (функциональная емкость мочевого пузыря, объем остаточной мочи, средняя скорость мочеиспускания). Вспомогательными показателями являются длительность инфравезикальной обструкции и выраженность ирритативной симптоматики.

При выявлении 4 и более факторов риска имеется высокая вероятность неудовлетворительного функционального исхода операции, что следует учитывать при планировании лечебной тактики.

В патогенезе дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ и ее обратимости после ликвидации инфравезикальной обструкции важную роль играет выраженность нарушения кровоснабжения мочевого пузыря.

Нарушение вегетативной регуляции сократительной активности мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции ведет к относительному преобладанию стимулирующих сократительную активность нейрогенных влияний, что может вносить существенный вклад в формировании гиперактивности детрузора.

Терапия α -адреноблокаторами может оказывать положительное влияние не только при ее назначении в лечебных целях, но и при профилактическом использовании в раннем послеоперационном периоде у больных ДГПЖ, у которых выявлено 2 и более факторов риска сохранения дисфункции мочевого пузыря.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на VIII Международном конгрессе “Мужское здоровье”, прошедшем в 2012 году в Ереване, и на XII Международном конгрессе “Мужское здоровье”, прошедшем в 2015 году в Сочи.

Диссертационная работа прошла апробацию на заседании Научно-координационного Совета Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци 6 марта 2017 г.

По материалам диссертации опубликовано 24 печатные работы, в том числе 7 - в зарубежных изданиях и 17 - в центральных рецензируемых журналах республики Армения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 213 страницах текста, выполненного в электронном формате, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с описанием собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материал диссертации иллюстрирован 48 рисунками и 29 таблицами. Список использованной литературы содержит 206 источников.

Характер исследования

Научное исследование носит ретроспективный, проспективно-когортный и экспериментально-клинический характер.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДГПЖ И О ПУТЯХ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространенным урологическим заболеванием среди мужчин пожилого возраста. К примеру, в России ДГПЖ диагностируется примерно у 11% мужчин в возрасте 40-49 лет, у $\geq 50\%$ - в возрасте 60-70 лет и у $\geq 80\%$ мужчин - в возрасте 80-90 лет (Berry S.J. et al., 1984; Переверзев А.С. и др., 1998; Родоман В.Е. и др., 2009; Elterman D.S. et al., 2013). С возрастом прогрессивно возрастает выраженность всех трех компонентов ДГПЖ – симптомов расстройств мочеиспускания, объема предстательной железы и инфравезикальной обструкции (ИВО) (Gabuev A. et al., 2011). При этом частота гистологического выявления ДГПЖ на 20% превышает клинически диагностированные случаи заболевания (Переверзев А.С. и др., 1998). По данным Eginoto O.O. et al. (2013) при аутопсии мужчин старше 50 лет, умерших от причин, не связанных с заболеваниями предстательной железы, наиболее частым вариантом изменений в простате была ДГПЖ без или в сочетании с хроническим простатитом.

В последние десятилетия частота выявления ДГПЖ и связанных с ней расстройств мочеиспускания прогрессивно возрастает (Parsons J.K., 2011; Roghmann F. et al., 2013). В США доля госпитализированных больных с диагнозом ДГПЖ за 10 лет возросла с 4,3% до 8% (Stroup S.P. et al., 2012). При этом наряду с постоянно действующими этиологическими факторами, способствующими их формированию, получившими название «немодифицируемых» факторов (старение населения, генетическая предрасположенность, географические особенности) все большее значение придается так называемым «модифицируемым» факторам – гормональному статусу, развитию метаболического синдрома, сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению, сахарному диабету, уровню физической активности и хроническим воспалительным заболеваниям органов мочеполовой системы (Wang S. et al., 2012; De

Nunzo C. et al., 2012; Gacci M. et al., 2013) за счет которых происходит прирост заболеваемости (Patel N.D. et al., 2014; Martin S. et al., 2014). Если «немодифицируемые» этиологические факторы трудно скорректировать, то на эффект «модифицируемых» факторов можно воздействовать путем изменения образа жизни, диеты и медикаментозной терапии (Martin S. et al., 2014; Wang S. et al., 2012; Sarma A.V. et al., 2012).

Современная медикаментозная терапия позволяет уменьшить выраженность симптоматики и длительно сохранять качество жизни пациентов на достаточно высоком уровне (Пушкарь Д.Ю., 2003; Марков А.В. и др., 2007; Gabuev A. et al., 2011; Russo A. et al., 2014; Salinas J. et al., 2015). Эффективность современной медикаментозной терапии стала сопоставимой с результативностью оперативного лечения (Hadi N. et al., 2013). По данным Stropе S.P. et al. (2012) доля больных ДГПЖ, подвергнутых оперативному лечению в США, с 1998 по 2008 гг. уменьшилась на 51%. При этом частота госпитализаций по поводу острой задержки мочи, камней мочевого пузыря или мочевого инфекции за этот период достоверно не изменилась, тогда как госпитализация больных ДГПЖ с острой почечной недостаточностью возросла в 4 раза. По результатам анализа динамики частоты выполнения трансуретральной резекции простаты (ТУРП) и медикаментозной терапии больных ДГПЖ, проведенного Ingimarsson J.P. et al. (2014), доля ТУРП прогрессивно возрастала до 1992 года, после чего начала снижаться. К 2008 году количество мужчин старше 50 лет, лечащихся медикаментозно, составило 81 на 1000 человек, тогда как оперативному лечению подверглись лишь 3,4 на 1000 мужчин этого возраста. С увеличением доли пациентов, лечащихся консервативно, уменьшалась частота ТУРП, выполняемых по абсолютным показаниям, а также у больных, ранее не получавших медикаментозной терапии ДГПЖ.

Тем не менее, до 30% мужчин пожилого и старческого возраста вынуждены прибегнуть к оперативному лечению ДГПЖ в связи с недостаточной эффективностью медикаментозной терапии, нарастанием симптомов ИВО или развитием осложнений, в том числе - повторных эпизодов острой задержки мочи, развитии мочевого инфекции и/или признаков почечной недостаточности (Трапезникова М.Ф. и др., 2007; Давидов М.И., 2007; Gabuev A. et al., 2011; Krambeck A.E. et al., 2012).

Анализ литературы, посвященной изучению эффективности оперативного лечения больных ДГПЖ, показывает, что, хотя у большинства больных операция со временем приводит к полной ликвидации или существенному уменьшению симптомов расстройства мочеиспускания, однако, примерно у 1/3 оперированных мужчин сохраняется выраженная дизурия, существенно ухудшающая качество жизни и социальную адаптацию, несмотря на устранение ИВО (Чепуров А.К. и др., 2006; Porru D. et al., 2002; Rodrigues P. et al., 2004; Chughtai B. et al., 2014). Некоторые авторы сообщают даже о более высоких значениях - до 50-55% (Akino H. et al., 1996; Kuo H.C., 1997; Han H.H. et al., 2014). Milicevic S. et al. (2010) также сообщают, что после ТУРП эвакуаторная функция мочевого пузыря улучшается значительно лучше, чем накопительная. Это обусловлено тем, что у этих больных дисфункция мочеиспускания обусловлена не только (а нередко и не настолько) сужением мочеиспускательного канала, сколько нарушением функционального состояния детрузора, в частности - нарушением его накопительной и эвакуаторной функций за счет ухудшения способности сокращаться и формирования гиперактивности детрузора (Fu C.Z. et al., 2010; Han D.H. et al., 2008; Andersson K.E., 2014). Даже при использовании современных методов хирургического лечения – вапоризации и гольмиевой резекции простаты – у 17,5-26,4% больных сохраняются расстройства мочеиспускания (IPSS ≥ 9) более 3 месяцев после операции (Elkoushy M.A. et al., 2015).

У 18-30% больных, оперированных по поводу нарушения мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ, при ретроспективном анализе результатов комплексного уродинамического исследования (КУДИ) не было выявлено выраженной ИВО (Nordling J. et al., 1994; Porru D. et al., 2002; Rodrigues P. et al., 2004). При этом у большинства этих пациентов выявляли гиперактивность мочевого пузыря (Cucchi A. et al., 2005, Porru D. et al., 2002, Bross S. et al., 2003), и именно эта симптоматика служила основной причиной ухудшения качества жизни этих больных.

Эффективность оперативного лечения пациентов с преобладанием в спектре симптомов ирритативных расстройств существенно хуже, чем у пациентов с преобладанием обструктивной симптоматики. По данным Porru et al. (2002) у всех 37 оперированных больных с доказанной по результатам КУДИ выраженной ИВО отмечены нормализация или значи-

тельное улучшение мочеиспускания, в том числе и у тех больных, у которых выявлялись признаки гиперактивности мочевого пузыря, тогда как у всех 8 больных, у которых ИВО по данным предоперационного обследования была незначительной, после операции сохранились выраженная ирритативная симптоматика и низкие значения Q_{\max} .

У мужчин с низкой эффективностью операции сохранялась выраженная ирритативная симптоматика ($9,7 \pm 0,8$ балла по IPSS) при более высоких значениях обструктивных симптомов ($5,6 \pm 0,9$ балла по сравнению с $1,3 \pm 0,3$ балла у больных с хорошим эффектом), что существенно ухудшало качество жизни этих пациентов ($4,9 \pm 0,2$ балла). При сравнении основных уродинамических показателей оказалось, что у больных с неудовлетворительными результатами операции были достоверно более низкими значения объема мочевого пузыря при появлении первого позыва на мочеиспускание, максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря, чаще выявлялась гиперактивность детрузора (62,8% по сравнению с 5,9%) и снижение сократимости детрузора (9,3% по сравнению с 0%) (Аль-Шукри С.Х. и др., 2006).

По данным Losco G. et al. (2013) из 35 больных, оперированных при установленной ИВО, у 94% пациентов отмечено значительное улучшение качества мочеиспускания (уменьшение более чем на 7 баллов IPSS), тогда как из 27 больных, которых оперировали при отсутствии признаков существенной ИВО, в 70% случаев получен неудовлетворительный функциональный результат – сумма баллов IPSS уменьшалась незначительно, а у некоторых больных сохранялась практически на дооперационном уровне (25-31 балл).

Наименее благоприятные результаты оперативного лечения ДГПЖ были получены у мужчин с нерезко выраженной ИВО при наличии гиперактивности мочевого пузыря. У этих больных выраженная ирритативная симптоматика сохранялась в 60% случаев, тогда как у больных с ИВО – лишь в 27% (Machino R. Et al., 2002).

То есть неудовлетворительные результаты операции непосредственно были связаны с патологией детрузора, которая сохранялась после ликвидации ИВО. Авторы отмечают, что у части больных с неудовлетворительным результатом оперативное лечение не было показано, так как проведение открытой или трансуретральной аденомэктомии у пациентов без выра-

женной ИВО не устраняет основного патогенетического фактора, приведшего к дисфункции мочеиспускания, и, соответственно, существенно не улучшает ситуацию.

При исследовании факторов, которые могут быть указанием на возможность сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения ДГПЖ, существенное значение придают таким факторам, как возраст старше 70 лет, наличие сахарного диабета, эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, малоэффективная терапия антихолинэргическими препаратами в предоперационном периоде (Han H.H. et al., 2014). Важное значение, по мнению Huang X.H. et al. (2013), имеет сопутствующий ДГПЖ хронический простатит. У пациентов, у которых он выявлялся, среднее значение баллов IPSS в послеоперационном периоде достоверно превышало этот показатель в группе больных с ДГПЖ без признаков хронического воспаления (11,55 - 16,89 в зависимости от выраженности воспаления по сравнению с 5,6 при отсутствии воспалительных изменений).

Таким образом, анализ результатов оперативного лечения больных ДГПЖ в зависимости от характера уродинамических изменений, выявленных в предоперационном периоде, в сочетании с расширяющимися возможностями консервативной терапии заставляет пересматривать показания к оперативному лечению этих больных.

Накапливается все больше данных о показанности операции только больным с выраженными обструктивными симптомами и о нецелесообразности ее проведения у «необструктивных» больных, у которых дизурические явления вызваны другими причинами (гиперактивность мочевого пузыря, снижение эластичности его стенки и уменьшение функционального объема, снижение сократимости). Функциональный исход оперативного лечения у уродинамически «необструктивных» больных значительно хуже, чем у пациентов с выраженной ИВО.

В этой связи требуется более четкая трактовка изменений уродинамических показателей в плане разграничений механических и функциональных причин нарушения мочеиспускания. А от этого в значительной степени может зависеть прогноз восстановления мочеиспускания после оперативного лечения этих больных.

Диагностика инфравезикальной обструкции и функционального состояния мочевого пузыря у больных ДГПЖ методом КУДИ

Рекомендации Европейского общества урологов заключают, что исследование состояния уродинамики должно проводиться пациентам, у которых предполагается оперативное вмешательство, или в тех случаях, когда объем мочеиспускания не превышает 150 мл, при максимальной скорости мочеиспускания < 15 мл/сек, у больных в возрасте 50-80 лет, при наличии остаточной мочи более 300 мл, а также при подозрении на нейрогенный характер расстройств мочеиспускания, при двустороннем гидронефрозе и после радикальных операций в области таза или неэффективных инвазивных вмешательств (Oelke M. et al., 2012). Безусловно, «золотым стандартом» исследования состояния уродинамики у больных ДГПЖ до настоящего времени является КУДИ. Исследование зависимости «объем/давление» и параметров мочеиспускания дает информацию в отношении сократимости детрузора и наличия у больного инфравезикальной обструкции (ИВО), тогда как инфузионная цистометрия дает информацию о емкости мочевого пузыря, эластичности его стенки и наличии гиперактивности детрузора (ГАМП) (Лопаткин Н.А. и др., 1976, 1999; Аль-Шукри С.Х. и др., 1998; Сивков А.В. и др., 1999; Nordling J., Nielsen K., 1994; Kranse R et al., 2003 и др.). Исходя из данных этого обследования, рассчитывают ряд показателей, позволяющих наиболее объективно оценить вклад каждого из компонентов в формировании дизурического синдрома (P_{det} , P_{det}/Q_{max} , удельная сила и мощность сокращения детрузора, фактор Ватта и др.). Для выявления уродинамически значимой ИВО, как правило, используют номограммы Абрамса-Гриффитса или Шеффера, которые строятся, исходя из соотношения «давление/поток». При использовании метода Абрамса-Гриффитса значения детрузорного давления, соответствующие потоку мочи в каждый момент времени акта мочеиспускания, наносятся на график и по расположению в определенной зоне этого графика («нет обструкции», «неопределенный результат» или «обструкция») делается заключение. Метод Шеффера использует тот же принцип, но с учетом эластичности уретры (Griffits D., 1991; Shafer W., 1991).

Многие авторы выявляли существенную вариабельность показателей Q_{max} и P_{det}/Q_{max} при повторных измерениях, ставя под сомнение диагностическую значимость определения зависимости «давление/поток». Kranse R. et al. (2003) специально проанализиро-

вали этот вопрос с помощью методов математического анализа результатов двукратного уродинамического обследования 131 пациента с ДГПЖ и пришли к выводу, что различия в результатах повторных исследований отражают истинную вариабельность функционального состояния нижних мочевых путей и не являются фактором, дискредитирующим эту методику выявления ИВО. Методика определения зависимости «давление/поток» по-прежнему может считаться единственным доступным методом оценки сопротивления уретры и сократимости детрузора.

Этот информативный уродинамический тест, характеризующий выраженность ИВО, невозможно выполнить у мужчин с острой задержкой мочи, которым для ее разрешения был установлен уретральный катетер. В этой ситуации Арустамов Д.Л. и др. (2004) предложили модифицированный тест «давление/поток», при котором больному предлагается помочиться через катетер Фолея, конец которого поднят на 40 см от уровня симфиза, что создает сопротивление потоку мочи, приблизительно соответствующее сопротивлению нормальной уретры. По данным авторов этот тест позволяет выявить декомпенсацию сократительной деятельности детрузора и таким образом выявить категорию больных с высоким риском сохранения дизурии после оперативного лечения.

Этот же принцип, но только с увеличением сопротивления катетера до 80 см. водн. ст. авторы использовали для оценки способности к восстановлению самостоятельного мочеиспускания у больных с ДГПЖ и острой задержкой мочи после 3-дневного дренирования мочевого пузыря катетером Фолея и терапии доксазозином 2 мг в сутки (Арустамов Д.Л. и др., 2006). Из 50 мужчин, у которых после удаления катетера восстановилось самостоятельное мочеиспускание, у 48 тест оказался положительным (способность помочиться без остаточной мочи), тогда как из 24 больных, у которых самостоятельное мочеиспускание не восстановилось у 23 тест был отрицательным (была остаточная моча).

Для повышения точности диагностики выраженности обструкции нижних мочевых путей Comiter C.V. et al. (1996) предложили использовать комбинации 2 показателей – Q_{max} и величину максимального изометрического напряжения детрузора (Piso). Значения Q_{max} менее 12 мл/сек и Piso более 100 см водн. ст. свидетельствуют о существенной ИВО. Точность диагностики при использовании этих критериев составила 93% при чувствительности

89%, специфичности - 97%, точности позитивной диагностики - 97% и точности негативной диагностики - 91%.

Kim M. et al. (2014) установили, что при выборе метода лечения больных ДГПЖ необходимо ориентироваться помимо данных КУДИ еще на объем предстательной железы и результатов IPSS.

Предложены также расчетные методы с оценкой силы сокращения детрузора и напряжения стенки мочевого пузыря на основе номограмм Abrams-Griffits, позволяющие оценить сократительную активность органа и выявить пациентов с ИВО как при полноценной функции детрузора, так и при его функциональной недостаточности (Bross S. et al., 2003).

Тем не менее, этот метод исследования доступен далеко не всем лечебным учреждениям в связи с дороговизной оборудования и необходимостью специальной подготовки персонала, а также в связи с инвазивностью процедуры, что у отягощенных больных может увеличивать риск осложнений. Кроме того, неясно, насколько показаны эти исследования для рутинной практики, а также их возможность предсказывать исход оперативного лечения больных с синдромом нижних мочевых путей (СНМП) (Parsons V.A., et al., 2011).

В связи с этим, актуальной остается задача выбора неинвазивных методов определения характера расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ для выявления пациентов, имеющих признаки гиперактивности мочевого пузыря, которые могут сохраниться (или даже усилиться) после оперативного лечения, сохранив низкое качество жизни этих больных и привести к неудовлетворенности результатами лечения (Huang T. et al., 2012; Elterman D.S. et al., 2013; Losco G. et al., 2013; Mangera A. et al., 2014).

Неинвазивные методы оценки выраженности инфравезикальной обструкции и функционального состояния мочевого пузыря у больных ДГПЖ

Анкетирование по IPSS

Ориентиром для целенаправленного обследования пациентов с ДГПЖ и выявления показаний к оперативному лечению служит анкетирование по IPSS. Учитывая важность субъективной оценки выраженности нарушения акта мочеиспускания самими больными, необходимо все же отметить недостаточную диагностическую ценность этого теста в плане

разграничения анатомических и функциональных причин дисфункции мочеиспускания. На основании анализа результатов обследования 400 больных с симптомами патологии нижних мочевых путей Rodrigues P. et al. (2004) установили, что в 80,2% случаев они были обусловлены обструкцией нижних мочевых путей, причем у 42,4% из этих пациентов обструкция сопровождалась гиперактивностью детрузора. По результатам IPSS-анкетирования не было возможности разделить пациентов со стабильным и гиперактивным мочевым пузырем. Аль-Шукри и др. (2006) при обследовании 80 больных с ДГПЖ также не обнаружили достоверных различий в выраженности обструктивных и ирритативных симптомов по шкале IPSS у больных с доказанной ИВО и без нее.

При сравнении диагностической ценности анкетирования по IPSS с другими опросниками (Датская шкала симптомов простаты - PPSS, опросник для мужчин Международного общества по континенции - ICS) Varuy M.J. (2001) сделал вывод, что ни один из опросников не позволяет точно определить, связаны ли симптомы дисфункции мочеиспускания с ИВО, или они обусловлены другими причинами.

В то же время имеются данные, что анкетирование по IPSS позволяет в определенной степени прогнозировать эффективность проводимого лечения. Так, Suhani I et al. (2013) установили, что эффективность оперативного лечения (ТУРП или открытая аденомэктомия) оказалась выше у больных с большим количеством баллов по сравнению с пациентами с нерезко выраженными нарушениями. Jhang J.F. et al. (2014) на основании отношения обструктивных и ирритативных баллов IPSS в сочетании с общей выраженностью функциональных расстройств выбирали характер медикаментозной терапии. Преобладание симптомов обструкции являлось показанием для назначения α -адреноблокаторов, тогда как в случаях преобладания ирритативных симптомов рекомендовались М-холинолитики. При этом в случае нерезко выраженных симптомов ($IPSS \leq 7$) достигалась высокая эффективность лечения – 81,4% и 71,1% положительных результатов соответственно. При возрастании тяжести функциональных расстройств эффективность терапии существенно снижалась. При 8-19 баллах IPSS положительный эффект достигался в 64,9% в случае терапии α -адреноблокаторами и в 63,8% при терапии М-холинолитиками, а при наиболее тяжелых расстройствах (≥ 20 баллов) – лишь в 50,0% и 33,3% соответственно.

Методы уродинамического обследования больных ДГПЖ

Информативными параметрами урофлоуметрии являются Q_{max} , средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave}), а также форма кривой изменения скорости мочеиспускания, что в сочетании с увеличенным объемом предстательной железы и объемом остаточной мочи могут служить индикаторами ИВО (Kim M. et al., 2014; Yang X. et al., 2014). Однако, клиническая практика показывает, что эти параметры не всегда могут характеризовать выраженность инфравезикальной обструкции (Сивков А.В., Толстова С.С., 1999; Аль-Шукри и др. 2006). У больных с высоким внутрипузырным давлением могут сохраняться нормальные показатели мочеиспускания, несмотря на наличие ИВО. При сниженной сократительной способности детрузора уменьшается Q_{max} и Q_{ave} , независимо от степени сужения мочеиспускательного канала, а при выраженной декомпенсации это может сопровождаться появлением остаточной мочи (Griffiths D.G., 1977; Gerstenberg T.C. et al., 1982). Достоверность диагностики ИВО на основании данных урофлоуметрии при $Q_{max} < 10$, 10-15 и > 15 мл/сек составляет 89%, 71% и 48% соответственно. При $Q_{max} < 10$ мл/сек специфичность диагностики ИВО составляет 70%, позитивное предсказание диагноза – 70% и а негативное - 47% (Abrams P., 2006). Дополнительные сложности в интерпретации данных урофлоуметрии вызывают также возрастные изменения детрузора, приводящие к существенному снижению Q_{max} у пожилых мужчин без признаков расстройства мочеиспускания (Kuo H.C., 1997, Schafer W. et al., 1988; Haldt T. et al., 1995).

Eckhardt M.D. et al. (2001), а также Van Venrooij G.E. et al. (2002) также не обнаружили зависимости между степенью ДГПЖ, выраженностью ИВО и данными урофлоуметрии у больных ДГПЖ. Сниженная сократимость детрузора не коррелировала с увеличением объема остаточной мочи. В то же время увеличенный объем остаточной мочи коррелировал со снижением максимальной скорости мочеиспускания и объемом каждого мочеиспускания. Эти данные могут свидетельствовать о разных причинах увеличения остаточной мочи - как за счет выраженной ИВО, которую не может преодолеть гипертрофированный детрузор, так и вследствие декомпенсации детрузора и снижения силы его сокращения. Разграничение этих ситуаций чрезвычайно важно для прогноза результатов оперативного лечения, так как

при последней ситуации трудно рассчитывать на восстановление адекватного мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде.

В то же время по мнению Yang X. et al. (2014) комплексный анализ различных уродинамических параметров позволяет достоверно прогнозировать развитие осложнений ИВО у больных ДГПЖ

Для повышения диагностической значимости неинвазивных методов исследования уродинамики используются специальные устройства и приемы. Одним из таких методов, характеризующих состояние мочевого пузыря, является кондом-катетер-метод, суть которого заключается в определении изовлюмического давления (Pves.iso), развиваемого мочевым пузырем при попытке мочеиспускания через пережатый катетер или катетер, соединенный с кондомом, который окклюзируется на определенных стадиях мочеиспускания. Исследования по корреляции этого метода с параметрами, регистрируемыми инвазивным способом, выявили определенные различия (завышение данных на 10-15%) (Van Mastrigt R. et al., 2006), но в целом показали его информативность с диагностической значимостью в 94% и воспроизводимостью, сопоставимой с результатами инвазивных методов (Mastrigt R. et al., 2004; Huang Foen Chung J.W. et al., 2004; Losco G. et al., 2013; Arnolds M. et al., 2009). Однако, результаты измерения Pves.iso зависят от скорости потока мочи, которая по данным должна быть более 5,4 мл/сек (Pel J.J. et al., 2003; D'Ancona C.A. et al., 2008), при которой точность диагностики ИВО составляет 70%.

Еще одним неинвазивным уродинамическим тестом является тест с пенильной манжеткой, который может использоваться в 2-х вариантах. В первом варианте на половой член надевают манжетку, которую раздувают до полного пережатия уретры. Больного просят попытаться помочиться и на этом фоне манжетку постепенно раздувают - при начале мочеиспускания регистрируют давление в уретре, которое должно в этих условиях соответствовать внутрипузырному давлению и скорости потока мочи (Gleason D.M. et al., 1997). В соответствии с другой методикой надетую на половой член манжетку раздувают на фоне уже начатого мочеиспускания до полного пережатия уретры, после чего ее быстро раздувают, регистрируя пиковые значения потока мочи (Q_{surg}) и его стабильные значения (Q_{ss}) (Griffiths S.J. et al., 2002). Рассчитанный на основании этих данных индекс ликвидации сдавления

полового члена ($PCR = Q_{\text{surg}} - Q_{\text{ss}} / Q_{\text{ss}}$) при значениях более 100% свидетельствует о наличии ИВО с 74% вероятности (Sullivan MP et al., 2000). При сравнении данных теста с пенильной манжеткой с инвазивными методами исследования уродинамики точность позитивной диагностики ИВО составила 82%, а точность исключения ИВО – 88% (Borrini L. et al., 2012). Разработанные номограммы позволяют прогнозировать характер восстановления мочеиспускания после ТУРП (Griffiths C.J. et al., 2005; Harding C. et al., 2007). Только у 56% больных, у которых по данным теста с пенильной манжеткой не было ИВО, отмечена нормализация мочеиспускания в послеоперационном периоде. В то же время, некоторые авторы отмечают недостатки этого метода в виде отсутствия регистрации внутрибрюшного давления, что может исказить результаты и способствовать получению неинформативных данных, а также не видят его преимуществ перед традиционной урофлоуметрией при снижении Q_{max} ниже 10 мл/сек (Griffiths C.J. et al., 2005). Техническая модификация метода позволила повысить достоверность и воспроизводимость результатов этого обследования (Clarkson B. et al., 2012).

Ультразвуковые методы обследования

Параметры УЗИ предстательной железы

Трансабдоминальное и трансректальное исследование размеров предстательной железы не позволяет установить связь между степенью увеличения органа и выраженностью симптомов расстройств мочеиспускания, однако, оценка объема переходной зоны и ее отношение к общему объему простаты в большей степени коррелируют с параметрами уродинамики и выраженностью клинической симптоматики (Witjes WP et al., 1997; Huang T. et al., 2012; Kwon J.K. et al., 2015). Точность диагностики повышается при комплексной оценке степени увеличения переходной зоны простаты и Q_{max} (De Nunzio C. et al., 2014). По данным других авторов достоверным признаком ИВО является утончение периферической зоны предстательной железы, что коррелирует с ухудшением параметров уродинамики (Kwon J.K. et al., 2015).

Форма увеличенной предстательной железы также может указывать на наличие ИВО, так как за счет сопротивления капсулы гиперплазированная простата все больше приближается по форме к шару и все больше может сдавливать уретру. По данным (Kojima M. et al.,

1997, St. Sauver J.L. et al., 2009) при соотношении размеров железы более 0,8-0,9 высока вероятность наличия у больного ИВО.

Имеются данные о значимости степени увеличения средней доли железы. Так, Pascual E.M. et al. (2011) установили, что увеличение длины этой доли до 10,5 мм и более достоверно свидетельствует о наличии ИВО у этого больного при чувствительности показателя - 90%, специфичности - 73%, вероятности позитивной диагностики - 76%, вероятности негативной диагностики - 85%. На основании этих данных по мнению авторов можно выделять больных, у которых расстройства мочеиспускания не связаны с ИВО и которым не показано оперативное лечение.

Еще одним возможным диагностическим параметром является протрузия простаты в мочевого пузыря (ИРП). Более выраженная протрузия (до 5 мм, 5-10 мм и более 10 мм) повышает вероятность наличия ИВО, а также может служить указанием на прогрессирование СНМП, в том числе и на фоне медикаментозной терапии (Lee L.S. et al., 2010; Franco G. et al., 2010; Huang T. et al., 2012; Cumpanas A.A. et al., 2013). По данным Wang D. et al. (2015) выраженность протрузии простаты в мочевого пузыря больше значимо коррелирует со снижением Qmax и выраженностью ИВО, чем объем железы. Однако, некоторые авторы не находили достоверной связи между этими параметрами (Seo Y.M. et al., 2012; Lee J.W. et al., 2012). Есть данные, что выраженная протрузия простаты в мочевого пузыря, способствуя прогрессированию ИВО, увеличивает риск образования камней мочевого пузыря (Kim J.M. et al., 2014).

Wang D. et al. (2010) на основании степени протрузии простаты в мочевого пузыря, данных IPSS и объема остаточной мочи разделили всех больных ДГПЖ на 4 группы: 1 - не имеющие выраженных расстройств мочеиспускания, которым рекомендовано динамическое наблюдение; 2 – больные с низким качеством жизни (QoL =3 и более), но без выраженной обструкции мочевых путей, которым показано медикаментозное лечение, а при его неэффективности – операция; 3 – пациенты с низким качеством жизни и выраженной обструкцией, которым показано оперативное лечение; 4 – больные с осложнениями ДГПЖ, которым показана срочная операция. При таком подходе эффективность лечения больных составила 91%.

С внедрением трансректального 3-D УЗИ-исследования простаты стало возможным определять соотношение стромального и железистого компонентов в узлах гиперплазии, которое по данным Elwagdy S, et al. (2008) коррелирует с тяжестью СНМП и наличием остаточной мочи, а также с точностью до 98% позволяет прогнозировать гистологическую форму ДГПЖ. Однако, эта методика требует специального обучения и дальнейших исследований ее информативности.

Современные возможности использования цветового доплеровского исследования позволяют оценить состояние кровоснабжения капсулярных артерий предстательной железы, которые могут сдавливаться увеличенной переходной зоной органа. При значениях более 0,69 индекса резистивности капсулярных простатических артерий, рассчитанного на основании соотношений систолического и диастолического кровотока, чувствительность этого метода диагностики ИВО составляет 78%, а специфичность – 86% (Zhang X. et al., 2012). Однако, на результаты исследования могут влиять такие факторы, как частота сердцебиений, сопутствующий атеросклероз магистральных артерий, прием вазоактивных препаратов, правильная позиция датчика (Lovvik A. et al., 2012). Точность диагностики может существенно повыситься при комплексной оценке индекса резистивности простатических артерий, индекса переходной зоны простаты и степени протрузии простаты в мочевого пузыря (Huang T. et al., 2012). При комплексной оценке этих трех показателей прогноз положительного функционального исхода оперативного лечения составил 96,3%.

Есть данные, что определение индекса резистивности простатических артерий может иметь прогностическое значение в развитии ОЗМ и характере восстановления мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ (Shinbo H. et al., 2010).

Еще одним недавно разработанным методом является соноэластография предстательной железы. В экспериментах на собаках было показано, что при индукции у них ДГПЖ комбинированной терапией стероидными препаратами с развитием ИВО модуль эластичности ткани Юнга предстательной железы возрастает, а динамика его увеличения коррелирует с изменениями параметров уродинамики (Q_{max} , Q_{ave} , $P_{ves.open}$, $P_{vesQ_{max}}$, $P_{detQ_{max}}$ и $P_{det.max}$) (Fu S. et al., 2013). В последующих клинических наблюдениях установлено, что значения эластического модуля переходной зоны простаты $\geq 32,4$ кПа при общем объеме

железы $\geq 54,4$ мл свидетельствует о наличии у этого больного ИВО с чувствительностью 97,2%, специфичностью 62,5%, позитивной диагностикой в 85%, негативной диагностикой в 90,9% и точностью диагностики в 86,9% (Zhang M. et al., 2014).

Параметры УЗИ мочевого пузыря

Одним из давно определяемых УЗИ-параметров состояния мочевого пузыря является определение остаточного объема мочи после мочеиспускания, что может свидетельствовать как о наличии ИВО, так и о снижении сократимости детрузора. В связи с тем, что не было выявлено значимой корреляции между объемом остаточной мочи, максимальной скоростью мочеиспускания (Q_{max}), объемом предстательной железы и возрастом больного, а также в связи с вариабельностью этого показателя в разные дни исследования, сам по себе он не может рассматриваться как индикатор наличия ИВО (Kranse R. et al., 2003; Parsons V.A. et al., 2011), а чаще всего используется в комбинации с урофлоуметрией, в качестве методов обследования первой линии.

Утолщение стенки мочевого пузыря или ее мышечного слоя, определяемые при УЗИ, могут служить индикатором выраженности гипертрофии детрузора, что косвенно может характеризовать выраженность ИВО. Обязательным условием при этом исследовании является наполнение мочевого пузыря более чем до 250 мл. Oelke M. et al. (2002) показали, что в начальном периоде наполнения мочевого пузыря толщина его стенки постепенно уменьшается, но после достижения объема в 250 мл она остается постоянной. При этом у пациентов без признаков ИВО толщина стенки мочевого пузыря составляла в среднем 1,33 мм, у больных с сомнительными признаками ИВО она возрастала до 1,62 мм, а у больных с четкими признаками ИВО толщина стенки составляла в среднем 2,4 мм.

Разные авторы определяли различные граничные значения этого показателя. По данным Oelke M. et al. (2002) ИВО может быть диагностирована при утолщении стенки до 2 мм (выявляемость ИВО 95,5%), по данным Kessler T.M. et al., (2006) – более 2,9 мм (точность позитивного предсказания 100%, точность негативного предсказания 54%, специфичность 100%, чувствительность 43%), а по данным Bright E. et al., (2010) и Park J.S. et al., (2012) лишь утолщение стенки мочевого пузыря до 5 мм и более коррелирует с выраженным нарушением уродинамики и свидетельствует о наличии ИВО.

При этом Park JS et al. (2012) и Salah Azab S. et al. (2015) показали, что у больных со значительным утолщением стенки мочевого пузыря (более 5 мм) эффективность терапии α -блокаторами в отношении ирритативных симптомов оказалась хуже, чем у больных с менее выраженной гипертрофией детрузора. В то же время Hakenberg O.W. et al. (2000) и Blatt A.H. et al. (2008) не выявили различий по этому параметру между больными без нарушения уродинамики, имеющими признаки ИВО или ГАМП.

Эффективность этого метода диагностики для оценки состояния уродинамики у больных ДППЖ подтвердилась в исследовании Karakose A. et al. (2014). Эти авторы сравнивали параметры уродинамики и данные анкетирования по IPSS в 2 группах больных: с толщиной стенки мочевого пузыря менее 5 мм (среднее значение 3,72 мм) и более 5 мм (среднее значение 6,43 мм) и выявили достоверную взаимосвязь между толщиной стенки с такими параметрами, как Q_{max} и объем остаточной мочи, тогда как в отношении $Q_{ср}$, баллов IPSS, объема простаты и уровня ПСА зависимости не было обнаружено. Авторы также выявили, что после 6-месячной терапии α -адреноблокатором альфузозином наряду с уменьшением толщины стенки мочевого пузыря с $6,8 \pm 2,1$ до $4,6 \pm 1,3$ мм происходило улучшение параметров урофлоуметрии, уменьшение баллов IPSS и QoL, а также объема остаточной мочи.

Схожее исследование провели Salah Azab S. et al. (2014), в котором выявили, что у больных ДППЖ с толщиной стенки мочевого пузыря более 5мм выраженность расстройств мочеиспускания (обструктивные и ирритативные баллы IPSS) оказалась достоверно выше, чем у пациентов с толщиной стенки мочевого пузыря менее 5 мм. После 2-месячной терапии альфузозином в обеих группах было отмечено улучшение мочеиспускания (в том числе по данным урофлоуметрии и остаточной мочи), но более значительные положительные изменения произошли у больных с толщиной стенки мочевого пузыря менее 5 мм.

Park J.S. et al. (2012) также установили, что у больных ДППЖ с более выраженной гипертрофией детрузора, определяемой при УЗИ по толщине стенки мочевого пузыря, имелись более выраженные нарушения накопительной функции мочевого пузыря, что позволяет подозревать гиперактивность детрузора. У этих больных был наиболее выражен внутривезикулярный рост гиперплазированной простаты (интравезикальная протрузия при УЗИ). После

4-недельной терапии α -адреноблокаторами положительный эффект от терапии был выявлен у больных с менее выраженной гипертрофией (толщина стенки мочевого пузыря $5,8\pm 0,9$ мм), тогда как у пациентов с более выраженной гипертрофией ($6,5\pm 1,1$ мм) медикаментозная терапия оказалась малоэффективной.

В то же время не все авторы положительно оценивают диагностическую значимость УЗ-оценки мочевого пузыря. Так, Blatt A.H. et al. (2008) не выявили достоверных различий в толщине стенки детрузора между группами больных ДГПЖ с нормальной уродинамикой, с инфравезикальной обструкцией, с гиперактивностью детрузора и с повышенной возбудимостью мочевого пузыря.

Различия интерпретации данных в определения диагностической значимости утолщения стенки мочевого пузыря привели к выявлению нового параметра, характеризующего степень гипертрофии мочевого пузыря – определение веса мочевого пузыря, оцененного путем расчета результатов УЗИ этого органа. Сопоставление веса мочевого пузыря, определенного на аутопсийном материале, с УЗИ-определенным весом органа выявило хорошую корреляцию этих параметров, причем этот показатель не зависел от степени наполнения мочевого пузыря. При значениях этого показателя более 35 гр точность диагностики составила 85% (Kojima M. et al., 1997; Bright E. et al., 2011). По данным Akino H. et al. (2008), масса мочевого пузыря более 35 гр при сумме баллов IPSS более 20 является прямым показанием к рекомендации оперативного лечения больных ДГПЖ.

По данным Ho C.C. et al., (2014) увеличение массы мочевого пузыря ≥ 35 гр является признаком высокой вероятности развития острой задержки мочи, особенно в сочетании с количеством баллов IPSS > 25 .

Уменьшение выраженности ИВО у больных ДГПЖ на фоне терапии α -адреноблокаторами приводило к уменьшению толщины стенки мочевого пузыря (Eghbali K. et al., 2013) и его массы при достоверном улучшении параметров уродинамики (Milicevic S., 2012).

При сравнении различных показателей предоперационного обследования больных, перенесших ТУРП, между 2 группами пациентов (с хорошим и неудовлетворительным функциональным результатом операции) лишь по индексу резистивности простатических артерий, толщине стенки мочевого пузыря и его массе выявились статистически значимые

различия (Huang T. et al., 2012). Использование 3-D УЗИ еще больше повышает информативность этого показателя для диагностики ИВО (Han DH et al., 2011). Однако, имеются публикации, ставящие под сомнение значимость показателя массы мочевого пузыря в отношении характеристики степени ИВО, поскольку в них не выявлялось взаимосвязи этого показателя с выраженностью обструктивной симптоматики и параметрами уродинамики (Bright E. et al., 2011, Almeida F.G. et al., 2011).

Цистоуретрография (цистоуретроскопия)

По данным ряда авторов в отношении ИВО определенную информационную значимость имеет увеличение угла между простатическим и мембранозным отделами уретры, определяемыми по средне-саггитальным контрастной уретроцистограмме. Увеличение этого угла до $34-35^{\circ}$ и более коррелирует с более высокими значениями максимального давления закрытия уретры и индекса ИВО, а также общей суммой баллов IPSS и их обструктивного компонента (Ku J.H. et al., 2010; Park Y.J. et al., 2012; Kang M. et al., 2014; Mangera A. et al., 2014). По данным Bang W.J. et al. (2012) этот показатель коррелирует также со значениями Q_{max} : при значениях этого показателя в $52.2^{\circ} \pm 7.3^{\circ}$, $45.0^{\circ} \pm 7.9^{\circ}$ и $39.8^{\circ} \pm 7.9^{\circ}$ Q_{max} составляла <10 , $10-20$ и >20 мл/сек соответственно.

Таким образом, в настоящее время интенсивно разрабатывается возможность неинвазивной предоперационной оценки характера нарушений уродинамики у больных ДГПЖ с целью прогнозирования вероятного функционального исхода оперативного лечения (а следовательно - обоснования показаний к оперативному или медикаментозному лечению), что позволит во многих случаях избежать проведения КУДИ, которое может быть показано только для тех больных, которым требуется детальная информация о степени нарушений фазы наполнения мочевого пузыря и фазы изгнания мочи с целью выявления точной причины развития симптомов нижних мочевых путей.

Однако, эти исследования пока единичны, иногда противоречивы и, безусловно, требуют дальнейшей разработки.

Патогенез расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ

В последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о многокомпонентности патогенеза расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ, включающего в себя изменения сократительной активности гладкомышечных клеток детрузора, нарушения в нейрорецепторном аппарате мочевого пузыря и реакции лейомиоцитов на нейрогуморальные регуляторные сигналы (Zhou Y. et al., 1999; McVary K.T. et al., 2005; Michel M.C. et al., 2015), а также нарушение кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы, возникающее вследствие возрастных и/или патологических изменений в сосудах малого таза и интраорганных сосудах (Chichester P. et al., 2000; Schroder A. et al., 2001; Kershen R.T. et al., 2002; Mitterberger M. et al., 2008; Мудрая И.С. и др., 2010; Кирпатовский В.И. и др., 2013). При этом ухудшение кровоснабжения этих органов может играть ведущую роль, а нейрогенные и миогенные нарушения могут носить вторичный характер (Azadzoï K.M. et al., 2010; Кирпатовский В.И. и др., 2012; Zhang Q. et al., 2014; Michel M.C. et al., 2015).

Одним из наиболее существенных последствий ДГПЖ является формирование ИВО. Даже при небольшой продолжительности периода острой задержки мочеиспускания у крыс с перерастяжением стенок мочевого пузыря (30-60мин) выявлялось ухудшение кровотока в его стенке, что сопровождалось развитием функциональных нарушений (Bajory Z. et al., 2009; Shimizu S. et al., 2009). В клиническом исследовании (Kershen R.T. et al., 2002) с помощью лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что при максимальном заполнении мочевого пузыря, при котором внутрипузырное давление повышалось с 25,2 до 43,5 см водн. ст., кровотоки в мочевом пузыре снижались на 36% с уменьшением эластичности его стенки. Опорожнение мочевого пузыря вызывало состояние реактивной гиперемии (кровоток возрастал в 1,6 раза) при нормализации показателя эластичности.

В работе Мудрой И.С. и др., (2010) также выявлено уменьшение тканевого кровотока в стенке мочевого пузыря крыс как при остром его растяжении, так и при хронической ИВО. В интактном мочевом пузыре при его максимальном наполнении и выраженном повышении внутрипузырного давления интрамуральный кровоток снижался на 26%, а после опорожнения быстро восстанавливался до исходных значений. В то же время у крыс с ранее сформирова-

рованной ИВО (за 1 месяц до исследования) уже исходные значения кровотока в мочевом пузыре были достоверно сниженными, а после максимального его наполнения ухудшение кровоснабжения прогрессировало, достигая 57% от исходных значений. После опорожнения мочевого пузыря при наличии выраженной ИВО кровоток оставался существенно сниженным, составляя лишь 69% от исходного уровня.

При моделировании хронической ИВО у кроликов и крыс (Shabsigh A. et al., 2000; Schroder A. et al., 2001) были выявлены фазные изменения кровотока с первоначальным его возрастанием (через 1–6 час. после обструкции уретры) с последующим прогрессивным снижением до исходных значений к концу 1-й недели и до значений существенно ниже нормы через 4 недели, причем уменьшение происходило в мышечном слое, тогда как в слизистой оболочке он соответствовал норме. Снижение кровотока в детрузоре коррелировало с потерей его контрактильной активности. В работе Chichester P. et al., (2000) также отмечено, что через 1 неделю после формирования ИВО путем дозированного сужения уретры кровоток в мышечной оболочке мочевого пузыря кроликов был в пределах нормы, но затем снижался. При этом регистрировали процесс компенсаторного новообразования микрососудов сначала в серозной оболочке (через 1 неделю), а затем и в мышечном слое (через 2 недели).

В исследованиях Matsumoto S. et al., (2008), Okutsu H. et al., (2010) методом флуоресцирующих микросфер также было выявлено уменьшение кровотока в стенке мочевого пузыря крыс с 2-недельной ИВО, вызванной частичным сужением предпузырного отдела уретры.

Прогрессированию ИВО, усугубляющее расстройства мочеиспускания у больных ДГПЖ может способствовать не только увеличение массы предстательной железы, но и изменение структуры органа, вызванное его хронической ишемией. Thurmond P. et al. (2015) выявили, что как эпителиальные, так и гладкомышечные клетки гиперплазированной предстательной железы подвергаются повреждению активными формами кислорода, генерация которых резко усиливается в условиях гипоксии. Как следствие происходит атрофия железистого эпителия и склерозирование стромы органа, что ведет к утрате его эластичности и усугубляет затруднение мочеиспускания.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют также, что ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря связано с развитием гиперактивности детрузора. У крыс со спонтанно развившейся артериальной гипертонией, а также у кроликов, длительно содержавшихся на атерогенной диете, выявляли ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря с развитием выраженных функциональных нарушений, сходных с симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у людей (Azadzoï K.M. et al., 2003, 2004).

В обзоре Yamaguchi O. et al. (2009) приводятся данные о том, что в развитии симптомов ГАМП у больных с ИВО, вызванной ДГПЖ, важную роль играют обструктивные заболевания артерий, в частности - артеросклероз, вызывающий ишемию мочевого пузыря с продукцией цитотоксических активных радикалов кислорода и оксида азота.

У 30% больных ДГПЖ, оперированных по поводу ИВО, после операции сохранялись выраженные симптомы нижних мочевых путей. При этом у них отмечался достоверно более высокий индекс резистивности сосудов (определяли методом цветовой доплеровской сонографии), кровоснабжающих органы малого таза, чем у больных с нормализацией мочеиспускания в послеоперационном периоде (Mitterberger M. et al., 2007; Wada N. et al., 2012; Huang T. et al., 2012), что свидетельствовало о худшем кровоснабжении мочевого пузыря у больных с сохраняющимися ирритативными симптомами. При этом более выраженное нарушение кровоснабжения простаты выявлено у больных с размером железы более 60 см³, а также при большем значении баллов IPSS (Wada N. et al., 2012).

По данным Vulut S. et al. (2015) после трансуретральной резекции предстательной железы у больных ДГПЖ происходило улучшение ранее нарушенной микроциркуляции в простате и мочевом пузыре, тогда как медикаментозная терапия α -адреноблокаторами не улучшала параметры интраорганной гемодинамики.

Ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря ведет к развитию тканевой гипоксии, вызывающей каскад метаболических нарушений (Komninos C. et al., 2014). При кратковременном переполнении мочевого пузыря происходит уменьшение парциального напряжения кислорода в его тканях, особенно выраженное при мочеиспускании (до 80% от нормы). При длительно существующей ИВО снижение напряжения кислорода в тканях снижается более значительно (до 12-28% от нормы) и не нормализуется после опорожнения мочевого пузыря

(Scheepe J.R. et al., 2009). Искусственно вызванная ишемия мочевого пузыря (моделирование атеросклероза подвздошных сосудов) приводила к уменьшению парциального давления кислорода в его мышечной оболочке, что сопровождалось повышением тонуса миоцитов и развитием спонтанных сокращений, характерных для ГАМП. При этом были обнаружены гистоморфологические признаки, сходные с выявляемыми в клинике у больных ДГПЖ и ГАМП (Azadzoï K.M. et al., 2003, 2004).

Недостаточная доставка кислорода к клеткам мочевого пузыря была выявлена в клинических условиях у больных, оперированных по поводу ДГПЖ (Вишневский Е.Л. и др., 2007). Авторы выявили уменьшение у этих пациентов артериовенозной разницы по кислороду между забранной интраоперационно артериальной кровью и венозной кровью, оттекающей от мочевого пузыря по *v. vesicalis ima*, по сравнению с больными без ДГПЖ, которым выполняли уретероцистоанастомоз. В биоптатах мочевого пузыря больных ДГПЖ при этом выявлялось увеличение активности лактатдегидрогеназы и НАДФН2-дегидрогеназы, свидетельствующие об активации резервных путей синтеза АТФ – гликолиза и пентозо-фосфатного шунта, при уменьшении активности ферментов цикла Кребса, участвующих в аэробном синтезе АТФ (сукцинатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы), что характерно для хронической гипоксии.

Наиболее существенным следствием хронической гипоксии детрузора, ведущего к повреждению клеточных структур, является активация продукции свободных радикалов кислорода и оксида азота (NO). Увеличение продукции этих активных радикалов в стенке мочевого пузыря выявлялось при моделировании острого или хронического нарушения кровоснабжения мочевого пузыря кроликов с развитием его гиперактивности (Vajory Z. et al., 2009; Azadzoï K.M. et al., 2010), а также при развитии ИВО со стойким повышением внутрипузырного давления (Bean H. et al., 2009; Кирпатовский В.И. и др., 2013). После часовой ишемии мочевого пузыря и 30-минутной реперфузии происходило увеличение тканевой концентрации нитритов и нитратов, свидетельствующих об усилении продукции NO с развитием нитрозативного стресса, что сопровождалось нарушениями микроциркуляции, проявляющимися в снижении скорости кровотока в венулах и функциональной плотности капилляров, а также в адгезии лейкоцитов на эндотелии капилляров (Vajory Z. et al., 2009). При

моделировании острой задержки мочи или хронической ИВО у крыс выявлялось ухудшение функциональной активности митохондрий как в детрузоре, так и в слизистой оболочке мочевого пузыря наряду с многократным усилением продукции митохондриями активных форм кислорода, что сопровождалось повреждением клеток (Кирпатовский В.И. и др., 2013).

Избыточное накопление радикалов кислорода и оксида азота в тканях мочевого пузыря приводит к каскадному усилению перекисного окисления мембранных липидов, проявляющемуся в увеличении тканевой концентрации малонового диальдегида, что вызывает деструкцию фосфолипидной основы клеточных мембран, а также оксидантное повреждение ДНК (Hass M.A. et al., 1999; O'Connor L.J. et al., 1999; Shimizu S. et al., 2009).

Таким образом, ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря при острой или хронической ИВО, а также при сосудистых расстройствах в малом тазу без ИВО ведет к хронической гипоксии детрузора и связанным с нею метаболическим нарушениям, ведущим к развитию функциональных расстройств.

Многочисленные работы подтверждают взаимосвязь развития дисфункции мочевого пузыря при ИВО, вызванной ДГПЖ, с ухудшением его снабжения кислородом.

Моделирование хронической гипоксии мочевого пузыря путем стойкого нарушения его кровоснабжения у кроликов вследствие двустороннего повреждения внутренней подвздошной артерии (деэндотелизация + атерогенная диета), приводящего к снижению кровотока и уменьшению парциального давления кислорода в мышечной оболочке, вызывало повышение тонуса миоцитов и развитие спонтанных сокращений, характерных для ГАМП (Azadzoï K.M. et al., 2010). При этом степень ухудшения снабжения кислородом мочевого пузыря коррелировала с выраженностью функциональных расстройств (Scheepe J.R. et al., 2010). Также согласно данным этих же авторов у морских свинок с ИВО наименьшая оксигенация стенки мочевого пузыря наблюдалась у животных, у которых выявляли ГАМП. Развивающиеся спонтанные сокращения вызывали циклически повторяющиеся эпизоды ишемии стенки мочевого пузыря с усилением генерации свободных радикалов кислорода и NO, что приводило к повреждению митохондрий в виде отека и локальных разрывов их мембран, а также к очаговым разрывам базальной мембраны слизистой оболочки, извитости и вакуолизации гладкомышечных клеток и выраженной нейродегенерации и демиелинизации нерв-

ных волокон (Ramchandren S. et al., 2008; Azadzoï K.M. et al., 2010). По мнению исследователей именно активация продукции активных радикалов ведет к дегенеративным изменениям в нейронах и лейомиоцитах мочевого пузыря, что и является основой формирования его дисфункции.

Результатом искусственно созданной ишемии мочевого пузыря путем пережатия кровеносных сосудов на 2 часа являлось стойкое снижение контрактильности (сократимости) детрузора, сохраняющейся на протяжении последующих 2 недель с небольшой тенденцией к восстановлению, что сопровождалось дегенеративными изменениями в нейронах стенки мочевого пузыря. Этот эффект опосредовался избыточной генерацией активных радикалов кислорода и усилением продукции простагландинов, что способствовало активации афферентной чувствительной импульсации через опосредованный простагландинами путь, приводя к гиперактивности детрузора (Juan Y.S. et al., 2009; Masuda H. et al., 2008).

Вишневному Е.Л. и соавторам (2007) удалось установить взаимосвязь между активацией продукции свободных радикалов кислорода и выраженностью нарушений мочеиспускания у больных ДГПЖ. Так, при выраженных расстройствах (сумма баллов по шкале IPSS от 20 до 35, средний эффективный объем мочевого пузыря 126 мл) антиоксидантная активность крови снижалась почти в 2 раза (с 18,7 до 10,3 усл. ед.), что свидетельствовало о значительном расходе эндогенных антиоксидантов в реакциях нейтрализации радикалов кислорода. При менее значительных функциональных расстройствах (сумма баллов по шкале IPSS от 8 до 19 баллов, средняя емкость мочевого пузыря 148 мл) антиоксидантная активность крови снижалась не столь существенно - до 13,9 усл. ед. Терапия этих больных альфузозином наряду с уменьшением ирритативной симптоматики (сумма баллов по шкале IPSS уменьшалась с 17,4 до 10,3 баллов, а эффективная емкость мочевого пузыря возрастала с 142 до 175мл) полностью нормализовала антиоксидантную активность крови (20,8 усл. ед.).

По мнению Dahmani L. et al. (2002) нарушение сократительной функции детрузора может быть обусловлено определенными биохимическими изменениями в миоцитах, в частности - в обмене глюкозы, что ведет к энергетическому дефициту и нехватке АТФ, необходимому для адекватных сокращений. Большой вклад в этот процесс вносит повреждение митохондрий, что выявляется при электронно-микроскопическом исследовании. Морфологи-

чески было выявлено увеличение доли функционально неполноценных лейомиоцитов – атрофичных и юных форм, а также миофибробластов. При этом наиболее выраженные изменения развивались в области шейки мочевого пузыря, что по мнению авторов может рассматриваться, как предпосылка к развитию острой задержки мочеиспускания (Кирпатовский В.И. и др., 2009).

Длительно существующая хроническая ишемия мочевого пузыря, вызывая прогрессирование клеточного повреждения, в конечном итоге ведет к развитию функциональной недостаточности этого органа (Nomiya M. et al., 2014).

Многочисленные данные литературы о значимости фактора хронического нарушения кровоснабжения предстательной железы и мочевого пузыря в развитии дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ привели к выводу о необходимости модификации терапевтической стратегии при лечении этих пациентов с уделением большего внимания восстановлению микроциркуляции в этих органах (Yamaguchi O. et al., 2014; Nomiya M. et al., 2015).

Медикаментозная терапия расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ и механизм ее действия

В настоящее время в арсенале урологов имеется целый ряд препаратов, обладающих различным механизмом действия, способных уменьшить расстройства мочеиспускания у больных ДГПЖ (Hadi N. et al., 2013; Descazeaud A. et al., 2015). Возможность индивидуального подбора наиболее эффективных препаратов или их комбинаций позволяет в большом проценте случаев избежать у этих больных оперативного лечения (Russo A. et al., 2014; Salinas J. et al., 2015).

Основными фармакологическими группами, уже зарекомендовавшими себя в клинической практике, являются растительные экстракты, α -адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы. В последние годы арсенал лекарственных средств расширился за счет М-холинолитиков и ингибиторов фосфодиэстеразы-5, которые используются как самостоятельно, так и в комбинациях с препаратами других групп (Laborde E.E. et al., 2009; Oelke M. et al., 2009; Andersson K.E., 2007; Silva J. et al., 2015). Кроме этого, ведутся экспериментальные исследования по разработке новых гормональных антагонистов и агонистов (симпатомиметиков,

холинолитиков, антиандрогенов), аналогов витамина Д, ингибиторов циклооксигеназы, антиоксидантов, антагонистов пуриновых рецепторов, ингибиторов эндотелин-превращающего фермента, ботулинического токсина А, а также препаратов, влияющих на регуляторные системы оксида азота – цГМФ-цАМФ и Rho-киназы (Sampson N. et al., 2008; Andersson K.E., 2007; Morgia G. et al., 2014; Gupta K. et al., 2015).

А-адреноблокаторы

Одними из первых для терапии расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ начали использоваться α -адреноблокаторы (в частности – празозин) на основании данных, что эти препараты способствует снятию спазма гладкомышечных клеток предстательной железы, вызываемого симпатомиметиками (Винаров А.З., 1999).

Последующие исследования поставили под сомнение «простатоселективность» α -адреноблокаторов в связи с появлением данных об их влиянии на всю мочевую систему, а также о возможности опосредованного их действия через улучшение кровоснабжения мочевого пузыря и простаты (А.В.Сивков, 1999).

В настоящее время в клинической практике широко применяется целый ряд препаратов этой группы - альфузозин, доксазозин, теразозин, тамсулозин, причем отмечается, что их эффективность в отношении уменьшения симптомов нарушения мочеиспускания примерно одинакова, составляя по данным разных авторов от 60 до 79% (Винаров А.З., 2009). При этом терапия α -адреноблокаторами уменьшает не только обструктивные симптомы (на 43-51%), но и ирритативную симптоматику (на 35-51%) (Сивков А.В., 1999; Винаров А.З., 1999, 2009).

Современная тенденция заключается в разработке суперселективных адреноблокаторов, влияющих на отдельные подтипы рецепторов, представленных в органах мочеполовой системы, с целью уменьшить действие этих препаратов на сердечно-сосудистую систему, что особенно актуально для больных ДГПЖ с артериальной гипертонией.

Терапия больных ДГПЖ суперселективным $\alpha 1D/A$ -адреноблокатором нафтопидилом приводила к улучшению показателей всех доменов опросника King Health Questionnaire (КНQ) при увеличении Qmax и уменьшении объема остаточной мочи. При отдельном анализе групп больных с гиперактивностью мочевого пузыря и без нее оказалось, что эффект

препарата был более выражен в группе больных с гиперактивностью мочевого пузыря (Awa Y. et al., 2008; Ge J.P. et al., 2008).

Kawachi Y. et al. (2010) сравнили клиническую эффективность нафтопидила и тамсулозина (как наиболее широко используемого препарата) у больных с ДГПЖ/СНМП. Они установили, что частота неэффективной терапии у обоих препаратов оказалась одинаковой и она возрастала при объеме простаты более 35 см³, объеме остаточной мочи более 30мл, наличии острой задержки мочи в анамнезе и при наличии симптомов гиперактивности мочевого пузыря. В то же время тамсулозин оказался более эффективным у больных с острой задержкой мочи в анамнезе, а нафтопидил – у больных с гиперактивным мочевым пузырем (Kosugi S. et al., 2007).

В последние годы широко исследуется терапевтический эффект нового селективного α 1A-адреноблокатора силодозина, преимущества которого связаны с меньшим влиянием на сердечно-сосудистую систему. В опытах на крысах с предварительно созданной ИВО 2-недельная терапия силодозином уменьшала частоту мочеиспусканий, препятствовала ухудшению кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря и накоплению маркера оксидантного повреждения ДНК клеток 8-OHdG и уменьшению плотности нервов в стенке органа (Goj Y. et al., 2015). Клинические исследования показали хорошую переносимость и эффективность препарата с улучшением как эвакуаторной, так и накопительной функции мочевого пузыря (Yamanishi T. et al., 2009; Fonseca J. et al., 2015), сопоставимую с эффективностью тамсулозина (Pande S. et al., 2014). Ортостатических явлений при этом практически не наблюдалось, а основным побочным эффектом силодозина было нарушение эякуляции (Keating G.M. et al., 2015), но это послужило причиной отмены препарата лишь у 1,6% больных (Osman N.I. et al., 2015).

Исследования последних лет показали, что терапия α -адреноблокаторами не только улучшает функцию мочеиспускания у большинства больных ДГПЖ, но и способствует обратному развитию гипертрофии детрузора. Eghbali K. et al. (2013) выявили, что после 2-месячного курса тамсулозином толщина стенки мочевого пузыря, определяемая при трансабдоминальном УЗИ, у этих больных уменьшилась с $5,36 \pm 1,28$ до $4,69 \pm 1,2$ 3 мм, причем степень уменьшения коррелировала с улучшением мочеиспускания, оцениваемого по IPSS. Схожие

данные приводит Milicevic S. (2012). Он обнаружил уменьшение массы гипертрофированного мочевого пузыря у больных ДГПЖ, получавших терапию тамсулозином с 65 г до 36, 39 и 28 г через 2, 12 и 24 недели соответственно.

Механизм терапевтического действия α -адреноблокаторов традиционно рассматривают с позиций их ингибирующего влияния на рецепторный аппарат предстательной железы и мочевого пузыря, приводящего к расслаблению гладкомышечных клеток и уменьшению симптомов ИВО (Сивков А.В., 1999; Винаров А.З., 2009). Однако, в литературе последних лет появились данные о том, что действие α -адреноблокаторов по крайней мере частично может быть связано с улучшением кровоснабжения мочевого пузыря, нарушенного при ИВО. Так, в работе (Mizuno H. et al., 2010) методом видеокапилляроскопии слизистой мочевого пузыря показано, что при перерастяжении стенок мочевого пузыря крысы скорость прохождения эритроцитов по капиллярам подслизистого слоя резко замедляется вплоть до полной остановки, а после опорожнения кровотока частично восстанавливается, но остается сниженным по сравнению с исходными значениями. Если крысам предварительно вводить тамсулозин в течение 1 нед, то это приводит к быстрому и полному восстановлению кровотока в ранее перерастянтом и опорожненном мочевом пузыре. Авторы связывают это действие тамсулозина с его способностью уменьшать функциональные расстройства у больных с ИВО. В работах Matsumoto S. et al. (2008) и Okutsu H. et al. (2010) также установлено, что тамсулозин, вводимый крысам с ИВО в течение 2 нед, наряду с сохранением функции мочеиспускания нормализует кровоток в стенке мочевого пузыря. При этом в исследовании Okutsu H. et al. (2010) выявлена высокая экспрессия $\alpha 1$ -адренорецепторов в мочепузырной артерии, что дало авторам основание полагать, что терапевтический эффект тамсулозина опосредован воздействием на $\alpha 1$ -адренорецепторы мочепузырной артерии, результатом чего является увеличение кровотока в ней. В клинических условиях также было показано, что празозин практически в 2 раза повышает гемоперфузию стенки мочевого пузыря и задней уретры у больных ДГПЖ, поступивших на оперативное лечение (Лоран О.Б. и др., 1998; Вишневский А.Е., 2004). Примерно так же увеличивал кровоток и более селективный $\alpha 1$ -адреноблокатор – доксазозин [Вишневский А.Е., 2007).

В то же время в исследовании Yono M. et al. (2008) не удалось выявить значимого эффекта селективного ингибитора $\alpha 1(A/D)$ -адренорецепторов нафтопидила на состояние кровотока в простате, мочевом пузыре и половом члене у генетически модифицированных крыс со спонтанно развивающейся артериальной гипертонией, у которых он был исходно снижен и сопровождался дисфункцией детрузора, тогда как неселективный α -адреноблокатор празозин достоверно увеличивал исходно сниженный кровоток в этих органах. Такой эффект авторы объясняют тем, что в подвздошной артерии у крыс со спонтанно развивающейся артериальной гипертонией на фоне повышенной по сравнению с нормотензивными крысами линии Wistar-Kyoto общей экспрессии α -адренорецепторов преобладал В-подтип рецепторов. У человека в сосудистом русле нижних мочевыводящих путей также преобладают $\alpha 1B$ -адренорецепторы, тогда как в шейно-уретральном отделе - $\alpha 1A$ -адренорецепторы, а в основной массе мочевого пузыря широко представлены также $\alpha 1D$ -адренорецепторы (Martin С.М., 2002; Мазо Е.Б., 2003). Это может объяснять более выраженное влияние неселективных адреноблокаторов на интрамуральный кровоток.

Если терапия α -адреноблокаторами эффективна, то она сопровождается улучшением кровоснабжения и уменьшением признаков гипоксии мочевого пузыря, а при неэффективности этой терапии степень гипоксии не изменялась. Так, в клиническом исследовании Koritsiadis G. et al. (2010) выявлено, что у больных с ИВО, нуждающихся в оперативном лечении из-за выраженности обструктивных симптомов, терапия α -адреноблокаторами не уменьшала экспрессии индуцируемого фактора гипоксии 1α .

Препараты растительного происхождения.

Эти препараты достаточно широко применялись в раннем периоде развития медикаментозной терапии и ДГПЖ, но в последние годы их значение существенно уменьшилось в связи с появлением целой серии синтетических препаратов, способных быстро уменьшить дизурическую симптоматику. Наиболее распространенными были экстракты *Serenoa repens* (препараты Пермиксон, Серпенс), *Pygeum africanum* (препараты Трианол, Таденан) и *Sabalisa serrulatae* (препарат Простамол). Менее распространены экстракты из *Urtica dioica* и *Cucubita pepo* (Pagano E. et al., 2014). Их многокомпонентное действие связывают со способностью подавлять воспалительный процесс в простате за счет ингибирования синтеза простаглан-

динов, тормозить пролиферацию клеток простаты за счет подавления активности 5- α -редуктазы и влияния на синтез факторов роста, блокировать рецепторы андрогенов и др. Эффект этих препаратов проявляется в снижении суммарных баллов IPSS на 24-33%, причем в большей степени уменьшается ирритативная симптоматика с улучшением индекса качества жизни на 33-47% при уменьшении остаточной мочи на 23=39% (Винаров А.З., 2009). Многолетние наблюдения за больными (более 10 лет), постоянно принимающими препараты Serepnoa gerens, показали стабилизацию размеров предстательной железы и состояния мочеиспускания (Аляев Ю.Г. и др., 2013).

В настоящее время эти препараты используются относительно редко и их рекомендуют только пациентам с начальной степенью ДГПЖ при нерезко выраженных расстройствах мочеиспускания, а также при сопутствующем воспалительном процессе в предстательной железе (Винаров А.З., 2009; Аляев Ю.Г. и др., 2013).

Ингибиторы 5 α -редуктазы (5 α P).

Начало использования препаратов этой группы (финастерида) было связано с выявленной их способностью уменьшать объем гиперплазированной простаты при длительном применении за счет ингибирования трансформации тестостерона в дигидротестостерон, стимулирующий пролиферацию ткани предстательной железы, что способствовало уменьшению степени инфравезикальной обструкции и уменьшению симптомов нарушения мочеиспускания. В последующем был синтезирован еще один препарат этой группы – дутастерид, обладающий более выраженной способностью ингибировать синтез дигидротестостерона за счет активности не только изофермента 5 α P 2-го типа, но и 5 α P 1-го типа (Chang K.H. et al., 2011; Azzouni F. et al., 2012). Основным показанием для назначения препаратов этой группы являются расстройства мочеиспускания при больших размерах предстательной железы. Относительным недостатком этих препаратов является медленное развитие терапевтического эффекта (через 4-6 месяцев, а максимальный эффект - лишь через 12 месяцев), а также их незначительное влияние на ирритативный компонент расстройства мочеиспускания, что послужило основанием для использования их комбинированного применения совместно с α -адреноблокаторами (Сивков А.В., 1999; Roehrborn R.P. et al., 2010).

В настоящее время появились публикации, обобщающие длительный опыт применения этих препаратов. Gravas S. et al. (2010) проанализировали данные литературы по использованию финастерида и дутастерида для уменьшения СНМП у больных ДГПЖ как в виде монотерапии, так и в комбинации с α 1-адреноблокаторами за последние 10 лет и пришли к выводу о достаточно высокой эффективности этих препаратов и целесообразности их использования у больных с выраженными СНМП при больших размерах предстательной железы и особенно при высоком риске прогрессирования ДГПЖ (Sountoulides P. et al., 2015).

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5).

Ингибиторы 5ФДЭ (силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил) были предложены для лечения эректильной дисфункции в связи с их расслабляющим действием на сосуды полового члена за счет увеличения концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активации синтеза оксида азота, что способствует усилению притока крови к половому члену во время эрекции. Однако, позднее установили, что эти препараты также регулируют тонус гладкомышечных клеток предстательной железы и пролиферацию стромальных клеток и могут быть использованы для терапии больных ДГПЖ с СНМП (McVary K.T. et al., 2007; Stief C.G. et al., 2008; Roumeguere T. et al., 2009; Kohler T.S. et al., 2009) и даже могут быть применены не только у мужчин (Kohler T.S. et al., 2009). Доклинические и клинические испытания выявили клиническую эффективность препаратов этой группы, особенно в комбинации с α 1-адреноблокаторами (Wang C. et al., 2010; Wang X. et al., 2014). Эти данные позволили сделать вывод, что СНМП и эректильная дисфункция имеют общие звенья патогенеза, имеющие гемодинамическую природу (Roumeguere T. et al., 2009; Rosen R.C. et al., 2009).

По данным мета-анализа, проведенного Wang X. et al. (2014) (69 рандомизированных участников, 29384 пациента), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 оказались наиболее эффективными по сравнению с α -адреноблокаторами, М-холинолитиками и ингибиторами 5 α -редуктазы при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ, за исключением влияния на Qmax.

В опытах in vitro Lee J.D. et al. (2010) выявили под воздействием уденафила дозозависимое расслабление полосок, выкроенных из стенки мочевого пузыря и уретры. При кон-

центрации препарата 10^{-3} М расслабление составило 37% для мочевого пузыря и 44% для уретры. В опытах *in vivo* после внутриартериального введения уденафила происходило удлинение интервала между сокращениями мочевого пузыря с удлинением фазы расслабления уретры. Эти изменения позволили авторам сделать вывод о перспективности использования уденафила для лечения больных с ДГПЖ и СНМП.

В клиническом исследовании с другим ингибитором ФДЭ5 – тадалафилом Broderick G.A. et al. (2010) выявили достоверно более выраженное уменьшение суммы баллов IPSS под действием препарата, причем эффект был одинаков как у больных с СНМП в сочетании с эректильной дисфункцией, так с изолированным СНМП, а Roehrborn C.G. et al. (2010) выявили увеличение Q_{max} при уменьшении объема остаточной мочи, что сочеталось достоверным уменьшением суммы баллов IPSS (на 14-33% в зависимости от дозы при 12% в группе с плацебо).

Комбинация тадалафила и альфузозина вызывала наибольший расслабляющий эффект в отношении фрагментов ткани простаты и мочевого пузыря больных ДГПЖ по сравнению с действием этих же препаратов поотдельности (Oger S. et al., 2009).

Основное действие ингибиторов ФДЭ-5 связывают с их расслабляющим влиянием на гладкую мускулатуру мочевого пузыря и предстательной железы путем повышения концентрации NO вследствие ингибирования фермента, его разрушающего (ФДЭ) (Giuliano F. et al., 2009). Однако, учитывая многофакторность патогенеза дисфункции мочевого пузыря ДГПЖ с важной ролью нарушения кровоснабжения тазовых органов вследствие атеросклероза с поражением их сосудов (Kohler T.S. et al., 2009; Сивков А.В. и др., 2010), нельзя ограничиваться только этой теорией. В работе Morelli A. et al. (2010) установлено прямое влияние ингибитора ФДЭ-5 варденафила на выраженность гипоксии мочевого пузыря. Введение варденафила крысам со спонтанно развившейся артериальной гипертонией уменьшает выраженность гипоксических изменений в стенке мочевого пузыря и уменьшает экспрессию маркеров гипоксии (фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов эндотелина-1 типа B), содержание которых было исходно выше, чем у нормотензивных крыс линии Kyoto. В опытах *in vitro* эти авторы также установили, что моделирование гипоксии в культуре клеток

мочевого пузыря увеличивает экспрессию гипоксических маркеров, а добавление варденафила в культуральную среду устраняет этот эффект гипоксии.

М-холинолитики.

Поскольку у многих больных ДГПЖ (от 35 до 83%) (Fullhase C. et al., 2009) выявляются симптомы гиперактивности мочевого пузыря и терапия α -адреноблокаторами у них часто оказывается малоэффективной, одним из вариантов их лечения является назначение М-холинолитиков. В начальном периоде их применение было ограничено в связи с опасениями развития острой задержки мочи на фоне этой терапии, однако, последующие исследования продемонстрировали, что назначение М-холинолитиков не увеличивает частоту острой задержки мочи у больных с ДГПЖ. При этом холинолитики достоверно улучшали мочеиспускание у больных ДГПЖ и гиперактивностью мочевого пузыря (Galegos P.J. et al., 2008; Kaplan S.A., 2007; Novara G. et al., 2006). При необструктивной форме ДГПЖ толдерин достоверно уменьшал выраженность симптоматики и улучшал качество жизни пациентов при низком риске развития острой задержки мочи, увеличения остаточной мочи и развития мочевого инфекции (Hofner K. et al., 2007).

В экспериментах на мышах с ранее сформированной частичной инфравезикальной обструкцией Fullhase C. et al. (2009) установили, что после введения 5-гидроксиметил-толдерина (активного метаболита фезотеродина) происходило снижение максимально развиваемого давления детрузора и уменьшение спонтанных сокращений мочевого пузыря, но парадоксально уменьшался порог развития сокращения детрузора и соответственно увеличивалась частота мочеиспусканий. Добавление доксазозина, не влияя негативно на эвакуаторную способность мочевого пузыря, устраняло «негативные» эффекты холинолитика в отношении частоты мочеиспусканий.

Добавление у больных ДГПЖ толдерина к базовой терапии α 1-адреноблокаторами, не обеспечившей желательного терапевтического эффекта, привело к достоверному уменьшению симптомов IPSS и гиперактивности (OABSS). Не было ни одного случая острой задержки мочи. (Kaplan S.A. et al., 2008; Tsujimura A. et al., 2009; Nakimi Z. et al., 2015).

В литературе имеются данные, свидетельствующие, что эффект М-холинолитиков может опосредоваться их положительным влиянием на состояние кровоснабжения мочевого

пузыря. При определении влияния тамсулозина и М-холинолитика солифенацина у больных ДГПЖ с выраженной ирритативной симптоматикой на состояние кровоснабжения предстательной железы и шейки мочевого пузыря, оцененного методом фармакодупплерографии, Есилевский Ю.М. и др. (2014) выявили увеличение параметров кровотока под действием обоих препаратов. В сосудах простаты через 1 час после приема солифенацина интегральный показатель кровотока (V_{max}) вырос на 11%, после приема тамсулозина – на 23%, а после приема обоих препаратов – на 41%. Кровоснабжение шейки мочевого пузыря увеличилось на 19%. 1% и 67% соответственно. Кумулятивное действие обоих препаратов на кровоснабжение простаты и мочевого пузыря соответствует усилению терапевтического эффекта комбинации α -адреноблокаторов и М-холинолитиков при лечении больных с симптомами нижних мочевых путей, выявленному многими авторами.

Новые направления медикаментозной терапии ДГПЖ

В патогенезе расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ важную роль играет стойкое нарушение кровоснабжение мочевого пузыря, что приводит к гипоксическому повреждению функционально активных клеток. В связи с этим по мнению ряда авторов в медикаментозную терапию больных ДГПЖ целесообразно включать препараты с антиоксидантным и противоишемическим действием, а также улучшающие кровообращение органа (Azadzoï K.M. et al., 2010).

Мы уже упоминали, что терапевтическое действие препаратов растительного происхождения (таких, как Пермиксон, Сегетис, Трианол, Простамол) в значительной мере связано с их антиоксидантным действием, способствует подавлению воспалительного процесса в простате и тормозит клеточную пролиферацию. Еще один растительный препарат – эвипростат, обладающий антиоксидантным действием и широко используемый для лечения больных ДГПЖ в Японии и Германии, как показали опыты на кроликах с ранее моделированной инфравезикальной обструкцией, уменьшал на 70% экскрецию с мочой маркера оксидантного повреждения ДНК 8-гидроксил-2-деоксигуанозина (8OHdG), содержание которого в контрольной группе (без терапии препаратом) возрастала в 3,8 раза.

Аналогичная динамика была получена и в клиническом исследовании Matsumoto S. et al. (2010): экскреция 8OHdG на фоне 4-недельного приема препарата снижалась в 2,5 раза,

что сопровождалось уменьшением баллов IPSS с 16,6 до 13,7 и уменьшением QoL с 4,2 до 3,2.

Предварительное введение крысам с острой 30-минутной задержкой мочеиспускания антиоксиданта эдаравона, нейтрализующего активные радикалы кислорода, предупреждало накопление маркеров окислительного повреждения клеточных структур (малонового диальдегида и 8-деоксигуанозина) и препятствовало снижению сократительной активности детрузора (Shimizu S. et al., 2009).

Добавление к терапии силодозином обладающего антиоксидантным действием L-карнитина, тиамина, пиридоксина, а также пикамилаона, улучшающего микроциркуляцию, значительно улучшило результаты консервативного лечения больных ДГПЖ: сумма баллов IPSS после 4,5 месяцев лечения уменьшилась с 17 до 3 (Данилов В.В. и др., 2013). Проводятся исследования эффективности других нутрацевтиков, обладающих антиоксидантным действием (изофлавоноидов, ликопина, селена, β -ситостерола) (Pagano et al., 2014).

Добавление теноксикама (ингибитора циклооксигеназы-2, блокирующего синтез простагландинов и уменьшающего за счет этого выраженность воспаления) к базовой терапии α -адреноблокатором доксазозином существенно увеличивало терапевтический эффект, приводя к более выраженному уменьшению симптомов IPSS, QoL и симптомов гиперактивности мочевого пузыря (OABSS) (Ozdemir T. et al., 2009).

Терапия крыс со спонтанно развившейся гипертензией, которая сопровождалась стойким ухудшением кровотока в сосудах мочевого пузыря и дисфункцией мочеиспускания, ингибитором рецепторов ангиотензина-II 1-го типа олмесартаном наряду с нормализацией интрамурального кровотока в стенке мочевого пузыря существенно улучшала параметры мочеиспускания (Shimizu S. et al., 2013).

В работе Liu H.P. et al. (2009) было показано, что у мышей-самцов с моделированной ДГПЖ путем хронического введения тестостерона и у самок с гиперактивностью детрузора, вызванной частичной инфравезикальной обструкцией, введение блокатора Ca-каналов амлодипина уменьшало значения индекса мочевого пузыря, порога давления и давления мочеиспускания, а также увеличивало интервал между мочеиспусканиями. Комбинация амлодипина с terazозином в низкой дозе (в 2,5 раза ниже терапевтической) усиливало положительный

эффект и приводила к значительному уменьшению частоты спонтанных сокращений мочевого пузыря вне фазы изгнания мочи.

Доклинические испытания препарата элокальцитол, являющегося аналогом витамина ДЗ, регулирующего клеточную пролиферацию и апоптоз путем связывания с рецепторами витамина ДЗ, выявили его способность подавлять андроген-зависимую и андроген-независимую пролиферацию клеток гиперплазированной простаты, причем его эффект превышал действие финастерида. В ранних клинических исследованиях (фаза IIa) было показано, что наряду с уменьшением объема простаты у больных ДГПЖ элокальцитол уменьшал выраженность ирритативных симптомов (частота и ургентность мочеиспусканий, ноктурия) в такой же степени, что и α -адреноблокатор тамсулозин, однако, в более поздних клинических исследованиях (фаза IIb) выраженное влияние препарата на симптомы гиперактивности детрузора не подтвердилось (Tiwari A., 2009).

При наличии симптомов гиперактивности мочевого пузыря у больных ДГПЖ рекомендуют использовать агонист β -адренорецепторов мирабегрон. Экспериментальные исследования показали, что этот препарат способствует расслаблению гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря (Calmasini F.V. et al., 2015). Клинические испытания препарата продемонстрировали его эффективность по сравнению с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом была сухость во рту, но ее выраженность была меньше, чем от толлерадина (Chapple C.R. Et al., 2014; Yamaguchi O. et al., 2014).

Другим методом лечения рефрактерной гиперактивности мочевого пузыря у больных ДГПЖ может быть инъекция ботулинического токсина типа А (Caremél R. et al., 2013; Russo A. et al., 2014; Andersson K.E. et al., 2014).

Разнообразие групп препаратов с разным механизмом действия, применяемых для медикаментозной терапии больных ДГПЖ, дает возможность индивидуально подбирать наиболее подходящий препарат для каждого больного, учитывая спектр имеющихся у него симптомов. Для улучшения параметров мочеиспускания используют α -адреноблокаторы, в частности - препарат последнего поколения силодозин, оказывающий минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. При больших размерах предстательной железы и угрозе развития острой задержки мочи рекомендуют назначать ингибиторы 5α -редуктазы. При со-

четании ДГПЖ с эректильной дисфункцией показано назначение ингибиторов фосфодиэстеразы-5, а в случаях наличия выраженных симптомов гиперактивности мочевого пузыря целесообразно рекомендовать М-холинолитики, инъекции ботулинического токсина или стимулятор β -адренорецепторов - миграберон (Russo A. et al., 2014; Hollingsworth J.M. et al., 2014; Lee S.H. et al., 2014). Комбинированное использование препаратов разных групп часто оказывается более эффективным, чем применение этих препаратов поотдельности (Andersson K.E. et al., 2014).

В заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что, несмотря на существенные успехи в лечении больных ДГПЖ, по-прежнему сохраняются проблемы рефрактерности расстройств мочеиспускания. Совершенствование медикаментозной терапии и включение новых препаратов в арсенал терапевтических средств приводит к постепенному уменьшению количества больных, нуждающихся в хирургическом лечении. Тем не менее, такая необходимость возникает примерно у 30% больных ДГПЖ в связи с прогрессированием расстройств мочеиспускания. При этом даже после хирургического лечения, несмотря на устранение механического препятствия току мочи, у 25-50% оперированных больных расстройства мочеиспускания сохраняются даже при использовании современных малоинвазивных методик, что связано с наличием у них гиперактивности мочевого пузыря, существующей до операции или развившейся после нее.

Таким образом, по-прежнему актуальной остается задача повышения эффективности хирургического лечения больных ДГПЖ. С этой целью продолжается углубленное изучение патогенеза расстройств мочеиспускания в условиях ИВО, в частности, роль фактора нарушения кровоснабжения мочевого пузыря. Однако, эти исследования относительно немногочисленны и довольно разрозненны, что указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении, в частности - изучения взаимосвязи ухудшения кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря, функционального состояния детрузора и его нейрогенной регуляции. Неясны также влияние терапии α -адреноблокаторами на выраженность гипертро-

фии мочевого пузыря и состояние его кровоснабжения, а также возможность коррекции сохраняющихся расстройств мочеиспускания после оперативного лечения.

Интенсивно развивающимся направлением в качестве альтернативы КУДИ, которое доступно далеко не всем лечебным учреждениям, является разработка новых неинвазивных методов диагностики ИВО и гиперактивности мочевого пузыря. Однако, этот вопрос также требует специальных исследований, в том числе с целью разработки прогностических критериев эффективности медикаментозной терапии и восстановления мочеиспускания после оперативного лечения, что практически не изучено.

С учетом этих данных нами было предпринято настоящее исследование и были сформулированы его цель и задачи.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено за период с 2010 по 2012 годы.

Работа состоит из 2 разделов: экспериментальных исследований, проведенных на крысах, и анализа клинических результатов оперативного лечения больных ДГПЖ.

А. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы выполнена на 116 белых беспородных крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария на стандартном рационе питания. Эксперименты проводились с соблюдением всех принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным. Опыты обязательно проводились в условиях общего обезболивания.

Общепринятой моделью изучения характера нарушений мочеиспускания, имитирующей эти нарушения у больных ДГПЖ, является создание инфравезикальной обструкции у самок крыс путем дозированного сужения лигатурой предпузырного отдела мочеиспускательного канала (Uvelius B. et al., 1984; Malmgren A. et al., 1987; O'Connor L.T.Jr et al., 1997; Maggi C.A. et al., 1989; Liuei P. et al., 1998; Berggren T. et al., 1998). Развивающиеся при этом уродинамические сдвиги аналогичны изменениям уродинамики у мужчин с инфравезикальной обструкцией, обусловленной аденомой предстательной железы. Учитывая эти данные, в качестве основной модели мы выбрали именно данную методику, которую использовали в 85 экспериментах. Шестнадцать интактных самок крыс служили контролем для получения нормальных показателей функционального состояния мочевого пузыря. В 15 опытах мы изучили функциональное состояние мочевого пузыря у старых самцов крыс, у которых развилась возрастная ДГПЖ, сравнивая с функцией мочевого пузыря у молодых самцов (возраст 8-12мес) для подтверждения сопоставимости характера уродинамических нарушений в этих группах.

Методика моделирования инфравезикальной обструкции у самок крыс

У самок крыс под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость (нижняя срединная лапаротомия). В рану выводили мочевой пузырь, располагающийся у крыс почти полностью (за исключением области треугольника Льебо и шейки мочевого пузыря) в брюшной полости (рис. 1).



Рисунок. 1. Внешний вид мочевого пузыря крысы, находящегося преимущественно в брюшной полости

По уретре катетеризировали мочевой пузырь внутривенным кубитальным катетером № 18G (рис. 2). У самок крыс (в отличие от самцов) это удается достаточно легко в 100% случаев.



Рисунок. 2. Катетеризация мочевого пузыря крысы внутривенным кубитальным катетером.

После этого тупым и острым путем выделялся предпузырный отдел уретры, под него подводилась лигатура, которая затягивалась на катетере с умеренным усилием, чтобы не передавить катетер (рис. 3, 4).



*Рисунок 3.
Сужение предпузырного
отдела уретры лигатурой*

*Рисунок 4.
Вид обструктивного мочевого пузыря
через 1 месяц*



Для проверки того, не привела ли манипуляция к полному сдавлению уретры, через катетер умеренно наполняли мочевой пузырь, после чего катетер удаляли и, слегка надавливая на мочевой пузырь, отмечали выделение введенной жидкости по уретре. После этого лапаротомную рану ушивали двухрядным швом атравматическим хромированным кетгутом № 2/0.

Для исследования крыс брали через 1 неделю, один и три месяца после операции в соответствии с этапами формирования компенсаторной гипертрофии по Ф.З.Меерсону (1973, 1976): в острой («аварийной») фазе, переходной фазе и фазе устойчивой адаптации мышечных клеток к повышенной функциональной нагрузке.

СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Проведено 7 серий исследований. В 1-й серии у 30 крыс *in vivo* оценивали динамику изменений функции мочевого пузыря по данным физиологических уродинамических методов исследования в разных фазах формирования его компенсаторной гипертрофии вследствие ИВО (1 неделя, 1 и 3 месяца).

Во 2-й серии изучали функциональное состояние мочевого пузыря у старых самцов крыс (возраст более 2 лет) со спонтанно развившейся возрастной гиперплазией предстательной железы в сравнении с молодыми крысами (возраст 8-12 месяцев) с целью подтверждения схожести функциональных нарушений с опытами по моделированию ИВО у 15 крыс самок крыс.

Во 3-й серии изучали изменение интрамурального кровотока в стенке мочевого пузыря и его нейрогенную регуляцию в разные сроки после моделирования ИВО (18 крыс).

В 4-й серии выявляли изменения регуляции сократительной активности детрузора под воздействием адрено- и холиноэргических медиаторов в стендовой установке в разные фазы гипертрофии детрузора вследствие длительно существующей ИВО (20 крыс).

В 5-й серии определяли морфологические изменения в стенке мочевого пузыря, в частности - формирование гипертрофии детрузора при искусственно вызванной ИВО и распределение различных субпопуляций лейомиоцитов в разные фазы формирования компенсаторной гипертрофии (13 крыс).

В 6-й серии оценивали обратимость развившихся функциональных нарушений после ликвидации инфравезикальной обструкции различной длительности (15 крыс).

В 7-й серии оценивали влияние профилактической терапии α -адреноблокатором доксазозином, начатой после ликвидации ИВО различной длительности, на выраженность

гипертрофии мочевого пузыря, восстановление его кровоснабжения и функциональной полноценности (10 крыс).

Количественное распределение исследований представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение экспериментов по методам исследования

Методы	Интактные крысы	1 нед. ИВО	1 месяц ИВО	3 месяца ИВО	Всего
Кол-во функциональных исследований in vivo у самок с ИВО	5	13	15	18	51
Кол-во функциональных исследований у старых самцов с ДГПЖ	5	-	-	-	5
Кол-во исследований кровотока и нейрогенной регуляции	8 (3 самки, 5 самцов)	8	5	5	26
Кол-во функциональных исследований in vitro	3	5	5	5	18
Кол-во морфологических исследований	8 (3 самки, 5 самцов)	4	5	4	21
Кол-во рентгенологических исследований	5	3	2	2	12
Итого	34	33	32	34	133

Примечание. Количество исследований может превышать количество животных в сериях опытов, так как на одном животном могли проводить несколько исследований.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖИВОТНЫХ

Уретроцистография

Подопытным животным проводили восходящую уретроцистографию для подтверждения инфравезикальной обструкции. Для этого под эфирным наркозом катетеризировали уретру кубитальным внутривенным катетером 18G, продвигая его до препятствия в сужен-

ном отделе уретры. После этого шприцом вводили 0,5-1,0 мл 76% раствора верографина. Введение контраста прекращали, если из мочевого пузыря мимо катетера начинала вытекать жидкость, свидетельствуя о его переполнении. После этого, не удаляя катетера, выполняли рентгеновский снимок.

Определение остаточной мочи

Количество остаточной мочи у крыс с моделированной ИВО определяли 2 способами. В отдельных экспериментах после проведения уретроцистографии крыс помещали в клетку, где они находились до полного выхода из наркоза. Затем бодрствующих крыс с помощью корнцанга пересаживали в другую клетку с нанесением небольшого болевого раздражителя. При этом, как правило, происходило рефлекторное мочеиспускание. Крысам вновь давали эфирный наркоз и выполняли повторный рентгеновский снимок. Выявление контраста в мочевом пузыре свидетельствовало о наличии остаточной мочи. В других опытах, где предполагалось удаление мочевого пузыря для морфологических или функциональных исследований, бодрствующим крысам наносили небольшое болевое раздражение путем захвата корнцангом кожи в области загривка и внутрибрюшинной инъекцией тиопентала натрия (60мг/кг). При этом происходило рефлекторное мочеиспускание. После наступления наркоза вскрывали брюшную полость, выделяли мочевой пузырь до предпузырного отдела уретры. В этой зоне уретру перевязывали, отсекали мочеточники и удаляли мочевой пузырь с его содержимым. После взвешивания на электронных весах (фирма Acculab, США) пузырь вскрывали и вновь взвешивали. Разница в весе соответствовала количеству остаточной мочи.

Исследование функции интактного и обструктивного мочевого пузыря in vivo (инфузионная цистометрия)

У наркотизированных крыс (внутрибрюшинное введение тиопентала натрия в дозе 60мг/кг) вскрывали брюшную полость и выделяли мочевой пузырь. У животных с инфравезикальной обструкцией выделяли также предпузырный отдел уретры, суженный лавсановой лигатурой, стараясь минимально травмировать окружающие ткани. Лигатуру удаляли. Мочевой пузырь пунктировали в области верхушки укороченным тонким внутривенным катет-

ром 20 G, фиксировали его к стенке мочевого пузыря и герметизировали место пункции кистетным швом с использованием атравматических нитей «Prolene» 5/0 (рис. 5).

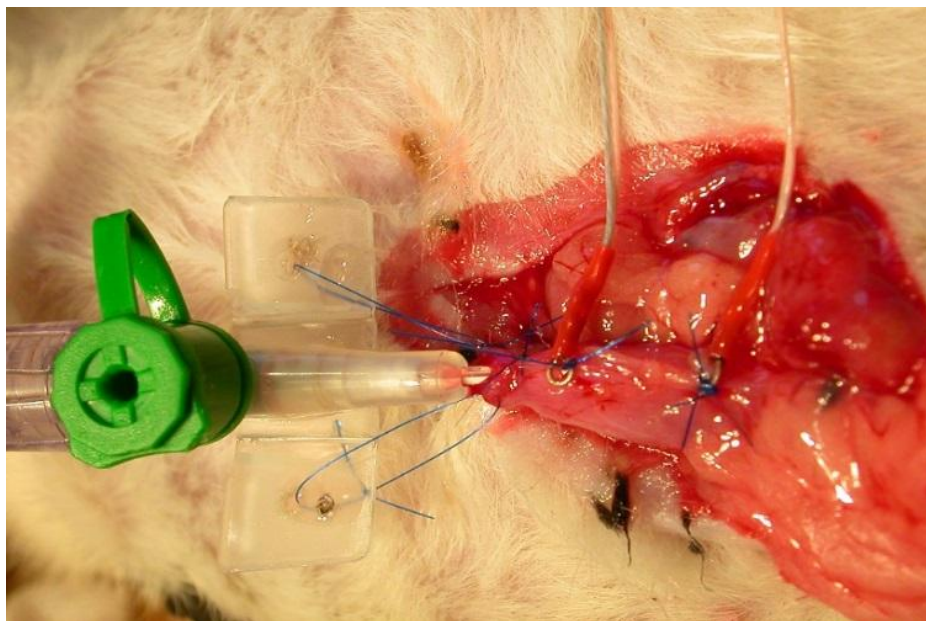


Рисунок 5. Внешний вид катетеризованного мочевого пузыря крысы

К катетеру подключали систему для перфузии и регистрации внутрипузырного давления (рис. 6). С помощью электроманометра регистрировали базальное внутрипузырное давление, после чего продолжали динамическую регистрацию давления при постепенном наполнении пузыря теплым физ. раствором.

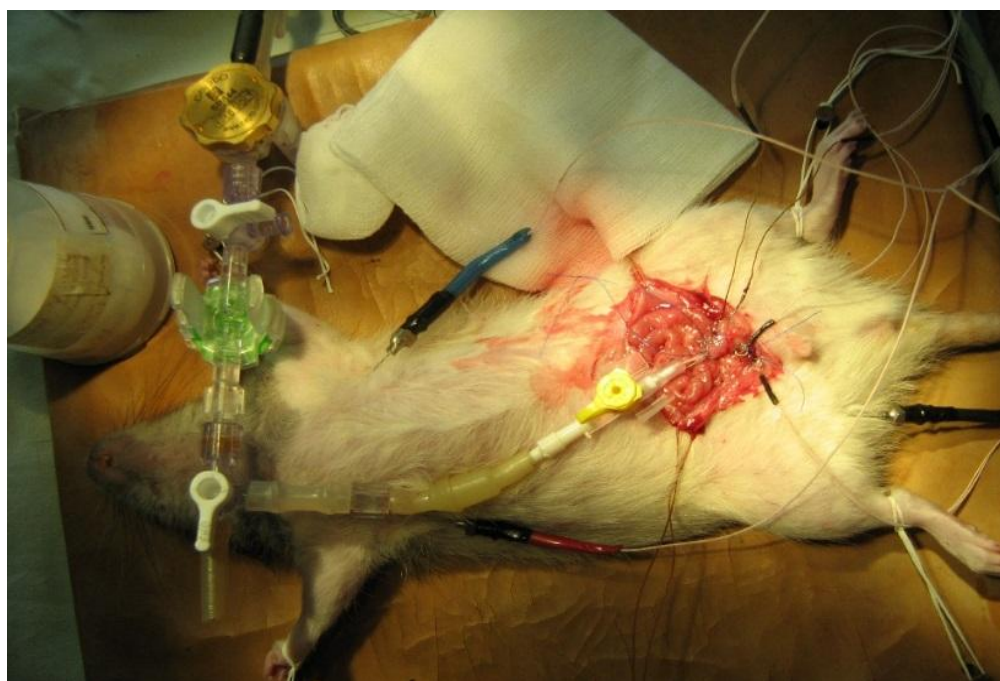


Рисунок 6. Регистрация функционального состояния мочевого пузыря у крысы

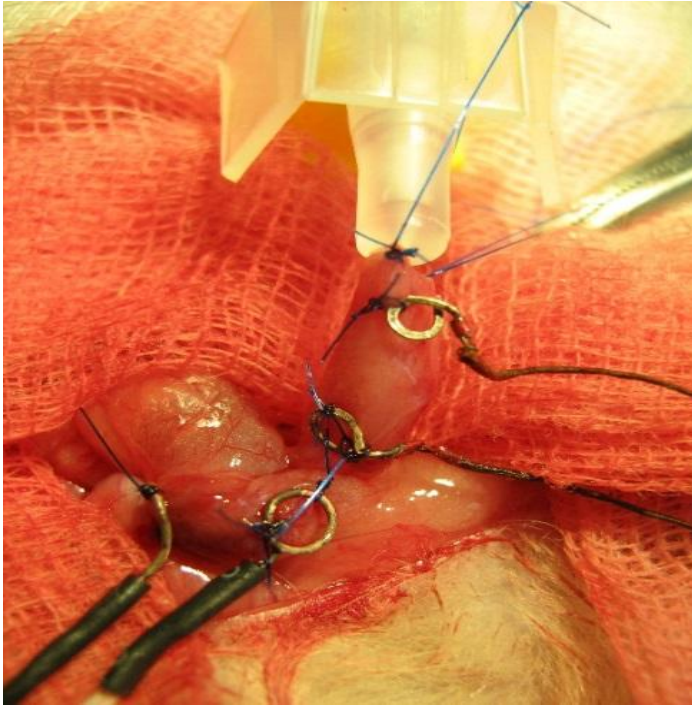
Показателями функционального состояния мочевого пузыря служили максимальный объем мочевого пузыря, внутрипузырное давление при максимальном наполнении, объем введенного физ.раствора, при котором начинался резкий подъем внутрипузырного давления (этот показатель мы рассматривали как аналог физиологической емкости мочевого пузыря), а также податливость (эластичность) стенки мочевого пузыря, определяемая как отношение объема наполнения к внутрипузырному давлению.

Исследование состояния и регуляции кровоснабжения интактного и гипертрофированного мочевого пузыря

Для оценки состояния кровообращения и его регуляции в стенке интактного и обструктивного мочевого пузыря нами использовался метод высокочувствительной импедансометрии с частотным анализом спектра низкоамплитудных колебаний биоимпеданса по Фурье. Метод был разработан для регистрации состояния периферической микроциркуляции для конечностей (Нестеров и др., 2010) и адаптирован для исследования органов мочевой системы (Мудрая И.С. и др., 2010).

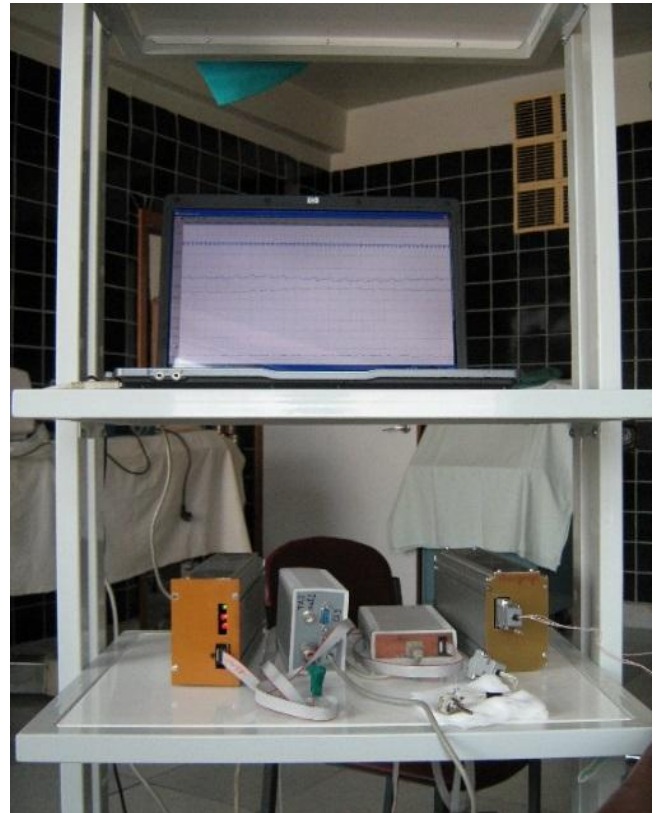
Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость, выделяли мочевой пузырь, катетеризировали его путем пункции в области верхушки, как было описано ранее, и подшивали к его стенке два хлорсеребряных электрода (один в области тела мочевого пузыря, а другой - ближе к его шейке) (рис. 7). Регистрацию биоимпеданса опорожненного и наполненного мочевого пузыря осуществляли с помощью оригинального аппаратно-программного комплекса «Биола», позволяющего регистрировать низкоамплитудные колебания биоимпеданса и определять их частотный спектр в интересующем диапазоне параллельно с определением внутрипузырного давления (рис. 8). Это позволило оценивать изменения параметров кровенаполнения стенки мочевого пузыря в зависимости от степени его наполнения.

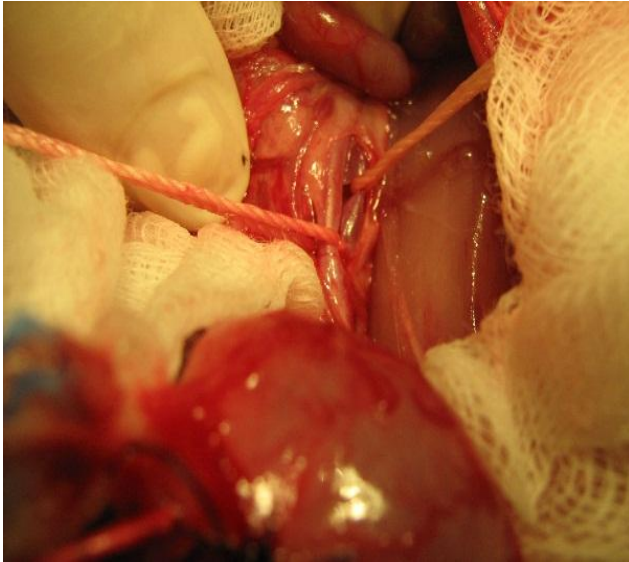
В части опытов для уточнения интерпретации полученных спектров колебаний биоимпеданса аналогичные измерения проводили на фоне пережатия кровеносных сосудов, питающих мочевой пузырь (рис. 9, 10).



*Рисунок 7.
Внешний вид мочевого пузыря
с подшитыми электродами*

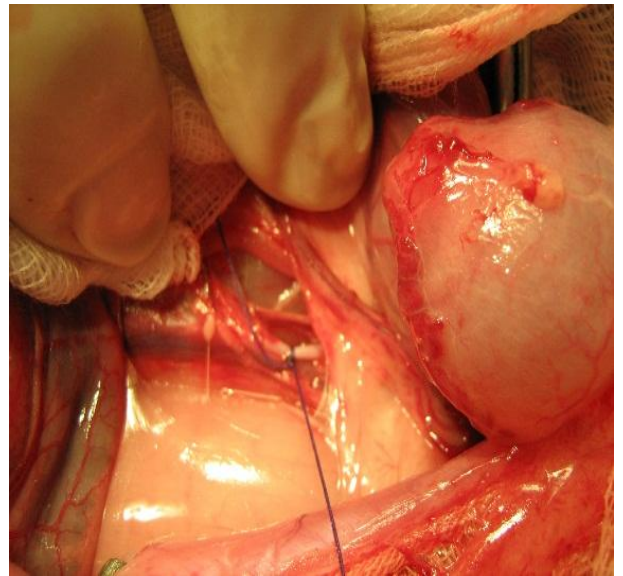
*Рисунок 8.
Внешний вид аппаратно-программного
комплекса «Биола», используемого
для регистрации параметров
биоимпеданса мочевого пузыря*





*Рисунок 9.
Выделенные внутренние
подвздошные артерия и вена*

*Рисунок 10.
Внутренняя подвздошная
артерия перевязана*



Исследование прироста массы мочевого
пузыря крыс с ИВО и соотношения «масса/объем»

Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость. Выделяли мочевой пузырь и предпузырный отдел уретры до наложенной на него лигатуры. Если мочевой пузырь не был наполнен, или наполнен частично, через катетер наполняли его теплым физ. раствором до максимальной емкости. Уретру перевязывали и наполненный мочевой пузырь удаляли. Путем взвешивания на электронных весах определяли вес наполненного мочевого пузыря и его вес после опорожнения. Путем вычитания значений веса наполненного и пустого мочевого пузыря определяли его максимальную емкость и рассчитывали отношение «масса/емкость», как показатель адекватности формирования компенсаторной гипертрофии детрузора.

Исследование сократительной активности разных отделов интактного и гипертрофированного мочевого пузыря в стендовой установке in vitro

Из удаленного мочевого пузыря резецировали кольцевидные фрагменты из тела, дна и шейки мочевого пузыря и помещали в термостатируемую камеру (37⁰С) экспериментальной установки с протекающим оксигенированным раствором Кребса (рис. 11).

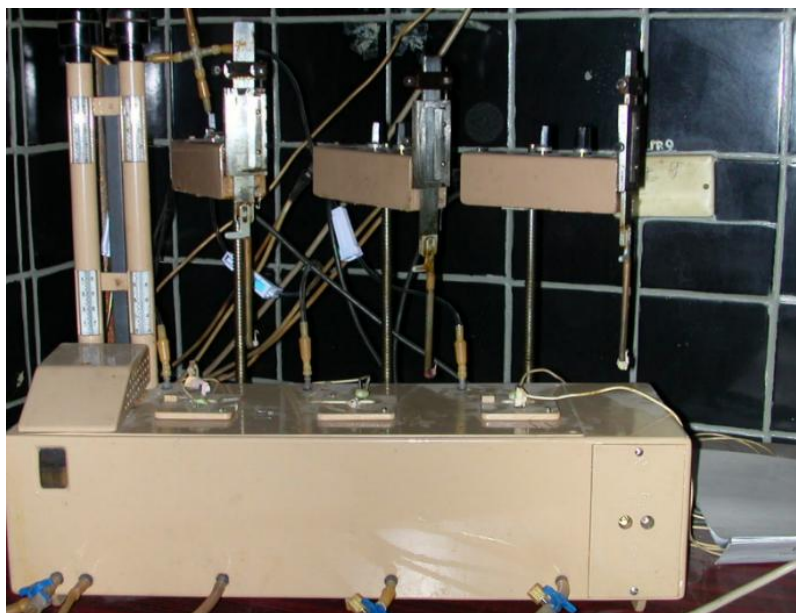


Рисунок 11. Внешний вид установки для исследования сократительной активности фрагментов мочевого пузыря

Кольцевые фрагменты мочевого пузыря фиксировали между неподвижным стержнем и механо-электрическим преобразователем для регистрации развиваемых сокращений в изометрическом режиме. После периода адаптации регистрировали спонтанную сократительную активность, а также ее изменение в ответ на электростимуляцию (импульсы 100 В с частотой 1-10 Гц длительностью 5-500 мсек). После этого в протекающий раствор добавляли норадrenalин в концентрации 10⁻⁵ моль/л). После стабилизации амплитуды сокращений в протекающий раствор добавляли блокатор альфа-адренорецепторов доксазозин в концентрации 10⁻⁵ моль/л. В отдельных экспериментах оценивали влияние блокады холинорецепторов путем добавления в протекающий раствор атропина в дозе 10 мг/л.

Для характеристики сократительной активности использовали показатель удельной сократительной активности, который рассчитывали, соотнося силу регистрируемых сокраще-

ний к площади поперечного сечения исследуемого фрагмента, рассчитываемой как отношение массы фрагмента и его длины (Мудрая И.С. и др., 1993).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для морфологической характеристики процесса гипертрофии детрузора проводили гистологическое и электронно-микроскопическое исследование стенки мочевого пузыря. Материал для светооптического исследования после получения фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, проводили по спиртам повышающейся концентрации, заливали в парафин и после микротомирования с толщиной срезов 5мкм, окрашивали с применением гематоксилина и эозина, пикрофуксина по Ван Гизону и альциановым синим - сафранином и эритрозином по Крейбергу.

Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в четырехокиси осмия и проводили по спиртам восходящей концентрации с докрасиванием цитратом свинца. Фиксированные образцы ткани заливали в эпон-аралдит, после ультрамикротомирования монтировали на клеistroновые сетки и просматривали в микроскопе OPTON 109 EM.

Морфометрический анализ проводили на установке “MOP-Videoplan” с использованием специальной компьютерной программы. Все морфометрические показатели вычислялись по 20 перпендикулярным стенке мочевого пузыря срезам, толщиной 5 мкм и шагом 10 срезов.

Б. КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Общая характеристика больных.

Аналізу подверглись истории болезни 136 мужчин, страдающих ДГПЖ, оперированных по поводу расстройств мочеиспускания в связи с этим заболеванием.

Возраст больных варьировал от 51 до 86 лет, составляя в среднем $69,0 \pm 0,7$ лет. Длительность заболевания по результатам сбора анамнеза составляла от 1 месяца до 20 лет (в среднем $3,5 \pm 0,3$ года). Распределение больных по этим показателям представлена на рисунках 12 и 13.

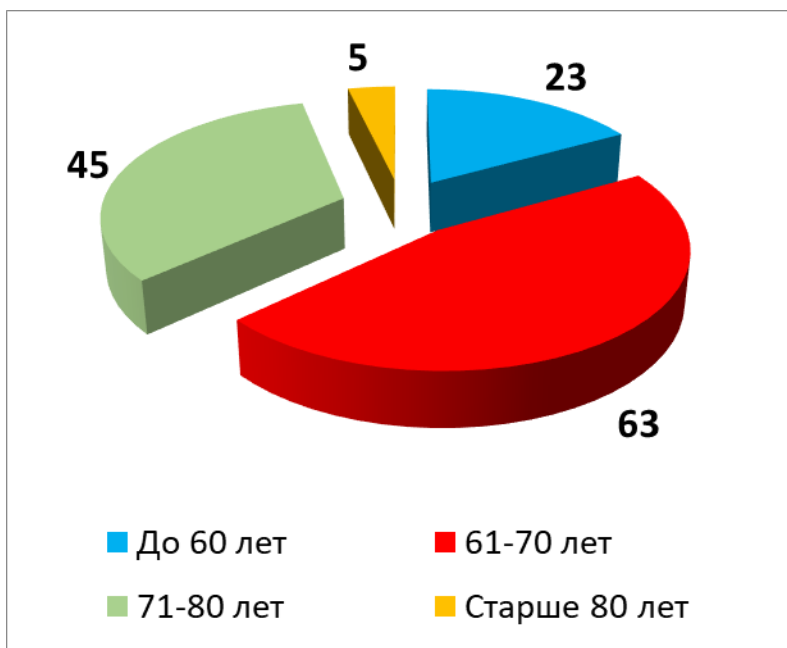
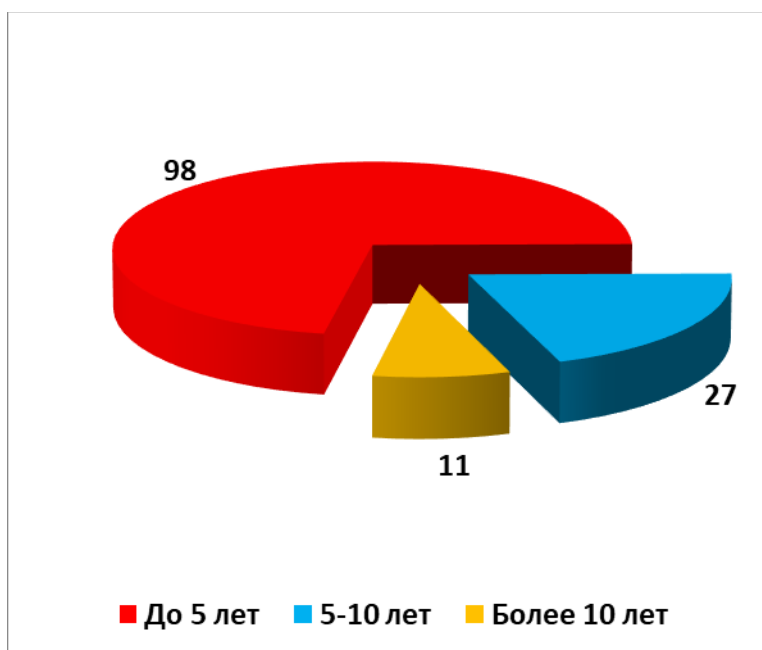


Рисунок 12.
Распределение больных
по возрасту

Рисунок 13.
Распределение больных по
длительности заболевания



Из этих данных видно, что почти половину больных (46,3%) составляли пациенты в возрасте 61-70 лет, практически треть (33,1%) - в возрасте 71-80 лет и значительно меньше в возрасте до 60 лет или старше 80 лет (16,9% и 3,7% соответственно). При этом длительность заболевания у 72,1% составляла менее 5 лет, у 19,7% - от 5 до 10 лет и у 8,2% - более 10 лет.

У 32 (23,5%) больных в анамнезе или при поступлении были эпизоды острой задержки мочи, а у 36 (26,5%) при поступлении была диагностирована хроническая задержка мочи. Дренирование мочевого пузыря катетером или путем троакарной цистостомии (до госпитализации или при поступлении) было осуществлено у 57 больных (41,9%). У 30 пациентов (22,1%) до госпитализации проводили терапию α -адреноблокаторами (преимущественно тамсулозином) в течение 1 месяца - 5 лет, однако, на фоне нарастания обструктивной симптоматики и/или сохраняющейся выраженной ирритативной симптоматики от нее пришлось отказаться и рекомендовать хирургическое лечение.

Методы обследования больных

У всех больных, включенных в исследование, проводили динамическое анкетирование по опроснику IPSS до операции и через 3-6 месяцев после выписки (табл. 2). При этом, помимо общей оценки баллов, характеризующих выраженность нарушения мочеиспускания, проводили отдельную оценку совокупности баллов, характеризующих обструктивную симптоматику (пункты 1,3,5,6 опросника) и ирритативную симптоматику (пункты 2, 4, 7). Эти данные служили основой для изучения возможной прогностической значимости соотношения этих показателей в отношении сохранения ирритативных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения.

Данные анкетирования сопоставляли с результатами общеклинического обследования, которое включало в себя клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, бактериологическое исследование мочи (при выявлении признаков мочевой инфекции), рентгенологическое исследование, УЗИ простаты и мочевого пузыря, урофлоуметрию, комплексное уродинамическое обследование (КУДИ) - по показаниям.

Таблица 2.

Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы
в баллах (I-PSS).

	Никогда	Реже чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Чаше, чем в половине случаев	Почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи.						

6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание							
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более раз	
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?							
Суммарный балл по I-PSS =							
8. Как бы вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6
Индекс оценки качества жизни L=							

P.S. Если сумма набранных баллов составляет от 0 до 7 баллов, то это говорит о наличии легкой симптоматики.

Если сумма баллов 8-19, то это умеренная степень выраженности клинических проявлений.

И сумма более 20 говорит о наличии тяжелой степени течения заболевания.

При УЗИ мочевого пузыря, помимо определения его объема, определяли толщину стенки мочевого пузыря и объем стенки мочевого пузыря, который рассчитывали как разность между объемом мочевого пузыря, рассчитанного по внешнему контуру (то есть, по наружной поверхности органа) и рассчитанную по внутреннему контуру (то есть, по внутреннему краю слизистой оболочки). Эта разность характеризует массу стенки мочевого пузыря, которая представлена преимущественно мышечной оболочкой, которая подвергается гипертрофии в условиях инфравезикальной обструкции, развивающейся у больных ДГПЖ.

При этом имеется определенное допущение, поскольку по данным УЗИ нет возможности разделить слизистую и мышечную оболочки мочевого пузыря.

Однако, принимая во внимание, что утолщение стенки мочевого пузыря при развитии его гипертрофии у больных ДГПЖ происходит главным образом за счет детрузора, а толщина слизистой оболочки меняется незначительно, мы считали такое допущение возможным. Исходя из этого, мы приравнивали изменение показателя массы стенки мочевого пузыря к изменению массы детрузора.

Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) было выполнено у 26 пациентов, у которых мочевой пузырь был дренирован цистостомой или уретральным катетером. При этом определяли базальное внутрипузырное давление и давление при мочеиспускании, функциональную емкость мочевого пузыря, определяемую по появлению первого позыва на мочеиспускание, а также максимальную емкость мочевого пузыря.

Сопоставление выраженности ирритативной симптоматики с данными урофлоуметрии и КУДИ позволяло оценить функциональное состояние мочевого пузыря в предоперационном периоде и изучить значимость этих параметров для обоснования необходимости выполнения оперативного вмешательства и прогнозирования вероятности сохранения ирритативных расстройств мочеиспускания в отдаленном послеоперационном периоде.

Характеристика состояния предстательной железы и мочевого пузыря

Объем предстательной железы у оперированных больных колебался от 23 до 155 см³, составляя в среднем 73,6±0,4 см³. При анализе распределения больных по степени увеличения простаты (рис. 14) оказалось, что у большинства пациентов (59,6%) объем железы не превышал 60 см³, у 28,7% он был в пределах 61-90 см³ и лишь у 11,7% он превышал 90 см³.

Уровень ПСА колебался от 0,3 до 15,4 нг/мл, составив в среднем 4,4±0,3 нг/мл. При этом значения этого показателя выше 4,0 нг/мл были выявлены у 13 больных (10,8%). Проведенная у этих больных мультифокальная биопсия не выявила злокачественного процесса.

При оценке выраженности расстройств мочеиспускания методом урофлоуметрии у всех пациентов был выявлен обструктивный тип мочеиспускания с Q_{max}=7,0±0,3 см/сек, и Q_{сред}=2,9±0,2 см/сек. Оценка выраженности субъективной симптоматики по опроснику

IPSS показала, что общая сумма баллов колебалась от 7 до 35, но в большинстве случаев (в 92,5%) находилась в пределах 20-30 при средних значениях $29,4 \pm 0,4$. Выраженность obstructивной симптоматики составила в среднем $14,9 \pm 0,4$ балла (разброс от 3 до 20 баллов), а ирритативных симптомов – $10,0 \pm 0,4$ балла (разброс от 1 до 15 баллов).

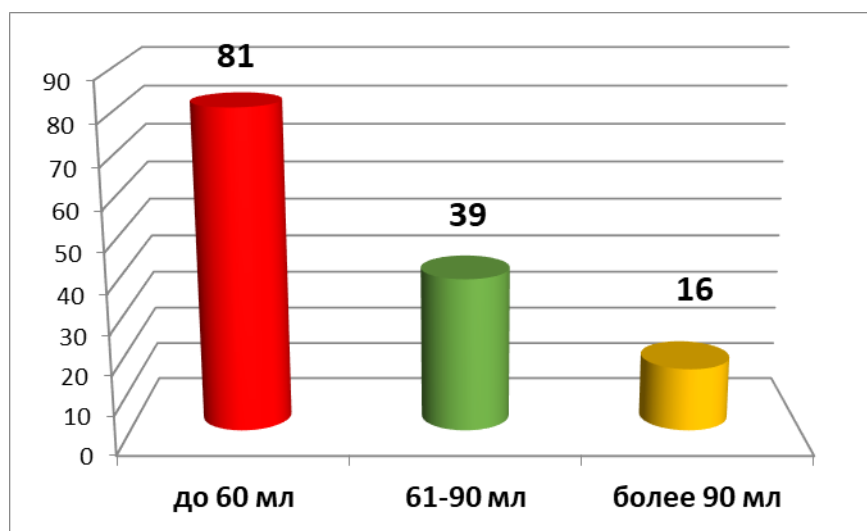


Рисунок 14. Распределение больных по степени увеличения объема предстательной железы

Объем остаточной мочи более 50 мл (от 60 до 500 мл) был выявлен у 28 из 76 больных, у которых мочевого пузыря не дренировался катетером или цистостомой (36,8%).

Инфекция мочевых путей при поступлении была выявлена у 36 больных. В большинстве случаев (20 больных, 55,6%) из мочи высевали кишечную палочку в титре 10^4 - 10^6 , реже – клебсиеллу (6 больных, 16,7%), еще реже были обнаружены протей (3 случая, 8,3%), эпидермальный стафилококк (по 2 случая, 5,6%), синегнойная палочка, гемолитический стрептококк и энтерококк (по 1 случаю, 2,8%).

Всем больным было проведено оперативное лечение, заключающееся в большинстве случаев в трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП - 131 больной) или в открытой аденомэктомии (5 больных). Аденомэктомию выполняли больным с очень большими размерами предстательной железы – от 120 до 180 см³.

Эти больные были разделены на 2 группы по хронологическому признаку: 60 больных были оперированы за период с февраля 2010 по февраль 2011 г. (1-я группа), а 76 – за период с марта 2011 по декабрь 2012 гг. (2-я гр.). В 1-й группе больных была проанализирована

клиническая значимость неинвазивных показателей, характеризующих функциональное состояние мочевого пузыря и отобранных по результатам экспериментальных исследований, а также оценена возможность прогнозировать на их основании характер восстановления мочеиспускания после оперативного лечения. В этом периоде нами не производилась оценка степени риска сохранения выраженной дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде, поэтому в группу вошли все пациенты, госпитализированные для оперативного лечения.

Кроме того, лишь некоторые больные этой группы (преимущественно с выраженными расстройствами мочеиспускания) получали терапию α -адреноблокаторами в раннем послеоперационном периоде.

Во 2-й группе отбор больных на оперативное лечение проводился с учетом наличия у них факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания, значимость которых была определена на предыдущем этапе. Кроме того, все больные этой группы в послеоперационном периоде профилактически получали терапию α -адреноблокатором тамсулозином с целью ускорения нормализации мочеиспускания, поскольку этот эффект был продемонстрирован и обоснован в проведенных нами экспериментальных исследованиях.

Сравнительная характеристика групп больных, оперированных в 2010-2011 г.г. (1-я группа) и в 2011-2012 г.г. (2-я группа)

Для доказательства возможности сравнения результатов, полученных в обеих группах, мы провели сравнительный анализ демографических показателей и данных предоперационного обследования с целью выявления возможных различий, способных повлиять на интерпретацию результатов исследования.

При сравнении возрастных параметров оказалось, что, хотя разброс возраста пациентов в обеих группах существенно не различался (от 57 до 80 лет в 1-й группе и от 51 до 82 лет во 2-й группе), однако, средние значения оказались ниже в 1-й группе ($61,1 \pm 1,1$ год по сравнению с $68,0 \pm 1,2$ года, $p < 0,05$). Это различие было обусловлено большей долей больных в возрасте 61-70 лет в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (60,0% и 31,7% соответственно, $p < 0,05$) и меньшей долей в возрасте 71-80 лет (23,3% и 43,3% соответственно,

$p < 0,05$). Кроме того, во 2-й группе было 3 больных старше 80 лет, тогда как в 1-й группе таких больных не было (рис. 15).

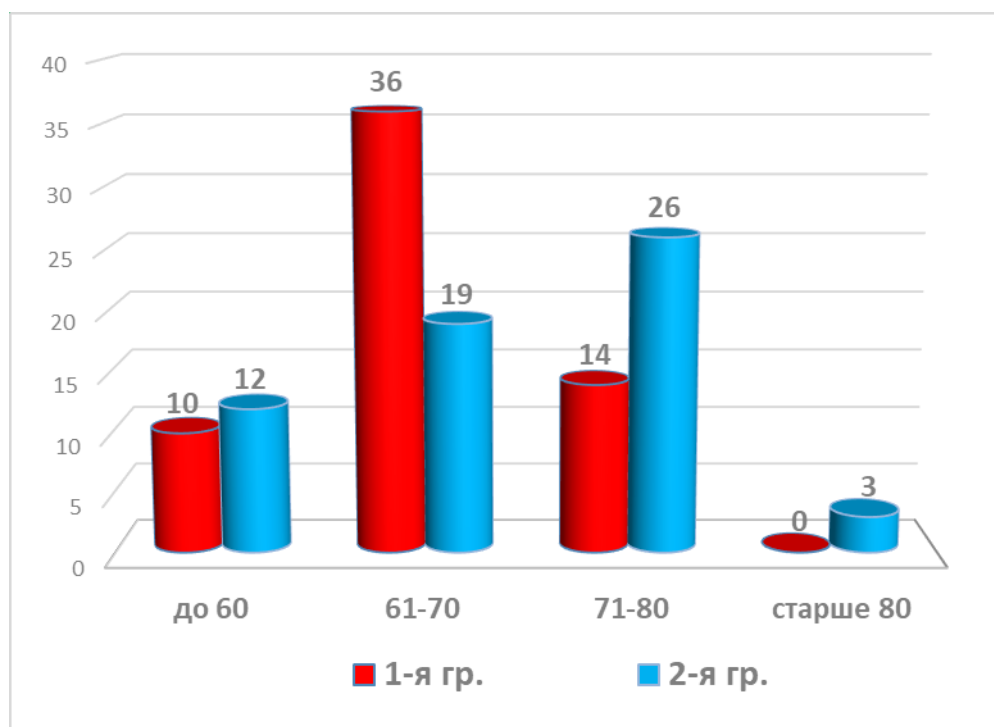


Рисунок 15. Распределение больных по возрасту в 1-й и 2-й группах

Таким образом, больные 2-й группы, оперированные в 2011-2012 гг, оказались в целом старше пациентов 1-й группы, что следует учитывать при сравнительном анализе эффективности их лечения.

По длительности заболевания до возникновения необходимости в хирургическом лечении существенных различий не было выявлено. Средние значения этого показателя составили $3,6 \pm 2,8$ г. (от 3 месяцев до 16 лет) в 1-й группе и $3,4 \pm 3,1$ г. (от 1 месяца до 20 лет) во 2-й гр. Характер распределения больных по длительности заболевания в обеих группах также оказался примерно одинаков (рис. 16).

Важными параметрами, характеризующими состояние больных ДГПЖ, являются степень увеличения предстательной железы и выраженность расстройств мочеиспускания.

При сравнении объема простаты у больных 1-й и 2-й групп было установлено, что в 1-й группе средние значения этого показателя составили $68,5 \pm 4,7 \text{ см}^3$, тогда как во 2-й группе - $79,3 \pm 3,8 \text{ см}^3$. Эти различия оказались статистически недостоверными.

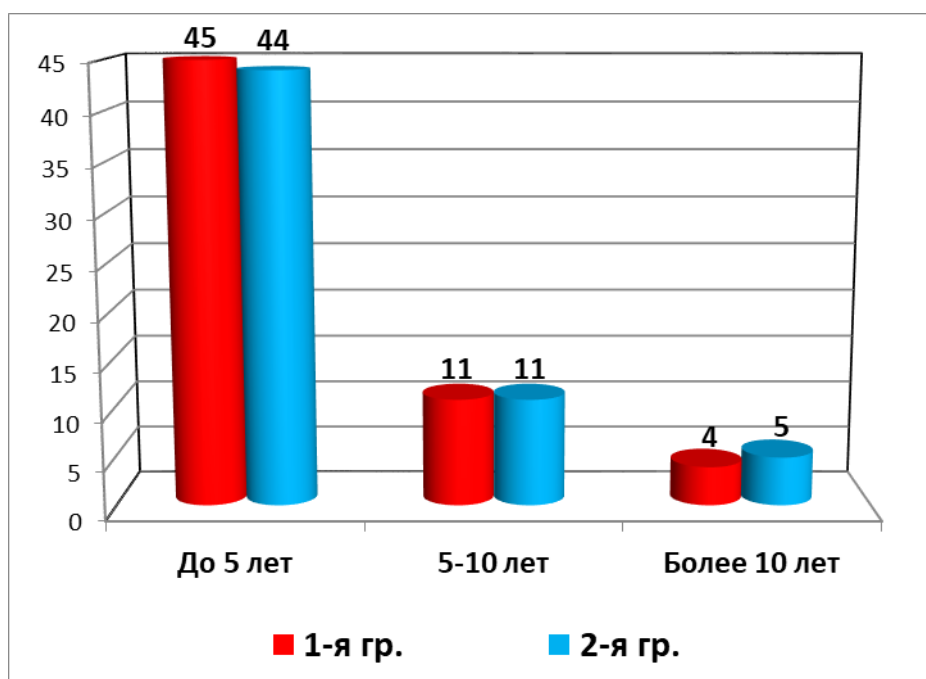


Рисунок 16. Распределение больных по длительности заболевания в 1-й и 2-й группах

Распределение больных по степени увеличения простаты в обеих группах также оказалось близким (53,3% и 55,3% больных с объемом железы до 60см³, 31,7% и 30,3% с объемом 61-90см³ и 15,0% и 14,5% больных с объемом железы более 90см³ в 1-й и 2-й группах соответственно (рис.17).

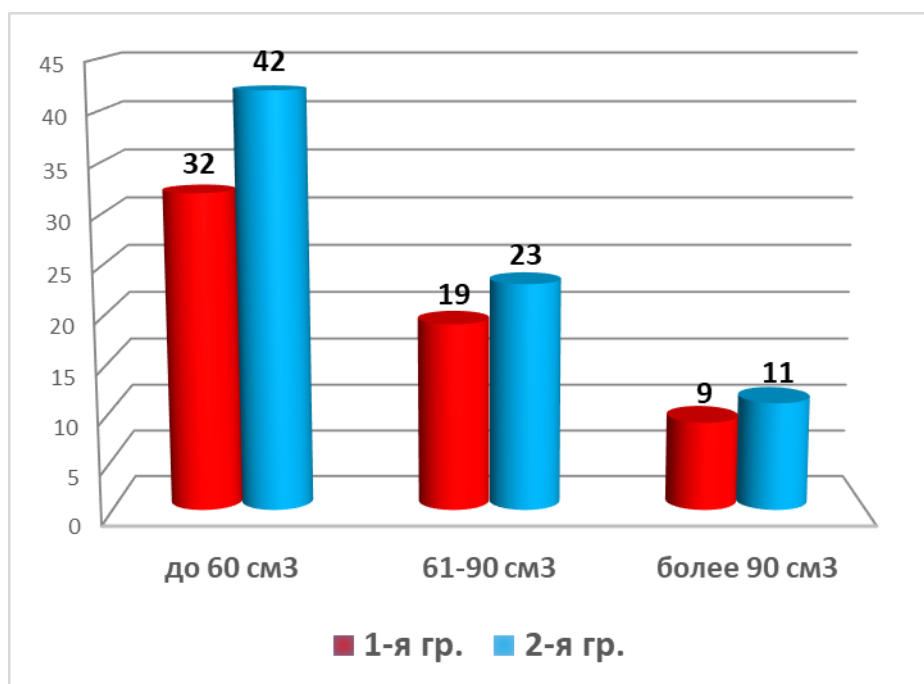


Рисунок 17. Распределение больных по степени увеличения предстательной железы в 1-ой и 2-ой группах

Частота развития острой задержки мочи до поступления или при поступлении в стационар в обеих группах была примерно одинаковой - у 15 (25,0%) в 1-й группе и у 17 больных (22,4%) во 2-ой группе соответственно, в то время как хроническая задержка мочи чаще возникала у больных 2-й группы (12 (20,0%) и 24 (31,6%) больных соответственно) ($p < 0,05$). Необходимость в постоянном дренировании мочевого пузыря катетером или троакарной цистостомой в предоперационном периоде возникла у 18 пациентов 1-ой группы (30,0%) и 39 больных 2-ой группы (51,3%). Эта разница оказалась статистически достоверной при $p < 0,01$. Таким образом, выраженность затруднения мочеиспускания была выше во 2-й группе больных, оперированных в 2011-2012 гг. Это заключение подтверждают данные урофлоуметрии и определение объема остаточной мочи. При одинаковых средних значениях емкости мочевого пузыря в обеих группах максимальная и средняя скорость мочеиспускания оказались достоверно ниже у больных 2-й группы (табл. 3).

Таблица 3.

*Сравнение состояния простаты и мочевого пузыря
в группах больных с разной методикой оперативного лечения*

Параметр	1-я группа	2-я группа
Максимальный объем мочевого пузыря (мл)	351±56	379±32
Функциональная емкость мочевого пузыря (мл)	254±61	259±14
Объем остаточной мочи (мл)	88±79	111±98
Q _{макс.} (мл/сек)	8,3±0,7	6,5±0,3*
Q _{сред.} (мл/сек)	4,9±0,4	2,3±0,2*

* *Достоверность различий - $p < 0,05$.*

Средние значения остаточной мочи в обеих группах статистически не различались из-за большого разброса данных (от 0 до 700 мл), также как и количество больных, у которых остаточная моча превышала 100 мл: их доля составила 33,9% в 1-ой и 36,4% во 2-ой группах. Однако, средние значения остаточной мочи у этих больных (с превышением 100 мл) были достоверно выше у больных 2-ой группы: 153±16 мл и 223±19мл в 1-ой и 2-ой группах соответственно, $p < 0,05$). Во 2-ой группе было 5 больных с остаточной мочой более 350мл,

тогда как в 1-й группе был только 1 такой пациент. Таким образом, выраженность обструкции нижних мочевых путей оказалась достоверно выше у больных 2-й группы, оперированных в 2011-2012 гг.

Консервативную терапию α -адреноблокаторами (преимущественно тамсулозином) получали 20 больных 1-й гр. (33,3%) и 10 больных 2-й гр. (13,2%). Эта разница оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$). Длительность терапии составила от 1 месяца до 5 лет. Во всех случаях на фоне консервативной терапии нарастала обструктивная симптоматика, что и послужило причиной необходимости использования хирургического лечения.

При сравнении частоты выявления инфекции мочевых путей в исследуемых группах было выявлено, что в 1-ой группе она была обнаружена у 17 больных (28,3%), а во 2-ой группе - у 19 пациентов (25,0%). Эти различия оказались статистически недостоверными и они не могут влиять на интерпретацию данных результатов лечения больных обеих групп.

Сравнительный анализ обеих групп пациентов показал, что в целом они оказались сопоставимы. Существенные различия выявились в возрасте больных (во 2-ой группе было больше пациентов старше 70 лет), степени выраженности обструктивной симптоматики (более выражена у больных 2-ой группы) и доле больных, предварительно получавших терапию α -адреноблокаторами (их было больше в 1-ой группе). Эти различия следует учитывать при оценке диагностической значимости изученных прогностических параметров, основанных на определении предоперационного функционального состояния мочевого пузыря, и интерпретации результатов лечения пациентов.

Статистическая обработка материала.

Цифровые данные, полученные в ходе экспериментальных исследований и анализа клинических данных, обрабатывались с использованием методов непараметрической и вариационной статистики с помощью компьютерных программ «Excel 2007» и «Statistica 10». Усредненные значения в группах выражались в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$). Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента t , а выраженность корреляционных связей между отдельными показателями - при помощи коэффициента корреляции Спирмана. Достоверными считались различия при $p < 0,05$ и менее.

ГЛАВА 3.

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У КРЫС

Инфравезикальная обструкция, вызванная развитием ДГПЖ, ведет к выраженным расстройствам мочеиспускания, являющимся основной причиной обращения этих пациентов к врачу. При этом наряду с симптомами обструкции мочевых путей, проявляющимися затруднениями мочеиспускания, тонкой вялой струей мочи, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря, часто наблюдаются выраженные симптомы раздражения мочевого пузыря (ирритативные симптомы) – ночная поллакиурия, частые и императивные позывы на мочеиспускание, иногда – эпизоды недержания мочи. Природа формирования ирритативной симптоматики недостаточно изучена. Хотя установлена взаимосвязь этих симптомов с формированием гиперактивности мочевого пузыря (Porru D. et al., 2002; Bross S. et al., 2003; Cucchi A. et al., 2005), но механизм ее развития по-прежнему вызывает дискуссии. Одни авторы считают развитие гиперактивности мочевого пузыря неотъемлемым компонентом обструкции мочевых путей (Knutson T. et al., 2001, Cucchi A. et al., 2005), тогда как другие полагают, что она является самостоятельным сопутствующим патологическим процессом, независимым от выраженности ИВО и имеющим иной патогенез (Кирпатовский В.И. и др., 2014; Azadzoï K.M. et al., 2003, 2010). С другой стороны, у ряда больных затруднение мочеиспускания оказывается связано не столь с обструкцией уретры, сколько со снижением контрактильности детрузора и его способностью эвакуировать мочу (Andersson K.E., 2014).

Важность уточнения механизма формирования расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ обусловлена тем, что в большом проценте случаев (по данным литературы до 30%) эти расстройства сохраняются после оперативного лечения и устранения фактора механической обструкции уретры увеличенной предстательной железой, а эти больные по-прежнему низко оценивают качество своей жизни (Чепуров А.К и др., 2006; Rodrigues P. et al., 2004; Chughtai B. et al., 2014). Выявление возможности оценки функционального состояния

мочевого пузыря в предоперационном периоде позволило бы выявить группу больных с высоким риском сохранения дизурии после операции и корректировать методы их лечения.

Решению этой задачи могут помочь экспериментальные исследования на животных по уточнению патогенеза дисфункции мочеиспускания при ИВО и разработке критериев обратимости этих расстройств. С этой целью в опытах на крысах мы изучили динамику функциональных изменений, развивающихся в разных отделах мочевого пузыря при искусственно вызванной инфравезикальной обструкции у крыс, как на органном, так и на тканевом уровнях в сопоставлении с развитием гипертрофии детрузора и изменениями состояния микроциркуляции и нейрогенной регуляции сокращений с оценкой обратимости развивающихся нарушений, в том числе при медикаментозной терапии α -адреноблокаторами.

Исследование функционального состояния мочевого пузыря крыс
в различные сроки после формирования ИВО

У 3 крыс в течение 1-1,5 недели после моделирования ИВО развилась острая задержка (ОЗМ) мочи, хотя в первые дни сохранялось самостоятельное мочеиспускание. Визуально мочевой пузырь этих крыс выглядел резко увеличенным в объеме, с гиперемизированными стенками и очагами кровоизлияний, моча в просвете пузыря была с примесью крови или имела гнойный характер. Еще у 2 животных выявили образование камней мочевого пузыря (рис. 18, 19). Эти животные были исключены из анализа. Остальные экспериментальные животные были обследованы в плановом порядке в заданные сроки.



*Рисунок 18.
Внешний вид мочевого пузыря
крысы с развившейся острой
задержкой мочи*

Рисунок 19.

*Внешний вид мочевого пузыря
крысы с образовавшимися камнями*



Стойкое нарушение уродинамики нижних мочевых путей, вызванное ИВО, негативно сказывалось на состоянии верхних мочевых путей и почек. В ряде опытов в отдаленные сроки (реже - через 1 месяц и почти у всех крыс – через 3 месяца) при цистографии выявлялся одно- или двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс (рис. 20).



*Рисунок 20. Двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс
через 3 месяца после формирования ИВО*

После моделирования ИВО у всех обследованных крыс выявилось увеличение массы мочевого пузыря, то есть, развитие компенсаторной гипертрофии детрузора. Прямое измерение массы гипертрофированного мочевого пузыря и его объема показало, что уже через 1

неделю масса детрузора увеличилась в 3,5 - 5 раз (в среднем – в 4,1 раза), составляя $0,77 \pm 0,04$ гр. ($p < 0,001$) при значительном увеличении его объема (с $0,48 \pm 0,02$ до $1,56 \pm 0,09$ мл, 30,8%, $p < 0,001$) (табл. 4). Наличие остаточной мочи выявилось лишь у 2 из 10 крыс этой серии.

Через 1 месяц степень гипертрофии еще больше возрастала. Масса мочевого пузыря увеличивалась примерно в 6 раз. С увеличением срока наблюдения с 1 до 3 месяцев масса мочевого пузыря существенно не возрастала. В то же время емкость мочевого пузыря прогрессивно увеличивалась (в 8,4 раза через 1 месяц и в 10,8 раза через 3 месяца). Прирост объема мочевого пузыря опережал прирост его массы, что проявлялось в уменьшении соотношения «масса/объем».

Таблица. 4.

Изменение массы и объема мочевого пузыря после формирования ИВО

	Норма	1 неделя	1 месяц	3 месяца
Масса мочевого пузыря (г)	$0,19 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,04^{***}$	$1,16 \pm 0,03^{***}$	$1,29 \pm 0,05^{***}$
Объем мочевого пузыря (мл)	$0,48 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,09^{***}$	$4,07 \pm 0,16^{***}$	$5,16 \pm 0,19^{***}$
Отношение «масса/объем»	0,40	0,49	0,29*	0,25*
Остаточная моча (мл)	0	0,6 (20% крыс)	$2,11 \pm 0,09$ (70% крыс)	$3,84 \pm 0,07$ (100% крыс)
Отношение остат. моча /объем МП	-	0,38	0,52	0,74

*Достоверность различий по сравнению с нормой: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.*

Остаточная моча через 1 месяц ИВО выявлялась у 70% животных, а через 3 месяца – у 100%, причем ее объем достоверно возрастал. При этом доля остаточной мочи в общем объеме мочевого пузыря (отношение «остаточная моча/объем мочевого пузыря») прогрессивно увеличивалось (табл. 1), свидетельствуя о постепенном снижении объема эффективного мочеиспускания.

Снижение отношения показателя «масса/объем» при гипертрофии мышечной оболочки свидетельствует о дилатации мочевого пузыря, а прогрессирование этого процесса к 3 месяцам наблюдения может рассматриваться как нарастание функциональной декомпенсации детрузора. Об этом свидетельствует и появление остаточной мочи, выявляемой у большинства животных при длительных сроках ИВО и уменьшение объема эффективного мочеиспускания, а также опережение роста объема остаточной мочи по сравнению с приростом массы мочевого пузыря (рис. 21).

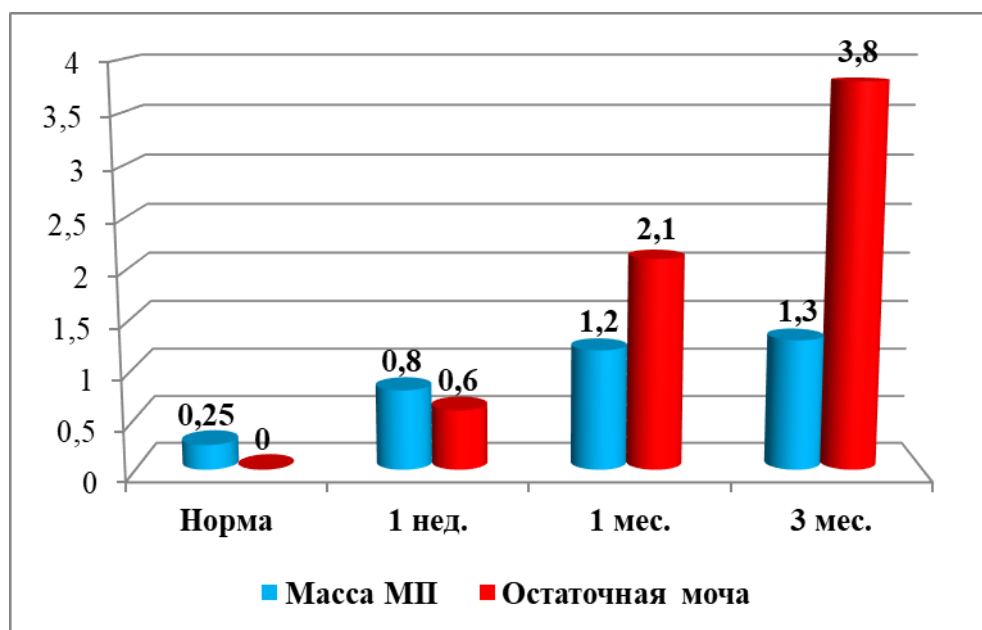


Рисунок. 21. Сопоставление динамики прироста массы мочевого пузыря (в граммах) и объема остаточной мочи (в мл) у крыс с разной длительностью ИВО

Динамика этих показателей свидетельствует о том, что к 3 месяцам ИВО развивающаяся гипертрофия детрузора исчерпала свои адаптогенные возможности и не может в полной мере обеспечивать адекватную эвакуацию мочи в условиях стойко повышенной (а возможно - прогрессирующей) функциональной нагрузки.

Исходя из полученных нами данных, уменьшение отношения «масса/объем» может рассматриваться как достоверный признак развивающейся функциональной недостаточности детрузора, поскольку прирост массы мышечной оболочки не может компенсировать возросшую функциональную нагрузку, что ведет к ослаблению эвакуаторной составляющей функции мочевого пузыря и его пассивной дилатации.

Для подтверждения этого положения мы исследовали функциональное состояние гипертрофированного мочевого пузыря в разные сроки после формирования ИВО путем динамической регистрации внутрипузырного давления при постепенном наполнении мочевого пузыря теплым физиологическим раствором (инфузионная цистометрия).

Базальное давление в мочевом пузыре (до начала инфузии физ. раствора) в норме у интактных крыс колебалось от 1 до 4 см водн. ст., составляя в среднем $2,8 \pm 0,2$ см водн.ст. (табл. 5). После начала инфузии внутрипузырное давление (Pdet) быстро возрастало, достигая $36,8 \pm 2,1$ см водн. ст. (колебания от 33 до 39 см водн. ст.), после чего отмечалось выделение введенной жидкости по уретре (аналог мочеиспускания). При этом Pdet оставалось постоянным или несколько снижалось. До начала инфузии и в ранней фазе наполнения мочевого пузыря колебания внутрипузырного давления (ΔP_{det}) были незначительными, составляя в среднем $3,6 \pm 0,7$ см водн. ст. На фоне максимального наполнения мочевого пузыря ΔP_{det} несколько возрастало до $4,9 \pm 0,4$ см водн.ст., но эта разница оказалась статистически недостоверной.

Таблица 5.

*Параметры инфузионной цистометрии у крыс
с ИВО разной длительности (см водн. ст.).*

Показатель	Норма	1 нед. ИВО	1 мес.ИВО	3 мес.ИВО
Базальное Pdet	$2,8 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2^{**}$	$4,8 \pm 0,2^{**}$
Pdet при мочеиспускании	$36,8 \pm 2,1$	$47,3 \pm 2,2^*$	$49,8 \pm 2,6^*$	$51,6 \pm 3,4^*$
ΔP_{det} базальное (тонус детрузора)	$3,6 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,8^{**}$	$12,8 \pm 1,3^{**}$
ΔP_{det} при максимальном наполнении	$4,9 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,6$	$12,9 \pm 0,8^{**}$	$13,1 \pm 1,2^{**}$
% крыс с гиперактивностью детрузора	0	37,5%	100%	100%

Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Через 1 неделю после моделирования ИВО все цистометрические показатели имели тенденцию к ухудшению, однако, лишь значение Pdet при мочеиспускании возрастало ста-

статистически значимо (до $47,3 \pm 2,2$ см водн. ст., $p < 0,05$). Изменения других показателей (увеличение базального внутрипузырного давления и его спонтанных колебаний в фазе наполнения мочевого пузыря и при его максимальном наполнении) оказались статистически недостоверными. В то же время примерно у 1/3 животных выявилось существенное увеличение амплитуды спонтанных колебаний ΔP_{det} , что являлось признаком формирования у них гиперактивности детрузора, тогда как у остальных животных они были близки к норме. В связи с этим отличие средних значений этого показателя в этой группе животных от контрольной оказалось статистически недостоверным.

Через 1 месяц после моделирования ИВО базальное P_{det} составило $4,5 \pm 0,2$ см водн. ст., что было достоверно выше, чем у интактных животных ($p < 0,01$). Во время инфузионной цистометрии отмечалось несколько менее быстрое нарастание внутрипузырного давления, что, вероятно, было связано с выявленным нами увеличением емкости мочевого пузыря. Внутрипузырное давление, при котором начиналось мочеиспускание (подтекание жидкости по уретре) у крыс с 1-месячной ИВО, было достоверно выше, чем в контроле, составляя $38-56$ см водн.ст. (в среднем $49,8 \pm 2,6$ см водн.ст. ($p < 0,05$)). При этом P_{det} выше 40 см (максимальное давление мочеиспускания у интактных крыс) было зарегистрировано у 4 из 5 крыс, обследованных в этом периоде (80%), что является объективным подтверждением развития функционально значимой ИВО.

Спонтанные колебания внутрипузырного давления (ΔP_{det}) до начала инфузии и в ее процессе у всех крыс этой серии оказались достоверно более выраженными, чем у интактных животных ($9,8 \pm 0,4$ см водн. ст. ($p < 0,01$)), а на фоне максимального наполнения мочевого пузыря они еще больше возрастали, составляя в среднем $12,9 \pm 0,8$ см водн. ст. ($p < 0,01$ по сравнению с интактными крысами). Возрастание ΔP_{det} является признаком формирования гиперактивности мочевого пузыря, которая может вести к формированию ирритативной симптоматики у мужчин с ИВО, вызванной ДГПЖ. Типичные цистометрические кривые в норме и при 1-месячной ИВО, демонстрирующие имеющиеся различия, представлены на рис. 21 А и 21 Б.

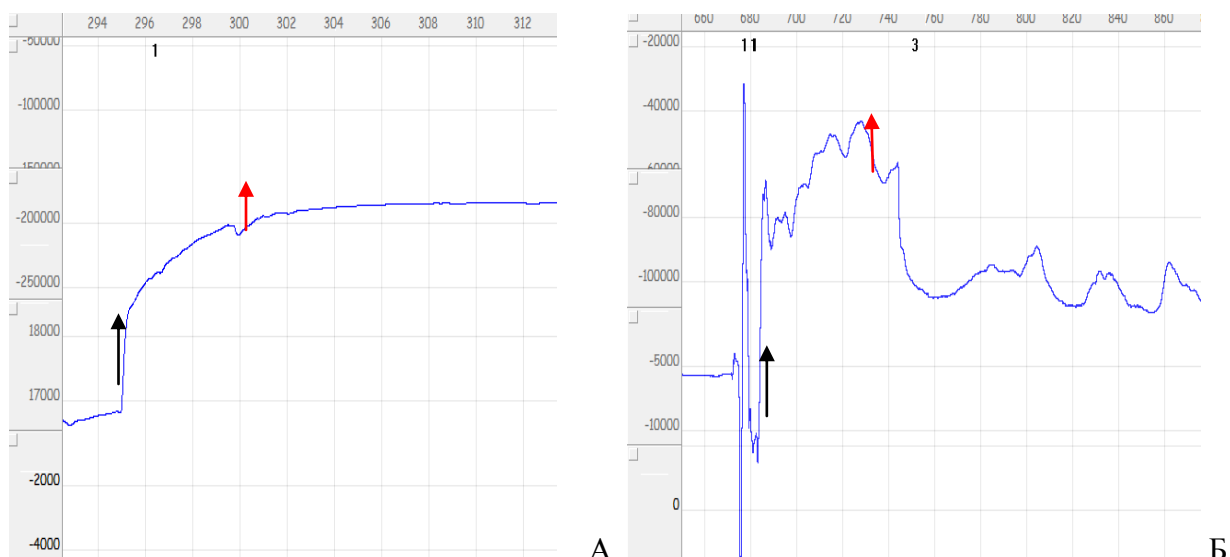


Рисунок 21. Динамика внутрипузырного давления при инфузионной цистометрии у интактной крысы (А) и через 1 месяц после моделирования ИВО (Б). Черной стрелкой обозначено начало инфузии, красной стрелкой – начало подтекания мочи по уретре.

После 3-месячной инфравезикальной обструкции базальное Pdet недостоверно отличалось от этого показателя у животных с 1-месячной ИВО, составляя $4,8 \pm 0,2$ см водн. ст., но оставалось достоверно выше нормальных значений ($p < 0,001$). В процессе инфузионной цистометрии у большинства крыс отмечалось более медленное, чем в предыдущих опытах возрастание внутрипузырного давления по мере заполнения мочевого пузыря, что было связано с выраженным увеличением емкости мочевого пузыря, превышающей значения этого показателя в опытах с 1-месячной ИВО. В большинстве случаев при максимальном заполнении мочевого пузыря наблюдалось пассивное подтекание физ. раствора по уретре без активного мочеиспускания. Внутрипузырное давление при этом колебалось от 40 до 68 см водн. ст. (в среднем составляло $51,6 \pm 3,4$ см водн. ст.), что недостоверно отличалось от значений, полученных в опытах с 1-месячной ИВО. В то же время у 3 из 8 животных этой группы Pdet при мочеиспускании превышало 56 см водн. ст. (максимальные значения, зарегистрированные в группе крыс с 1-месячной ИВО), что свидетельствовало о прогрессировании обструкции у этих животных.

Амплитуда спонтанных сокращений детрузора в фазе накопления (ΔP_{det}) в этих опытах также значительно превышала нормальные значения, составляя $12,8 \pm 1,3$ см водн. ст.,

а на фоне максимального наполнения мочевого пузыря – $13,1 \pm 1,2$ см водн. ст., что было близко к значениям, полученным у крыс с 1-месячной обструкцией (различия статистически недостоверны). То есть у животных с 3-месячной ИВО сохраняется выраженная гиперактивность мочевого пузыря. Типичная динамика Pdet при инфузионной цистометрии представлена на рис. 22.

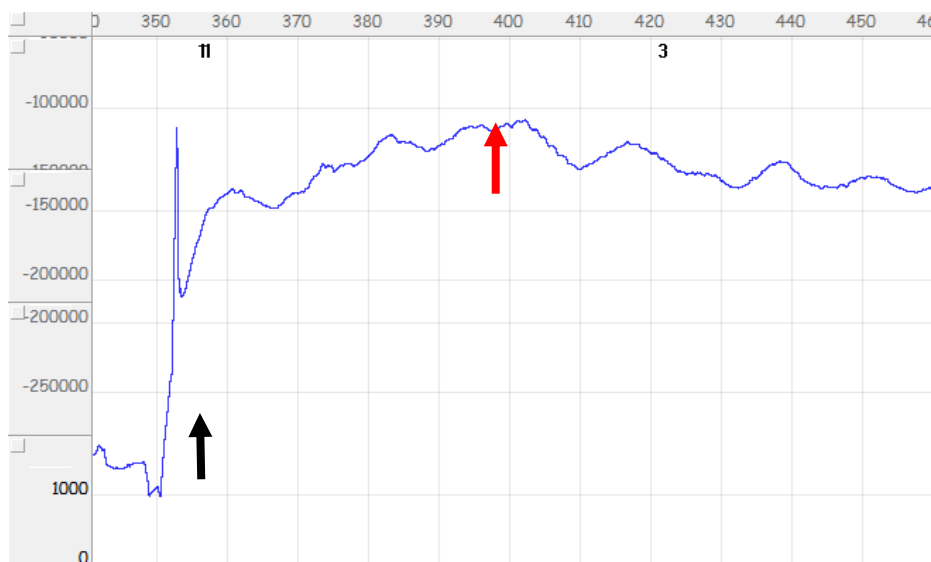


Рисунок 22. Типичная динамика Pdet в процессе инфузионной цистометрии у крыс с 3-месячной ИВО. Черная стрелка – начало инфузии, красная стрелка – начало подтекания мочи по уретре.

В целом цистометрические показатели у крыс с 3-месячной обструкцией незначительно отличались от параметров, полученных у животных с 1-месячной ИВО.

Анализ результатов исследования динамики развития дисфункции мочевого пузыря при искусственно вызванной ИВО позволили выявить стадийность в развитии этих изменений. В начальном периоде механизмы адаптации к резко возросшей нагрузке на детрузор проявляются в существенном приросте массы мочевого пузыря на фоне относительно небольшого увеличении его объема. Увеличение мышечной массы способствует усилению возможностей изгнания мочи через суженный мочеиспускательный канал, что проявляется в росте внутрипузырного давления при мочеиспускании.

При более длительной ИВО компенсация повышенной функциональной нагрузки достигается главным образом за счет продолжающейся гипертрофии детрузора, приводящей к значительному увеличению массы мочевого пузыря, сопровождающемуся пропорциональным увеличением емкости мочевого пузыря, что может на данном этапе также рассматриваться как компенсаторно-приспособительный механизм, поскольку это позволяет реже осуществлять акт мочеиспускания, требующий повышенных энергетических затрат. Однако, при дальнейшем увеличении сроков обструкции появляются признаки начинающейся декомпенсации детрузора, заключающиеся в преимущественном увеличении объема мочевого пузыря при незначительном увеличении его массы. Снижение отношения массы мочевого пузыря к его максимальному объему является отражением пассивной дилатации мочевого пузыря с прогрессивным увеличением остаточной мочи. Это свидетельствует о том, что возможности усиления сократительной активности детрузора за счет его гипертрофии уже исчерпаны и прогрессивная дилатация мочевого пузыря остается единственно возможным механизмом сохранения продукции мочи в почках. У ряда животных уже через 1 неделю существования ИВО начинают выявляться признаки формирования гиперактивности мочевого пузыря, постепенно прогрессирующие с увеличением длительности ИВО. Через 1 месяц гиперактивность детрузора выявляется уже у всех подопытных животных при нарастании ее выраженности и сохраняются на значительном уровне при 3-месячном сроке обструкции.

Исследование функции мочевого пузыря у старых самцов крыс со спонтанно развившейся возрастной ДГПЖ

Данные литературы свидетельствуют, что моделирование инфравезикальной обструкции у самок крыс вызывает расстройства мочеиспускания, аналогичные тем, которые имеют место у мужчин с ДГПЖ (Maggi C.A. et al., 1989; Liuei P. et al., 1998; Berggren T. et al., 1998). Однако, мы посчитали необходимым сопоставить полученные в предыдущих экспериментах данные о состоянии мочеиспускания у самок крыс с моделированной ИВО с параметрами уродинамики у старых крыс-самцов со спонтанно развившейся возрастной ДГПЖ.

Для этого среди обследованных старых крыс-самцов в возрасте 2 и более лет мы отобрали 5 животных, у которых выявились признаки возрастной ДГПЖ. Масса предста-

тельной железы у этих крыс оказалось статистически значимо больше, чем у крыс-самцов более молодого половозрелого возраста (8-12 мес.), как в абсолютных значениях, так и в процентных соотношениях к массе тела (табл. 6).

Таблица 6.

*Соотношение массы предстательной железы и массы тела
у молодых крыс и старых крыс с ДГПЖ*

	Масса тела	Масса ПЖ	% массы ПЖ от массы тела
Молодые крысы	225±5	0,82±0,03	0,36%
Старые крысы с ДГПЖ	387±9***	1,69±0,07***	0,44%*

*Примечание. Достоверность различий: * - $p,0,05$, *** - $p<0,001$.*

Масса предстательной железы у старых крыс составила в среднем 1,69±0,07 гр, что было практически в 2 раза больше, чем у молодых половозрелых крыс (8-14 месяцев) - 0,82±0,03 гр. Однако, учитывая разницу в массе тела молодых и старых крыс (225±5г. и 387±9г соответственно), мы определили процентное соотношение массы предстательной железы и массы тела животных. Оказалось, что и при этом варианте расчета относительная масса предстательной железы у старых крыс оказалась достоверно больше, чем у молодых животных (0,44% и 0,36% соответственно). Увеличение массы простаты у этих крыс указывает на развитие ДГПЖ, что было подтверждено данными гистологического исследования (рис. 23).

По результатам этого исследования исходное базальное внутрипузырное давление, соответствующее детрузорному давлению (Pdet), у старых крыс с ДГПЖ оно было выше, чем у молодых, составляя 15,3±0,3 и 11,7±0,4 см водн.ст. соответственно (табл. 7).

При незначительном наполнении мочевого пузыря амплитуда спонтанных колебаний давления у крыс с ДГПЖ была достоверно выше, чем у молодых. При инфузионной цистометрии начало мочеиспускания у 5 из 8 старых крыс с ДГПЖ (62,5%) происходило при

более высоком Pdet, чем у молодых животных (выше 40 см. вод. ст., что является верхним пределом нормы), что отражало повышение сопротивления уретры току мочи.

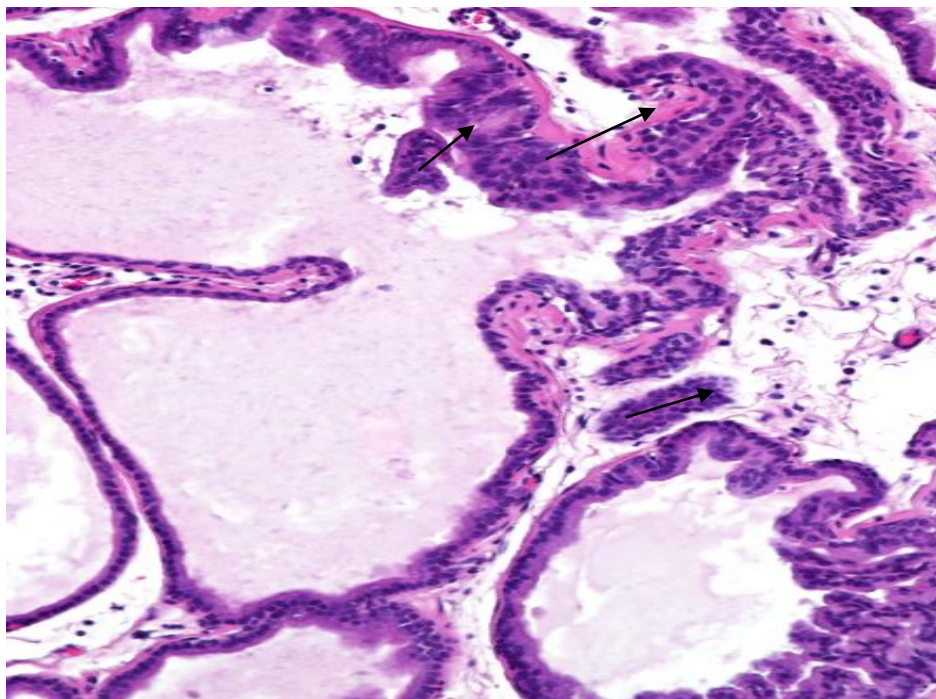


Рисунок 23. Гистологическая картина предстательной железы старых крыс.

Видны очаги пролиферации эпителия простатических желез в формированием участков ПИН низкой степени (указано стрелками)

Таблица 7.

Показатели цистометрии у молодых крыс и крыс с ДГПЖ (см. водн. ст.).

	Молодые крысы	Старые крысы с ДГПЖ
Pdet исходное	11,7±0,4	15,3±0,3***
Pdet при мочеиспускании	38,4±2,1	42,8±2,6
% крыс с Pdet при мочеиспускании >40 см. вод. ст.	0%	62,5%**
Колебания Pdet в фазу накопления	2,1±0,3	11,8±0,4***
Колебания Pdet в фазу постоянной инфузии	4,5±0,3	8,2±0,5***

У 3 других крыс с ДГПЖ детрузорное давление при начале мочеиспускания не превышало 39,8 см водн. ст., что указывало на отсутствие значимой ИВО. Увеличенная амплитуда спонтанных колебаний детрузорного давления наблюдалась у всех крыс с ДГПЖ независимо от наличия или отсутствия признаков формирования ИВО ($2,1 \pm 0,3$ и $11,8 \pm 0,4$ см водн. ст. у молодых крыс и крыс с ДГПЖ соответственно).

На фоне продолжающейся инфузии колебания Pdet у молодых крыс увеличивались, но не достигали таких высоких значений, как у старых крыс с ДГПЖ, составляя $4,5 \pm 0,3$ и $8,2 \pm 0,5$ см водн. ст. соответственно.

Эти данные свидетельствуют, что у старых крыс (у 2/3 подопытных животных) с возрастной ДГПЖ как и у людей развивается дисфункция мочевого пузыря, проявляющаяся в появлении признаков гиперактивности детрузора (увеличение амплитуды спонтанных сокращений в фазе накопления мочи) и возрастанием давления, инициирующего мочеиспускание (признак инфравезикальной обструкции).

Нарушение параметров уродинамики у старых крыс с ДГПЖ в целом соответствовало изменениям, выявляемым у самок крыс с моделированной ИВО, что подтверждает адекватность выбранной модели наших исследований. В этих опытах мы также наблюдали развитие ИВО (правда не у всех животных) и формирование гиперактивности детрузора, как и в опытах с моделированием ИВО у самок. Однако, следует отметить, что развитие гиперактивности детрузора у самцов с ДГПЖ не коррелировало с формированием ИВО и выявлялось у крыс, у которых не было существенного сдавления уретры увеличенной предстательной железой. По всей видимости, формирование гиперактивности детрузора не является обязательным следствием ИВО, а в ее патогенезе могут участвовать другие факторы, в частности, ухудшение кровоснабжения гипертрофированного мочевого пузыря (Кирпатовский В.И. и др., 2014; Azadzoï K. Et al., 2010).

Следующим этапом наших исследований было изучение морфологических изменений в стенке мочевого пузыря при ИВО.

Морфологические изменения в стенке мочевого пузыря у крыс
с инфравезикальной обструкцией

Увеличение массы мочевого пузыря у крыс с ИВО предполагает развитие гипертрофии детрузора. Гистологическое исследование подтвердило это. Уже через 1 неделю после формирования ИВО отмечалось утолщение мышечной оболочки, пучки гладкомышечных волокон становились более массивными. Хотя подавляющее большинство клеточной популяции составляли относительно нормальные лейомиоциты ($82,1 \pm 3,9\%$ от всей популяции гладкомышечных клеток), размеры отдельных гладкомышечных волокон возрастали до 18×7 мкм, что свидетельствовало об их гипертрофии. Их доля составляла $15,8\%$. Обнаруживалось также незначительное количество юных клеточных форм ($0,4 \pm 0,02\%$), которые в детрузоре интактного мочевого пузыря не выявлялись (табл. 8).

Таблица 8.

Распределение различных субпопуляций лейомиоцитов детрузора мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции

Группы крыс	Тип лейомиоцита				
	Нормальный	Гипертрофированный	Атрофичный	Миофибробласт	Юные формы
Интактные крысы	$98,8 \pm 0,3\%$	$1,1 \pm 0,1\%$	$0,1 \pm 0,1\%$	0	0
1 неделя ИВО	$82,1 \pm 3,9\% *$	$15,8 \pm 0,8\% ***$	$1,7 \pm 0,2\% ***$	0	$0,4 \pm 0,02\% *$
1 месяц ИВО	$68,3 \pm 0,7\% ***$	$20,3 \pm 0,2\% ***$	$8,0 \pm 0,2\% ***$	$2,2 \pm 0,3\% ***$	$1,2 \pm 0,1\% ***$
3 месяца ИВО	$56,3 \pm 0,4\% ***$	$22,2 \pm 0,5\% ***$	$10,8 \pm 0,4\% ***$	$4,9 \pm 0,3\% ***$	$5,8 \pm 0,5\% ***$

*Достоверность различий по сравнению с нормой: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.*

Появление этих клеток является признаком активизации генерации новых мышечных клеток, способных трансформироваться в зрелые лейомиоциты (возможно - из резидентных стволовых клеток) в результате возросшей потребности в увеличении мышечной массы

детрузора для обеспечения адекватной эвакуации мочи через суженный мочеиспускательный канал. То есть, наряду с увеличением массы каждой гладкомышечной клетки (гипертрофия) начинается процесс увеличения их количества (гиперплазия). В незначительном количестве обнаруживались также гладкомышечные клетки в состоянии атрофии ($1,7 \pm 0,2\%$), которые выявлялись лишь в единичных случаях в интактном мочевом пузыре (менее 1%).

Через 1 месяц существования ИВО толщина мышечной оболочки еще больше возрастала. Пучки гладкомышечных волокон становились массивнее, между ними появлялись соединительнотканые прослойки различной степени выраженности. Соотношение морфологически нормальных и гипертрофированных лейомиоцитов меняется в сторону некоторого уменьшения нормальных клеток и увеличения гипертрофированных ($68,3 \pm 0,7\%$ нормальных клеток и $20,3 \pm 0,2\%$ гипертрофированных). Размер гипертрофированных лейомиоцитов возрастал до 20×8 мкм. При этом значительно увеличивалась доля юных форм (до $1,2 \pm 0,1\%$), а также лейомиоцитов в стадии атрофии ($8,0 \pm 0,2\%$). То есть, интенсивность гиперплазии мышечных элементов детрузора при этом сроке ИВО существенно возрастает, но в то же время возрастает и доля деградирующих (атрофических) клеток, являющихся функционально неполноценными, что указывает на начало дегенеративных процессов в мышечной оболочке мочевого пузыря, находящегося в условиях длительно существующей и прогрессирующей гиперфункции. Кроме того, начинают выявляться миофибробласты, являющиеся промежуточными формами при трансформации гладкомышечных клеток в фибробласты. Если в норме и после 1-недельной ИВО эти клетки в мышечной оболочке мочевого пузыря не выявлялись, то через 1 месяц их доля в общей популяции клеток детрузора составила $2,2 \pm 0,3\%$. Увеличению количества этих клеток косвенно может свидетельствовать о развитии тенденции к склерозированию стенки мочевого пузыря, поскольку именно миофибробласты в дальнейшем могут трансформироваться в фибробласты, непосредственно участвующие в формировании межуточной ткани.

Через 3 месяца существования ИВО выраженность патологических изменений нарастает. Пучки гладкомышечных клеток выглядят массивными, они окружены выраженными прослойками соединительной ткани (развитие перимускулярного склероза (рис. 24 А и 24 Б).

Доля морфологически неизмененных гладкомышечных клеток уменьшалась до $56,3 \pm 0,4\%$ (то есть почти в 2 раза по сравнению с нормой) на фоне практически неизменного количества гипертрофированных лейомиоцитов ($22,2 \pm 0,5\%$), однако, размер гладкомышечных волокон увеличивался до 24×9 мкм. При этом отмечался значительный рост количества гладкомышечных клеток в состоянии атрофии (до $10,8 \pm 0,4\%$) и продолжала возрастать доля юных форм гладкомышечных клеток (до $5,8 \pm 0,5\%$) и миофибробластов (до $4,9 \pm 0,3\%$).

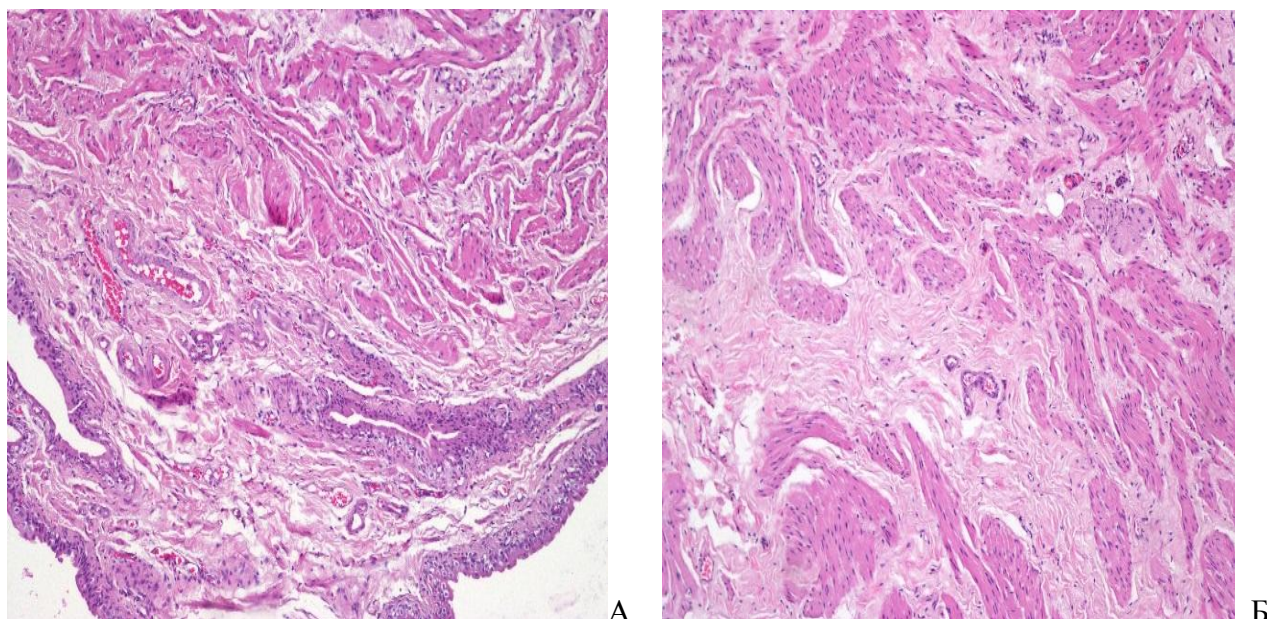


Рисунок 20. Гистологическая картина стенки intactного мочевого пузыря (А) и мочевого пузыря крысы через 3 месяца ИВО (Б). Видны утолщенные пучки гладкомышечных волокон, окруженные массивными прослойками соединительной ткани (перимускулярный склероз). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100.

Совокупность этих данных свидетельствует об истощении к 3-месячному сроку ИВО возможностей по поддержанию эффективных сокращений детрузора за счет его гипертрофии (отсутствие увеличения доли гипертрофированных лейомиоцитов) при ограниченных возможностях гиперплазии клеток (относительно незначительный процент юных форм).

В то же время доля функционально неполноценных атрофичных лейомиоцитов, а также миофибробластов существенно возрастает, свидетельствуя об уменьшении количества

функционально активных элементов и их замещении клетками-продуцентами соединительной ткани, также исключенными из процесса сокращения детрузора. Общая доля функционально активных клеток (нормальных и гипертрофированных) уменьшилась с 96,9% при 1-недельной ИВО до 78,5%. Эти изменения являются морфологическими проявлениями формирования функциональной недостаточности гипертрофированного детрузора.

Исследование состояние кровоснабжения стенки мочевого пузыря

при различной длительности ИВО

Известно, что развитие выраженной гипертрофии мышечных органов, к которым относится мочевой пузырь, сопровождается относительным уменьшением площади микроциркуляторного сосудистого русла в связи с тем, что прирост мышечной массы опережает развитие дополнительных капилляров (Ф.З.Меерсон, 1973). В связи с этим мы оценили, в какой степени фактор ухудшения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря участвует в формировании функциональных расстройств и выявленных морфологических изменений. Для этого мы использовали разработанный в НИИ урологии и интервенционной радиологии им.Н.А.Лопаткина МЗ РФ метод высокочувствительной импедансометрии органов мочевой системы со спектральным анализом малых колебаний биоимпеданса (Мудрая И.С. и др., 2010). Этот метод позволяет количественно охарактеризовать совокупность колебаний импеданса в исследуемом органе на частоту сердцебиения животного (называемый кардиальным пиком С1), что характеризует состояние микроциркуляции в этом органе, а также другие характерные пики - частоту дыхания (называемая респираторным пиком R1), отражающей активность парасимпатической нервной регуляции, и низкочастотный пик Майера (M1), амплитуда которого отражает активность симпатического звена регуляции тонуса сосудов и функции органа. Типичный частотный спектр колебаний импеданса интактного мочевого пузыря показан на рис. 25.

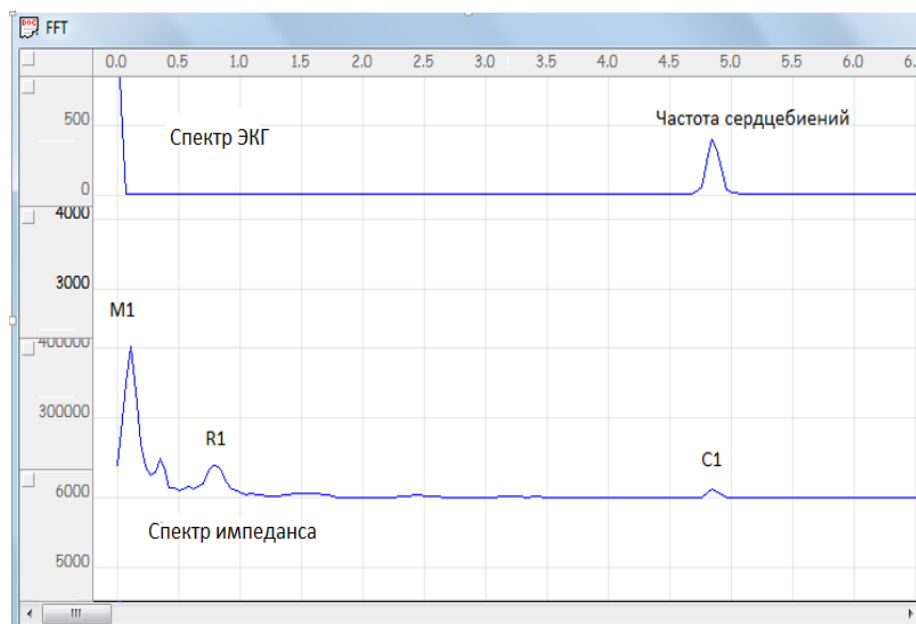


Рисунок 25. Типичный спектр колебаний импеданса интактного мочевого пузыря

Определение площади этих пиков позволяет количественно оценить состояние микроциркуляции в органе (пик C1) и состояние ее вегетативной регуляции (пики M1 и R1).

Анализ изменений кардиального пика C1 в мочевом пузыре крыс показал, что формирование ИВО сопровождается прогрессивным ухудшением микроциркуляции. Если в норме этот показатель составлял $0,64 \pm 0,04$ условных единиц (усл. ед.), то через 1 неделю он снизился до $0,44 \pm 0,3$ усл. ед., через 1 месяц – до $0,23 \pm 0,02$ усл. ед., а через 3 месяца – до $0,18 \pm 0,01$ усл. ед. При максимальном наполнении мочевого пузыря значения пика C1 составляли в норме $0,52 \pm 0,04$ усл. ед., а через 1 неделю, 2 месяц и 3 месяца – $0,33 \pm 0,02$, $0,18 \pm 0,01$ и $0,16 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно (рис. 26).

Эти данные свидетельствуют, что на фоне повышенного внутрипузырного давления при максимальном наполнении мочевого пузыря исходно нарушенная микроциркуляция в гипертрофированном мочевом пузыре еще больше ухудшается.

После опорожнения наполненного мочевого пузыря у интактных крыс и у животных с 1-недельной обструкцией состояние кровоснабжения стенки мочевого пузыря возвращается к исходным значениям ($0,62 \pm 0,03$ и $0,41 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно, тогда как у животных с 1-месячной ИВО оно практически не изменяется ($0,17 \pm 0,01$ усл. ед.), а после 3-месячной обструкции имеет тенденцию к дальнейшему ухудшению (до $0,12 \pm 0,01$ усл. ед.).

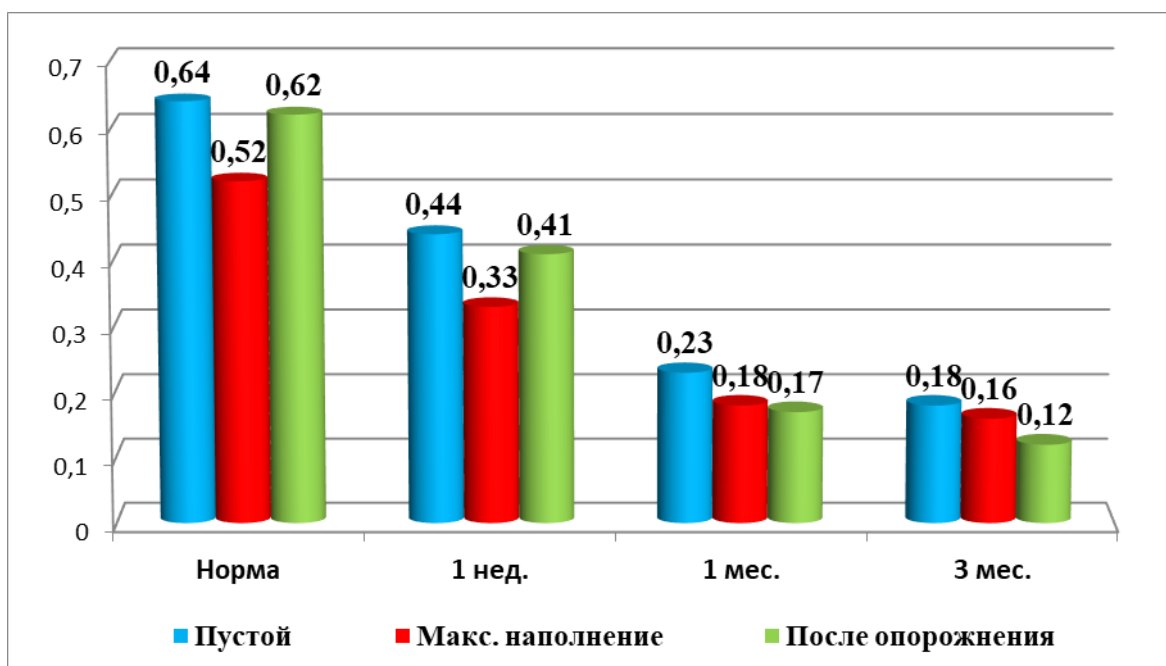


Рисунок 26. Изменение кардиального тика C1 (усл. ед.) в мочевом пузыре крыс при различной длительности ИВО

Таким образом, при длительно существующей ИВО даже непродолжительные подъемы внутрипузырного давления при переполнении мочевого пузыря могут вызвать дальнейшее ухудшение его кровоснабжения, сохраняющееся после опорожнения, что может способствовать прогрессированию функциональных расстройств.

Представленные в этом разделе данные о состоянии кровоснабжения мочевого пузыря при хронической задержке мочи свидетельствуют, что ухудшение интраорганного кровотока является важным патогенетическим фактором формирования дисфункции мочевого пузыря, вызывающей расстройства мочеиспускания у больных ДГПЖ. В этом процессе играют роль как механический фактор (а именно - длительное повышение внутрипузырного давления, что может приводить к сдавливанию сосудов микроциркуляторного русла), так и метаболический фактор, связанный с гипоксическим повреждением сосудистой стенки. Последний фактор может иметь значения в сохранении гипоперфузии мочевого пузыря в опорожненном состоянии на фоне нормального или слегка повышенного внутрипузырного давления.

Развитие хронической гипоксии обструктивного мочевого пузыря вызывает повреждение не только его сократительного аппарата (детрузора) но и нарушает нейрогенную

регуляцию сократительной активности, доказательства чего мы получили в наших исследованиях.

Исследование состояния вегетативной регуляции сократимости мочевого пузыря при ИВО различной длительности

Изменение функционального состояния обструктивного и гипертрофированного мочевого пузыря при ИВО неизбежно должно сопровождаться соответствующими изменениями в системе регуляции сокращений детрузора, которые могут быть направлены на поддержание эвакуаторной функции мочевого пузыря, то есть, носить адаптационно-приспособительный характер, а при определенных условиях могут усугублять развивающиеся нарушения и включаться в их патогенез, в том числе в формирование гиперактивности детрузора.

Состояние вегетативной регуляции обструктивного мочевого пузыря нами изучалось с помощью 2 методик с определением активности адreno- и холинореактивных структур: *in vivo* с помощью метода высокочувствительной импедансометрии мочевого пузыря со спектральным анализом его колебаний и определением мощности M1- и R1-пигов, а также с помощью исследования сократимости фрагментов стенки мочевого пузыря в стендовой установке при воздействии на них фармакологических препаратов, действующих на адренэргические и холинэргические рецепторы (норадреналин и атропин соответственно).

В опытах *in vivo* у интактных крыс при опорожненном мочевом пузыре и в процессе накопления мочи преобладала активность симпатической (адренэргической) системы, которая, как известно, через β -адренорецепторы участвует в расслаблении мочевого пузыря и обеспечении низкого внутрипузырного давления (Andersson K.E., 2010). Мощность пика M1, отражающая активность симпатического звена регуляции, почти в 2 раза превышала мощность пика R1, который характеризует активность парасимпатической (холинэргической) нейрогенной активности. При переполнении мочевого пузыря и инициации мочеиспускания ситуация меняется. Резко возрастает парасимпатическая нейрогенная активность при снижении симпатической активности (рис. 27А и 27 Б).

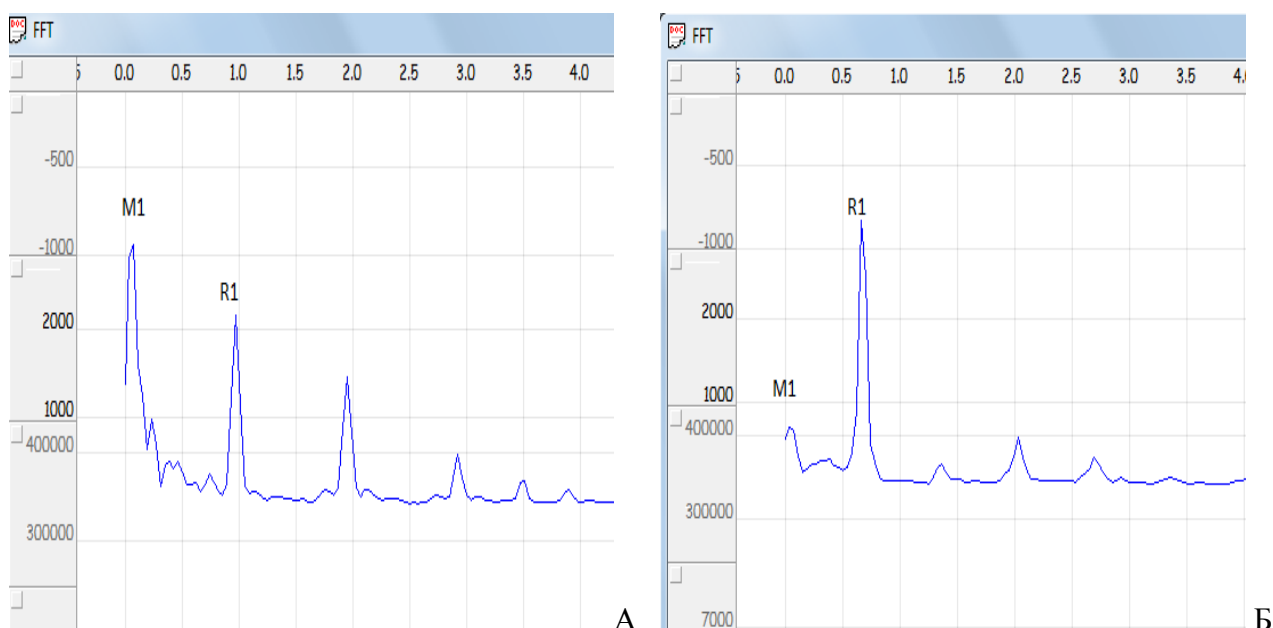


Рисунок 27. Частотный спектр интактного мочевого пузыря в опорожненном состоянии (А) и при его максимальном наполнении (Б).

В опорожненном пузыре преобладает пик M1 (адренэргическая активность), а в переполненном – пик R1 (парасимпатическая активность) при значительном снижении пика M1.

По данным литературы именно за счет стимуляции М3-холинорецепторов инициируется генерализованное сокращение детрузора, приводящее к мочеиспусканию (Igawa Y., 2000; Fetscher C. et al., 2002).

Иная картина наблюдается у крыс с ИВО. У этих животных отмечается общее снижение нейрогенной стимуляции мочевого пузыря. Мощность пиков M1 и R1 снижается практически в 2 раза. При этом переполнение пузыря не вызывает характерного возрастания парасимпатической активности, наблюдаемой в норме, а активность симпатических воздействий также существенно не меняется (рис. 28А и 28Б).

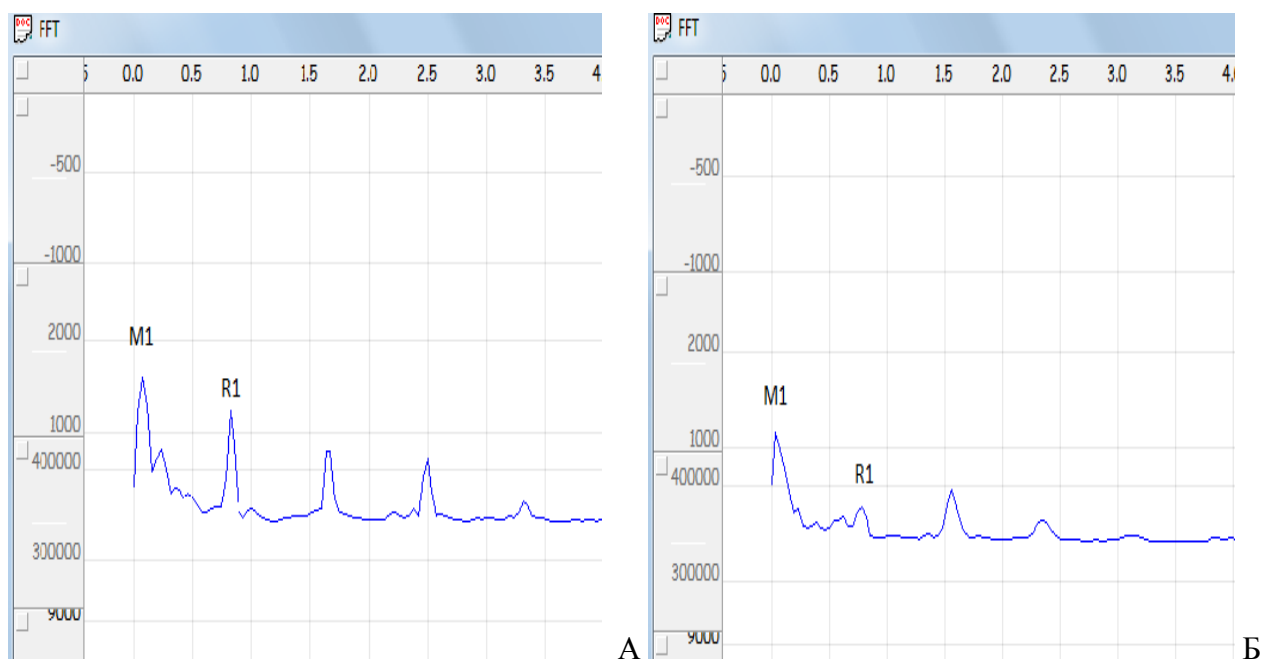


Рисунок 28. Частотный спектр обструктивного мочевого пузыря (1 месяц ИВО) в опорожненном состоянии (А) и при его максимальном наполнении (Б). Отмечается уменьшение амплитуды пиков и отсутствие возрастания пика R1 (парасимпатической активности) при переполнении мочевого пузыря.

Динамика усредненных показателей пиков M1 и R1 в начале и в конце инфузионной цистометрии интактного и обструктивного мочевого пузыря представлена на рис. 25. Эти данные свидетельствуют об уменьшении регуляторных влияний центральной нервной системы на функцию мочевого пузыря и возрастании роли автономной нервной системы этого органа, которая также нарушается, что проявляется в исчезновении реципрокных (противоположных) отношений между симпатического и парасимпатического звеньев регуляции сокращения мочевого пузыря (возрастание холинэргической стимуляции при ослаблении адренэргических воздействий), обеспечивающих мочеиспускание.

Нарушения в системе нейрогенной регуляции мочевого пузыря при ИВО подтвердили исследования, проведенные в опытах *in vitro*, когда фрагменты, иссеченные из средней части мочевого пузыря (область тела мочевого пузыря), помещались в стендовую установку для регистрации сократительной активности и оценивалось изменение силы сокращений и тонуса эти фрагментов под действием фармакологических препаратов, действующих на адренэргические или холинэргические рецепторы (рис.29, 30).

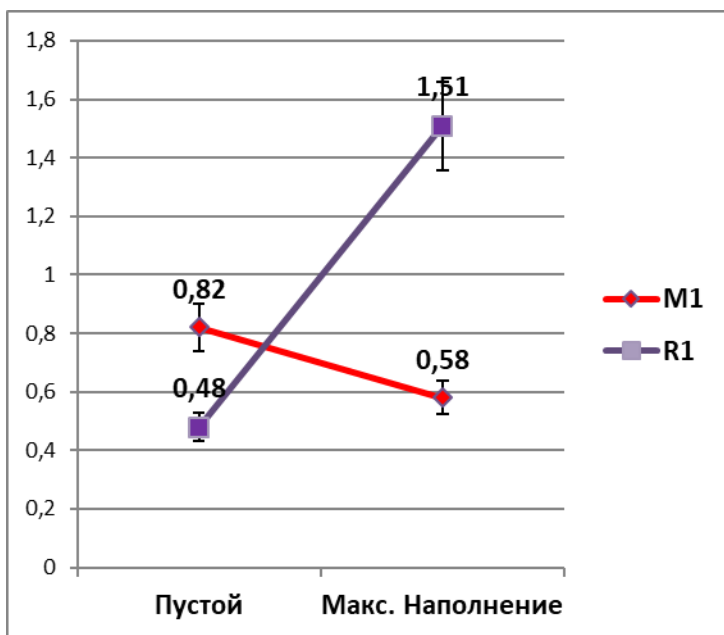
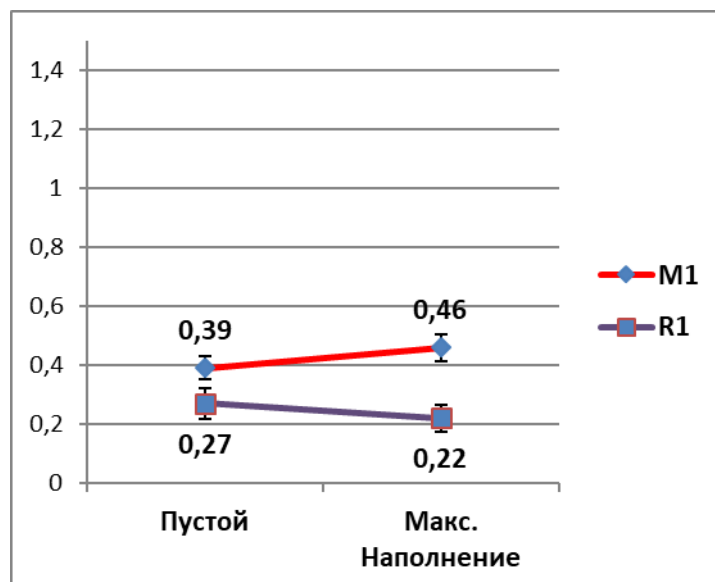


Рисунок 29.
Соотношение частотных пиков импедансограммы M1 и R1 интактного мочевого пузыря в начальной и конечной фазы инфузионной цистометрии.

Рисунок 30.
Соотношение частотных пиков импедансограммы M1 и R1 обструктивного мочевого пузыря в начальную и конечную фазы инфузионной цистометрии.



При исследовании сократимости интактного детрузора *in vitro* в стендовой установке оказалось, что без электростимуляции исследуемые фрагменты в большинстве случаев не обладают спонтанной сократительной активностью. Лишь в отдельных опытах мы регистрировали слабые спонтанные сокращения. В условиях электростимуляции в ответ на каждый электрический импульс развивалось сокращение силой $14,7 \pm 6,4$ мг/мм². При этом базальное напряжение между сокращениями (тонус) составляло 284 ± 102 мг/мм² (табл. 9).

Параметры сократительной активности детрузора
in vitro при разных сроках ИВО (мг/мм²)

Длительность ИВО	Сила сокращений	Напряжение стенки мочевого пузыря
Норма	14,7±6,4	284±102
1 неделя	6,3±3,7*	447±186
1 месяц	7,1±2,6*	852±173*
3 месяца	6,5±3,1*	1349±365*

Примечание: достоверность разницы результатов - * - $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

Удельная способность полосок детрузора к сокращениям уже после 1-недельной обструкции снижалась практически в 2 раза (до 6,3±3,7 мг/мм²). Напряжение стенки мочевого пузыря, наоборот, повышалось до 447±186 мг/мм², хотя различия по сравнению с контролем не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Спонтанная сократительная активность детрузора при отсутствии электростимуляции выявлялась лишь в единичных случаях, как и в контрольных опытах.

Таким образом, в ранней стадии формирования ИВО происходит выраженное уменьшение удельной сократимости, то есть развиваемой силы сокращения на каждую мышечную единицу. Следовательно, сохранение адекватной эвакуаторной способности мочевого пузыря достигается за счет увеличения мышечной массы детрузора.

При увеличении длительности существования ИВО до 1 и 3 месяцев существенных изменений в способности детрузора к развитию активных сокращений при электрической стимуляции не происходило. Амплитуда сокращений составляла 7,1±2,6 и 6,5±3,1 мг/мм² через 1 и 3 месяца соответственно. В то же время происходило прогрессивное возрастание напряжения стенки мочевого пузыря (до 852±173 и 1349±365 мг/мм² через 1 и 3 месяца соответственно). Возрастание этого показателя может быть связано как с повышением тонуса гладкомышечных клеток детрузора вследствие ухудшения их энергетической обеспеченности.

ти из-за хронической гипоксии мочевого пузыря, так и вследствие склерозирования стенки органа, морфологические признаки которого были описаны нами ранее.

Наряду с этими изменениями при увеличении длительности обструкции мы зарегистрировали достоверное возрастание частоты выявления спонтанных сокращений (при отсутствии электростимуляции) исследованных фрагментов обструктивного мочевого пузыря. В опытах с 1-месячной ИВО они выявлялись в 10% исследованных фрагментов, а после 3 месяцев ИВО – в 25% опытов. При этом возрастала амплитуда этих сокращений (рис. 31). Выявление спонтанных колебаний напряжения стенки мочевого пузыря свидетельствует о формировании гиперактивности детрузора.

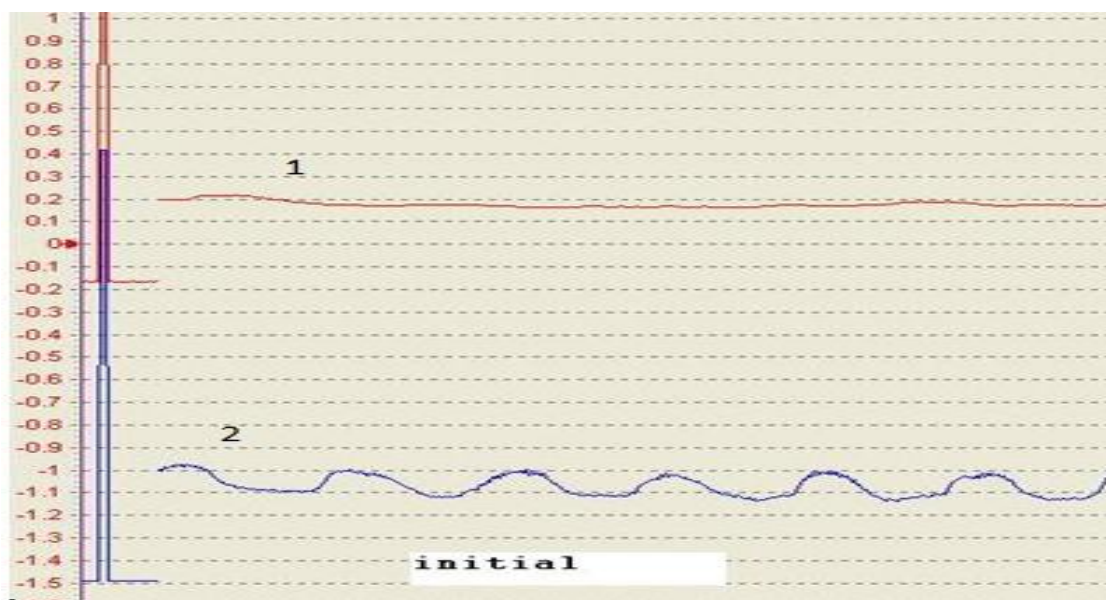


Рисунок 31. Регистрация спонтанных сокращений фрагментов, вырезанных из интактного мочевого пузыря (1) и гипертрофированного мочевого пузыря после 3 месяцев инфравезикальной обструкции

Таким образом, полученные в этих опытах данные подтвердили развитие выраженных изменений функционального состояния детрузора, вызванных ИВО, что было установлено в опытах *in vivo* с использованием других методов исследования.

Следующей задачей было выявление роли нарушений в системе вегетативной регуляции функции мочевого пузыря в развитии функциональных расстройств при ИВО. Состояние основных звеньев регуляции (адренэргического и холинэргического) изучалось по

реакции фрагментов стенки мочевого пузыря на стимуляцию и блокаду соответствующих рецепторов в раннюю фазу развития гипертрофии (1 неделя ИВО) и в фазе уже сформировавшейся адаптации к повышенной нагрузке и начала развития функциональной декомпенсации (3 месяца).

В норме воздействие на изучаемый фрагмент мочевого пузыря норадреналином приводило к ослаблению сокращений, вызванных электростимуляцией, и снижению его тонуса (табл. 10). В опытах с 1-недельной ИВО норадреналин вместо расслабляющего эффекта практически не влиял на развитие сокращений. Тонус детрузора при этом снижался меньше, чем в контроле (всего на 11% по сравнению с 53% в контроле). Через 3 месяца обструкции в среднем по всей группе опытов, как и при 1-недельной ИВО норадреналин практически не влиял на амплитуду сокращения фрагментов мочевого пузыря, но примерно в половине опытов вместо расслабляющего эффекта он несколько увеличивал амплитуду сокращений. Тонус под действием норадреналина снижался в меньшей степени, чем в контроле, но эта разница оказалась статистически недостоверной из-за большого разброса индивидуальных результатов.

Таблица 10.

Влияние норадреналина на сокращения и тонус изолированных фрагментов интактного и обструктивного мочевого пузыря (в процентах от исходных значений).

	Норма	1 неделя ИВО	3 месяца ИВО
Амплитуда сокращений	-62±22	-8±2*	+7±4**
Тонус	-51±14	-17±8*	-38±11

*Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.*

Эти результаты свидетельствуют, что в обструктивном гипертрофированном мочевом пузыре ослабляются регуляторные адренергические механизмы, ответственные за его расслабление, что может играть роль в формировании гиперактивности детрузора. Поскольку эффект расслабления детрузора достигается преимущественно путем активации β -адренорецепторов, можно предположить, что ослабление или даже инверсия реакции мочевого

пузыря на норадреналин (который является стимулятором как α -, так и β -адренорецепторов) связано или с уменьшением экспрессии β -адренэргических рецепторов на гладкомышечных клетках детрузора, или с увеличением активности α -адренорецепторов, отвечающих за усиление сократительной активности и тонуса гладкой мускулатуры.

Эксперименты с предварительной блокадой α -адренорецепторов доксазолином и последующим воздействием норадреналином выявило картину, близкую к таковой в экспериментах без блокады α -рецепторов (табл. 11).

Таблица 11.

Изменение амплитуды сокращений и тонуса фрагментов мочевого пузыря при действии норадреналина после блокады α -адренорецепторов доксазолином (в % от исходных значений)

	Норма	1 неделя ИВО	3 месяца ИВО
Амплитуда сокращений	-36 ± 21	-3 ± 1***	+14 ± 10***
Тонус	-30 ± 18	-14 ± 8	-60 ± 52

Блокада α -адренорецепторов с последующим воздействием норадреналином в нормальном детрузоре приводила к ослаблению сокращений на 36% при снижении тонуса мочевого пузыря на 30%. В опытах с 1-недельной обструкцией такое воздействие практически не меняло сократительной активности гипертрофированного детрузора при снижении его тонуса на 14%. После 3-месячной обструкции и воздействии норадреналином и доксазолином отмечали усиление сокращений при разнонаправленных изменениях тонуса детрузора. В одних экспериментах он возрастал, тогда как в других опытах отмечали его значительное снижение. В результате большого разброса данных, несмотря на двукратное увеличение средних значений по сравнению с нормой, различия в изменении тонуса оказались статистически недостоверными.

Сравнение действия норадреналина без и на фоне блокады α -адренорецепторов (рис. 32, 33) показало сопоставимость полученных результатов.

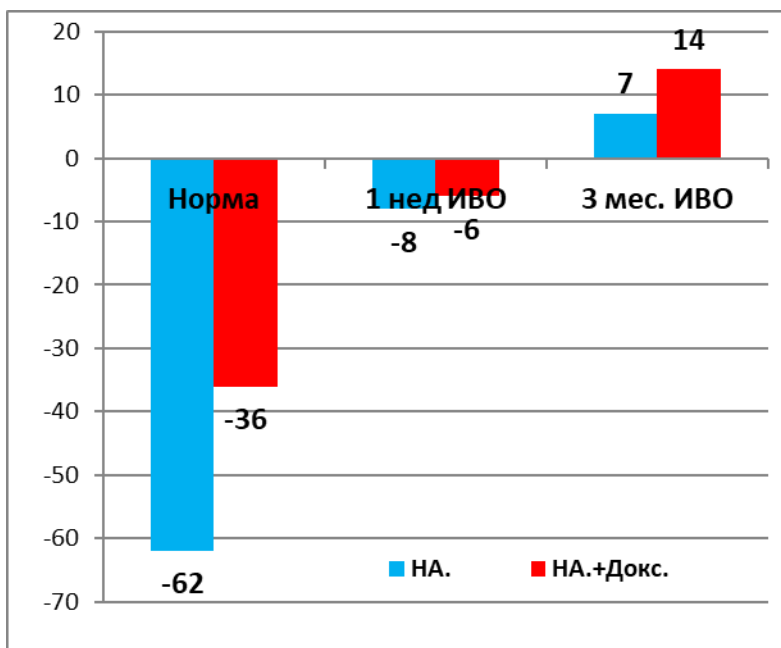
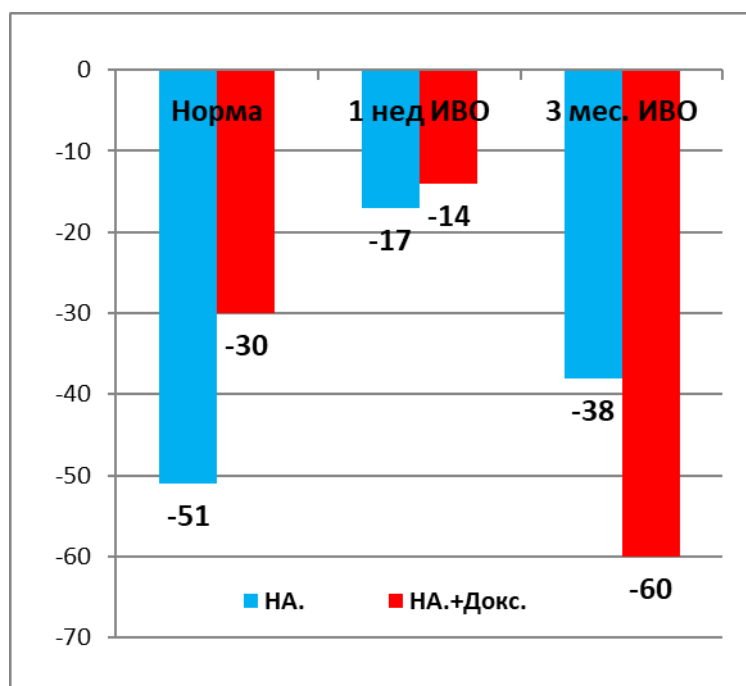


Рисунок. 32.
Сравнение действия норадреналина без и на фоне блокады α -адренорецепторов доксазозином на амплитуду сокращений изолированных фрагментов интактного и гипертрофированного мочевого пузыря (в % от исходного уровня)

Рисунок 33.
Сравнение действия норадреналина без и на фоне блокады α -адренорецепторов доксазозином на тонус изолированных фрагментов интактного и гипертрофированного мочевого пузыря (в % от исходного уровня)



На фоне блокады α -адренорецепторов норадреналин практически не влиял на амплитуду сокращений фрагментов гипертрофированного мочевого пузыря при их электростимуляции, в отличие от опытов с интактным органом, как и в опытах без адреноблокады. Изменение тонуса под действием норадреналина как в условиях адреноблокады, так и без нее также были однонаправлены: на ранних сроках ИВО наблюдалось уменьшение расслабляющего эффекта норадреналина, а на поздних – его восстановление.

Эти данные позволили сделать заключение, что выявленное уменьшение расслабляющего действия норадреналина на гипертрофированный мочевой пузырь крыс с ИВО связано преимущественно со снижением функциональной активности β -адренорецепторов или уменьшением их экспрессии на гладкомышечные клетки детрузора, поскольку выключение их антагонистов (α -адренорецепторов) не приводит к усилению расслабляющего влияния стимуляции β -рецепторов.

Полученные результаты четко свидетельствуют о существенных сдвигах адренэргического звена регуляции сокращений со снижением его расслабляющего влияния и частично с трансформацией в стимулирующий эффект. Эти изменения могут играть существенную роль в формировании гиперактивности детрузора при ИВО.

Состояние холинэргического звена регуляции сокращений детрузора оценивалось по изменению параметров его сократимости после блокады М- и Н-холинорецепторов атропином.

Оказалось, что в норме воздействие атропином практически полностью (на 90-96%) подавляло способность фрагментов стенки мочевого пузыря сокращаться под действием электростимуляции (рис. 34), что свидетельствовало о преимущественно холинэргическом пути инициации сокращений мочевого пузыря.

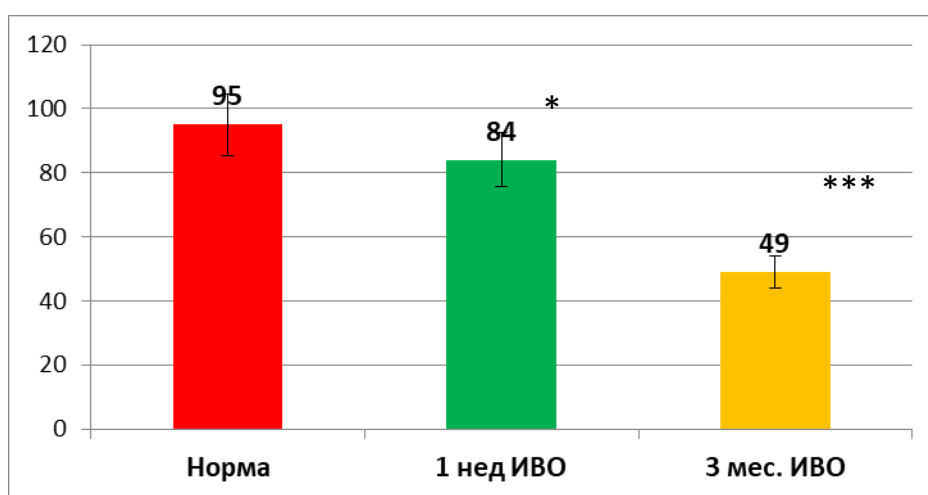


Рисунок 34. Ингибирование сокращений фрагментов нормального и гипертрофированного мочевого пузыря атропином (в % от исходных значений)

После 1-недельной ИВО ингибирующий эффект атропина снижался (до 84%). То есть при кратковременной обструкции сохранялось почти нормальное состояние холинэргичес-

кого звена регуляции сокращений. Но при возрастании длительности ИВО до 3 месяцев атропин подавлял сократительную активность в гораздо меньшей степени - лишь на 44-53%. Это свидетельствует об уменьшении роли холинэргического звена в инициации сокращений детрузора и росте функционального значения так называемого «неадренэргического нехолинэргического» (NANC) механизма регуляции.

Этот механизм включает несколько путей, наиболее важными из которых считаются пуринэргическая регуляция, реализуемая через АТФ-зависимые рецепторы и способствующая усилению сократительной активности мышц, и регуляция системой оксида азота, являющаяся мощным активатором гуанилатциклазы и способствующая активации синтеза цГМФ, опосредующей расслабление гладкомышечной мускулатуры. Возрастание функционального значения этих путей является проявлением активации компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на сохранение функциональной активности гипертрофированного мочевого пузыря, несмотря на постепенную декомпенсацию основных путей регуляции - адренэргического и холинэргического.

Однако, наряду с адаптивным эффектом NANC-регуляции («неадренэргического- нехолинэргического») при ее активации начинают проявляться и «побочные эффекты», обусловленные снижением порога возбудимости миоцитов и развитием состояния гиперактивности гипертрофированного мочевого пузыря, что мы обнаружили в большинстве наших экспериментов с ИВО различной длительности.

Для того, чтобы определить значимость нарушений в системе регуляции сокращений для формирования гиперактивности детрузора, мы проанализировали состояние адрено- и холинэргического звеньев регуляции у животных с признаками гиперактивности мочевого пузыря, сравнив их с теми случаями, когда эти признаки не выявлялись.

Оказалось, что в гиперактивном мочевом пузыре практически отсутствует расслабляющий эффект норадреналина (рис. 35). Амплитуда сокращений фрагментов гиперактивного мочевого пузыря в ответ на их электростимуляцию практически не менялась при незначительной тенденции к усилению сокращений в ряде опытов. Блокада α -адренорецепторов доксазолином на фоне действия норадреналина (показатель активности β -адренорецепторов) также вместо расслабляющего эффекта вызывала некоторое усиление сокращений.

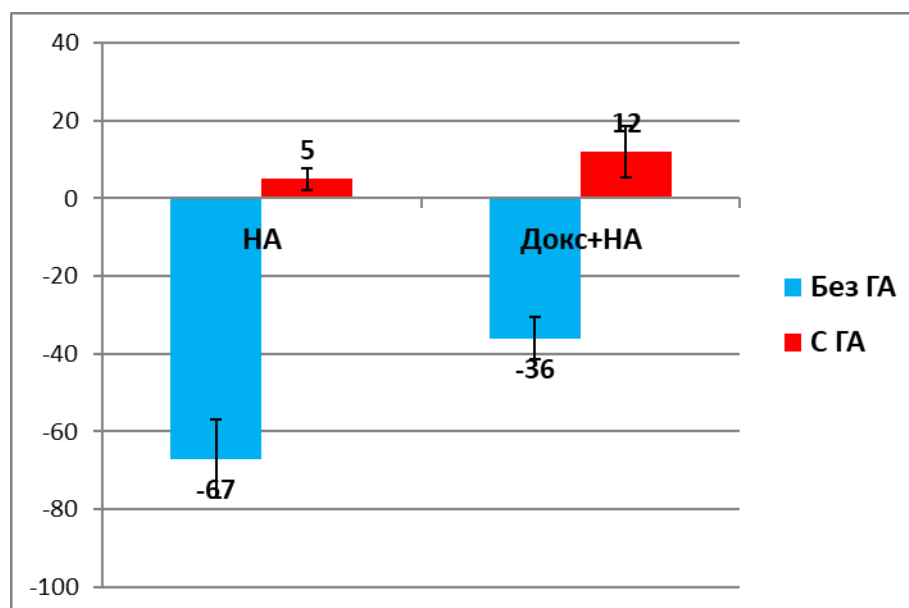


Рисунок 35. Влияние норадреналина (НА) без или с предварительной блокадой α -адренорецепторов доксазолином (Докс+НА) на амплитуду сокращений мочевого пузыря без или с признаками гиперактивности (ГА) детрузора (в % от исходных значений).

Такие изменения свидетельствуют об уменьшении функциональных возможностей расслабляющего звена регуляции сокращений гиперактивного детрузора. Полученные результаты согласуются с клиническими данными о низкой эффективности α -адреноблокаторов при терапии больных ДГПЖ с признаками гиперактивности мочевого пузыря, а также подтверждают целесообразность применения в этих случаях стимуляторов β -адренорецепторов, что в настоящее время исследуется (Chapple C.R. et al., 2014; Yamaguchi O. et al., 2014; Calmasini F.V. et al., 2015)

Изменения холинэргического регуляторного звена в гиперактивном мочевом пузыре также отличались от его состояния в стабильном детрузоре, что проявлялось уменьшением степени ингибирования сокращений атропином. В опытах со стабильным мочевым пузырем уменьшение амплитуды сокращений составило $68 \pm 10\%$, а в экспериментах с гиперактивным мочевым пузырем лишь на $48 \pm 7\%$ ($p < 0,05$)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в гиперактивном мочевом пузыре полярно меняется эффект стимуляции β -адренорецепторов, преобразуясь из расслабляющего в стимулирующий сокращения, и, возможно, с сопутствующими изменениями активности α -

адренорецепторов, при уменьшении функциональной значимости холинэргического звена регуляции. Таким образом, баланс двух взаимоуравновешивающих звеньев – адренэргического (расслабляющего) и холинэргического (стимулирующего) сдвигается в сторону активации сократительной активности.

Обращает на себя внимание однотипность выявленных нарушений в системе регуляции сокращений мочевого пузыря при длительных сроках ИВО и при формировании гиперактивности детрузора. Это согласуется с полученными нами данными о прогрессивном возрастании частоты выявления гиперактивности при увеличении сроков ИВО и 100%-й выявляемости этого состояния у крыс с 3-месячной обструкцией мочевых путей. Возрастание функциональной значимости NANC («неадренэргического нехолинэргического») в гипертрофированном мочевом пузыре на фоне ослабления значимости холин- и адренэргической регуляции вносит свой вклад в инициацию спонтанной сократительной активности детрузора вне фазы изгнания мочи за счет активации пуринергических рецепторов, усиленной продукции оксида азота и простагландинов, провоцирующих спонтанные сокращения детрузора (Pandita R.K. et al., 2000; O`Reilly B.A. et al., 2001; Felsen D. et al., 2003).

Оценка обратимости функциональных расстройств мочевого пузыря при различной длительности ИВО

Важным моментом, определяющим нормализацию мочеиспускания у больных после оперативного лечения и устранения механического препятствия эвакуации мочи, является определение возможности обратного развития функциональных нарушений. С этой целью мы провели серию экспериментов, в которых через 1 неделю, 1 месяц и 3 месяца после моделирования ИВО удаляли лигатуру, суживающую предпузырный отдел уретры, устраняя таким образом ее механическое сужение. Животных обследовали через 2 недели после снятия лигатуры.

При всех сроках моделирования ИВО после ликвидации обструкции отмечалось уменьшение степени гипертрофии мочевого пузыря, наиболее выраженное после 1-недельной и 1-месячной обструкции. Масса мочевого пузыря при этом сроке ИВО уменьшалась с

0,77±0,04 до 0,47±0,02 гр, то есть на 39%. При 1-месячной ИВО после ликвидации обструкции масса мочевого пузыря уменьшилась с 1,16±0,03 гр до 0,69±0,03 гр (на 40%), тогда как у крыс после 3-месячной ИВО она уменьшилась с 1,29±0,05 гр лишь до 1,16±0,06 гр, то есть, всего на 10%. Следовательно, устранение избыточной функциональной нагрузки после 3-месячной ИВО приводило лишь к незначительному уменьшению степени гипертрофии детрузора, тогда как при менее длительной обструкции это сопровождалось существенным уменьшением массы органа.

Отношение «масса/объем» мочевого пузыря, характеризующее возможности функциональной компенсации за счет увеличенной массы органа, также менялось по-разному при ИВО различной длительности (рис. 36). Если в опытах с относительно небольшими сроками обструкции через 2 недели после ликвидации ИВО этот показатель нормализовался (0,42 после 1-недельной ИВО при норме 0,40) или приближался к норме (0,37 после 1-месячной ИВО), то после 3-месячной ИВО он оставался значительно сниженным (0,29), что характеризовало сохранение выраженной функциональной недостаточности.

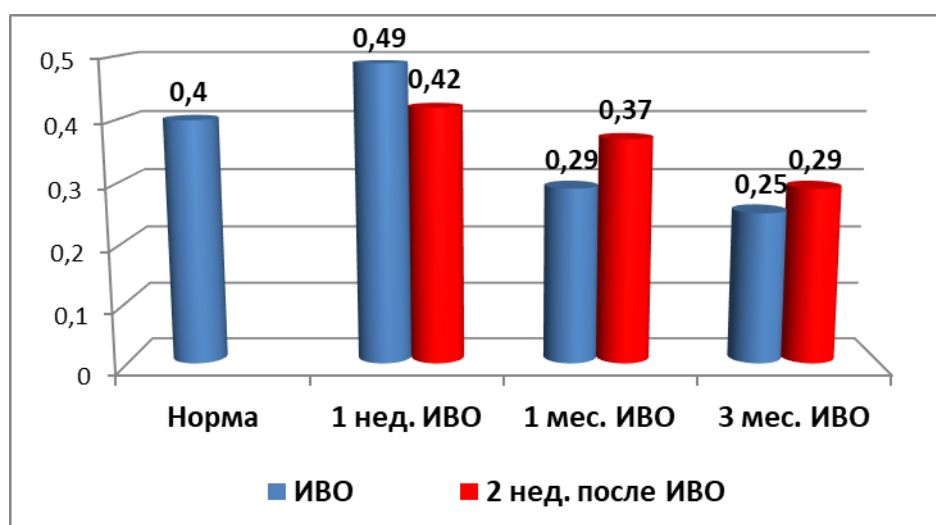


Рисунок 36. Изменение отношения «масса/объем» мочевого пузыря крысы через 2 недели после ликвидации ИВО различной длительности

Остаточная моча у крыс, перенесших 1-недельную или 1-месячную ИВО, через 2 недели после ликвидации обструкции не определялась, тогда как в опытах с 3-месячной

обструкцией она сохранялась у всех крыс, хотя и уменьшалась (с $3,8 \pm 0,1$ до $1,2 \pm 0,1$ мл), что подтверждало сохранение функциональной недостаточности детрузора у этих животных.

Важными характеристиками функционального состояния мочевого пузыря являются параметры инфузионной цистометрии. У всех крыс после ликвидации обструкции независимо от ее длительности выявлялась нормализация базального внутрипузырного давления (P_{det}) и давления при начале мочеиспускания, что подтверждало ликвидацию ИВО (табл. 12).

В то же время амплитуда спонтанных колебаний детрузорного давления (ΔP_{det}) в опорожненном и наполненном мочевом пузыре нормализовалась только в опытах с 1-недельной обструкцией, что подтверждало исчезновение гиперактивности мочевого пузыря у тех животных, у которых она выявлялась на фоне ИВО. После 1-месячной ИВО ее ликвидация приводила к исчезновению гиперактивности детрузора у 40% обследованных животных при достоверном уменьшении амплитуды регистрируемых спонтанных сокращений, а после 3-месячной ИВО ее ликвидации практически не улучшала ситуации. У всех животных сохранялась гиперактивность детрузора с высокоамплитудными спонтанными колебаниями внутрипузырного давления.

Таким образом, после 3-месячной обструкции развившиеся функциональные нарушения оказались мало подвержены обратному развитию, сохраняясь почти на том же уровне после устранения механического препятствия эвакуации мочи.

Исследование состояния кровоснабжения мочевого пузыря, оцененного по величине кардиального пика C_1 в спектре колебаний импеданса, показало, что после ликвидации непродолжительной ИВО (1 неделя) кровоснабжение органа полностью восстанавливается. Как в опорожненном, так и в наполненном мочевом пузыре значения пика C_1 достоверно не отличались от значений, полученных в опытах на интактном мочевом пузыре ($0,63 \pm 0,03$ усл. ед. в опорожненном мочевом пузыре и $0,49 \pm 0,02$ в наполненном мочевом пузыре (рис 37А и 37Б).

*Измерение параметров инфузионной цистометрии
после ликвидации ИВО различной длительности*

	Базальное Pdet	Pdet при мочеиспускании	ΔPdet базальное	ΔPdet при макс. Наполнении	% крыс с гиперактивностью
Норма	2,8±0,2	36,8±2,1	3,6±0,7	4,9±0,4	0
1 неделя после ИВО:					
до ликвидации	3,2±0,2	47,3±2,2	5,1±0,6	7,6±0,6	37%
после ликвидации	2,9±0,1	35,9±1,9*	3,9±0,5	5,7±0,4	0
1 месяц после ИВО:					
до ликвидации	4,5±0,2	49,8±2,6	9,8±0,8	12,9±0,8	100%
после ликвидации	3,1±0,2*	39,4±2,4*	6,6±0,6*	8,3±0,6*	60%
3 месяца после ИВО:					
до ликвидации	4,8±0,2	51,6±3,4	12,8±1,3	13,1±1,2	100%
после ликвидации	3,3±0,1**	40,5±2,6*	10,7±0,7	11,5±0,8	100%

*Примечание: * - различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с параметрами до ликвидации обструкции.*

В опытах с 1-месячной ИВО также выявилась явная тенденция к восстановлению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря после ликвидации обструкции, однако, значения пика C1 не достигали нормальных значений (0,48 ± 0,02 усл. ед. в опорожненном мочевом пузыре и 0,43 ± 0,01 усл. ед. в наполненном мочевом пузыре). Однако, при этом было отмечено более чем двукратное возрастание этого показателя, что свидетельствует о явной положительной динамике в улучшении кровоснабжения органа.

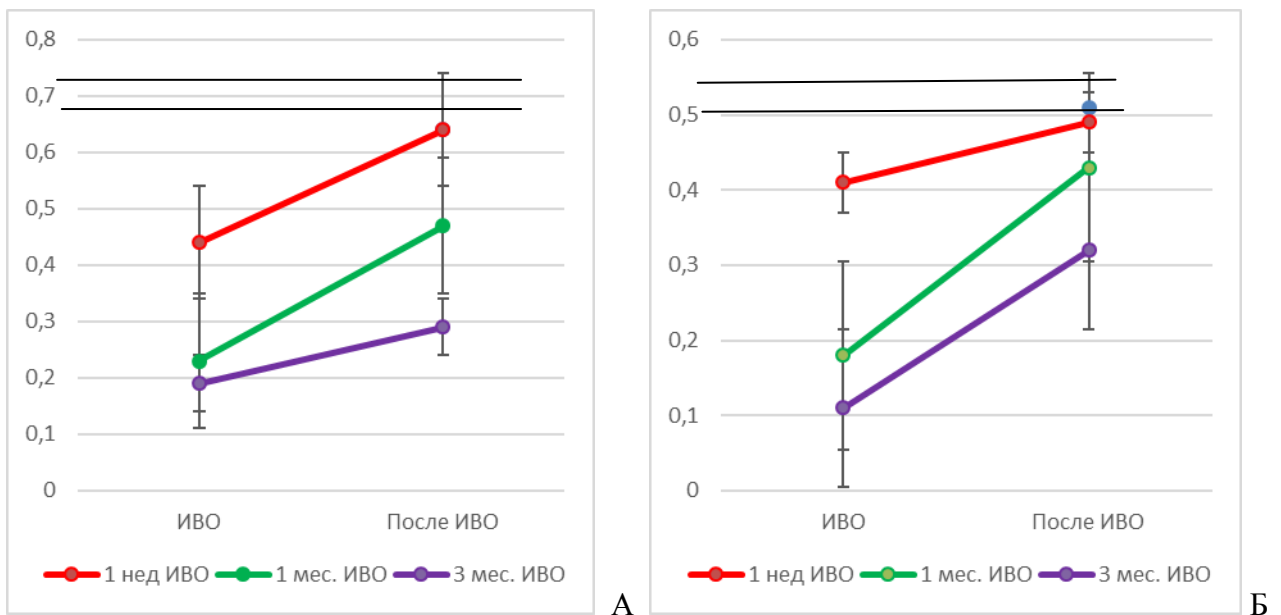


Рисунок 37. Изменение параметров кровоснабжения мочевого пузыря (значения пика C1) через 2 недели после ликвидации ИВО различной длительности. А – при опорожненном мочевом пузыре, Б – при максимально наполненном мочевом пузыре. Горизонтальными линиями обозначены верхний и нижний диапазон нормы (у intactных крыс).

В экспериментах с 3-месячной ИВО улучшение состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря после ликвидации обструкции оказались наименее выраженными. Значения пика C1 возростали лишь до $0,29 \pm 0,01$ усл.ед. в опорожненном мочевом пузыре и до $0,32 \pm 0,01$ в наполненном мочевом пузыре, но эти значения оставались значительно ниже нормы.

Таким образом, уменьшение функциональных расстройств после ликвидации ИВО непродолжительной длительности сопровождается существенным улучшением ранее нарушенного кровоснабжения детрузора, тогда как сохранение выраженной дисфункции мочевого пузыря опосредуется стойко сниженной микроциркуляцией.

Подтверждением этому явилось проведение корреляционного анализа между изменением массы гипертрофированного пузыря после ликвидации обструкции различной длительности и изменением состояния его кровоснабжения ($\Delta C1$) (табл. 13). Рассчитанный коэффициент корреляции Пирсона r между этими показателями составил $r=0,971$, что отражает очень высокую степень достоверности ($p<0,001$) взаимосвязи изменений этих параметров.

Таблица 13.

Корреляционный анализ взаимосвязей между изменением массы мочевого пузыря (МП), состоянием его кровоснабжения (пик С1) и амплитуды спонтанных колебаний внутрипузырного давления (Pdet) после ликвидации ИВО различной длительности

Сравниваемые показатели	Коэффициент корреляции Пирсона	P
Δ Массы МП/Δ пика С1	0,971	<0,001
ΔPdet/ΔС1 опорожненного МП	0,437	<0,05
ΔPdet/ΔС1 наполненного МП	0,781	<0,001
ΔМассы/ΔPdet пустого МП	0,640	<0,01
ΔМассы/ΔPdet наполненного МП	0,908	<0,001

Аналогичным образом мы рассчитали коэффициент корреляции Пирсона между изменениями амплитуды спонтанных колебаний внутрипузырного давления (ΔP_{det}) и изменениями состояния кровоснабжения мочевого пузыря ($\Delta C1$), а также между изменениями массы мочевого пузыря и ΔP_{det} . Оказалось, что взаимосвязь между спонтанной активностью детрузора и состоянием его кровоснабжения в опорожненном состоянии также носит достоверный характер, хотя и менее значимый. Коэффициент корреляции Пирсона между этими параметрами составил $r=0,437$, при значимости достоверности $p<0,05$, однако, при оценке взаимосвязи этих параметров при наполненном мочевом пузыре корреляция оказалась существенно более значимой. Коэффициент корреляции Пирсона составил $r=0,781$, при $p<0,001$.

При определении корреляции между изменением массы мочевого пузыря и амплитуды спонтанных колебаний внутрипузырного давления после ликвидации обструкции также была выявлена высокодостоверная зависимость. При опорожненном мочевом пузыре коэффициент корреляции Пирсона составил 0,640 ($p<0,01$), а при наполненном мочевом пузыре корреляция еще больше возрастала: коэффициент корреляции Пирсона составил 0,908 при $p<0,001$.

Таким образом, нами подтверждена существенная взаимосвязь между длительностью ИВО, изменением массы мочевого пузыря (то есть, изменением степени его гипертрофии), состоянием его кровоснабжения и выраженностью функциональных расстройств. При этом важно отметить, что степень корреляции этих параметров возрастала в условиях функциональной нагрузки на мочевой пузырь (его переполнение), что по нашему мнению отражает состояние компенсаторных возможностей гипертрофированного мочевого пузыря.

Влияние терапии α -адреноблокаторами на восстановление

функции мочевого пузыря после ликвидации длительно существующей ИВО

В предыдущих опытах мы выявили частичную обратимость функциональных нарушений мочевого пузыря после ликвидации ИВО, длившейся 1 месяц, и слабую тенденцию к улучшению его функции после 3-месячной обструкции. Факторами, которые могут способствовать сохранению дисфункции детрузора, по нашим данным могут быть сохранение нарушенного кровоснабжения органа, а также нарушение вегетативной регуляции сократительной активности, проявляющейся в уменьшении расслабляющих эффектов, реализуемых через β -адренорецепторы, что предполагает относительное возрастание значимости α -адренэргических воздействий.

В связи с этим, мы посчитали целесообразным оценить у животных после ликвидации 1- и 3-месячной обструкции влияние терапии α -адреноблокаторами на восстановление функциональной полноценности мочевого пузыря, выраженность его гипертрофии и состояние кровоснабжения.

В этих опытах со следующего дня после снятия лигатуры с предпузырного отдела уретры (ликвидация ИВО) животные получали α -блокатор доксазозин, растворенный в питьевой воде из расчета 0,1 мг/кг/сутки. Выбор этого препарата был основан на его лучшей растворимости в воде по сравнению с другими препаратами этого ряда, а также на основании данных, что эффективность этого препарата сопоставима с эффективностью других α -адреноблокаторов, используемых в клинической практике (Abolyosr A. et al., 2013; Araki T. et al., 2013).

Широко известно положительное влияние α -блокаторов в отношении уменьшения выраженности дизурических расстройств у больных ДГПЖ, а также для терапии расстройств мочеиспускания, сохранившихся после оперативного лечения (Andersson K.E., 2007; Hadi N. et al., 2013; Descazeaud A. et al., 2015, Silva J. et al., 2015). Однако, целью наших экспериментов было изучение эффекта от профилактического применения этих препаратов, а также взаимосвязь их положительного влияния на состояние кровоснабжения мочевого пузыря и степень гипертрофии. Дополнительным фактором, указывающим на целесообразность этого исследования, являются данные литературы об улучшении кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря у больных ДГПЖ при терапии α -адреноблокаторами (Matsumoto S. et al., 2008; Okutsu H. et al., 2010; Mizuno H. et al., 2010), а также о возможности уменьшения гипертрофии мочевого пузыря на фоне терапии препаратами этой группы (Milicevic S., 2012; Eghbali K. et al. 2013), хотя не все авторы находили эти изменения (Yono M. et al., 2008).

Результаты исследования показали, что профилактическая терапия доксазолином в течение 2 недель после ликвидации ИВО существенно улучшает параметры функционирования мочевого пузыря по сравнению с опытами без проведения этой терапии как в опытах с 1-месячной, так и с 3-месячной ИВО.

После ликвидации 1-месячной ИВО терапия доксазолином приводит к достоверному снижению базального внутрипузырного давления, а также уменьшению амплитуды спонтанных сокращений детрузора вне фазы мочеиспускания, достигая значений даже ниже нормы ($p < 0,05$) (табл. 14). При этом ни у одного животного через 2 недели терапии не выявилось превышения контрольных значений амплитуды спонтанных колебаний P_{det} , то есть у них исчезала гиперактивность детрузора, наблюдаемая у 60% животных в опытах без терапии α -адреноблокатором.

В опытах с 3-месячной ИВО после ликвидации обструкции базальное внутрипузырное давление на фоне терапии доксазолином достоверно снижалось как по сравнению с опытами без терапии, так и по сравнению с нормальными значениями этого показателя, полученного у интактных крыс (табл. 15).

Таблица 14.

Параметры инфузионной цистометрии у крыс после ликвидации 1-месячной ИВО
без или с терапией доксазозином (см. водн. ст.)

Параметры	Норма	После ИВО без терапии	После ИВО с доксазозином
Pdet базальное	2,8±0,2	3,1±0,2	1,7±0,1* [#]
Pdet при мочеиспускании	36,8±2,1	39,4±2,4	34,8±0,6
ΔPdet на фоне инфузии	4,9±0,4	8,3±0,6	2,3±0,2* [#]
% крыс с гиперактивностью МП	0	60%	0

Достоверность различий: * - $p < 0,05$ по сравнению с опытами без терапии, [#] - $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

Таблица 15.

Параметры инфузионной цистометрии у крыс после ликвидации
3-месячной ИВО без или с терапией доксазозином (см. водн. ст.)

Параметры	Норма	После ИВО без терапии	После ИВО с доксазозином
Pdet базальное	2,8±0,2	3,3±0,1	2,1±0,1***, [#]
Pdet при мочеиспускании	36,8±2,1	40,5±2,6	33,7±1,5*
ΔPdet на фоне инфузии	4,9±0,4	11,5±0,8	5,9±0,6***
% крыс с гиперактивностью МП	0	100%	30%*

Достоверность различий: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с опытами без терапии, [#] - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Достоверно уменьшались также величина внутрипузырного давления, при котором начиналось мочеиспускание, а также средние значения спонтанных колебаний Pdet вне фазы мочеиспускания. При этом средние значения по всей группе животных достоверно не отличались от контрольных цифр, хотя у 30% крыс сохранялись повышенные значения этого показателя, что было достоверно меньше, чем в опытах без терапии α-блокатором.

Исследование влияния 2-недельной терапии доксазолином на состояние кровоснабжения мочевого пузыря после ликвидации ИВО выявило ускорение его восстановления по сравнению с опытами без терапии этим препаратом. В опытах с 1-месячной ИВО через 2 недели после ее ликвидации без медикаментозной терапии мощность пика С1 возросла с 34,4% от нормы до 75%, а на фоне терапии доксазолином - до 87,3% (табл. 16). После ликвидации 3-месячной обструкции кровоснабжение мочевого пузыря через 2 недели составляло 45,3% и 54,7% от нормы без лечения и на фоне лечения доксазолином соответственно.

Таблица 16.

Влияние профилактической терапии доксазолином на восстановление кровоснабжения мочевого пузыря и уменьшение его гипертрофии после ликвидации ИВО

Серии	Пик С1 (усл. ед.)		Масса мочевого пузыря (гр)	
	Без терапии	Терапия доксазолином	Без терапии	Терапия Доксазолином
Норма	0,64±0,04		0,19±0,02	
После 1 мес. ИВО	0,48 ±0,02 (75,0%)	0,56±0,02* (87,5%)	0,69±0,03 (363,2%)	0,43±0,04** (226,3%)
После 3 мес. ИВО	0,29±0,01 (45,3%)	0,35±0,02* (54,7%)	1,16±0,06 (610,5%)	0,96±0,05* (505,3%)

Достоверность различий: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$.

Профилактическое назначение α -адреноблокатора способствовало также ускорению обратного развития гипертрофии мочевого пузыря после ликвидации ИВО. После 1-месячной ИВО ее ликвидация привела к уменьшению массы мочевого пузыря через 2 недели в опытах без терапии примерно в 2 раза (с 610,5% до 363% от нормы), а на фоне терапии доксазолином - почти в 3 раза (до 226% от нормы). В опытах с 3-месячной ИВО изменения были менее выражены. Через 2 недели после устранения ИВО масса мочевого пузыря уменьшилась с 678% до 610,5% от нормы в опытах без терапии и до 505,3% от нормы в опытах с терапией доксазолином.

Таким образом, проведенные эксперименты выявили существенное положительное влияние терапии α -адреноблокаторами, начатой сразу же после ликвидации длительно существующей ИВО, для профилактики сохранения дизурических расстройств после ликвидации обструкции. При этом выраженность эффекта зависела от длительности существования ИВО - она была более эффективной при ИВО меньшей длительности. Ускорение восстановления параметров уродинамики было связано с более выраженным восстановлением кровоснабжения мочевого пузыря и обратным развитием его гипертрофии.

В заключение

Результаты наших исследований свидетельствуют, что использованная нами экспериментальная модель расстройств мочеиспускания при ДГПЖ адекватно отражает суть развивающихся нарушений и позволяет изучить патогенез дисфункции детрузора и ее связь с гемодинамическими, морфологическими и физиологическими изменениями в мочевом пузыре. Проведенные эксперименты показали, что гипертрофия детрузора развивается уже в ранних сроках развития ИВО, а при длительном существовании обструкции гипертрофия прогрессирует и сопровождается снижением функциональной активности мочевого пузыря, как его эвакуаторной составляющей, так и накопительной (появление спонтанной сократительной активности). Показателем функциональной полноценности гипертрофированного детрузора может быть прирост его массы в соотношении с увеличением функциональной емкости и с объемом остаточной мочи. Важным патогенетическим фактором развития дисфункции мочеиспускания является ухудшение кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря, которое при длительном существовании обструкции может длительно сохраняться даже после ликвидации механического препятствия оттоку мочи, что может определять сохранение гиперактивности детрузора.

В значительной степени функциональная декомпенсация мочевого пузыря связана с постепенно развивающимися дистрофическими изменениями гладкомышечных клеток детрузора и их трансформацией в миофибробласты, что сопровождается разрастанием соединительной ткани.

При этом нарушается нейрогенная регуляция функции мочевого пузыря, проявляющаяся в ослаблении функциональной значимости β -адренорецепторов, ответственных за функцию расслабления детрузора. Значительное снижение сократительной активности мочевого пузыря в сочетании с повышением его тонуса в результате снижения расслабляющего эффекта адреномедиаторов создает предпосылки для развития острой задержки мочи. Уменьшение функциональной активности β -адренорецепторов подразумевает относительное возрастание значимости α -адренэргических воздействий, ответственных за усиление сократительной активности детрузора и повышение его тонуса. В этой связи полученные нами данные подтверждают патофизиологическую целесообразность применения α -адреноблокаторов для профилактики и терапии острой задержки мочи и уменьшения выраженности симптомов гиперактивности детрузора (ургентность мочеиспускания). Наши данные указывают на перспективность профилактического использования препаратов этой группы для уменьшения выраженности ирритативных симптомов в раннем послеоперационном периоде у больных ДГПЖ, подвергнутых оперативному лечению, что в дальнейшем будет нами проверено в клинических исследованиях.

Развивающаяся дисфункция детрузора при длительно существующей ИВО в далеко зашедшей стадии может сохраняться после ликвидации обструкции, что обусловлено сохранением расстройств кровоснабжения гипертрофированного мочевого пузыря. Выявленная нами существенная взаимосвязь между степенью восстановления кровоснабжения мочевого пузыря после ликвидации обструкции с реверсией гипертрофии детрузора и сохранением дисфункции мочевого пузыря создает основу для определения прогностических параметров, характеризующих вероятность сохранения дизурических расстройств после оперативного лечения больных ДГПЖ, что позволит выявить больных с высоким риском сохранения дисфункции детрузора, оценить необходимость выполнения операции у них, а также обосновать необходимость профилактической медикаментозной терапии в раннем послеоперационном периоде. Возможность оценивать выраженность ИВО и риск сохранения дисфункции мочевого пузыря после оперативного лечения с помощью неинвазивных методов может быть реальной альтернативой КУДИ.

ГЛАВА 4.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДГПЖ

Поскольку оперативное лечение больных ДГПЖ позволяет в подавляющем большинстве случаев полностью ликвидировать фактор обструкции, но при этом лишь у 2/3 больных устранить ирритативные расстройства мочеиспускания (см. обзор литературы), мы сочли необходимым сконцентрировать наши исследования по улучшению функциональных результатов операции преимущественно на проблеме недопущения сохранения симптоматики гиперактивности мочевого пузыря в ближайшем и более отдаленном послеоперационном периодах, поскольку именно этот фактор является основным в ухудшении качества жизни этих пациентов.

При решении данной задачи мы ориентировались на результаты проведенных экспериментов, показавших, что в формировании ирритативных расстройств мочеиспускания важную роль играют такие факторы, как длительность существования ИВО, выраженность развивающейся компенсаторной гипертрофии детрузора, соотношение массы гипертрофированного мочевого пузыря и его объема (в том числе и остаточной мочи), ухудшение кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря с формированием хронической гипоксии детрузора, что способствует ухудшению параметров его сократительной активности и повышению возбудимости гладкомышечных клеток, приводящей к развитию спонтанных сокращений детрузора, а также нарушению вегетативной регуляции мочевого пузыря, проявляющейся в относительном ослаблении адренэргических нейрогенных влияний, ответственных за расслабление детрузора с относительным увеличением холинэргических воздействий, способствующих повышению тонуса мочевого пузыря. При достижении выраженности этих факторов до определенного порога развившиеся функциональные нарушения лишь частично подвергаются обратному развитию, сохраняясь после ликвидации обструкции. Однако, они не являются полностью необратимыми, поскольку могут быть уменьшены терапией α -адреноблокаторами.

Целью наших клинических исследований на первом этапе была оценка клинической значимости выявленных в ходе экспериментальных исследований неинвазивных критериев,

характеризующих функциональное состояние мочевого пузыря и которые могут быть потенциально полезными для оценки степени риска сохранения выраженной дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ. В этот анализ вошли истории болезни 60 пациентов, оперированных в период с февраля 2010 года по февраль 2011 года (1-я группа больных). В эту группу вошли все пациенты, госпитализированные в нашей клинике для решения вопроса об оперативном лечении.

Учитывая существенные различия возможностей исследований в условиях эксперимента и клиники, мы попытались адаптировать выявленные в ходе экспериментов показатели к возможностям диагностики в клинических условиях или найти им адекватный эквивалент.

На втором этапе клинических исследований мы оценили перспективность использования комплекса выбранных наиболее информативных параметров для повышения эффективности оперативного лечения больных ДГПЖ за счет оценки степени риска сохранения расстройств мочеиспускания после оперативного лечения и профилактики сохранения симптомов гиперактивности мочевого пузыря в послеоперационном периоде, в том числе с использованием медикаментозной терапии. Эту группу составили 76 больных (2-я группа), отобранных для оперативного лечения на основании анализа имеющихся у них или отсутствующих факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания. Кроме того, в этой группе все больные в раннем послеоперационном периоде получали профилактическую терапию тамсулозином для уменьшения риска сохранения симптомов гиперактивности мочевого пузыря и ускорения процесса нормализации мочеиспускания в послеоперационном периоде, возможность чего была доказана в проведенных нами экспериментальных исследованиях.

Оценка функциональных результатов оперативного лечения больных ДГПЖ, оперированных в 2010-2011 гг.

Ретроспективный анализ историй болезни больных этой группы, согласно использованной нами **Международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной**

железы в баллах (IPSS). показал, что проведенное хирургическое лечение привело к полной ликвидации обструктивной симптоматики у всех 60 больных.

При анкетировании по IPSS количество обструктивных баллов при выписке больных из стационара уменьшилось с $17,6 \pm 2,4$ до $1,1 \pm 0,4$. Показатели урофлоуметрии после операции достигли нормальных значений. Q_{\max} возросла с $8,3 \pm 0,7$ до $16,4 \pm 1,7$ мл/сек, а $Q_{\text{сред}}$ – с $4,9 \pm 0,4$ до $12,1 \pm 0,6$ мл/сек ($p < 0,01$).

В соответствии с изменениями параметров урофлоуметрии в положительную сторону менялись показатели функционального состояния мочевого пузыря. Объем мочевого пузыря после операции достоверно уменьшался, что свидетельствовало о существенном облегчении изгнания мочи. Максимальный объем уменьшился с 351 ± 23 мл до 225 ± 14 мл ($p < 0,05$). Остаточная моча у всех оперированных больных не превышала 50мл.

В то же время ирритативные симптомы у большинства пациентов уменьшались значительно медленнее, а у ряда больных сохранялись более 1 месяца, существенно ухудшая качество их жизни. Лишь у 24 из 60 больных (40%) при выписке мочеиспускание полностью нормализовалось – сумма обструктивных баллов уменьшилась с $10,0 \pm 0,7$ до $3,9 \pm 0,3$ при показателе качества жизни QoL – 0-1 балла. У остальных больных сохранились более или менее выраженные ирритативные расстройства мочеиспускания. В соответствие со степенью этих расстройств мы выделили группы с удовлетворительным функциональным результатом (сумма ирритативных баллов 7-9 при $QoL=2$) и неудовлетворительным результатом операции (сумма ирритативных баллов ≥ 10 баллов и $QoL=3-4$). Удовлетворительный результат был достигнут у 27 (45%) пациентов, а плохой – у 9 больных (15%) (рис. 38).

У этих пациентов ирритативная симптоматика уменьшилась лишь на 24%, несмотря на полную ликвидацию симптомов обструкции, в связи с чем эти больные по-прежнему оценивали качество своей жизни в 3-4 балла, тогда как у пациентов с хорошим функциональным результатом оперативного лечения выраженность ирритативных расстройств мочеиспускания уменьшилась на 61%, а качество жизни эти больные оценивали в 0-2 балла (табл. 17).

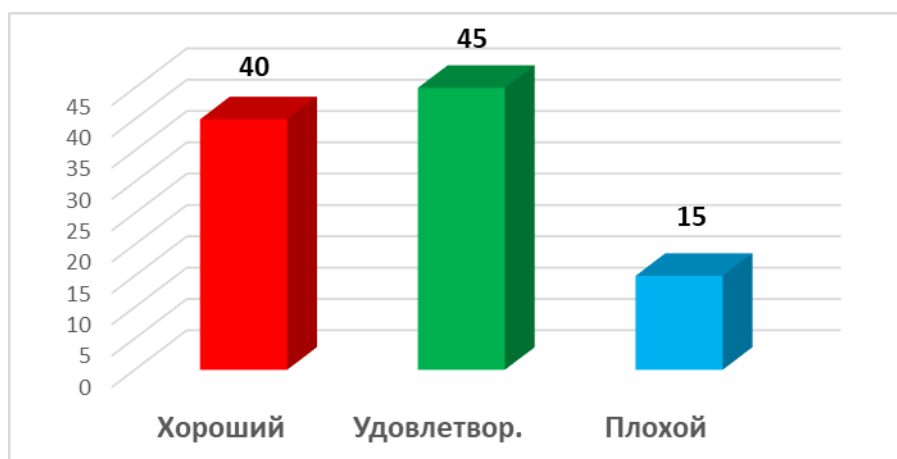


Рисунок 38. Распределение больных в процентном соотношении в зависимости от функционального результата оперативного лечения

Таблица 17.

Структура симптоматики по шкале IPSS у больных с аденомой предстательной железы до и после оперативного лечения

	Общая сумма баллов	Обструктивные симптомы	Ирритативные симптомы	Качество жизни
С хорошим результатом операции				
До операции	26,9±1,8	16,9±0,6	10,0±0,7	5,0±0
Через 1 месяц	4,9±0,7	1,0±0,2	3,9±0,3	1,1±0,1
С удовлетворительным и плохим результатом операции				
До операции	28,5±2,0	16,0±0,6	12,5±0,6	5,0±0
Через 1 месяц	10,5±0,9*	1,0±0,3	9,5±0,6***	2,8±0,2***

Статистически достоверные различия: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

Таким образом, больше чем у половины оперированных больных после оперативного лечения сохранилась ирритативная симптоматика различной степени выраженности. Это позволяет нам предположить, что в сохранении ирритативной симптоматики определяющую роль играют определенные биологические факторы, имевшиеся у больных до операции и

вызывающие стойкое сохранение расстройств мочеиспускания. Значимость некоторых из таких факторов мы попытались определить при дальнейшем анализе.

**Определение клинической значимости прогностических факторов,
связанных с сохранением ирритативной симптоматики после
оперативного лечения больных ДГПЖ**

По современным представлениям оперативное лечение безусловно показано больным ДГПЖ, имеющим выраженную обструктивную симптоматику и малоэффективно у больных с расстройствами мочеиспускания, обусловленными другими причинами (в частности, гиперактивностью мочевого пузыря), которым возможно помочь с помощью медикаментозной терапии без оперативного лечения. Особую сложность представляют пациенты, у которых имеется явно выраженная ИВО и в то же время имеются значительные ирритативные расстройства. Именно у этой категории пациентов достаточно трудно определить, насколько оперативное лечение улучшит их качество жизни. Проведенный нами анализ подтвердил это положение. Лишь у 40% оперированных больных мочеиспускание полностью нормализовалось, а у 14% операция вообще не привела к существенному улучшению качества жизни.

Современные методы обследования лишь частично позволяют решить дилемму – рекомендовать больному операцию или предложить ему медикаментозную терапию. Рекомендации Европейского общества урологов заключают, что исследование состояния уродинамики должно проводиться пациентам, у которых предполагается оперативное вмешательство, или в тех случаях, когда объем мочеиспускания не превышает 150 мл при максимальной скорости мочеиспускания <15 мл/сек, у больных в возрасте 50-80 лет при наличии остаточной мочи более 300 мл, а также при подозрении на нейрогенный характер расстройств мочеиспускания, при двустороннем гидронефрозе и после радикальных операций в области таза или неэффективных инвазивных вмешательств. Безусловно, наиболее информативным из методов исследования состояния уродинамики является комплексное уродинамическое исследование (КУДИ). Исследование зависимости «объем/давление» и параметров мочеиспускания дают информацию в отношении сократимости детрузора и наличия у боль-

ного инфравезикальной обструкции, тогда как инфузионная цистометрия дает информацию о емкости мочевого пузыря, эластичности его стенки и наличии гиперактивности детрузора (ГАМП). Однако, эти исследования являются инвазивными, создают определенный дискомфорт для больного в связи с продолжительностью исследования, а также несут риск развития мочевого инфекции, гематурии. Кроме того, неясно, насколько показаны эти исследования для рутинной практики, а также их возможность предсказывать исход оперативного лечения больных с синдромом нижних мочевых путей (Parsons BA, et al., 2011). В связи с этим, актуальным является вопрос изучения возможности неинвазивной оценки состояния уродинамики у больных ДГПЖ и СНМП (D`Ancona C.A. et al., 2008; Valentini F.A. et al., 2008; Elterman D.S. et al., 2013; Losco G. et al., 2013). С учетом тенденции к более широкому использованию неинвазивных методов диагностики функционального состояния детрузора мы постарались оценить, насколько некоторые из этих методов могут быть полезными в прогнозировании функционального исхода оперативного лечения больных ДГПЖ. При этом мы хотели бы оценить возможности комплекса этих методов в качестве скрининговой диагностики, не в отношении наличия или отсутствия ИВО, а в отношении вероятности существования гиперактивности мочевого пузыря и возможности сохранения этих расстройств после оперативного лечения. В этом плане мы проанализировали как традиционные методы предоперационного урологического обследования, так и другие показатели с учетом проведенных нами экспериментальных исследований.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что развитию гиперактивности мочевого пузыря при ИВО, сопровождающей ДГПЖ, и ее сохранению после ликвидации обструкции могут способствовать следующие факторы:

- длительность ИВО;
- стойкое ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря;
- степень гипертрофии детрузора;
- развитие признаков функциональной декомпенсации, проявляющейся в уменьшении соотношения массы детрузора и объема мочевого пузыря;

- появление на фоне обструкции выраженных спонтанных сокращений детрузора, приводящих к повышению внутрипузырного давления, то есть наличие гиперактивности детрузора в предоперационном периоде;
- нарушение вегетативной регуляции мочевого пузыря с уменьшением функциональной значимости расслабляющих эффектов адренэргических воздействий.

Значимость этих, а также некоторых других факторов в клинических условиях мы попытались оценить, используя доступные методы получения соответствующей информации. Конечной целью нашего анализа была разработка диагностических критериев вероятности сохранения дизурических расстройств (то есть, факторов риска) после оперативного лечения ДГПЖ и устранения фактора обструкции. При этом эти критерии должны быть разработаны на основе неинвазивных методов исследования, чтобы их можно было использовать в качестве скрининговой диагностики существования факторов риска у всех больных, требующих оперативного лечения.

Оценка состояния кровоснабжения мочевого пузыря

Хотя в проведенных нами экспериментальных исследованиях этот фактор был признан одним из основных, определяющих формирование гиперактивности мочевого пузыря, у нас, к сожалению, не было возможности оценить его прогностическую значимость в отношении прогнозирования эффективности оперативного лечения больных ДГПЖ в клинических условиях в связи с недоступностью методов оценки состояния кровоснабжения мочевого пузыря. В связи с этим мы оценили значимость других клинических показателей, способных косвенно характеризовать возможность сохранения дисфункции мочевого пузыря после оперативного лечения больных ДГПЖ.

Длительность заболевания

Средняя длительность существования ДГПЖ у больных с хорошим, удовлетворительным и плохим функциональным результатами оперативного лечения существенно не различалась, составляя соответственно $3,1 \pm 2,4$, $3,8 \pm 1,4$ и $3,5 \pm 1,1$ года (табл. 18). Однако, если

учитывать долю больных с длительностью заболевания более 5 лет, выявились существенные различия.

Таблица 18.

Влияние длительности заболевания на функциональные результаты оперативного лечения больных ДГПЖ

Длительность болезни	Функциональный исход операции		
	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
Средняя длительность (лет)	3,1±2,4	3,8±1,4	3,5±1,1
Более 5 лет (%)	18%	38%	50%*

Достоверность различий: * - $p < 0,05$.

Если в группе больных с полной нормализацией мочеиспускания их доля составляла 18%, то в группе с удовлетворительными результатами операции она возростала до 38%, а в группе с неудовлетворительными результатами – до 50%. Различия между группами больных с хорошим и плохим функциональным эффектом оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Наличие острой или хронической задержки мочи и необходимость в дренировании мочевого пузыря

Наши исследования показали, что в группах больных с хорошим и удовлетворительным функциональным исходом результаты оперативного лечения достоверно не различались: острая задержка мочи в анамнезе или при поступлении была у 48,7% и 41,2%, а необходимость в дренировании мочевого пузыря возникла у 48,7% и 35,3% соответственно. У больных с неудовлетворительными результатами необходимость в дренировании мочевого пузыря вследствие хронической задержки мочи возникла в 78,8% случаев ($p < 0,05$ по сравнению с другими группами). При оценке влияния длительности дренирования мочевого пузыря выявились существенные различия. У больных, у которых возникла необходимость в краткосрочном дренировании мочевого пузыря уретральным катетером, результаты операции оказались существенно лучше, чем у пациентов с цистостомой, длительно дренирующей мо-

чевой пузырь. Так в группе больных с хорошим функциональным результатом лишь в 2 случаях мочевого пузыря был дренирован цистостомой, причем лишь в течение 2-3 недель, тогда как у остальных 9 пациентов дренирование осуществлялось уретральным катетером в течение 3-7 дней. У больных с удовлетворительными функциональными результатами операции мочевого пузыря был дренирован цистостомой в 4 случаях, а уретральным катетром – в 10 случаях, в то время как при неудовлетворительных результатах у всех 6 больных, нуждающихся в дренировании мочевого пузыря была наложена цистостома.

Таким образом, сам по себе этот показатель не может служить индикатором вероятности сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде, но более высокие его значения в группе больных с плохим функциональным исходом позволили заподозрить его связь с другими неблагоприятными патогенетическими факторами, что было подтверждено при дальнейшем анализе (табл. 19).

Таблица 19.

*Взаимосвязь необходимости дренирования мочевого пузыря
с показателями состояния нижних мочевых путей*

Показатели	Без дренирования мочевого пузыря	С дренированием мочевого пузыря
Предшествующая медикаментозная терапия (% больных)	25%	4%
Объем предстательной железы (см ³)	54,6±5,1	69,9±8,3*
Кол-во обструктивных баллов IPSS	14,0±0,4	16,6±0,6*
Функциональный объем мочевого пузыря (мл)	265±21	123±28*
Толщина стенки мочевого пузыря (мм)	5,5±1,3	6,8±1,1
Масса мочевого пузыря (усл. ед.)	86±8	114±12*

*Достоверность различий: * - $p < 0,05$.*

Эти больные реже получали медикаментозную терапию до поступления на оперативное лечение (всего в 4% случаях по сравнению с 25% больных, не нуждающимися в дрени-

ровании мочевого пузыря), у них были меньший объем предстательной железы ($69,9 \pm 8,3$ и $54,6 \pm 5,1$ см³), большее количество обструктивных баллов IPSS ($16,6 \pm 0,6$ и $14,0 \pm 0,4$), меньший функциональный объем мочевого пузыря (123 ± 28 и 265 ± 21 мл), оказалась более выраженная гипертрофия детрузора (толщина стенки $6,8 \pm 1,1$ и $5,5 \pm 1,3$ мм, масса мочевого пузыря - 114 ± 12 и 86 ± 8 усл. ед.).

Из этих данных мы сделали вывод, что возрастание негативного влияния дренирования мочевого пузыря на восстановление функции мочевого пузыря обусловлено худшим состоянием его эвакуаторной функции, то есть носит косвенный характер. Подтверждением этому являются полученные данные о негативном влиянии длительного дренирования мочевого пузыря цистостомой, что, видимо, было связано с выраженными нарушениями акта мочеиспускания, тогда как кратковременное дренирование мочевого пузыря уретральным катетром не только не оказывало негативного эффекта, но могло улучшать сократительную функцию мочевого пузыря за счет его временной разгрузки.

Известно, что длительное дренирование мочевого пузыря цистостомой не только провоцирует поддержание мочевой инфекции, но и способствует уменьшению функциональной емкости мочевого пузыря, что подтверждено при обследовании наших больных. У больных с цистостомой функциональная емкость мочевого пузыря (объем введенной жидкости до первого позыва) составила всего 171 ± 8 мл, тогда как у больных с уретральным катетром - 243 ± 12 ($p < 0,05$), а у пациентов без дренирования - 306 ± 30 ($p < 0,01$ по сравнению с пациентами с цистостомой и отсутствием статистической значимости различий по сравнению с пациентами с уретральным катетром).

Таким образом, фактор длительного дренирования мочевого пузыря может вносить свой вклад в негативное влияние на эвакуаторную функцию мочевого пузыря за счет уменьшения его функциональной емкости. Кратковременное дренирование мочевого пузыря в предоперационном периоде может оказывать положительный эффект за счет его функциональной разгрузки и частичного восстановления функции, что в сочетании с ранним назначением в послеоперационном периоде α -адреноблокаторов, которые также способствуют нормализации мочеиспускания, существенно повышает вероятность полной нормализации мочеиспускания.

Наличие мочевого инфекции

Частота выявления мочевого инфекции у больных ДГПЖ в группах с различным функциональным исходом оперативного лечения была примерно одинакова: 28% в группе с восстановлением адекватного мочеиспускания, 23% в группе с удовлетворительным восстановлением мочеиспускания и 33% в группе с неудовлетворительным функциональным исходом. Различия оказались статистически незначимыми. При этом у большинства пациентов всех групп с мочевого инфекцией мочевого пузыря был дренирован цистостомой или уретральным катетром. То есть фактор инфицирования мочевых путей не имел самостоятельной прогностической значимости в отношении риска сохранения дисфункции мочеиспускания. Кроме того, в процессе подготовки к оперативному лечению всем больным с выявленной мочевого инфекцией проводилась адекватная антибиотикотерапия до полной эрадикации возбудителя, что также свидетельствует о незначительной значимости этого фактора.

Объем предстательной железы

По данным литературы объем предстательной железы не коррелирует с выраженностью расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ, хотя использование дополнительных параметров (таких как объем переходной зоны, степень протрузии простаты в мочевого пузыря, приближение формы железы к шарообразной) может несколько улучшить диагностику инфравезикальной обструкции (Witjes W.P. et al., 1997; Kojima M. et al., 1997; St Sauver J.L. et al., 2009; Lee L.S. et al., 2010; Franco G. et al., 2010; Cumpanas A.A. et al., 2013). В то же время ряд авторов опровергают эти данные (Seo Y.M. et al., 2012; Lee J.W. et al., 2012).

Сравнительный анализ, проведенный нами, показал, что степень увеличения предстательной железы не коррелировала с характером восстановления мочеиспускания после операции. Средние значения в группах с хорошим, удовлетворительным и плохим функциональным результатами существенно не различались, составляя 86 ± 16 , 79 ± 16 и 94 ± 8 см³ соответственно. Также не было различий по доле больных, имевших предстательную железу больших размеров (90 см³ и более) (16%, 14% и 20% соответственно).

Предшествующая консервативная терапия

У больных, которые до операции получали консервативную терапию различной длительности α -адреноблокаторами, частота сохранения гиперактивности мочевого пузыря после операции были такой же, как и без предварительной медикаментозной терапии. Доля больных, получавших такую терапию, в группах с хорошим и плохим функциональными результатами была одинаковой (25%) (табл. 120).

Таблица 20.

Зависимость функционального исхода оперативного лечения больных с аденомой простаты от некоторых клинических факторов

Функциональный результат операции	Средний объем простаты (см³)	Объем простаты >90 см³ (%)	Консерв.терапия в анамнезе (% больных)
Хороший	86±16	16%	25%
Удовлетворительный	79±16	14%	13%
Плохой	94±8	20%	25%

*Достоверность различий: * - $p < 0,05$*

В то же время больные, получавшие терапию α -адреноблокаторами дольше не нуждались в оперативном лечении (длительность заболевания до обращения в клинику составила $4,3 \pm 0,2$ года. по сравнению $3,3 \pm 0,2$ года у больных, не получавших лечения), у них реже возникала задержка мочи, требующая дренирования мочевого пузыря (15% и 47% соответственно), выявлялось меньшее количество остаточной мочи (101 ± 21 и 55 ± 9 мл соответственно).

Таким образом, предшествующая терапия α -адреноблокаторами улучшала состояние больных перед операцией.

Функциональный объем мочевого пузыря

У пациентов с хорошим результатом оперативного лечения этот параметр функционального состояния мочевого пузыря оказался достоверно выше нормальных значений, тогда как в группе больных с сохраненной в послеоперационном периоде ирритативной симпто-

матикой он существенно не отличался от нормы и был меньше, чем у больных с полной нормализацией мочеиспускания (рис. 39). У пациентов с плохим функциональным результатом операции он оказался наименьшим.

При индивидуальном анализе результатов лишь у 20% больных с нормализацией мочеиспускания функциональный объем мочевого пузыря был меньше 300 мл, в то время как у больных с сохранением выраженных дизурических расстройств в послеоперационном периоде объем мочевого пузыря менее 250 мл был выявлен в 75% случаев.

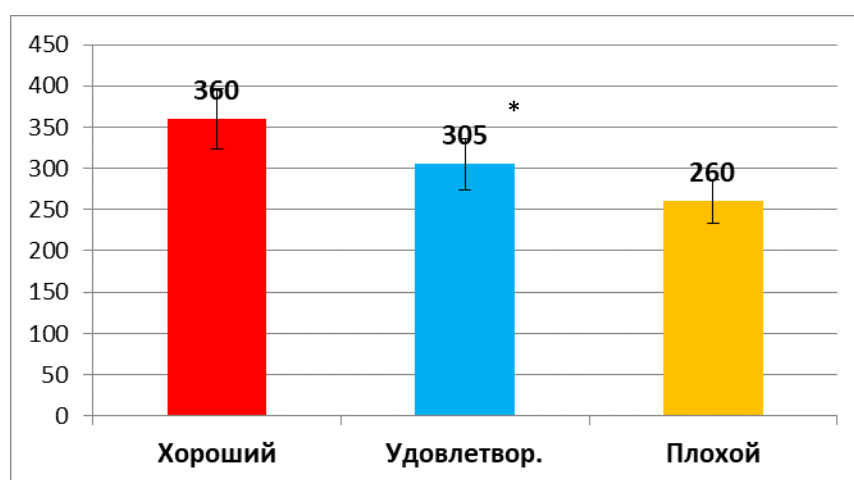


Рисунок 39. Дооперационный функциональный объем мочевого пузыря (мл) в зависимости от функционального результата оперативного лечения (- $p < 0,05$).*

Данные комплексного уродинамического обследования (КУДИ), проведенного у 26 больных (16 больных с хорошим функциональным результатом и 10 больных с удовлетворительным результатом), подтвердили негативную прогностическую значимость фактора сниженного объема мочевого пузыря в отношении восстановления мочеиспускания после операции. У больных с сохраненными расстройствами мочеиспускания средние значения объема мочевого пузыря при первом позыве, а также его максимального объема оказались достоверно ниже, чем у больных с полной нормализацией мочеиспускания. При этом доля больных со сниженным объемом также оказалась достоверно меньше у больных с нормализацией мочеиспускания ($p < 0,05$) (табл. 21).

Средние значения внутрипузырного давления, как базального, так и при мочеиспускании, в группах с различным характером восстановления мочеиспускания достоверно не различались. Однако, доля больных с повышенным базальным внутрипузырным давлением (≥ 15 см водн. ст.) в группе с хорошим функциональным эффектом составила 23%, а в группе с удовлетворительным восстановлением мочеиспускания - 33%, а повышенным давлением при мочеиспускании - 54% и 67%. Эти различия оказались статистически недостоверными из-за относительного небольшого количества наблюдений в каждой из групп, но свидетельствуют о более выраженных исходных функциональных нарушениях у пациентов с сохранившейся после операции дисфункции мочевого пузыря.

Таблица 21.

Параметры комплексного уродинамического исследования

Параметры	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
Базальное внутрипузырное давление (см. вод. ст.)	8,9 \pm 1,7	11,7 \pm 2,1	-
Внутрипузырное давление в фазу опорожнения (см вод. ст.)	86,5 \pm 3,5	93,3 \pm 2,9	-
Объем МП при первом позыве (мл)	183 \pm 13	127 \pm 6*	-
Объем МП при первом позыве < 150 мл (чел.)	7 из 16 (43,8%)	7/10 (70%)*	-
Максимальный объем МП (мл)	314 \pm 18	233 \pm 8*	-
Максимальный объем МП < 300 мл (чел.)	7 из 16 (43,8%)	7/10 (75%)*	-

* - $p < 0,05$.

Эти результаты совпадают с данными ряда авторов, свидетельствующими, что у больных с признаками гиперактивности детрузора и выраженной ирритативной симптоматикой функциональный объем мочевого пузыря меньше, чем у больных со стабильным детрузором (Аль-Шукри С.Х. и др., 2006; Gomes С.М. et al., 2008; Harding С. et al., 2008), что может быть связано с более высоким тонусом гиперактивного детрузора (что мы выявляли в экспериментальных исследованиях). С другой стороны, увеличенный объем обструктивного

мочевого пузыря сам по себе не является признаком его функциональной декомпенсации, если рассматривать этот показатель без учета объема остаточной мочи, поскольку увеличение объема мочевого пузыря при сохранении его способности адекватно эвакуировать мочу является признаком адекватной компенсации возросшей нагрузки на орган.

Таким образом, компенсаторное увеличение функционального объема мочевого пузыря при ИВО может считаться показателем, свидетельствующим об относительно сохранной функциональной полноценности детрузора, тогда как его низкие значения, особенно ниже 250 мл могут рассматриваться, как указание на гиперактивность мочевого пузыря.

Объем остаточной мочи

Несколько неожиданная зависимость выявилась между объемом остаточной мочи, определяемой в предоперационном периоде и сохранением ирритативной симптоматики после оперативного лечения (рис. 40). У пациентов с хорошим функциональным результатом оказались более высокие значения остаточной мочи.

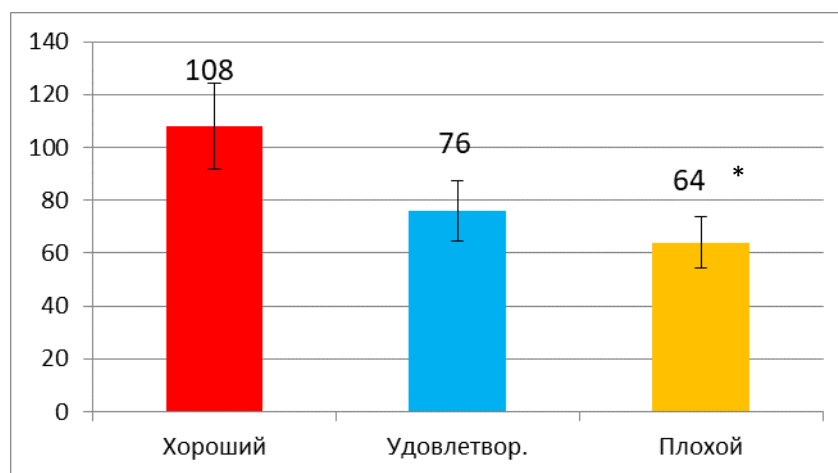


Рисунок 40. Средние значения остаточной мочи в группах больных ДГПЖ с различным функциональным исходом оперативного лечения (- $p < 0,05$).*

Определение большого объема остаточной мочи после мочеиспускания может свидетельствовать как о наличии ИВО, так и о снижении сократимости детрузора, что затрудняет интерпретацию этого показателя. Кроме того, выявлена значительная его вариабельность в разные дни исследования у одного и того же больного, что также ограничивает его информативность (Kranse R et al., 2003; Parsons BA, et al., 2011) В связи с этим показатель объема

остаточной мочи чаще всего используется в комбинации с другими показателями уродинамики (в частности - с определением функционального объема мочевого пузыря).

Мы провели корреляционный анализ между дооперационным объемом мочевого пузыря и объемом остаточной мочи и установили, что имеется достоверная прямая зависимость между этими двумя показателями (рис. 41, коэффициент корреляции Спирмана – 0,700, $p=0,036$),

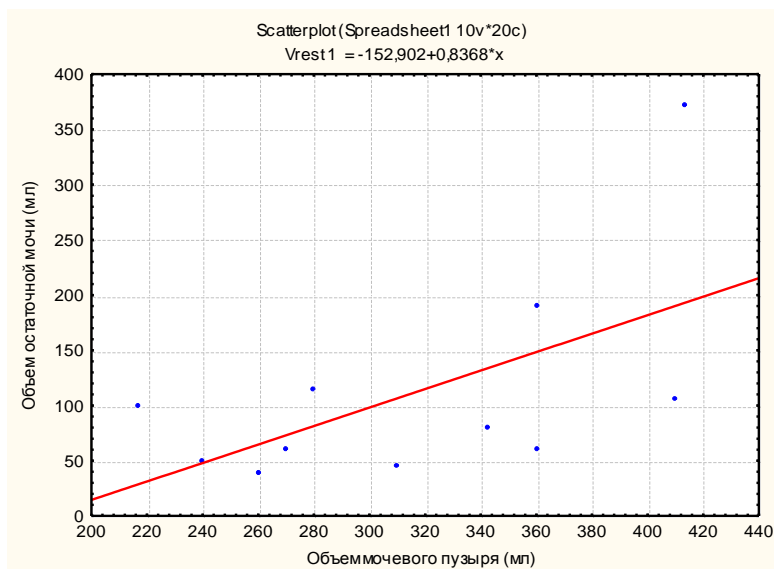


Рисунок 41. Корреляционная зависимость между предоперационным объемом остаточной мочи и объемом мочевого пузыря у больных ДГПЖ, подвергнутых оперативному лечению

То есть, эти два фактора оказались связанными между собой. Такая зависимость полностью совпадает с данными наших экспериментальных исследований, также установивших прямую позитивную зависимость между объемом гипертрофированного мочевого пузыря и объемом остаточной мочи. Однако, важным моментом является соотношение емкости мочевого пузыря и объемом остаточной мочи, значимость которого была выявлена в экспериментальных исследованиях. Определение доли остаточной мочи в общем объеме мочевого пузыря показало, что у больных с хорошим и удовлетворительным функциональным исходом она оказалась выше, чем у больных с плохим результатом оперативного лечения (рис. 42).

Такие, казалось бы, парадоксальные результаты, можно объяснить, исходя из полученных нами данных о различной динамике ликвидации обструктивных и ирритативных симптомов после оперативного лечения ДГПЖ. Увеличение объема мочевого пузыря и остаточной мочи являются признаками ИВО, которая определяет наличие симптомов затруднения мочеиспускания. После устранения механического препятствия току мочи эти симптомы практически полностью исчезают у подавляющего числа больных.

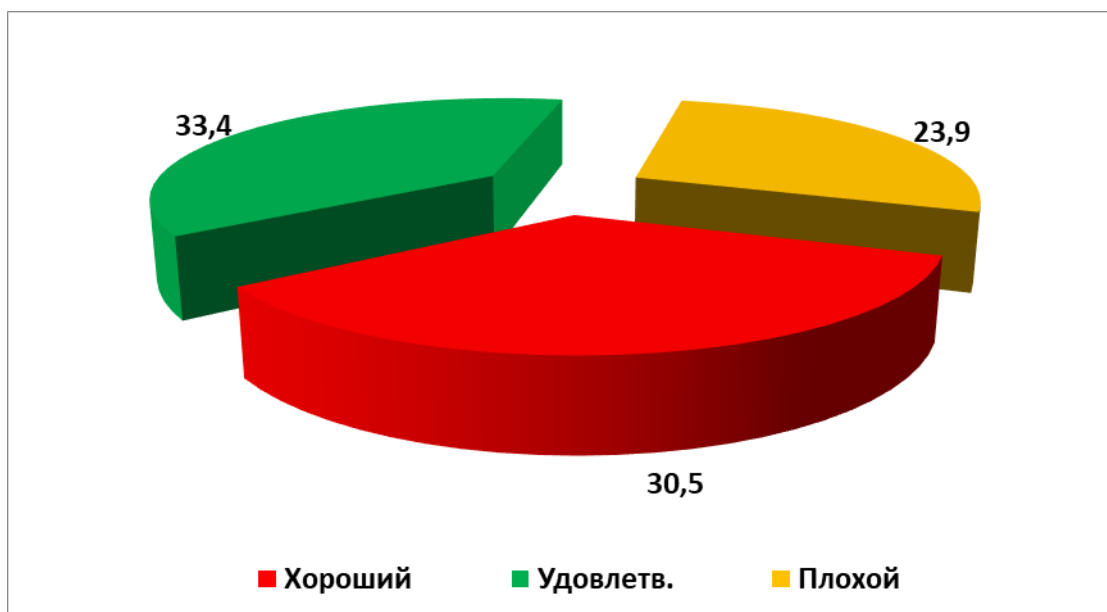


Рисунок 42. Доля остаточной мочи (в %) в общем объеме мочевого пузыря у больных ДГПЖ с различным функциональным исходом оперативного лечения

В то же время формирование ирритативной симптоматики (гиперактивности детрузора) напрямую не связано с ИВО и с этими показателями. Более того, меньший функциональный объем мочевого пузыря с меньшим количеством остаточной мочи, по-видимому, может быть проявлением гиперактивности детрузора, не допускающего перерастяжения мочевого пузыря, которое может сохраняться после оперативного лечения и негативно влиять на качество жизни пациентов. Есть мнение, что состояние гиперактивности детрузора является своего рода компенсаторным механизмом, повышающим эффективность использования энергии АТФ для изгнания мочи в условиях повышенной нагрузки на мышечные клетки (Cucchi A. et al., 1997). С этой точки зрения понятна выявленная нами зависимость: поддержание эвакуаторной функции мочевого пузыря при ИВО может достигаться за счет ухудшения его накопительной функции.

Попытка уточнить вопрос, не связаны ли изменения функционального объема мочевого пузыря и объема остаточной мочи со степенью гиперплазии предстательной железы путем проведения корреляционного анализа показала, что достоверной корреляции между объемом простаты и объемом мочевого пузыря, а также объемом простаты и объемом остаточной мочи не выявлено (табл. 22).

Таблица 22.

Корреляционный анализ зависимости объема мочевого пузыря и объема остаточной мочи от объема предстательной железы.

	Коэффициент корреляции Спирмана r	Критерий Стьюдента t	Достоверность различий p
Объем простаты x объем остаточной мочи	0,270	0,846	0,397
Объем простаты x объем мочевого пузыря	0,440	1,551	0,152

Параметры урофлоуметрии

Важным параметром, характеризующим выраженность обструкции мочевых путей, являются результаты урофлоуметрии. Информативными параметрами урофлоуметрии являются максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}), средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave}), а также форма кривой изменения скорости мочеиспускания, которые могут указывать на повышенное сопротивление уретры потоку мочи, в том числе и за счет увеличенной предстательной железы. Однако, следует учитывать, что у больных с высоким внутрипузырным давлением могут сохраняться нормальные показатели мочеиспускания, несмотря на наличие ИВО. Достоверность диагностики ИВО на основании данных урофлоуметрии при $Q_{max} < 10$, $10-15$ и > 15 мл/сек по данным Abrams P. (2006) составляет 89%, 71% и 48% соответственно. При $Q_{max} < 10$ мл/сек специфичность диагностики ИВО составляет 70%, позитивное предсказание диагноза – 70% и специфичность 47%.

При изучении прогностической значимости параметров этого метода обследования мы не выявили достоверного влияния степени снижения Q_{max} и $Q_{сред}$ по данным предопе-

рационального обследования на сохранение дизурических симптомов в послеоперационном периоде (рис. 43). Выявили даже некоторую тенденцию к более высоким значениям этих показателей у больных с сохранившейся ирритативной симптоматикой.

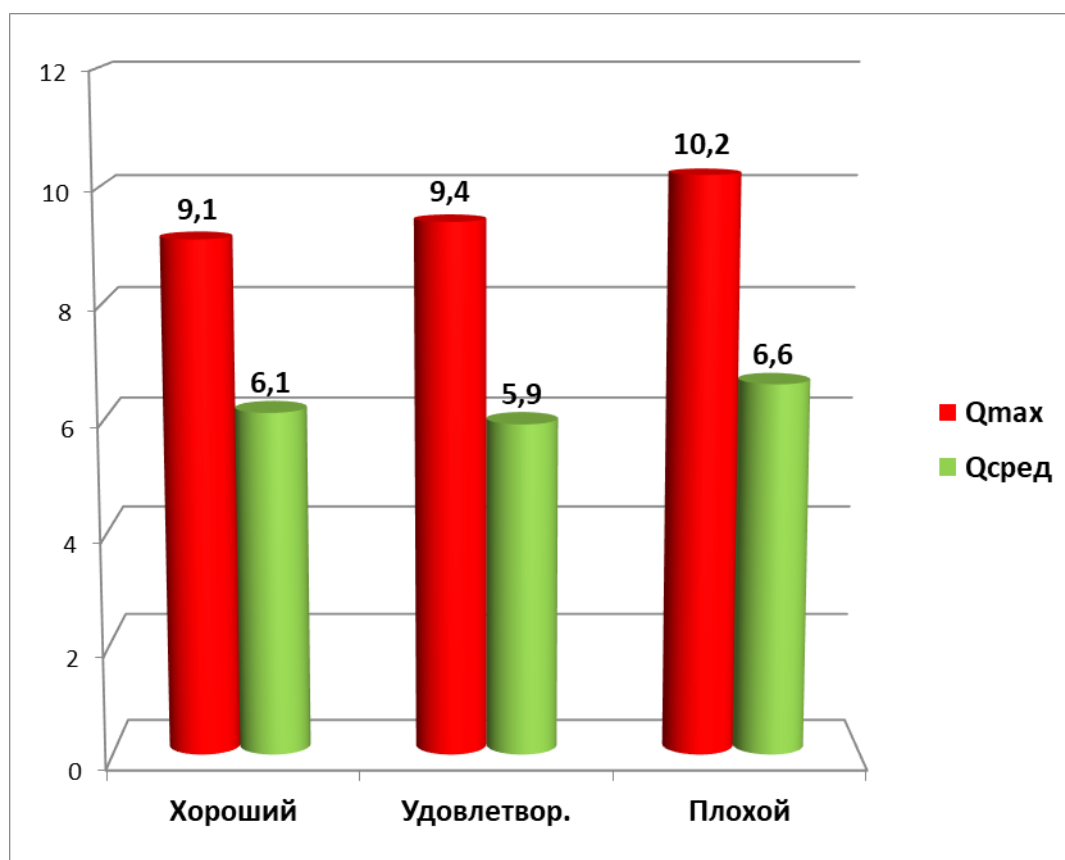


Рисунок 43. Зависимость между показателями урофлоуметрии (мл/сек) и функциональным исходом оперативного лечения больных ДГПЖ

Это также подтверждает, что параметры, характеризующие выраженность обструктивной симптоматики не могут служить надежными прогностическими факторами сохранения симптомов гиперактивности мочевого пузыря после оперативного лечения. Более того, тенденция к менее выраженному затруднению мочеиспускания у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения свидетельствует о том, что у этих больных обструктивная симптоматика была не так резко выражена, как у пациентов с хорошим функциональным результатом, а расстройства мочеиспускания были связаны преимущественно с гиперактивностью мочевого пузыря, которая сохранилась в послеоперационном периоде.

Подтверждение этому положению мы нашли при сравнительном анализе соотношения обструктивных и ирритативных симптомов по шкале IPSS в дооперационном и послеоперационном периодах.

Оценка качества мочеиспускания по шкале IPSS

Важное значение в оценке функционального эффекта оперативного лечения больных ДГПЖ имеет субъективное восприятие самими пациентами изменений качества мочеиспускания, что оценивается по данным опросника IPSS. Как правило, анкетирование проводится во время предоперационного обследования для оценки выраженности дизурических расстройств, причем в последнее время принята отдельная оценка выраженности обструктивной и ирритативной симптоматики (Аль-Шукри и др., 2006; Porru D. et al., 2002; Machino R. et al., 2002; Rodrigues P. et al., 2004; De la Taille A. Et al., 2006). Ценность этого анализа заключается в возможности суммарной оценки выраженности расстройств мочеиспускания однако, на его основании большинству авторов не удается определить, насколько эти расстройства обусловлены гиперактивностью мочевого пузыря. На основании анализа результатов обследования 400 больных с симптомами патологии нижних мочевых путей Rodrigues P. et al. (2004) установили, что в 80,2% случаев они были обусловлены обструкцией нижних мочевых путей, причем у 42,4% из этих пациентов обструкция сопровождалась гиперактивностью детрузора. По результатам IPSS-анкетирования не было возможности разделить пациентов со стабильным и гиперактивным мочевым пузырем. При сравнении диагностической ценности анкетирования по IPSS с другими опросниками (Датской шкалой симптомов простаты (PPSS), Опросником для мужчин Международного общества по континенции (ICS) Barry M.J. et al. (2001) сделали вывод, что ни один из опросников не позволяет точно определить, связаны ли симптомы дисфункции мочеиспускания с инфравезикальной обструкцией, или они обусловлены другими причинами.

Несмотря на то, что анализ по данным IPSS не позволяет достоверно определить наличие ИВО и заменить необходимость проведения КУДИ, мы попытались определить, не может ли более тщательная оценка структуры симптомов IPSS (особенно ее определение в динамике в послеоперационном периоде) иметь определенное значение для прогнозирования

сохранения ирритативной симптоматики в послеоперационном периоде и необходимости проведения дополнительной медикаментозной терапии.

Для проверки этого предположения мы сопоставили данные анкетирования пациентов до операции и при выписке или через 1 месяц с отдельным анализом динамики обструктивных и ирритативных симптомов. При этом мы разделили пациентов по выраженности дизурии в послеоперационном периоде не на 3 группы, а на 2 – с полной нормализацией мочеиспускания (хороший функциональный результат) и с частично или полностью сохраненным расстройством мочеиспускания (удовлетворительный и плохой функциональный результат) для того, чтобы попытаться выделить группу больных с риском сохранения дизурических явлений после операции, которые требуют дополнительного уродинамического исследования и, возможно, дополнительного медикаментозного лечения.

Динамическое анкетирование больных ДГПЖ, подвергнутых оперативному лечению, показало, что через 1 месяц после операции у больных с хорошим функциональным эффектом было отмечено существенное уменьшение ирритативной симптоматики (на 61%) с обеспечением хорошего качества жизни ($QoL=1,1$). В то же время у больных с сохраненными расстройствами мочеиспускания выраженность ирритативных симптомов уменьшилась лишь на 23% на фоне практически полного исчезновения обструктивных симптомов, что являлось главной причиной сохранения неудовлетворительной оценки качества жизни этих больных ($QoL=2.8$).

При анализе динамики структуры симптомов до и после операции нам удалось выявить определенные различия между группами с разным функциональным исходом. Хотя до оперативного лечения статистически достоверной разницы между анализируемыми группами в таких показателях, как общая сумма баллов (ОСБ), сумма «обструктивных» баллов (ОБ) и сумма «ирритативных» баллов (ИБ), мы не обнаружили, но при анализе соотношений выраженности ирритативных и обструктивных симптомов (ИБ/ОБ), а также при оценке доли ирритативных симптомов в суммарном показателе расстройства мочеиспускания (ИБ/ОСБ * 100%) выявили увеличение этих показателей у больных с сохранившимися после операции расстройствами мочеиспускания. Соотношение «ИБ/ОБ» до операции у больных с нормализацией мочеиспускания составляло $0,59 \pm 0,5$, тогда как при сохранившейся дизурии – $0,78 \pm$

0,6 ($p < 0,05$). При статистическом анализе границей между этими ситуациями являлись значения показателя 0,7. У больных с меньшими значениями этого показателя восстановление мочеиспускания после операции произошло в 72,4% случаев, тогда как при его превышении – лишь в 23,7%. Доля ирритативных симптомов в общей симптоматике расстройств мочеиспускания (ИБ/ОСБ) составила $32,1 \pm 1,3\%$ и $43,9 \pm 1,9\%$ соответственно ($p < 0,05$). Граничным значением являлось 38%. Доля больных с превышением этого порогового значения в группе больных с хорошим функциональным результатом составила всего 16,7% (4 из 24 больных), тогда как в группе с сохраненной дизурией – 86,1% (31 из 36 больных).

Эти данные свидетельствуют об относительном преобладании симптомов, характеризующих гиперактивность детрузора над симптомами обструкции мочевых путей у тех больных, у которых функциональные расстройства мочеиспускания сохранились после оперативного лечения. Таким образом, определение вклада ирритативных симптомов в общую симптоматику и их соотношение с выраженностью обструктивных симптомов может служить индикатором гиперактивности детрузора и возможности сохранения дизурии после операции.

Подтверждение этого положения мы получили при корреляционном анализе степени нормализации параметров мочеиспускания от исходного (до операции) соотношения обструктивных и ирритативных симптомов (ОБ/ИБ). Выявилась достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,540$, $t = -2,57$, $p = 0,021$) между значениями этого параметра до и после операции (рис. 44). Чем больше были значения ОБ/ИБ в предоперационном периоде (то есть при преобладании симптомов обструкции), тем в большей степени они уменьшаются после оперативного лечения, свидетельствуя об улучшении параметров мочеиспускания и, наоборот, при меньших значениях этого показателя в предоперационном периоде соответственно уменьшаются его изменения после операции, что свидетельствует о сохранении дисфункции.

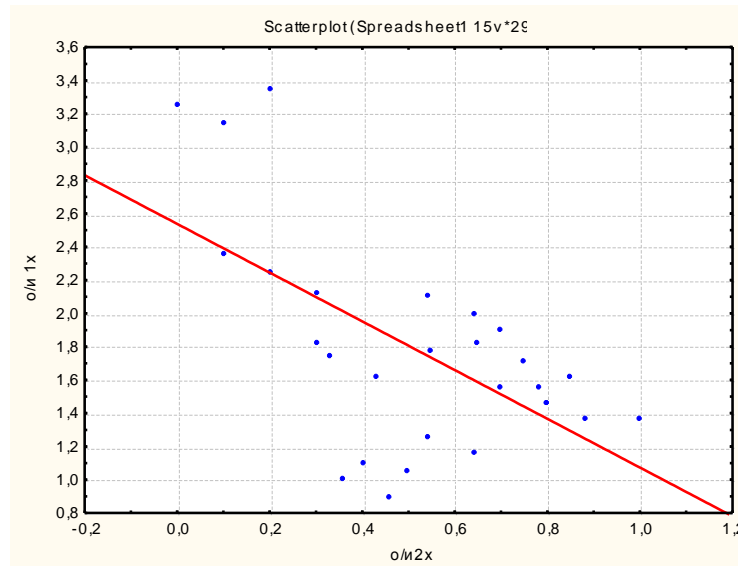


Рисунок 44. Корреляционный анализ изменения отношения «ОБ/ИБ» в до- и послеоперационном периоде у ДГПЖ

Определение толщины и массы стенки мочевого пузыря

В экспериментальных исследованиях нами было установлено, что развитие компенсаторной гипертрофии детрузора в ответ на формирование ИВО и ее обратное развитие после ликвидации обструкции является индикатором реализации компенсаторно-приспособительных процессов обеспечивающих сохранение функциональной полноценности мочевого пузыря. На фоне значительного ухудшения кровоснабжения мочевого пузыря при ИВО возможности развития адекватной гипертрофии детрузора существенно уменьшаются, что может влиять на выраженность расстройств мочеиспускания и степень их обратимости после ликвидации ИВО. С учетом этих данных мы проанализировали параметры, характеризующие выраженность гипертрофии детрузора у больных, оперированных по поводу ДГПЖ в отношении функционального результата проведенной операции.

Степень гипертрофии детрузора в клинических условиях оценивали по данным УЗИ мочевого пузыря, рассчитывая толщину стенки органа и ее массу по разнице между значениями объема по наружному контуру и объема, рассчитанного по внутреннему контуру (то есть, объема полости мочевого пузыря). Эту разницу принимали за объем стенки мочевого пузыря. Для упрощения расчетов мы пренебрегали разницей между объемом и массой стенки мочевого пузыря из-за ее незначительности, поскольку задачей ставилось сравнение этого

показателя между исследуемыми группами, а не получение абсолютных значений массы органа.

В литературе имеются публикации, свидетельствующие о перспективности такого подхода и целесообразности исследований в этом направлении. В частности, Arnolds M. et al. (2009) и Oelke M. et al. (2007, 2008) считают, что для многих пациентов с ДГПЖ инвазивное, достаточно трудоемкое и дорогостоящее, а также потенциально опасное развитием осложнений исследование зависимости «поток/давление» можно заменить ультразвуковым измерением толщины стенки мочевого пузыря, определением степени протрузии простаты в просвет мочевого пузыря и определением изоволюмического давления с помощью кондомкаттера или теста с пенильной манжеткой. При этом наибольшую корреляцию неинвазивных тестов с КУДИ выявили при УЗИ-определении толщины стенки мочевого пузыря с точностью диагностики этим методом в 94-95% случаев (Oelke M. et al., 2007). Этот тест включили даже в рекомендованные дополнительные методы обследования больных с аденомой простаты в Германии (Oelke M. et al., 2008).

Традиционное КУДИ эти авторы рекомендуют для тех больных, у которых требуется детальная информация о степени нарушений фазы наполнения мочевого пузыря и фазы изгнания мочи с целью выявления точной причины развития симптомов обструкции нижних мочевых путей.

Oelke M. et al. (2002) показали, что в по мере наполнения мочевого пузыря толщина его стенки постепенно уменьшается, но после достижения объема в 250 мл она остается постоянной. При этом у пациентов без признаков ИВО толщина стенки мочевого пузыря составляла в среднем 1,33 мм, а возрастание толщины до 2 мм и более считали признаком существования ИВО с точностью диагностики до 95%. Однако, по данным других авторов, ИВО может быть диагностирована при утолщении стенки до 2,9 мм с точностью позитивного предсказания 100%, точностью негативного предсказания 54%, специфичностью 100% и чувствительностью 43% (Kessler T.M. et al., 2006), а по данным Bright E. et al., (2010) и Park J.S. et al., (2012) лишь утолщение стенки мочевого пузыря до 5 мм и более коррелирует с выраженным нарушением уродинамики и свидетельствует о наличии ИВО. Однако, не все авторы положительно оценивают этот тест. В частности, Hakenberg O.W. et al. (2000) и Blatt

А.Н. et al. (2008) не выявили достоверных различий толщины стенки детрузора между группами больных с нормальной уродинамикой, с инфравезикальной обструкцией, с гиперактивностью детрузора и с повышенной возбудимостью мочевого пузыря.

В связи с этими данными мы попытались оценить, насколько этот неинвазивный показатель может помочь в прогнозировании эффективности оперативного лечения больных ДГПЖ.

По данным проведенного нами анализа у всех пациентов было выявлено утолщение стенки мочевого пузыря разной степени выраженности. Средние значения этого показателя у больных с нормализацией мочеиспускания составили $6,0 \pm 0,4$ мм, при частичном сохранении дисфункции мочеиспускания – $7,4 \pm 0,6$ мм, а при неудовлетворительном результате – $7,9 \pm 0,6$ мм (различия статистически достоверны).

При сопоставлении степени гипертрофии мочевого пузыря с послеоперационными функциональными результатами оказалось, что при незначительной гипертрофии детрузора (до 2,9 мм) у 50% больных после операции восстановилось адекватное мочеиспускание при показателе качества жизни $QoL=0-1$. Еще у 50% пациентов после операции сохранилась умеренная ирритативная симптоматика, мало влияющая на качество жизни ($QoL=1-2$). Неудовлетворительных результатов операции в этой группе зафиксировано не было. При умеренном утолщении стенки мочевого пузыря (3-4,9 мм) адекватное мочеиспускание восстановилось у 12 из 33 больных (37%), умеренное нарушение мочеиспускания осталось у 18 больных (54%), а выраженные расстройства – у 3 пациентов (9%). При сильно выраженной гипертрофии детрузора (толщина стенки 5 мм и более) хороший результат операции был достигнут у 8 из 17 больных (47%), удовлетворительный – у 3 больных (14%), тогда как плохой функциональный эффект от операции был отмечен у 6 пациентов (39%) (рис. 45).

Эти результаты свидетельствуют о тенденции к увеличению вероятности сохранения выраженной дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения ДГПЖ при сильно выраженной гипертрофии детрузора, однако у половины этих больных оперативное лечение привело к полному восстановлению адекватного мочеиспускания. Увеличение числа неудачных операций происходило за счет уменьшения числа больных с частичной нормализацией мочеиспускания.

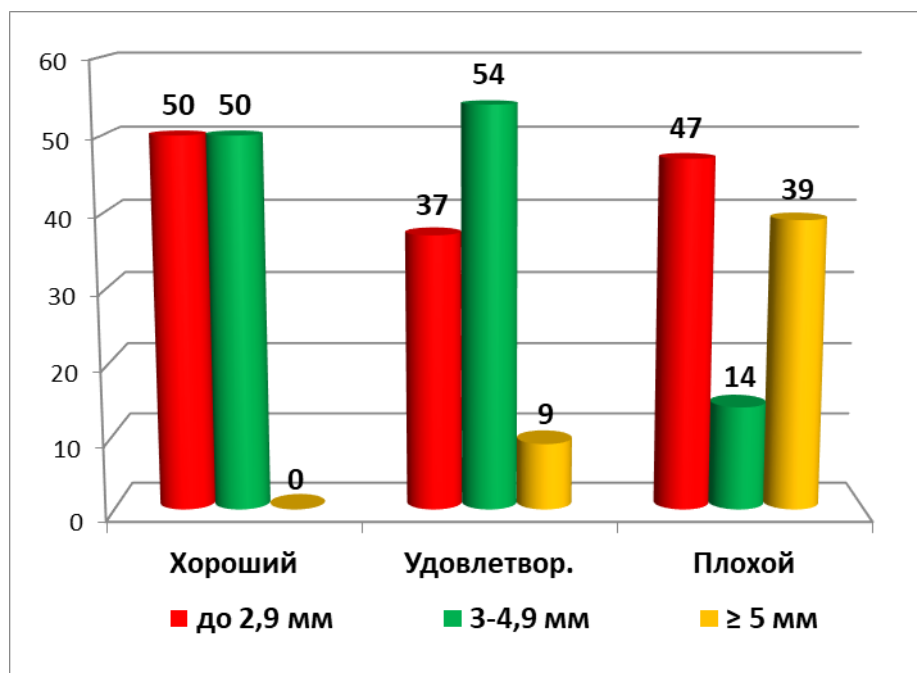


Рисунок. 45. Взаимосвязь степени утолщения стенки мочевого пузыря с функциональным результатом оперативного лечения больных ДГПЖ (% от количества больных в группе).

Учитывая, что на результат измерения толщины стенки мочевого пузыря может влиять степень его наполнения и при недостаточном наполнении органа результат измерения может быть выше истинного значения, мы оценивали степень гипертрофии детрузора у больных ДГПЖ и ее влияние на функциональные результаты оперативного лечения с помощью другого варианта расчета, исключающего влияние степени наполнения мочевого пузыря, а именно - путем расчета объема стенки мочевого пузыря (что близко к массе детрузора). По данным ряда авторов определение массы мочевого пузыря является более информативным показателем, чем определение толщины его стенки (Bright E, et al., 2011, Но С.С. et al., 2014). Этот показатель вычисляли путем вычитания объема мочевого пузыря, рассчитанного при УЗИ по внутреннему контуру (емкость полости мочевого пузыря), из объема, рассчитанного по внешнему контуру (объем стенки мочевого пузыря + объем его полости). Этот показатель мы условно назвали «индекс массы мочевого пузыря» (ИММП).

Рассчитанный показатель ИММП для нормального мочевого пузыря составлял 40-70 условных единиц (эквивалентных объему в мл). У больных ДГПЖ он колебался от 40 до 280

ед. Нормальные значения ИММП были выявлены у 36% больных, свидетельствуя об отсутствии существенной гипертрофии детрузора, тогда как у остальных больных мочевой пузырь был гипертрофирован в разной степени. У большинства больных с нормальными значениями ИММП после операции сохранялись умеренные расстройства мочеиспускания (в 79% случаев), что может свидетельствовать о том, что, возможно, эти больные могли бы избежать оперативного лечения при условии адекватной медикаментозной терапии, поскольку у них не было выраженной ИВО. То есть, выявление отсутствия гипертрофии мочевого пузыря при выраженных расстройствах мочеиспускания, приведших к необходимости решения вопроса об оперативном лечении может служить указанием на более детальное обследование данного пациента.

Средние значения ИММП у больных с плохим функциональным результатом операции оказались достоверно выше (145 ± 12 усл. ед.) по сравнению с группами больных с хорошим и удовлетворительным результатами операции (98 ± 9 и 88 ± 6 усл. ед. соответственно) ($p < 0,05$).

Для выявления взаимоотношений между толщиной стенки мочевого пузыря и его массой мы провели корреляционный анализ индивидуальных значений этих показателей для каждого больного и выявили высокодостоверную корреляцию между ними (рис. 46).

Эти данные подтверждают объективный характер выявленных зависимостей. Таким образом, выявление выраженного увеличения толщины стенки и массы мочевого пузыря может служить важным индикатором вероятности сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде. Граничными значениями этих параметров можно считать увеличение толщины стенки мочевого пузыря до ≥ 5 мм, а ИММП – до ≥ 100 усл. ед.

Мы также оценили значимость ряда производных показателей, рассчитываемых из данных, полученных разными методами обследования.

По данным проведенных нами экспериментальных исследований важное значение имеет соотношение увеличения массы мочевого пузыря и его объема.

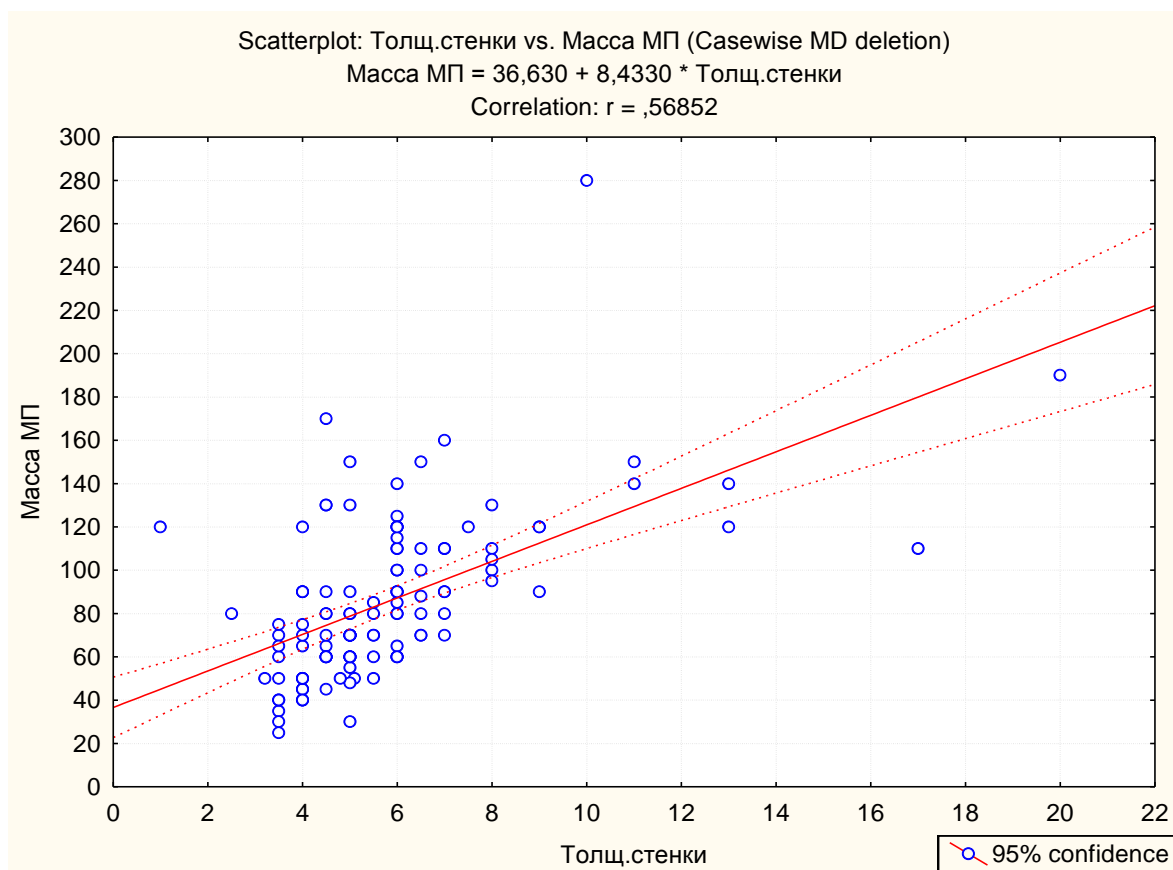


Рисунок 46. Корреляционный анализ взаимосвязи индивидуальных значений толщины стенки мочевого пузыря и его объема

Расчетный показатель соотношения «ИММП/объем мочевого пузыря» в норме не превышал 0,2, колеблясь от 0,14 до 0,2. У пациентов с хорошим функциональным результатом операции он находился в пределах 0,2-0,5, составляя в среднем $0,32 \pm 0,03$. Возрастание этого показателя свидетельствовало о преобладающем возрастании массы мочевого пузыря по сравнению с увеличением его емкости, обусловленного инфравезикальной обструкцией, что свидетельствовало об адекватном развитии компенсаторной гипертрофии детрузора и его способности обеспечивать адекватную эвакуацию мочи. В то же время у большинства пациентов с сохранившимися после операции нарушениями мочеиспускания отношение «ИММП/объем мочевого пузыря» было снижено, колеблясь от 0,12 до 0,38, составив в среднем $0,23 \pm 0,02$. То есть увеличение емкости мочевого пузыря преобладало над увеличением его массы, что может считаться признаком начинающейся декомпенсации детрузора. Эти различия оказались статистически достоверными при $p < 0,05$. Приняв за пограничное значение индекса «ИММП/объем мочевого пузыря» 0,28, мы установили, что в группе с хоро-

шим функциональным результатом меньшие значения этого показателя были у 42,8% больных, тогда как при удовлетворительном и плохом результате – у 76,9% больных (табл. 23), но эти различия также оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 23.

Соотношение дооперационного значения показателя «ИММП/объем мочевого пузыря» с функциональным результатом оперативного лечения больных ДГПЖ

Показатели	Нормализация мочеиспускания	Сохранение дизурии
ИММП/объем мочевого пузыря	0,32±0,03	0,23±0,02*
Доля больных со значением этого показателя менее 0,28	42,8%	76,9%*

*Достоверность: * - $p < 0,05$.*

Неадекватное формирование компенсаторной гипертрофии в условиях затрудненного мочеиспускания может быть следствием нарушенного кровоснабжения мочевого пузыря, часто наблюдающегося у больных ДГПЖ (Azadzoï K.M. et al., 2010; Zhang X. et al., 2012). При этом ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря обусловлено не только (а может быть и не настолько) стойким повышением внутрипузырного давления, вызывающим сдавление сосудов микроциркуляторного русла, но и сопутствующей патологией тазовых сосудов (Mitterberger M. et al., 2008; Lovvik A. et al., 2012). Хроническая гипоксия детрузора, с одной стороны, уменьшает регенеративные возможности мышечной оболочки мочевого пузыря, а с другой - способствует формированию гиперактивности детрузора, являющейся основой формирования ирритативной симптоматики. Сохранение ухудшенного кровоснабжения мочевого пузыря в послеоперационном периоде, по нашему мнению, является основной причиной сохранения симптомов гиперактивности мочевого пузыря после хирургической ликвидации ИВО.

Выявленная корреляция между отсутствием прироста массы детрузора и увеличением объема мочевого пузыря у больных ДГПЖ с неудовлетворительными результатами оперативного лечения согласуется с приведенными выше данными об уменьшенной функциональ-

ной емкости мочевого пузыря и объеме остаточной мочи у этих больных, что связано с формированием у них гиперактивности мочевого пузыря.

Еще одним показателем адекватности функционирования гипертрофированного мочевого пузыря может быть соотношение массы мочевого пузыря и параметров изгнания мочи, поскольку прирост массы детрузора должен адекватно обеспечивать эвакуацию мочи через суженую уретру. В качестве такого показателя мы выбрали соотношение «ИММП и средней объемной скорости мочеиспускания ($Q_{\text{сред}}$)», которое характеризует, насколько развивающаяся гипертрофия детрузора обеспечивает эвакуаторную функцию мочевого пузыря. Результат анализа показал, что по мере ухудшения функциональных результатов оперативного лечения показатель «ИММП/ $Q_{\text{сред}}$ » уменьшается, причем, наименьшие значения получены в группе пациентов с сохранившимися после операции выраженными расстройствами мочеиспускания при достоверной значимости различий ($p < 0,05$) (рис. 47). Эти результаты свидетельствуют, что одна условная единица мышечной массы детрузора способна эвакуировать достоверно меньший объем мочи из мочевого пузыря в единицу времени, что является индикатором ухудшения функциональной полноценности мочевого пузыря.



Рисунок 47. Соотношение «ИММП/ $Q_{\text{сред}}$ » у больных с различным функциональным результатом оперативного лечения ДГПЖ (* - $p < 0,05$)

Пограничным значением, которое может указывать на возможный неблагоприятный функциональный исход оперативного лечения, является ≤ 12 , при котором дисфункция мочеиспускания сохранилась у 48,3% пациентов, тогда как при более высоких значениях этого показателя - лишь у 15% ($p < 0,05$).

Суммируя изложенные выше результаты, можно сделать заключение, что сохранение дизурических симптомов в послеоперационном периоде преимущественно зависит от ряда биологических факторов, которые обеспечивают развитие компенсаторной гипертрофии детрузора и сохранение его функциональной полноценности в условиях длительно существующей повышенной нагрузки. По данным экспериментальных исследований важное место в этом занимает состояние кровоснабжения мочевого пузыря, нарушающееся при ИВО, вызванной ДГПЖ. Неадекватность нормализации кровоснабжения в послеоперационном периоде может быть основой, лежащей в сохранении симптомов дизурии после ликвидации ИВО.

На основании проведенного анализа потенциальной значимости параметров традиционного дооперационного обследования больных ДГПЖ для скрининга больных с риском наличия гиперактивности мочевого пузыря, который может определять сохранение дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения, мы смогли выделить следующие показатели:

- длительность заболевания более 5 лет;
- длительное дренирование мочевого пузыря цистостомой;
- функциональный объем мочевого пузыря менее 250 мл;
- отношение объем остаточной мочи /объем мочевого пузыря менее 26%;
- толщина стенки мочевого пузыря ≥ 5 мм;
- масса мочевого пузыря (ММП) более 100 усл. ед.;
- отношение ММП/объем мочевого пузыря (менее 0,28);
- отношение ММП/Сред. ≤ 12 ;
- соотношение ирритативных и обструктивных баллов по IPSS более 0,7, а доля ирритативных симптомов в общей симптоматике более 38%.

Безусловно, каждый показатель в отдельности, являясь скрининговым, имеет ограниченное значение для определения группы риска больных с возможным сохранением дис-

функции мочеиспускания в послеоперационном периоде, но их сочетание может служить существенным указанием на необходимость проведения специализированного обследования (в частности - КУДИ) для подтверждения целесообразности проведения оперативного лечения и назначения медикаментозной терапии.

Оценка влияния терапии α -адреноблокаторами на степень гипертрофии мочевого пузыря у больных ДГПЖ

Медикаментозная терапия α -адреноблокаторами широко используется в качестве препаратов первой линии для лечения расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ и во многих случаях постоянная терапия препаратами этой группы позволяет больным ДГПЖ избежать операции (Hadi N. et al., 2013; Descazeaud A. et al., 2015; Silva J. et al., 2015). Механизм их действия связывают с расслаблением выходного отдела мочевого пузыря и гладкомышечных клеток гиперплазированной простаты, что уменьшает сопротивление уретры току мочи (Caremel R. Et al., 2013; Silva J. et al., 2015), а также с улучшением ранее нарушенного кровоснабжения гипертрофированного мочевого пузыря, что способствует поддержанию функциональной полноценности детрузора (Mizuno H et al., 2010; Okutsu H. et al., 2010). По данным проведенных нами экспериментальных исследований действие этих препаратов также связано с подавлением избыточной активации α -адренорецепторов, которое происходит в гипертрофированном детрузоре.

Все эти механизмы действия α -адреноблокаторов должны позитивно влиять не только на функцию органа, но и на выраженность его гипертрофии. Подтверждением этому являются данные Eghbali K. et al. (2013) и Milicevic S. (2012), выявивших уменьшение толщины стенки мочевого пузыря и его массы у больных ДГПЖ, принимающих эти препараты. В этом случае можно рассчитывать на уменьшение степени гипертрофии мочевого пузыря, способствующее нормализации его обмена веществ и более быстрому улучшению мочеиспускания. Вероятность этого была продемонстрирована нами в экспериментальных исследованиях, показавших, что терапия α -адреноблокатором доксазозином после ликвидации инфравезикальной обструкции ускоряет обратное развитие гипертрофии мочевого пузыря и улучшает показатели уродинамики.

В связи с вышеизложенным мы посчитали целесообразным оценить у больных ДГПЖ влияние терапии α -адреноблокаторами на выраженность гипертрофии мочевого пузыря для выявления его возможной связи с терапевтическим действием этих препаратов.

Анализ результатов обследования больных ДГПЖ выявил, что больные, получавшие терапию α -адреноблокаторами, достоверно дольше не нуждались в решении вопроса об оперативном лечении: длительность заболевания составляла в среднем $3,3 \pm 0,2$ года у нелеченых больных и $4,3 \pm 0,2$ года у пациентов, получавших медикаментозную терапию ($p < 0,05$). Частота развития острой задержки мочи в анамнезе оказалась одинаковой в обеих группах - 30%, однако, необходимость в постоянном дренировании мочевого пузыря оказалась достоверно ниже в группе пациентов, получавших терапию адреноблокаторами – 15% по сравнению с 47% в группе больных без лечения ($p < 0,01$). Объем предстательной железы в группе больных с медикаментозной терапией был несколько меньше, чем у пациентов, не получавших лечения ($64,5 \pm 6,2$ и $76,7 \pm 4,3$ соответственно), однако, различия оказались статистически недостоверны ($p = 0,09$).

Состояние уродинамики в обеих исследуемых группах оказалось приблизительно одинаковым, за исключением объема остаточной мочи, который был практически в 2 раза меньше у больных с терапией α -адреноблокаторами ($54,7 \pm 16,3$ и $101,0 \pm 8,6$ соответственно, $p < 0,05$). Количество обструктивных баллов IPSS, индекс качества жизни QoL, а также Qmax и Qave существенно не различались, тогда как выраженность ирритативной симптоматики оказалась достоверно меньше у больных, получавших медикаментозную терапию, за счет чего оказалась меньше и общая сумма баллов IPSS (табл. 24).

Мы сопоставили полученные данные обследования больных обеих групп с УЗИ-признаками выраженности гипертрофии мочевого пузыря – толщиной его стенки и индексом массы органа. Оказалось, что при одинаковой емкости мочевого пузыря (221 ± 9 и 224 ± 11 мл у больных, не получавших лечения и с терапией α -адреноблокаторами соответственно) толщина его стенки оказалась достоверно меньше у пациентов с медикаментозной терапией – $6,4 \pm 0,2$ и $5,5 \pm 0,2$ мм соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 24.

Показатели состояния уродинамики у больных ДГПЖ,
получавших и не получавших терапию α -адреноблокаторами

Группы больных	IPSS				Урофлоуметрия	
	Обструк- тивные	Иррига- тивные	Общий	QoL	Qmax	Qave
Без терапии	14,9±0,2	10,2±0,1	25,1±0,1	4,7±0,1	6,9±0,3	2,8±0,2
Терапия α - адреноблокаторами	15,0±0,2	9,4±0,2*	24,0±0,1*	4,6±0,1	7,4±0,3	3,0±0,2

Достоверность различий между группами: * - $p < 0,05$.

При этом с увеличением длительности заболевания (до 5 лет или ≥ 5 лет) в группе пациентов, получавших медикаментозную терапию, степень гипертрофии мочевого пузыря возросла незначительно (толщина стенки мочевого пузыря увеличилась с $5,3 \pm 0,3$ мм до $6,0 \pm 0,3$ мм, а доля больных с толщиной стенки органа более 5 мм – с 50% до 60%) (различия статистически недостоверны). В то же время в группе больных, не получавших лечения, толщина стенки мочевого пузыря при увеличении длительности заболевания достоверно возросла ($5,7 \pm 0,2$ мм при длительности заболевания менее 5 лет и $7,3 \pm 0,2$ мм – более 5 лет; $p < 0,01$), а доля пациентов, у которых толщина стенки превышала 5 мм, увеличилась с 57,8% до 76,4% (рис. 48 А и 48Б), что достоверно отличалось от значений в группе больных, получавших α -адреноблокатор (тамсулозин).

Похожая ситуация имела место при определении индекса массы мочевого пузыря. Исходя из нормальных размеров и емкости интактного мочевого пузыря, индекс массы колеблется от 40 до 70 условных единиц (усл. ед.). Превышение верхней границы свидетельствует о гипертрофии органа. В среднем индекс массы мочевого пузыря у больных, получавших терапию α -адреноблокаторами, был несколько меньше, чем у пациентов без лечения ($78,6 \pm 2,1$ и $85,8 \pm 2,7$ усл. ед.). При длительности заболевания менее 5 лет у больных, полу-

чавших медикаментозную терапию, индекс массы оказался достоверно меньше, чем у пациентов, не получавших лечения ($71,4 \pm 2,8$ и $81,7 \pm 1,9$ усл. ед. соответственно; $p < 0,05$).

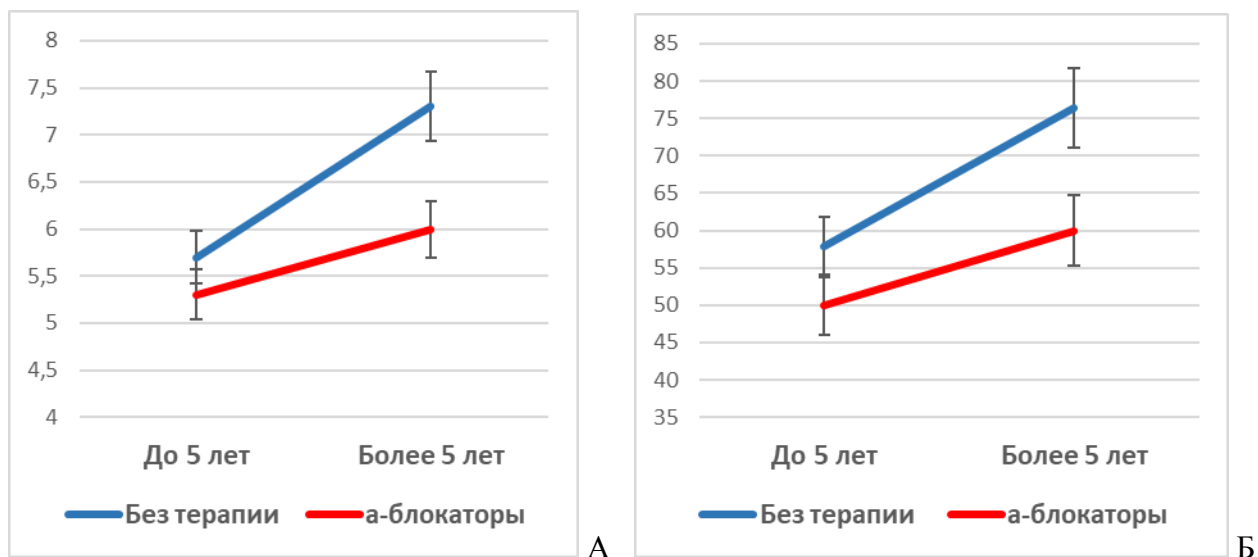


Рисунок 48. Влияние терапии α -адреноблокаторами на прогрессирование степени гипертрофии мочевого пузыря с увеличением длительности заболевания. А – средние значения толщины стенки (в мм), Б – доля больных с толщиной стенки ≥ 5 мм (в %).

Доля пациентов, у которых этот показатель превышал 70 усл. ед., также была достоверно меньше в группе больных, получавших лечение (42,9% и 60,0% соответственно; $p < 0,05$). При большей длительности заболевания различия между группами уменьшались: толщина стенки мочевого пузыря составляла $81,7 \pm 3,1$ и $85,3 \pm 1,1$ мм, а доля больных с индексом массы мочевого пузыря более 70 усл. ед. – 60,2% и 66,6% соответственно).

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия больных ДГПЖ α -адреноблокаторами замедляет развитие у них гипертрофии мочевого пузыря. Эти данные позволяют полагать, что положительное действие препаратов этой группы может способствовать ускорению нормализации мочеиспускания при их профилактическом назначении в раннем послеоперационном периоде.

Эффективность оценки риска сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ по выявленным критериям, а также использования у них профилактической терапии α -адреноблокаторами в раннем послеоперационном периоде

изучена в процессе 2-го этапа клинического исследования, результаты которого изложены далее.

Оценка функциональных результатов оперативного лечения больных ДГПЖ
с учетом выявленных факторов риска сохранения дисфункции
мочеиспускания и профилактической терапии α -адреноблокаторами

На основании исследований, изложенных в предыдущей главе, мы в 2011-2012 гг. модифицировали нашу стратегию в отношении лечения больных ДГПЖ (2-я группа). При решении вопроса о необходимости и целесообразности оперативного лечения мы ориентировались на выбранные критерии риска сохранения расстройств мочеиспускания в послеоперационном периоде, что позволяло рекомендовать или оперативное лечение, или воздержание от операции при условии проведения адекватной медикаментозной терапии. С учетом этого принципа хирургическое лечение было рекомендовано 76 пациентам, которые вошли в данное исследование. Кроме этого, больным данной группы, имеющих по результатам предоперационного обследования несколько факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде, помимо профилактической антибиотикотерапии и противовоспалительных препаратов назначался тамсулозин в связи с выявленным нами положительным влиянием α -адреноблокаторов на гипертрофию детрузора и мочеиспускание.

Поскольку сравнительный анализ демографических и клинических показателей в группах больных, оперированных в 2010-2011 гг. и в 2011-2012 гг., не выявил существенных различий (см. главу 2), мы имели возможность объективно оценить эффективность изменения стратегии лечения.

Для оперативного лечения в этой группе больных было отобрано 76 пациентов с ДГПЖ. При этом по результатам обследования у всех больных определяли наличие факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания, выявленных в ходе первого этапа клинических исследований. Больным, не имеющим факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания после операции, или имеющих один из этих факторов, в послеоперационном периоде профилактической терапии α -адреноблокаторами не проводили. В то же время

пациентам, имеющим 3 и более факторов риска с первых дней после операции назначали α -адреноблокаторы (преимущественно тамсулозин 0,4мг в сутки), а при необходимости М-холинолитики (солифенацин).

Анализ эффективности оперативного лечения, проведенный при выписке, а у ряда больных – через 1 месяц показал, что полностью удовлетворены результатами операции 58 больных (76,3%) при почти полной нормализации мочеиспускания. Еще 15 больных (19,8%) в целом удовлетворены состоянием мочеиспускания, несмотря сохраняющиеся умеренные расстройства, проявляющиеся в частых, иногда императивных позывах, несколько ухудшающих качество жизни (Qol=2-3 балла). Неудовлетворительные результаты операции, связанные с сохранением выраженной дизурии, были отмечены только у 3 больных (3,9%).

При сравнении эффективности лечения больных ДГПЖ, проведенного с учетом выявленных в процессе обследования факторов риска сохранения дисфункции мочевого пузыря в послеоперационном периоде, и назначения профилактической медикаментозной терапии (2-я группа больных, оперированных в 2011-2012 гг.) с результатами лечения больных без учета этих факторов (1-я группа больных, оперированных в 2010-2011 гг.) выявили достоверное улучшение результатов (табл. 25).

Таблица 25.

Сравнительная оценка эффективности оперативного лечения больных 1-й и 2-й групп

Группы больных	Функциональный результат операции по IPSS		
	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
2010-2011 гг (1-я группа)	40%	45,0%	15%
2011-2012 гг (2-я группа)	76,3%*	19,8%*	3,9%*

Доля оперированных больных с хорошим результатом операции возросла с 40% до 76,3%. Соответственно уменьшилась доля больных с удовлетворительными результатами лечения (с 45% до 19,8%) и с неэффективным лечением (с 15% до 3,9%). Эти различия оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Улучшение функциональных результатов сопровождалось уменьшением длительности стационарного лечения этих больных.

В дальнейшем мы проанализировали наличие выявленных нами факторов риска у пациентов с хорошим, удовлетворительным и плохим результатами лечения (табл. 26).

Таблица 26.

Характеристика показателей, являющихся факторами риска сохранения дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ с разным функциональным исходом операции.

Показатель	Функциональные результат операции			Критические значения
	Хороший	Удовлетворительный	Плохой	
Длительность заболевания (лет)	3,2±0,4	4,5±0,8	1,2±0,2	>5 лет
Болели >5 лет (%)	8,6%	26,7%	0	-
Предшествующая терапия α-блокаторами	14,5%	17,6%	0%	-
V м/п (мл)	295±13	226±26	155±9	<250 мл
V м/п ≤250 мл	12,0%	60,0%	100%	-
V остат. мочи (мл)	112±13	123±41	0 (м/п дренирован)	-
Vостат. мочи / V м/п	38,0%	33,4%	-	<26%
Доля больных с Vостат. мочи / V м/п <26%	10,3%	33,3%	-	-
Толщина стенки м/п (мм)	6,0±0,4	7,0±0,8	6,8±1,1	>5 mm
Толщина стенки > 5 мм	27,6%	86,7%	66%	-
Масса м/п (усл. ед.)	100,9±5,1	88,0±14,3	145±12	>100 ед.
Масса м/п >100 ед.	27,6%	26,7%	100%	-
Масса/объем м/п	34,2%	63,2%	96%	<28%
Масса м/п/Qave	35,4	26,8	-	<12
ИБ/ОБ по IPSS	0,63±0,03	0,76±0,06	0,88±0,06	>0,7
Доля больных с ИБ/ОБ >0,7	19,0%	73,3%	100%	-
% ИБ в сумме баллов IPSS	36,5±0,9%	41,8±2,1%	46,4±2,1%	>38%
Доля больных с ИБ в сумме баллов IPSS >38%	29,3%	80%	100%	-

Анализ показал, что частота выявления этих факторов, а также их выраженность прогрессивно возрастали в соответствии с ухудшением функциональных результатов.

У больных с хорошим функциональным результатом операции лишь в 8,6% длительность заболевания превышала 5 лет. Средние значения функциональной емкости мочевого пузыря превышали критические значения. Однако, при этом у 12% больных этой группы этот показатель оказался снижен (менее 250мл). Доля остаточной мочи в общем объеме мочевого пузыря в среднем была выше порогового значения, однако, у 10,3% пациентов он оказался снижен. У 27,6% больных этой группы толщина стенки мочевого пузыря превышала 5мм, а масса органа – 100 усл. ед. При этом показали отношения массы мочевого пузыря к его объему и массы пузыря к средней скорости мочеиспускания были выше критического уровня. Лишь у 19% пациентов этой группы доля ирритативных симптомов по отношению к обструктивной симптоматике и у 29,3% больных в общей сумме баллов IPSS превышала пороговые значения.

Таким образом, у части больных с хорошим функциональным результатом оперативного лечения выявлялись отдельные факторы риска сохранения дисфункции мочеиспускания, связанные с функциональной емкостью мочевого пузыря, выраженностью гипертрофии детрузора и выраженностью ирритативной симптоматики.

Однако, средние значения этих показателей не отличались, или незначительно отличались от пограничных значений, что указывает на невыраженность функциональных расстройств.

В группе больных с удовлетворительными функциональными результатами частота и выраженность факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания после операции возрастали. Доля пациентов с длительностью заболевания более 5 лет увеличилась до 26,7%.

Доля пациентов с уменьшенной функциональной емкостью мочевого пузыря возросла до 60% (хотя средние значения емкости мочевого пузыря в этой группе достоверно не отличались от этих значений в группе с хорошим функциональным результатом операции). Отношение объема остаточной мочи к общему объему мочевого пузыря в среднем не отличалось от группы с хорошим функциональным результатом, хотя доля больных со значением этого показателя ниже порогового возросла до 33,3%. Степень гипертрофии в этой группе

также оказалась более выраженной. Увеличились средние значения толщины стенки органа с 6 до 7 мм при возрастании доли больных с толщиной стенки более 5 мм до 86,7%, однако, масса мочевого пузыря и доля больных с превышением ее порогового значения практически не изменились. Выше пороговых значений оказались такие показатели, как соотношение массы к объему мочевого пузыря и соотношение его массы к Q_{ave} . Процентное соотношение больных с выраженным преобладанием ирритативных симптомов в этой группе существенно возросло – до 73,3% с ИБ/ОБ > 0,7 и до 80% с долей ИБ в общей сумме баллов IPSS > 38% при увеличении средне-групповых значений этих параметров выше критического уровня.

Анализ этих данных показал, что большее количество пациентов этой группы имели факторы риска сохранения дизурии в послеоперационном периоде с увеличением степени их отклонений от граничных значений.

Группу с неудовлетворительными результатами операции составили всего 3 пациента. Хотя все эти больные имели недлительный анамнез (от полугода до 2 лет), тем не менее, они имели наиболее выраженные отклонения анализируемых показателей. У всех больных потребовалось дренирование мочевого пузыря цистостомой, емкость мочевого пузыря у всех была значительно сниженной (140-170 мл), хотя измеренная по УЗИ толщина стенки мочевого пузыря была утолщена примерно в той же степени, что и у больных других групп, однако, масса органа была значительно увеличена, превышая у всех 100 усл. ед. (120-170 усл. ед.). Выраженность обструктивной симптоматики у всех 3 больных по сравнению с другими группами пациентов была выражена в наибольшей степени как в отношении соотношения ирритативных и обструктивных баллов, так и доли ирритативных баллов в общем количестве баллов IPSS. Сохранение неудовлетворительного качества жизни ($QoL=4$ балла) у этих больных произошло, несмотря на полную ликвидацию инфравезикальной обструкции (сумма обструктивных баллов составила 1-2) и удовлетворительные данные урофлоуметрии (Q_{max} -21-22 мл/сек, а Q_{ave} – 8,2-9,6 мл/сек), что позволяет предположить сохранение у этих пациентов гиперактивности мочевого пузыря.

Учитывая относительную информативность каждого из рассматриваемых факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания, большое значение мы придаем сочетанию нескольких факторов у каждого конкретного больного. Поскольку каждый из определяемых

показателей характеризует наличие и выраженность лишь одного из звеньев патогенеза нарушений функции обструктивного мочевого пузыря, выявление у больного нескольких факторов риска свидетельствует о более выраженных функциональных расстройствах, затрагивающих разные звенья патогенеза, что как раз и может служить указанием на слабую обратимость развившихся до операции функциональных расстройств. В каждой из анализируемых групп имелись пациенты с нормальными и измененными показателями. Однако, при сочетании у одного больного нескольких факторов риска вероятность прогноза существенно повышается.

Наш анализ показал, что у больных, не имеющих факторов риска или имеющих 1-2 фактора, оперативное лечение приводит к полному восстановлению адекватного мочеиспускания. В 3 случаях положительный эффект был отмечен даже у больных, имевших 3 фактора риска (табл. 27). Лишь у 1 больного с 2 выявленными факторами риска остались умеренные расстройства мочеиспускания, тогда как у остальных 11 пациентов мочеиспускание полностью восстановилось.

Таблица. 27.

Распределение больных по наличию факторов риска в группах больных с различным функциональным исходом оперативного лечения

Кол-во факторов риска	Функциональный эффект операции		
	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
Нет факторов риска	26 (44,8%)	0	0
1 фактор	18 (31,0%)	0	0
2 фактора	11 (19,0%)	1 (6,7%)	0
3 фактора	3 (5,2%)	9 (60,0%)	0
4 фактора	0	5 (33,3%)	1 (33,3%)
5 факторов	0	0	1 (33,3%)
6 факторов	0	0	1 (33,3%)
Всего больных	58 (100%)	15 (100%)	3 (100%)

При наличии 3-4 факторов риска у большинства больных после операции сохранялись умеренные расстройства мочеиспускания, однако, как показал дальнейший анализ, в более отдаленном послеоперационном периоде (через 3-6 месяцев) на фоне продолжающейся медикаментозной терапии симптомы дизурии полностью исчезли. Лишь у 1 больного этой подгруппы при выписке сохранились выраженные расстройства мочеиспускания.

Выявление 5-6 факторов риска четко свидетельствует о возможности сохранения выраженной дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде, что следует учитывать при планировании лечебных мероприятий.

Здесь важно отметить, что хотя в период 2011-2012 гг. для оперативного лечения преимущественно отбирались больные, имеющие минимальное количество факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде, у некоторых больных приходилось прибегать к операции, несмотря на выявление значительного риска сохранения дизурических симптомов в связи с выраженностью обструктивной симптоматики, неэффективностью медикаментозного лечения и желанием больного освободиться от цистостомического дренажа. У всех у них сумма обструктивных баллов превышала 20, у 3 больных мочевого пузыря был дренирован цистостомой, а еще у 5 – катетером в связи с неадекватностью мочеиспускания, у 3 больных ранее проводилась терапия тамсулозином, но без эффекта. Именно с этими факторами было связано наличие в этой группе пациентов с выявленными 4-6 факторами риска.

У 30 больных удалось получить данные о состоянии мочеиспускания через 3-6 месяцев после операции на основании анкетирования по IPSS и данных урофлоуметрии.

Результаты анализа этих данных показали, что полностью удовлетворены результатами оперативного лечения 23 больных (76,7%), частично удовлетворены 6 пациентов (20%) и лишь у 1 больного сохранились выраженные расстройства мочеиспускания (3,3%).

Среди больных с полным восстановлением мочеиспускания у 14 оно постепенно улучшилось после выписки на фоне приема тамсулозина и эти больные перешли из группы с удовлетворительным функциональным результатом в группу с хорошим функциональным исходом операции. У 4 больных через 3-6 месяцев, как и при выписке из клиники, сохранялась умеренная дизурия, однако, существенно не ухудшающая качество жизни этих па-

циентов (сумма баллов IPSS 6-8, QoL=2). Еще 2 больных, у которых при выписке эффект от операции расценивался как плохой, состояние мочеиспускания улучшилось и они рассматривают свое состояние как удовлетворительное (сумма баллов IPSS 7 и 9, QoL – 2 и 3, Qmax=18,1 и 16,3, Qave=8,2 и 7,8 мл/сек).

Лишь у 1 больного с неудовлетворительным восстановлением мочеиспускания при выписке выраженные нарушения сохранились и через 6 месяцев, несмотря на проводимую медикаментозную терапию α -адреноблокаторами. У этого больного по данным предоперационного обследования выявили 6 факторов риска сохранения дисфункции мочевого пузыря. Субъективная оценка состояния мочеиспускания у этих категорий больных представлена в табл. 28.

Из данных таблицы видно, что обструктивная симптоматика у больных всех 3 групп практически исчезла. Выраженность ирритативных симптомов у подавляющего большинства больных в группе с удовлетворительным результатом лечения не превышала 5 баллов IPSS, что свидетельствовало о слабой выраженности оставшейся дизурии. В соответствии с этим индекс качества жизни QoL не превышал 2 баллов. У единственного больного с неудовлетворительным результатом операции через 6 месяцев сохранялась выраженная ирритативная симптоматика, ухудшающая качество его жизни.

Таблица 28.

Оценка состояния мочеиспускания по шкале IPSS через 3-6 месяцев после операции у больных ДГПЖ различных групп.

Эффект от операции	Баллы по IPSS			
	Обструктивные	Ирритативные	Общее кол-во	QoL
Хороший	0,9±0,2	3,1±0,1	4,0±0,1	0,4±0,1
Удовлетворительный	1,7±0,2	4,4±0,4*	7,1±0,3***	2,1±0,3**
Плохой (1 больной)	2	10	12	4

Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

При анализе данных урофлоуметрии (табл. 29) у больных с хорошим функциональным результатом выявлена полная нормализация показателей, у пациентов с удовлетво-

рительным результатом отмечена нормализация максимальной скорости мочеиспускания, но средняя скорость мочеиспускания у 3 из 6 больных оказалась снижена при нормальной функциональной емкости мочевого пузыря. У единственного больного с неудовлетворительным результатом операции все параметры оказались резко нарушены.

Таблица 29.

*Параметры урофлоуметрии через 3-6 месяцев после операции
у больных ДГПЖ разных групп*

Параметры	Хороший	Удовлетворительный	Плохой (1больной)
Qmax (мл/сек)	25,2±0,9	21,1±0,8	4,5
Qсред (мл/сек)	11,3±0,4	6,6±0,5*	2,4
Объем мочевого пузыря (мл)	295±7	288±9	165

Полученные нами данные обследования, проведенного через 3-6 месяцев после операции у больных 2-й группы, оперированных в 2011-2012 гг., свидетельствуют, что как и при выписке, у подавляющего большинства пациентов операция привела к нормализации или значительному улучшению состояния мочеиспускания. Лишь примерно у 3% больных операция оказалась функционально малоэффективна, несмотря на устранение инфравезикальной обструкции. Эти результаты оказались достоверно лучше, чем в группе пациентов, оперированных ранее (2010-2011 гг.), у которых не проводилась оценка наличия факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания и не назначалась профилактическая терапия α -адреноблокаторами, что подтверждает клиническую значимость проведенного нами изменения стратегии отбора больных на оперативное лечение и терапии в послеоперационном периоде. При этом, на наш взгляд, важный вклад в улучшении функциональных результатов играет раннее назначение α -адреноблокаторов (тамсулосина) пациентам, у которых выявлено 2 и более факторов риска сохранения дисфункции, поскольку продолжение этой терапии позволяет у ряда больных нормализовать мочеиспускание, которое оставалось нарушенным при их выписке из стационара.

В заключение

Результаты проведенного нами клинического исследования показали, что выявленные в ходе экспериментов на животных факторы патогенеза развития дисфункции мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции могут иметь важное значение для определения механизма формирования, выраженности и обратимости расстройств функции мочевого пузыря у больных ДГПЖ и таким образом иметь прогностическое значение для оценки возможности восстановления нормального мочеиспускания после оперативного лечения этих пациентов.

Из спектра используемых в клинике методов обследования больных ДГПЖ были выбраны показатели, эквивалентные параметрам оценки функции мочевого пузыря, используемым в экспериментальных исследованиях, и проведена оценка их прогностической значимости. На основании анализа полученных данных было установлено, что факторами риска сохранения дисфункции мочеиспускания являются:

- длительность заболевания более 5 лет;
- длительное дренирование мочевого пузыря цистостомой;
- отношение ИБ/ОБ более 0,7;
- отношение ИБ/ОСБ более 38%ш
- емкость мочевого пузыря менее 250 мл;
- толщина стенки мочевого пузыря 5 мм и более;
- масса мочевого пузыря (ММП) более 100 усл. ед.;
- отношение ММП/объем мочевого пузыря более 0,28.

Выход каждого из этих параметров за пределы установленных граничных значений свидетельствует о наличии у данного пациента того или иного патогенетического фактора, приводящего к дисфункции мочеиспускания (то есть является фактором риска сохранения расстройств мочеиспускания), а сочетание нескольких факторов свидетельствует о выраженной патологии и уменьшении вероятности, что это функциональные нарушения подвергнутся обратному развитию после оперативного устранения инфравезикальной обструкции.

По полученным нами данным выявление более 3 факторов риска является четким указанием на вероятное сохранение дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде.

Другим важным патогенетическим фактором, изученным нами в данном исследовании, является действие α -адреноблокаторов, широко используемых с лечебной целью у больных ДГПЖ и позволяющих отдалить необходимость проведения операции, а у многих больных вообще избежать ее. Проведенные экспериментальные исследования показали, что эти препараты способствуют ускорению восстановления кровообращения в мочевом пузыре, ликвидации гипертрофии органа и нормализации его функционального состояния, а анализ клинических данных показал, что они замедляют развитие гипертрофии детрузора. На основании этих данных мы предложили применять α -адреноблокаторы в послеоперационном периоде не с лечебной, а с профилактической целью всем больным, у которых выявлено 2 и более факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания.

Использование изменений в тактике лечения, связанных с выявлением факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания, и отбор на их основе больных для оперативного лечения, а также широкое использование профилактической терапии α -адреноблокаторами в раннем послеоперационном периоде позволило существенно улучшить результаты оперативного лечения больных ДГПЖ. Полного восстановления адекватного мочеиспускания удалось достигнуть у 76,3% больных, тогда как до внедрения разработанной тактики это удавалось лишь в 40% случаев. При этом умеренные расстройства мочеиспускания, существенно не ухудшающие качество жизни пациентов, сохранялись лишь у 19,8% больных, тогда как ранее такие изменения сохранялись у 45% пациентов. Частота неудовлетворительных результатов операции снизилась с 15% до 3,9%.

При обследовании 30 оперированных больных через 3-6 месяцев сохранились такие же низкие цифры неудовлетворительных результатов – 3,3%. При этом на фоне продолжающейся медикаментозной терапии у 2 из 3 больных, у которых при выписке сохранялись выраженные расстройства мочеиспускания, было достигнуто существенное улучшение состояния с уменьшением показателя качества жизни QoL с 4 до 2. Эти результаты свидетельствуют об эффективности разработанного нами подхода к лечению больных ДГПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения дисфункции мочевого пузыря у больных ДГПЖ по-прежнему остается актуальной, несмотря на совершенствование медикаментозной терапии с включением в арсенал урологов новых препаратов, а также появление новых, менее травматичных методов хирургического лечения.

Хотя эффективность медикаментозной терапии больных ДГПЖ практически сравнялась с хирургическим методом лечения, а частота выполнения оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ по данным ряда авторов уменьшилась вдвое, тем не менее, около 30% пациентов вынуждены прибегать к операции в связи с прогрессированием обструктивной симптоматики. При этом оперативное лечение не у всех больных приводит к нормализации мочеиспускания. После ТУР у 30-50% пациентов длительно сохраняются выраженные дизурические явления и даже после современных малотравматичных, высокоэнергетичных и лазерных методов хирургического лечения расстройства мочеиспускания сохраняются у 17,5-26,4% больных. В большинстве случаев неудовлетворительный функциональный исход операции связан с сохранением симптомов гиперактивности мочевого пузыря без или в сочетании с эпизодами недержания мочи. Данные ретроспективного анализа, опубликованные рядом авторов, свидетельствуют, что до 30% оперированных больных могли обойтись без операции, поскольку расстройства мочеиспускания у них не были связаны с выраженной ИВО. Данные цифры совпадают с данными о частоте функционально неэффективных оперативных вмешательств.

Эти данные свидетельствуют о необходимости у больных ДГПЖ дальнейшего изучения патогенеза формирования нарушений как накопительной, так и эвакуаторной функции мочевого пузыря (поскольку механизмы их формирования различны), выявления признаков обратимости (или необратимости) развившихся функциональных расстройств после ликвидации инфравезикальной обструкции, а также уточнения показаний к оперативному лечению больных с выраженной ирритативной симптоматикой.

С учетом этих предпосылок мы провели экспериментальные и клинические исследования, направленные на изучение этих вопросов.

Экспериментальные исследования были проведены в острых и хронических экспериментах на 116 белых беспородных крысах с формированием у них инфравезикальной обструкции, имитирующей нарушения мочеиспускания при ДГПЖ, а также на старых крысамцах со спонтанной развившейся возрастной ДГПЖ. Клинический раздел исследования состоял из анализа историй болезни 139 пациентов, подвергнутых оперативному лечению по поводу ДГПЖ.

При планировании экспериментальных исследований мы исходили из предположения, что в основе развития дисфункции мочевого пузыря лежит несоответствие между увеличением нагрузки на детрузор по изгнанию мочи вследствие сдавления уретры и невозможностью адекватного увеличения кровоснабжения мочевого пузыря для энергетического обеспечения сократительной активности детрузора. На это указывали данные литературы об ухудшении кровоснабжения мочевого пузыря у больных ДГПЖ и у животных с экспериментально вызванной ИВО. В соответствии с этим мы изучили корреляцию между формированием гипертрофии мочевого пузыря, вызванной ИВО, состоянием его кровоснабжения и развивающимися функциональными нарушениями, а также участие изменений нейрогенной регуляции функции этого органа. На основании полученных данных был определен ряд параметров, имеющих важное патогенетическое значение и характеризующих выраженность и обратимость функциональных нарушений, вызванных ИВО.

В клиническом разделе работы мы оценили значимость этих параметров или их клинических аналогов для прогнозирования результатов оперативного лечения, уточнения показаний к оперативному лечению, а также для индивидуализации лечебной тактики у больных ДГПЖ. Выбор спектра изучаемых показателей был связан с принципом использования комплекса неинвазивных методов обследования больных. Это было обусловлено тем, что, хотя безусловно, общепринятым методом диагностики ИВО у больных ДГПЖ является КУДИ с наличием признаков гиперактивности мочевого пузыря, выраженность которых является основным показанием к оперативному лечению, тем не менее ограниченная доступность этого метода для многих лечебных учреждений (в том числе в Западной Европе) ставит вопрос об альтернативных методах диагностики этих состояний. По данным литера-

туры как раз комплекс современных неинвазивных методов обследования может быть такой альтернативой.

В связи с этим мы решили изучить перспективность такого подхода и оценить его возможности для повышения эффективности хирургического лечения больных ДГПЖ.

Проведенные исследования показали, что развитие дисфункции мочевого пузыря напрямую связано с динамикой развития его гипертрофии. Выраженность функциональных нарушений возрастала по мере прогрессирования гипертрофии мочевого пузыря при увеличении сроков ИВО. На ранних этапах гипертрофия детрузора адекватно обеспечивала сохранение эвакуаторной функции мочевого пузыря, поскольку прирост его массы даже опережал возрастание емкости мочевого пузыря при умеренных значениях остаточной мочи (до 38% от объема, что при экстраполяции на человека не превышает 100мл). Однако, при более длительной ИВО, несмотря на неизменную степень обструкции (показателем этого являлись значения P_{det} при начале мочеиспускания, которые достоверно не различались в сроки 1 неделя, 1 и 3 месяца существования ИВО), происходил опережающий рост емкости мочевого пузыря над приростом его массы (их соотношение уменьшилось с 0,40 до 0,25), что сопровождалось увеличением доли остаточной мочи в общем объеме мочевого пузыря до 52% через 1 месяц и до 74% через 3 месяца.

Эти результаты показали, что наряду с выраженностью ИВО важное значение имеет длительность ее существования. Подтверждение этого вывода получено при анализе клинических наблюдений. У больных ДГПЖ с длительностью заболевания более 5 лет вероятность сохранения нарушений мочеиспускания после операции оказалась больше, чем у пациентов с менее длительным анамнезом. Из этих данных может быть сделан еще один вывод: если на фоне медикаментозной терапии выраженность обструктивных симптомов (то есть, степень ИВО) существенно не уменьшается, то в дальнейшем у этих больных можно ожидать ухудшения состояния.

Информативными показателями в отношении характеристики выраженности расстройств мочеиспускания оказались соотношение массы мочевого пузыря к его объему и доля остаточной мочи в общем объеме мочевого пузыря. Оценка клинической значимости этих параметров показала, что показатель соотношения массы мочевого пузыря к его объему

в дооперационном периоде позволяет характеризовать его функциональное состояние и вероятность обратимости имеющихся расстройств после операции. Показатель соотношения доли остаточной мочи и общего объема мочевого пузыря оказалось трудно оценить в связи со значительной долей больных, у которых мочевой пузырь был дренирован катетером или цистостомой, а также с большой вариабельностью показателя остаточной мочи.

Наряду с ухудшением эвакуаторной функцией обструктивного мочевого пузыря с увеличением длительности ИВО появлялись признаки гиперактивности детрузора, проявляющиеся в увеличении частоты и амплитуды спонтанных сокращений, регистрируемых по подъемам внутрипузырного давления в фазе наполнения мочевого пузыря. Уже через 1 месяц существования ИВО гиперактивность детрузора была выявлена у всех подопытных крыс.

Однако, наши исследования показали, что прямой связи между ИВО и формированием гиперактивности мочевого пузыря нет. Обследование старых самцов крыс со спонтанно развившейся ДГПЖ показало, что, хотя наличие ИВО выявлено лишь примерно у 2/3 животных, тем не менее, гиперактивность мочевого пузыря была отмечена у всех подопытных крыс. Отсутствие ИВО при формировании ДГПЖ у части крыс объясняется особенностями их анатомии, поскольку предстательная железа у этих животных представлена центральной долей, через которую проходит мочеиспускательный канал, и двумя боковыми долями, которые лежат относительно свободно в области таза и не связаны с уретрой. Поэтому если гиперплазии подвергаются преимущественно боковые доли железы, то формирования ИВО может не происходить. Формирование гиперактивности мочевого пузыря у крыс с ДГПЖ без признаков ИВО свидетельствует о наличии другого важного патогенетического фактора. Этим фактором является ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря, которое может быть как следствием ИВО, так и иметь независимую от нее природу.

Проведенные нами эксперименты показали, что ухудшение функционального состояния обструктивного мочевого пузыря происходит параллельно с ухудшением его кровоснабжения, что дает основание считать этот патогенетический фактор одним из основных. При этом важно отметить, что ухудшение микроциркуляции в органе развивается не только при его переполнении, но и в опорожненном состоянии, что позволяет исключить механический фактор сдавления интраорганных капилляров при повышенном внутрипузырном

давлении как основной патогенетический фактор. Он, безусловно, играет определенную роль, поскольку в максимального наполненном мочевом пузыре показатели микроциркуляции еще больше ухудшались, но после его опорожнения состояние микроциркуляции не улучшалось, а оставалось стойко сниженным, что дает основание предполагать участие нарушений нейрогенной регуляции в этих изменениях.

В литературе показано и в наших исследованиях подтверждено, что при ИВО происходит активизация адренэргических влияний на мочевой пузырь, в том числе и на его интраорганные сосуды. Стимуляция сосудистых α -адренорецепторов ведет к их сужению, что и может быть причиной стойкого ухудшения кровоснабжения мочевого пузыря. Подтверждением вероятности этого служат данные литературы, свидетельствующие, что терапия α -адреноблокаторами больных ДГПЖ сопровождается улучшением параметров кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы.

Таким образом, можно полагать, что именно стойкое нарушение кровоснабжения мочевого пузыря с развитием хронической гипоксии детрузора является основным фактором формирования его гиперактивности.

Одним из важнейших последствий хронической гипоксии органа является прогрессивная утрата функционально активных структур, что было выявлено нами в морфологических исследованиях. С увеличением длительности ИВО наряду с возрастанием выраженности гипертрофии детрузора происходило относительное уменьшение доли функционально активных гладкомышечных клеток (морфологически нормальных и гипертрофированных) при возрастании доли функционально неполноценных клеток (атрофичных и юных форм, а также миофибробластов). Трансформация гладкомышечных клеток (лейомиоцитов) в клетки соединительной ткани (фибробласты) помимо уменьшения сократительного потенциала мышечной оболочки мочевого пузыря ведет к склерозированию его стенки и уменьшению ее эластичности, что негативно сказывается как на эвакуаторной, так и накопительной функции мочевого пузыря. Кроме того, повышение возбудимости лейомиоцитов, вызванное хронической гипоксией, также вносит свой негативный вклад в формирование гиперактивности детрузора.

Состояние кровоснабжения мочевого пузыря не только определяет развитие дисфункции мочевого пузыря, но и является существенным фактором восстановления функциональной полноценности органа после ликвидации ИВО. Наши исследования показали, что нормализация параметров микроциркуляции в стенке мочевого пузыря при восстановлении нормального оттока мочи сопровождается нормализацией его функционального состояния, тогда как при сохранении сниженной гемоперфузии функциональные расстройства в определенной степени сохраняются. Эта закономерность прослеживается и в отношении уменьшения степени компенсаторной гипертрофии. Приближение массы органа к нормальным значениям происходило лишь при восстановлении микроциркуляции в органе.

Эти данные подтверждают выявленную взаимосвязь состояния кровоснабжения, степени гипертрофии и функционального состояния мочевого пузыря как в отношении развития функциональных нарушений, так и в отношении их нормализации.

Важную роль в регуляции кровоснабжения и функциональной активности мочевого пузыря играет его нейрогенная регуляция. В наших экспериментах мы использовали 2 различных метода ее оценки. Одна методика позволяет оценивать соотношение симпатических и парасимпатических влияний на мочевой пузырь в условиях организма (*in vivo*) путем спектрального анализа малых колебаний биоимпеданса органа, связанных с изменением тонуса мышечных структур. Адренэргические и холинэргические влияния приводят к изменению биоимпеданса на разных частотах и мощность пиков, выявляемых на этих частотах, является отражением интенсивности их воздействий. Другая методика позволяет оценивать реактивность ткани мочевого пузыря в стендовой установке (*in vitro*) при действии фармакологических препаратов, влияющих на адренэргические и холинэргические рецепторы.

С помощью обеих методик было продемонстрировано относительное возрастание значимости адренэргических влияний на мочевой пузырь в условиях ИВО преимущественно через α -адренорецепторы. При этом в условиях ИВО происходило нарушение существующих в норме соотношений симпато-парасимпатических взаимодействий в регуляции мочеиспускания. Если в норме в фазе наполнения мочевого пузыря преобладала адренэргическая нейрогенная активность, а при начале мочеиспускания – холинэргическая стимуляция, то в условиях ИВО этого не происходило: сохранялось преобладание симпатической нейроген-

ной активности. Исследования *in vitro* также показали уменьшение функциональной значимости холинорецепторов с возрастанием функциональной активности α -адренорецепторов, что приводило к ослаблению нейрогенных влияний, расслабляющих мочевой пузырь при увеличении влияний, стимулирующих его сокращения.

Эти изменения свидетельствовали о роли нейрогенного фактора в развитии гиперактивности мочевого пузыря, подтверждение чему мы получили при сравнении изменений параметров нейрогенной регуляции у крыс с гиперактивным мочевым пузырем и без его гиперактивности. Характерные изменения были выявлены только у крыс с симптомами гиперактивности мочевого пузыря.

Выявленное относительное возрастание активности α -адренэргической стимуляции при формировании ИВО подтверждает патогенетическую обоснованность терапии больных ДГПЖ α -адреноблокаторами для замедления прогрессирования ИВО и расстройств мочеиспускания. Наши эксперименты продемонстрировали, что терапия α -адреноблокаторами наряду с этим действием может способствовать ускорению восстановления кровоснабжения и функции мочевого пузыря, а также способствовать обратному развитию гипертрофии детрузора после ликвидации ИВО. При этом выраженность эффекта зависла от степени исходных нарушений. При средней степени выраженности гемодинамических и функциональных нарушений на фоне этой терапии в течение 2 недель происходили нормализация или восстановление до субнормальных значений этих показателей, тогда как без терапии они оставались достоверно ниже нормы. При резко выраженных исходных нарушениях терапия α -адреноблокаторами также ускоряла восстановление состояния мочевого пузыря, но не до нормального уровня, хотя без терапии улучшение показателей в этом периоде было незначительно.

На основании анализа результатов экспериментальных исследований мы показали, что развитию гиперактивности мочевого пузыря при ИВО, сопровождающей ДГПЖ, и ее сохранению после ликвидации обструкции могут способствовать следующие факторы:

- длительность ИВО;
- стойкое ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря;
- степень гипертрофии детрузора;

- развитие признаков функциональной декомпенсации, проявляющейся в уменьшении соотношения массы детрузора и объема мочевого пузыря;
- появление на фоне обструкции выраженных спонтанных сокращений детрузора, приводящих к повышению внутривезикулярного давления, то есть наличие гиперактивности детрузора в предоперационном периоде;
- нарушение вегетативной регуляции мочевого пузыря с уменьшением функциональной значимости расслабляющих эффектов адренэргических воздействий;
- терапия α -адреноблокаторами может способствовать замедлению развития функциональных нарушений и ускорению их обратного развития.

Эти данные послужили основой для дальнейшего клинического исследования возможности выявления показателей, указывающих на выраженность имеющихся функциональных нарушений и степень их обратимости, которые могли быть использованы в качестве факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ. Для анализа были использованы стандартные неинвазивные методы предоперационного урологического обследования, позволяющие оценить характеристики состояния мочевых путей, определенные в эксперименте. Итогом наших исследований должна быть разработка диагностических критериев, позволяющих выявить группу больных с высокой вероятностью риска сохранения дизурических расстройств после оперативного лечения.

Первичный анализ был проведен ретроспективно по историям болезни 60 больных, оперированных в периоде с февраля 2010 года по февраль 2011 года. Анализ показал, что лишь у 40% этих больных операция привела к полной нормализации мочеиспускания, у 45% мочеиспускание значительно улучшилось, но сохранялись определенные расстройства (сумма баллов IPSS 7-9), незначительно ухудшающие качество жизни этих пациентов (показатель QoL=1-2), тогда как у 15% больных сохранялась выраженная дизурия (сумма ирритативных баллов ≥ 10 баллов и QoL=3-4). Эти результаты подтвердили данные литературы о достаточно высоком проценте случаев неудовлетворительных результатов оперативного лечения больных ДГПЖ.

Мы проанализировали данные предоперационного обследования этих больных в зависимости от функционального эффекта проведенной операции. При этом мы оценивали следующие параметры:

- длительность заболевания;
- предшествующую консервативную терапию α -адреноблокаторами;
- наличие острой или хронической задержки мочи и необходимость в дренировании мочевого пузыря;
- данные анкетирования по IPSS;
- объем предстательной железы;
- функциональный объем мочевого пузыря;
- объем остаточной мочи;
- данные урофлоуметрии;
- степень гипертрофии мочевого пузыря, оцененная по толщине его стенки и индексу массы органа.

Кроме того, мы оценивали значимость ряда расчетных показателей, характеризующих взаимосвязь гипертрофии мочевого пузыря и его эвакуаторной способности, в частности, соотношение массы мочевого пузыря к его объему и к средней скорости мочеиспускания, которые по нашим данным в частности отражают функциональную полноценность гипертрофированного детрузора.

Полученные в эксперименте данные свидетельствуют, что одним из наиболее важных прогностических параметров является состояние кровоснабжения мочевого пузыря и было бы целесообразно оценить значимость гемодинамического фактора в клинических условиях. Однако, к сожалению, мы не располагали техническими возможностями оценки состояния кровоснабжения мочевого пузыря у больных ДГПЖ и поэтому не смогли провести такой анализ.

При оценке прогностической значимости выбранных нами анамнестических данных и параметров неинвазивного обследования больных ДГПЖ было установлено, что большинство из них позволяют оценивать риск сохранения дисфункции мочеиспускания после проведения оперативного лечения.

При длительности заболевания более 5 лет вероятность полного восстановления мочеиспускания составляет всего 18%, а вероятность сохранения выраженных нарушений достигает 50%.

Наличие в анамнезе острой или хронической задержки мочи по данным анализа не оказывало существенного негативного влияния на характер восстановления мочеиспускания после операции, однако, необходимость в длительном дренировании мочевого пузыря цистостомой сопровождалась ухудшением прогноза. При неудовлетворительном результате операции цистостомический дренаж длительно стоял у 78,8% пациентов, тогда как в группе больных с восстановлением адекватного мочеиспускания было всего 2 таких случая. Кратковременное дренирование мочевого пузыря уретральным катетером по нашим данным не оказывало негативного влияния, но позволяло разгрузить мочевой пузырь и лучше подготовить больного к оперативному лечению.

Безусловно, длительное дренирование мочевого пузыря цистостомой носит вынужденный характер и обусловлено выраженными нарушениями эвакуаторной функции мочевого пузыря, что было подтверждено нами в ходе анализа результатов обследования. У больных с цистостомой были более значительное увеличение размеров предстательной железы и более выраженная гипертрофия мочевого пузыря, что проявлялось в более значительном утолщении его стенки и увеличении индекса массы органа, а также в значительном уменьшении функциональной емкости мочевого пузыря. По-видимому, именно значительная выраженность имеющихся функциональных расстройств и является основной причиной их необратимости после ликвидации ИВО и сохранения дисфункции мочеиспускания после операции.

Кроме того, практически у всех больных с цистостомой было выявлено наличие мочевой инфекции, что также может отягощать состояние этих больных, хотя мы и не выявили прямого негативного влияния этого фактора.

Важным анамнестическим параметром является предшествующая терапия α -адреноблокаторами. Хотя предшествующая медикаментозная терапия напрямую не влияла на эффективность оперативного лечения (доля больных, получавших консервативную терапию во всех группах была примерно одинаковой – 25%. 13% и 25% при хорошем, удовлетворитель-

ном и неудовлетворительном исходе операции соответственно), однако у этих пациентов отмечалось несколько лучшее функциональное состояние мочевых путей. Следует отметить, что эти пациенты были направлены на оперативное лечение в связи с недостаточной эффективностью консервативной терапии и нарастанием обструктивной симптоматики, однако, анализ показал, что при этом частота осложнений ДГПЖ в виде острой или хронической задержки мочи, приводящей к необходимости дренирования мочевого пузыря, оказалась достоверно меньше, чем у больных, предварительно не получавших медикаментозной терапии (15% по сравнению с 47%). У большинства пациентов, получавших до операции α -адреноблокаторы, несмотря на выраженную обструктивную симптоматику, отмечались низкие значения остаточной мочи (в среднем 55 мл по сравнению со 101 мл у больных, не получавших терапии), что свидетельствует о лучшем состоянии сократительной функции детрузора.

То есть, фактор предшествующей медикаментозной терапии хоть и не влияет напрямую на функциональный исход операции, но может оказывать косвенное положительное влияние, однако, его нельзя рассматривать в качестве прогностического фактора.

Одним из скрининговых методов оценки состояния мочеиспускания у больных ДГПЖ является анкетирование по IPSS. Хотя большинство авторов полагают, что по результатам анкетирования невозможно определить выраженность ИВО и выявить больных с признаками гиперактивности мочевого пузыря, тем не менее все признают целесообразность оценки соотношения суммы обструктивных и ирритативных баллов. В литературе имеются указания на диагностическую значимость этого соотношения в сочетании с другими неинвазивными параметрами оценки состояния нижних мочевых путей, в частности, состояния кровоснабжения мочевого пузыря и степени выраженности его гипертрофии. Мы также придерживаемся мнения, что хотя использование данных IPSS-анкетирования само по себе имеет ограниченную значимость, но в комплексе с анализируемыми нами параметрами оно может дать дополнительную информацию в оценке риска сохранения расстройств мочеиспускания.

Проведенный нами анализ показал, что соотношение суммы ирритативных и суммы обструктивных баллов, а также доля ирритативных баллов в общей сумме баллов IPSS могут иметь определенное диагностическое значение. Так, у пациентов с сохранившимися после

оперативного лечения расстройствами мочеиспускания выраженность ирритативной симптоматики оказалась достоверно больше, чем у больных с восстановлением адекватного мочеиспускания. Соотношение суммы ирритативных баллов к сумме обструктивных баллов составило $0,78 \pm 0,6$ и $0,59 \pm 0,5$ соответственно. При установлении граничного значения в 0,7 (определено в результате статистического анализа) при меньших значениях этого показателя восстановление адекватного мочеиспускания произошло у 72% пациентов, тогда как при его превышении - лишь у 23%.

Аналогичная ситуация выявлена нами при анализе значимости доли суммы ирритативных баллов в общей сумме баллов IPSS. У больных с долей ирритативных симптомов в общей сумме баллов менее 38% восстановление адекватного мочеиспускания произошло в 86% случаев, тогда как у пациентов с более высоким значением этого показателя – лишь в 17%.

Таким образом, выраженность ирритативной симптоматики в определенной степени может отражать состояние возбудимости мочевого пузыря и при значительном преобладании этих симптомов можно подозревать наличие у больного признаков гиперактивности мочевого пузыря, что может негативно сказываться на степени восстановления мочеиспускания после операции.

Основное значение в изучении возможности определения факторов риска сохранения дизурии мы придавали данным объективных методов исследования (в частности - методами УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря).

Как и предполагалось в соответствии с данными литературы, степень увеличения размеров предстательной железы не оказывала существенного влияния на функциональный исход оперативного лечения. Это легко объяснимо из-за различных вариантов роста ткани железы (увеличение центральной зоны, внутривезикулярный рост и др.) и при этом разной степени сдавления уретры, определяющих выраженность ИВО и расстройства мочеиспускания. Мы не анализировали эти особенности роста гиперплазированной предстательной железы, хотя по данным некоторых авторов они могут иметь определенное диагностическое значение в оценке выраженности ИВО, в частности, выраженности внутривезикулярного роста и

изменения угла между простатическим отделом уретры и шейкой мочевого пузыря, изменяющимся в зависимости от степени гипертрофии простаты, а также приближением формы предстательной железы к форме шара (уменьшение разницы между передне-задним, сагитальным и вертикальным размерами железы), поскольку это требует специальных методов анализа.

Интересные результаты были получены нами при оценке прогностической значимости таких факторов, как функциональная емкость мочевого пузыря и объем остаточной мочи, а также их взаимосвязь. Экспериментальные исследования показали, что с увеличением выраженности функциональных расстройств у животных с ИВО прогрессивно возрастают емкость мочевого пузыря и доля остаточной мочи в общем его объеме, что сопровождается меньшей обратимостью нарушений после ликвидации ИВО. В клинических исследованиях мы получили другие данные. У больных с сохранением выраженных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения дооперационная емкость мочевого пузыря оказалась достоверно меньше, чем у пациентов с восстановлением адекватного мочеиспускания. Причем данные КУДИ показали, что эти различия касаются как объема мочевого пузыря при первом позыве на мочеиспускание, так и максимальной емкости мочевого пузыря. У больных с емкостью мочевого пузыря менее 250 мл (по данным УЗИ) и функциональной емкостью менее 150 мл (по данным КУДИ) отмечалось худшее восстановление мочеиспускания в послеоперационном периоде, чем у больных с большей емкостью органа. При этом результаты КУДИ не выявили достоверных различий между этими группами по выраженности ИВО, оцененное по уровню базального внутрипузырного давления и давления при начале мочеиспускания.

Различия между данными, полученными в эксперименте и в клинических исследованиях, могут быть связаны с тем, что у больных с выраженными расстройствами эвакуаторной функции мочевого пузыря приходится прибегать к дренированию мочевого пузыря, что нами не выполнялось в опытах на животных. А это значительно изменяет условия функционирования органа и отражается на регистрируемых показателях.

Сниженные значения емкости мочевого пузыря могут быть проявлением стойко повышенного тонуса детрузора, что было выявлено нами в экспериментальных исследо-

ваниях и что может быть следствием усиленной адренэргической нейрогенной стимуляции. В то же время возрастание функциональной емкости мочевого пузыря может являться компенсаторно-приспособительным механизмом, облегчающим отведение мочи от почки, если это не сопровождается высокими значениями остаточной мочи.

Подобные различия мы выявили и в отношении показателя объема остаточной мочи. У больных с неудовлетворительными результатами лечения средние значения объема остаточной мочи оказались наименьшими по сравнению с пациентами с полной или частичной нормализацией мочеиспускания. При этом процентное соотношение объема остаточной мочи к емкости мочевого пузыря в сравниваемых группах оказалось примерно одинаковым – 30-33%, у при неудовлетворительном исходе – достоверно сниженным (до 24%).

Таким образом, значительное количество остаточной мочи само по себе не означает выраженной декомпенсации функции мочевого пузыря, а более важным параметром является соотношение объема остаточной мочи и общей емкости мочевого пузыря. Лишь возрастание этого показателя может свидетельствовать о выраженных расстройствах сократимости детрузора.

Определение взаимосвязи между объемом мочевого пузыря и объемом остаточной мочи при корреляционном анализе выявило ее высокую достоверность, то есть уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря, которое, как правило, сопровождается уменьшением объема остаточной мочи.

На наш взгляд, эти данные свидетельствуют, что сниженные значения функциональной емкости мочевого пузыря, сопровождающиеся небольшим объемом остаточной мочи, могут служить указанием на наличие у больного гиперактивности мочевого пузыря, поскольку повышенная сократительная активность детрузора препятствует перерастяжению мочевого пузыря, что может являться компенсаторно-приспособительным фактором в обеспечении эвакуации мочи в условиях ИВО. То есть, поддержание эвакуаторной функции мочевого пузыря может осуществляться за счет уменьшения возможностей его накопительной функции.

Реализация этого механизма, возможно, осуществляется путем изменения нейрогенной регуляции функции обструктивного мочевого пузыря с преобладанием адренэргической стимуляции его сокращений, что было выявлено нами в экспериментальных исследованиях.

Ультразвуковое исследование мочевого пузыря, помимо определения его объема и анатомических особенностей, в настоящее время позволяет определять параметры, характеризующие выраженность гипертрофии мочевого пузыря, которая, как показали проведенные нами экспериментальные исследования, является важным индикатором функциональных возможностей мочевого пузыря по накоплению и эвакуации мочи в условиях ИВО. Такими показателями, которые все шире используются урологами разных стран, являются толщина стенки мочевого пузыря и его объем.

Значимость параметра толщины стенки мочевого пузыря ограничена в связи с вероятностью получения ложно-завышенных результатов при недостаточном наполнении органа. Лишь при наполнении органа до 250 мл и более этот показатель обладает достаточно высокой диагностической значимостью. Возможно, что именно поэтому в литературе нет единого мнения о значимости данного показателя в диагностике выраженности ИВО и его связи с расстройствами мочеиспускания. Другим параметром, лишенным этого недостатка, является определение массы мочевого пузыря, которое большинством авторов признается высокоинформативным, особенно в сочетании с другими показателями функционального состояния мочевого пузыря. В зарубежных публикациях более важное значение придается определению массы мышечной оболочки мочевого пузыря, определяемой с помощью УЗ-аппаратуры с высоким разрешением, позволяющим выделять на изображении органа слизистую, мышечную оболочку и адвентициальный слой, а также с использованием специальных формул расчета и коэффициентов пересчета объема ткани в его массу. В этих публикациях приводятся данные, что увеличение массы органа более, чем до 35 грамм с высокой долей вероятности свидетельствует о выраженной инфравезикальной обструкции и нарушениях мочеиспускания, которые хуже поддаются медикаментозному и хирургическому лечению.

В наших исследованиях мы производили расчет массы мочевого пузыря на основе определения толщины всей его стенки и допущения шарообразной формы органа. С нашей точки зрения эти допущения существенно не влияют на интерпретацию полученных нами

данных, поскольку мы их использовали для сравнительного анализа между группами больных с различными функциональными исходами оперативного лечения, а абсолютные значения показателя в этой ситуации не имели такой значимости. Поэтому полученные нами значения в абсолютных величинах отличались от данных литературы. В связи с возможными количественными различиями определяемого нами показателя от истинной массы мочевого пузыря мы его обозначили термином «индекс массы мочевого пузыря» (ИММП) и выражали в условных единицах.

При определении прогностической значимости параметра толщины стенки мочевого пузыря у больных ДГПЖ в отношении выраженности и обратимости расстройств мочеиспускания мы учитывали неоднозначность данных литературы в отношении порогового значения этого показателя, выше которого он приобретает диагностическую значимость. При его значениях для нормального (негипертрофированного) мочевого пузыря до 2 мм одни авторы считают значимым увеличением до $\geq 2,9$ мм, тогда как другие полагают, что лишь утолщение стенки до ≥ 5 мм является диагностически значимым.

Наши исследования показали, что средние значения толщины стенки мочевого пузыря были достоверно выше у больных с сохранившимися после операции расстройствами мочеиспускания по сравнению с пациентами с нормализацией мочеиспускания. При индивидуальной оценке влияния степени выраженности гипертрофии стенки оказалось, что при нерезко выраженной гипертрофии (до 3,9 мм) не было ни одного случая неэффективной операции, тогда как при более выраженной гипертрофии (до 4,9 мм) выраженная дисфункция мочеиспускания сохранилась в 9% случаев, при утолщении до 5 мм и более – в 39%. То есть, утолщение стенки мочевого пузыря до 5 мм и более является существенным негативным прогностическим фактором функционального исхода операции.

Оценка значимости другого показателя выраженности гипертрофии мочевого пузыря – ИММП - показала, что у 36% больных этот показатель не выходил за пределы нормальных значений (менее 70 усл. ед.), определенных для интактного мочевого пузыря. То есть, у этих больных по данным ИММП не было значимой гипертрофии органа, хотя у них выявили утолщение стенки мочевого пузыря. По нашему мнению, эти данные подтверждают мень-

шую информационную значимость параметра толщины стенки мочевого пузыря по сравнению с ИМПП, что, вероятно, связано с ограничениями методики.

Оценка функциональных результатов оперативного лечения этих больных выявила сохранение умеренной дисфункции мочеиспускания у большинства из них (в 79%). Отсутствие существенной гипертрофии мочевого пузыря у этих больных свидетельствует о незначительно выраженной ИВО, что позволяет заключить, что расстройства мочеиспускания у них обусловлены не обструкцией уретры, а другими факторами, и оперативного лечения можно было избежать при адекватной консервативной терапии.

Определение средних значений ИМПП в группах больных в различном функциональном исходе операции выявило примерно одинаковые цифры в группах с хорошим и удовлетворительным результатом операции (98 ± 9 и 88 ± 6 усл. ед. соответственно), тогда как у больных с плохими функциональными результатами выраженность гипертрофии была значительно больше (145 ± 12 усл. ед.). Статистический анализ показал, что критическим значением этого показателя, свидетельствующим о наличии риска сохранения дисфункции мочеиспускания, является 100 усл. ед.

Согласно полученным нами экспериментальным данным важным показателем состояния эвакуаторной функции мочевого пузыря является отношение его массы и емкости. Клинические данные подтвердили значимость этого показателя. Преобладающий рост массы мочевого пузыря по отношению к его объему свидетельствовал об адекватной гипертрофии органа, обеспечивающей его эвакуаторную функцию. У больных с адекватным восстановлением мочеиспускания он превышал значения, характерные для негипертрофированного мочевого пузыря ($0,32 \pm 0,03$ по сравнению с менее 0,2 в норме). У пациентов с сохранившимися расстройствами мочеиспускания этот показатель снижался за счет преимущественного увеличения емкости мочевого пузыря, превосходящего рост массы мышечной оболочки, что может быть указанием на развивающуюся декомпенсацию детрузора. У этих больных отношение ИМПП к емкости мочевого пузыря уменьшалось до $0,23 \pm 0,02$. Статистический анализ определил критическое значение этого показателя в 0,28. Его значения ниже этой цифры повышали вероятность сохранения дисфункции мочеиспускания после операции с 42,8% до 76,9%.

Одним из основных методов обследования больных ДГПЖ первой линии является урофлоуметрия. Безусловно, этот метод дает представление о выраженности затруднения акта мочеиспускания, однако, диагностическая значимость этого метода в отношении выраженности ИВО и прогноза восстановления мочеиспускания после ее ликвидации как по данным литературы, так и по нашим данным оказалась невелика. Средние значения Q_{max} и Q_{ave} в анализируемых группах больных оказались практически одинаковыми. Однако, диагностическая значимость урофлоуметрии в сочетании с другими методами обследования существенно повышается. Так, мы установили, что соотношение между индексом массы мочевого пузыря ИММП и средней скоростью мочеиспускания может играть существенную прогностическую роль. Уменьшение значений этого показателя свидетельствовало о возрастании риска сохранения дисфункции мочеиспускания. При соотношении «ИММП/ Q_{ave} » более 12 частота неудовлетворительных функциональных исходов операции составила всего 15%, тогда как при его меньших значениях – 47%.

Обобщенный анализ полученных результатов позволил нам сформировать комплекс неинвазивных показателей, являющихся факторами риска сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ. Эти показатели и их граничные значения следующие:

- длительность заболевания более 5 лет;
- длительное дренирование мочевого пузыря цистостомой;
- функциональный объем мочевого пузыря менее 250 мл;
- соотношение «объем остаточной мочи /объем мочевого пузыря» менее 26%;
- толщина стенки мочевого пузыря ≥ 5 мм;
- масса мочевого пузыря (ММП) более 100 усл. ед.;
- соотношение e «ММП/объем мочевого пузыря» (менее 0,28);
- соотношение «ММП/ $Q_{сред.}$ » ≤ 12 ;
- соотношение ирритативных и обструктивных баллов по IPSS более 0,7, а доля ирритативных симптомов в общей симптоматике более 38%.

Чем больше выявляется факторов риска у больного, тем более вероятно уменьшение степени обратимости имеющихся у него расстройств мочеиспускания.

За период с февраля 2011 г по декабрь 2012 г. мы отбирали больных ДГПЖ для оперативного лечения, учитывая эти критерии. Было прооперировано 76 больных. У 44% пациентов не было ни одного фактора риска и у всех у них полностью восстановилось адекватное мочеиспускание. Такая же ситуация имела место у 31% больных, у которых выявили 1 из факторов. При выявлении 2 факторов риска умеренные расстройства мочеиспускания после операции сохранились у 1 больного (8,3%), тогда как у остальных 11 больных (92%) мочеиспускание полностью нормализовалось. Ухудшение функциональных результатов было отмечено при выявлении 3 и более факторов риска сохранения дисфункции. При обнаружении 3 факторов нормализация мочеиспускания произошла у 3 из 12 больных (25%), а у остальных сохранились частичные расстройства мочеиспускания, существенно не ухудшающие качество жизни пациентов. Неудовлетворительных функциональных исходов операции у этих больных не было отмечено. При наличии у больных 4 и более факторов риска ни у одного из пациентов не произошло полной нормализации мочеиспускания. При 4 факторах риска частичные расстройства мочеиспускания сохранились у 5 из 6 больных (83%), а у 1 операция не привела к существенному улучшению мочеиспускания. Неудовлетворительный результат операции отмечен также у всех 2 больных с 5 и 6 факторами риска сохранения дисфункции.

Таким образом, эти результаты свидетельствуют о наличии высокого риска неудовлетворительного исхода оперативного лечения при выявлении у больных 4 и более факторов риска.

Оценивая в целом эффективность оперативного лечения в ближайшем послеоперационном периоде, мы выявили существенное улучшение функциональных результатов после внедрения разработанного подхода с учетом прогноза вероятности успешного лечения. Если до внедрения этого подхода хороший функциональный результат оперативного лечения был достигнут у 40% пациентов, то после его внедрения полное восстановление мочеиспускания было достигнуто у 76,3% больных, а число неудовлетворительных результатов уменьшилось с 15% до 3,9%.

При этом следует отметить, что за последний период времени всем пациентам, у которых выявляли 2 и более факторов риска сохранения дисфункции, начиная с ближайшего послеоперационного периода мы стали рекомендовать профилактическую терапию α -адреноблокаторами, учитывая выявленные нами данные об их положительном влиянии на ускорение восстановления кровоснабжения и уменьшение гипертрофии мочевого пузыря, что вело к более быстрому восстановлению ранее нарушенной функции органа.

Внедрение предложенной тактики наряду с улучшением функциональных результатов оперативного лечения привело к сокращению сроков лечения этих больных. Средние значения проведенных в стационаре койко-дней уменьшились с $16,3 \pm 0,4$ до $14,6 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

У 30 пациентов нам удалось проследить более отдаленные результаты оперативного лечения, оценив их через 3-6 месяцев по данным анкетирования по IPSS и результатам урофлоуметрии. Результаты их обследования показали, что нормальные показатели качества мочеиспускания были зарегистрированы у 76,7% больных, еще у 20% пациентов отмечены незначительные отклонения показателей качества мочеиспускания и лишь у 1 больного (3,3%) результаты операции по-прежнему остались неудовлетворительными.

При этом следует отметить, что у 14 больных, у которых при выписке сохранялись умеренные расстройства мочеиспускания, в последующем на фоне продолжающейся терапии α -адреноблокаторами они практически исчезли и эти больные по результатам обследования были переведены из группы с удовлетворительным функциональным результатом в группу с хорошим исходом операции. Улучшение состояния мочеиспускания было также отмечено у 2 из 3 больных, у которых при выписке сохранялись выраженные расстройства. Они по состоянию качества жизни оценили итоговый результат операции как удовлетворительный.

В целом по данным анкетирования у обследованных больных через 3-6 месяцев после операции обструктивная симптоматика была ликвидирована у всех пациентов, сумма ирритативных баллов не превышала 5, а индекс качества жизни QoI не превышал 2 (за исключением 1 больного с неудовлетворительным исходом операции). Данные урофлоуметрии

также свидетельствовали о нормализации емкости мочевого пузыря и параметров мочеиспускания, за исключением несколько сниженной средней скорости мочеиспускания у больных с частично сохранившейся дизурией.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждает клиническую значимость проведенного нами изменения стратегии отбора больных ДГПЖ на оперативное лечение и терапии в послеоперационном периоде, основанных на анализе значимости различных факторов патогенеза формирования дисфункции мочеиспускания у этих больных.

ВЫВОДЫ

1. Формирование инфравезикальной обструкции при ДГПЖ приводит к развитию компенсаторной гипертрофии мочевого пузыря, выраженность которой может служить индикатором его дисфункции.

2. Прогрессирование гипертрофии мочевого пузыря сопровождается ухудшением всех показателей, характеризующих как накопительную, так и эвакуаторную функции. Наиболее информативными параметрами являются степень увеличения массы мочевого пузыря, толщины его стенки, а также соотношение массы органа к его функциональному объему, к объему остаточной мочи и средней скорости мочеиспускания.

3. Нарушение накопительной функции мочевого пузыря при развитии ДГПЖ связано с ухудшением его кровоснабжения, развивающегося как вследствие инфравезикальной обструкции, так и независимо от нее.

4. Нарушение функции мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции обусловлено прогрессивным уменьшением доли функционально активных клеток (морфологически нормальные и гипертрофированные гладкомышечные клетки) при возрастании относительного количества функционально неполноценных клеток (атрофичные лейомиоциты, юные формы и миофибробласты). По данным экспериментального исследования трансформация гладкомышечных клеток в миофибробласты сопровождается склерозированием стромы детрузора, что также негативно влияет на эвакуаторную функцию мочевого пузыря.

5. Обратимость развившихся нарушений функции мочевого пузыря после ликвидации инфравезикальной обструкции связана с возможностью нормализации кровоснабжения органа и уменьшением выраженности гипертрофии детрузора. Ускорению этих процессов способствует терапия α -адренорекцепторами, что доказано в эксперименте.

6. Формирование гиперактивности обструктивного мочевого пузыря сопровождается относительным возрастанием симпатических регуляторных воздействий, стимулирующих сократительную активность детрузора с ослаблением расслабляющего влияния β -адренорецепторов.

7. Предшествующая терапия α -адреноблокаторами больных ДГПЖ не только замедляет развитие расстройств мочеиспускания, но и препятствует прогрессированию гипертрофии детрузора, а профилактическая терапия этими препаратами в послеоперационном периоде ускоряет нормализацию анатомического и функционального состояния органа.

8. На основании комплекса показателей неинвазивных методов обследования больных ДГПЖ, характеризующих выраженность гипертрофии мочевого пузыря и степень дисфункции мочеиспускания, можно выявить группу пациентов с высоким риском сохранения выраженных расстройств мочеиспускания после их оперативного лечения.

9. Выявление более 3 факторов риска у больных, которым предполагается проведение оперативного лечения, указывает на необходимость осуществления расширенного обследования для решения вопроса о целесообразности выполнения операции и определения альтернативных методов лечения.

10. Кратковременное дренирование мочевого пузыря в предоперационном периоде не оказывает негативного влияния на функциональные результаты оперативного лечения больных ДГПЖ, тогда как длительное дренирование мочевого пузыря цистостомой ухудшает прогноз восстановления мочеиспускания, что может быть связано с исходно более выраженными функциональными расстройствами у этих больных.

11. Проведение отбора больных ДГПЖ для оперативного лечения с учетом выявленных факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания позволило увеличить долю больных с полной нормализацией мочеиспускания с 40 до 76%, и снизить процент функционально неудовлетворительных случаев с 15% до 3,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных ДГПЖ, направленных на оперативное лечение, в процессе обследования, помимо стандартных позиций, целесообразно определять следующие показатели, характеризующие выраженность имеющейся у данного пациента гипертрофии мочевого пузыря и степень расстройств мочеиспускания:

- длительность заболевания;
- наличие длительно существующей цистостомы;
- соотношение суммы ирритативных и обструктивных баллов IPSS, а также долю ирритативных баллов в общей их сумме;
- функциональную емкость мочевого пузыря;
- толщину стенки мочевого пузыря по данным УЗИ;
- индекс массы мочевого пузыря по данным УЗИ;
- соотношение массы мочевого пузыря к его объему;
- соотношение объема остаточной мочи к объему мочевого пузыря;
- соотношение массы мочевого пузыря к Qсред.

2. В случае превышения пороговых значений нижеперечисленных показателей, они должны рассматриваться как факторы риска сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде:

- длительность заболевания – 5 и более лет;
- соотношение суммы ирритативных и обструктивных баллов IPSS более 0,7;
- доля ирритативных баллов в общей сумме баллов IPSS более 38%;
- функциональная емкость мочевого пузыря менее 250 мл ;
- толщина стенки мочевого пузыря ≥ 5 мм ;
- индекс массы мочевого пузыря ≥ 100 усл. ед.;
- соотношение массы мочевого пузыря к его объему мочевого пузыря более 0,28;
- соотношение объема остаточной мочи к объему мочевого пузыря менее 26%;

- соотношение массы мочевого пузыря/ $Q_{\text{сред.}} \leq 12$.

3. Наличие у больного более 3 и более факторов риска свидетельствует о высокой степени вероятности существования у него выраженной дисфункции мочевого пузыря и ее слабой обратимости после оперативной ликвидации инфравезикальной обструкции, что указывает на необходимость рассмотрения вопроса об альтернативных методах лечения.

4. У больных с выявленными 2 и более факторами риска целесообразно назначать профилактическую терапию α -адреноблокаторами в раннем послеоперационном периоде для ускорения восстановления мочеиспускания.

5. Отбор больных на оперативное лечение с учетом выявленных у них факторов риска сохранения дисфункции мочевого пузыря и профилактическое использование α -адреноблокаторов позволит повысить эффективность оперативного лечения больных ДГПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Диагностика инфравезикальной обструкции у больных аденомой предстательной железы // Урология, 2006, №2, с. 41- 45.
2. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы // Урология, 2006, № 4, с. 11-13.
3. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы // Урология, 2013, № 4, с. 32-36.
4. Бялик В.В., Пинчук В.Г. Патологическая анатомия и ультраструктура нодозной гиперплазии и рака предстательной железы // Киев, 1977, 214 с.
5. В.И.Кирпатовский, Ю.В.Кудрявцев, И.С.Мудрая, С.М.Белик, Р.А.Хромов. Гетерогенность морфологических и функциональных изменений разных отделов мочевого пузыря крыс при инфравезикальной обструкции мочевых путей // Бюл. exper. биол. мед., 2009, 147, № 1, с. 108-112.
6. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы // Фундаментальные исследования в уронефрологии, Мат. Российской научн. конф., Саратов, 2009, с. 63-70.
7. Вишневский А.Е. Нарушение энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование их медикаментозного лечения // Дисс.... докт., Москва, 2007.
8. Вишневский А.Е., Степанова Н.А., Михайлова Е.В. Сосудистые эффекты альфа1-адреноблокаторов и их клиническое значение у больных доброкачественной гиперплазией простаты // Клиническая фармакология и терапия, 2004, № 4, с. 90
9. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная никтурия // Москва, АНМИ, 2007, с. 162.

10. Давидов М.И. Предрасполагающие факторы к возникновению острой задержки мочеиспускания у больных аденомой предстательной железы // Урология, 2007, № 2, с. 25-32.
11. Данилов В.В., Данилова Т.И. Клиническая и уродинамическая оценка эффективности консервативного лечения нарушений мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология, 2013, № 5, с. 55-58.
12. Есилевский Ю.М. Оценка влияния М-холино- и α_1 -адреноблокаторов на кровоснабжение пузырно-уретрального сегмента (ПУС) у мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) // Мат. X конгресса «Мужское здоровье», Минск, 2014, с.244-246.
13. Кирпатовский В.И., Мкртчян К.Г., Фролова Е.В., Казаченко А.В. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ. // Экспериментальная и клиническая урология, 2013, № 2, с. 38-45.
14. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Хромов Р.А., Надточий О.И., Плотников Е.Ю., Зоров Д.Б. Взаимосвязь сосудистых, нейрогенных и метаболических факторов в развитии дисфункции мочевого пузыря при острой и хронической задержке мочи // Матер. XII съезда Российского общества урологов. Москва, 2012, с.222.
15. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы // Москва, 1999, 216 с.
16. Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Клинический опыт лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы альфа1-адреноблокатором альфузозином // Урол. нефрол., 1997, № 5, с. 14-18.
17. Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α_1 -адреноблокаторами // Москва, 1998, 124 с.
18. Мазо Е.Б. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии простаты // Consilium medicum, 2003, № 5(7), 292 с.

19. Марков А.В., Лукьянов И.В., Лоран О.Б. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты и аденомэктомии // Урология, 2007, № 4, с. 41-45.
20. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии // Экспериментальная и клиническая урология, 2010, № 3, с. 21-26.
21. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф. Аденома предстательной железы // Киев, 1998.
22. Пушкарь Д.Ю., Шалеева О.Б. Лечение спазмексом больных с гиперактивным мочевым пузырем // Урология, 2003, № 4, с. 46-49.
23. Родоман В.Е., Авдошин В.П., Колесников Г.П. Заболевания предстательной железы. // Москва, МИА, 2009.
24. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы // В кн. «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы» под ред. Н.А.Лопаткина, Москва, 1999, с. 91-116.
25. Сивков А.В., Егоров А.А., Ромих В.В., Суриков В.Н. Уродинамические критерии прогноза эффективности терапии альфа-1-адреноблокаторами больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Урология, 2002, № 5, с. 13-22.
26. Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А. Влияние ингибиторов фосфо-диэстеразы 5 типа на симптомы нижних мочевых путей и эректильную функцию у больных ДГПЖ // Экспериментальная и клиническая урология, 2010, № 4, с. 44-49.
27. Трапезникова М.Ф., Морозов А.П., Поздняков К.В. Острая задержка мочеиспускания при аденоме предстательной железы // Урология, № 3, 2007, с. 98-101.
28. Чепуров А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю. Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных доброкачественной гиперплазией простаты // Мат. 3 Всес. конф. «Мужское здоровье», Москва, 2006, с. 125-126.
29. Abrams P. Urodynamics // 3rd ed., London, Springer, 2006.

30. Akino H, Maekawa M, Nakai M, Shioyama R, Ishida H, Oyama N, et al. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alphaadrenoceptor blocker for LUTS // *Urology*. 2008, v. 72(4), p.817–820.
31. Akino H., Gobara M., Okada K. Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia: relevance of cystometry as a prognostic indicator of the outcome after prostatectomy // *Int. J. Urol.*, 1996, vol.3, N 6, p. 441-447.
32. Almeida FG, Freitas DG, Bruschini H. Is the ultrasound-estimated bladder weight a reliable method for evaluating bladder outlet obstruction? // *BJU Int.*, 2011, v. 108(6), p.864–867.
33. Andersson KE. Bladder underactivity. // *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):399-401. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.005.
34. Andersson KE. The use of pharmacotherapy for male patients with urgency and stress incontinence // *Curr Opin Urol*, 2014, Nov; v. 24(6), p. 571-577.
35. Arnolds M., Oelke M. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction // *Curr. Opin. Urol.*, 2009, vol. 19, N 1, p. 155-162.
36. Azadzoi K.M. Effect of chronic ischemia on bladder structure and function // *Adv Exp Med Biol*, 2003, 539 (Pt A), p. 271-280.
37. Azadzoi K.M., Heim V.K., Tarkan T., Siroku M.B. Alteration of urothelial-mediated tone in the ischemic bladder: role of eicosanoids// *Neurourol Urodyn*, 2004; 23 (3), p. 258-264.
38. Azadzoi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder // *J. Urol.*, 2010, v.183(1), p. 362-369.
39. Azadzoi KM, Radisavljevic ZM, Siroky MB. Effects of ischemia on tachykinin-containing nerves and neurokinin receptors in the rabbit bladder // *Urology*, 2008, 71(5), p.979-983.
40. Azadzoi KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder // *J. Urol.*, 2007, 178(2), p.710-715.
41. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases // *Adv Urol.*, 2012; v.530, p.121.

42. Bajory Z., Szabli A., Kirgyly I., Pajor L., Messmer K. Involvement of nitric oxide in microcirculatory reactions after ischemia-reperfusion of the rat urinary bladder // *Eur. Surg. Res.*, 2009; 42(1), p. 28-34.
43. Bang WJ, Kim HW, Lee JY, Lee DH, Hah YS, Lee HH, et al. Prostatic urethral angulation associated with urinary flow rate and urinary symptom scores in men with lower urinary tract symptoms // *Urology*, 2012, 80(6), p. 1333–1337.
44. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology*, 2001, Dec; v. 58(6 Suppl 1), p.25-32.
45. Bean H, Radu F, De E, Schuler C, Leggett RE, Levin RM. Comparative evaluation of antioxidant reactivity within obstructed and control rabbit urinary bladder tissue using FRAP and CUPRAC assays // *Mol Cell Biochem*, 2009, 323(1-2), p.139-142.
46. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C. et al. The development of human benign prostatic hyperplasia in men with age // *J.Urol.*, 1984, vol. 132, p. 474-479.
47. Blatt A.H., Titus J., Chan L. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction // *J. Urol.*, 2008, v. 179, N 6, p. 2275-2278.
48. Borrini L, Lukacs B, Ciofu C, Gaibisso B, Haab F, Amarenco G. Predictive value of the penile cuff-test for the assessment of bladder outlet obstruction in men. *Progres en urologie // Journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, 2012; v.22(11), p.657–664.
49. Bright E, Oelke M, Tubaro A, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness - useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract? // *J Urol.*, 2010, 184(5), p.1847–1854.
50. Bright E, Percy R, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight in men attending the uroflowmetry clinic // *Neurourol Urodyn.*, 2011, 30(4), p.583–586.
51. Bross S., Braun P.M., Michel M.S. et al. Bladder wall tension with physiological bladder emptying in patients with detrusor hyperactivity and infravesical obstruction. // *Aktuelle Urol.*, 2003a, vol. 34, N 1, p. 43-47.

52. Bross S., Braun P.M., Michel M.S. et al. Preoperatively evaluated bladder wall tension as a prognostic parameter for postoperative success after surgery for bladder outlet obstruction // *Urology*, 2003, vol. 61, N 3, p. 562-566.
53. Bulut S, Ozden C, Aktas BK, Deren T, Tagci S, Gokkaya CS, Baykam MM, Memis A. Effects of medical therapy or surgery on prostatic and bladder resistive indices in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Urol Int.*, 2015, v.94(2), p.181-186.
54. Calmasini FB, Candido TZ, Alexandre EC, D'Ancona CA, Silva D, de Oliveira MA, De Nucci G, Antunes E, Mónica FZ. The beta-3 adrenoceptor agonist, mirabegron relaxes isolated prostate from human and rabbit: new therapeutic indication? // *Prostate*. 2015, Mar, 75(4), p.440-447.
55. Caremel R, Cornu JN, Kerdraon J, Castel-Lacanal E, Bastide C, Bruyere F, Guy L, Karsenty G. Drug therapy of bladder dysfunction. // *Prog Urol*. 2013, Nov, 23(15), p.1271-1286.
56. Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, Sharifi N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. // *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, Vol.108, N 33, p. 1372 – 1378.
57. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Blauwet MB, Huang M, Siddiqui E, Khullar V. Mirabegron 50 mg once-daily for the treatment of symptoms of overactive bladder: an overview of efficacy and tolerability over 12 weeks and 1 year // *Int J Urol.*, 2014, Oct, 21(10): p.960-967.
58. Chichester P., Lieb J., Levin S.S. et al. Vascular response of rabbit bladder to short term partial outlet obstruction // *Mol. Cell Biochem*, 2000, 208 (1-2), p. 19-26.
59. Chughtail B., Simma-Chiang V., Kaplan S.A. Evaluation and management of post-transurethral resection of prostate lower urinary tract symptoms. // *Curr. Urol. Rep.*, 2014, Vol. 15, N 9, p. 434.
60. Clarkson B, Griffiths C, McArdle F, Pickard R, Drinnan M. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test // *Neurourol Urodyn.*, 2012, 31(4), p.557–563.
61. Cumpanas AA, Botoca M, Minciu R, Bucuras V. Intravesical prostatic protrusion can be a predicting factor for the treatment outcome in patients with lower urinary tract symptoms

- due to benign prostatic obstruction treated with tamsulosin // *Urology*, 2013, doi:10.1016/j.urology.2012.12.007.
62. Dahmani L., Bruyere F., Quaki F. et al. Consequences de l'obstruction infravesicale sur le metabolismeenergetique des cellules musculaires du detrusor // *Progr Urol*, 2002, 12 (4), p. 569-574.
 63. D'Ancona CA, Bassani JW, Querne FA, Carvalho J, Oliveira RR, Netto Jr NR. New method for minimally invasive urodynamic assessment in men with lower urinary tract symptoms // *Urology*, 2008, 71(1), p.75–78.
 64. De Nunzio C, Autorino R, Bachmann A, Briganti A, Carter S, Chun F, Novara G, Sosnowski R, Thiruchelvam N, Tubaro A, Ahyai S. The diagnosis of benign prostatic obstruction: Development of a clinical nomogram // *Neurourol Urodyn*, 2014, Dec 18,
 65. De Nunzio C., Aronson W., Freedland S.J., Giovanucci E., Parson J.K. The correlation between metabolic syndrome and prostatic disease. // *Eur. Urol.*, 2012, Vol. 61, N 3, p. 560-570.
 66. Descazeaud A, Barry Delongchamps N, Cornu JN, Azzouzi AR, Buchon D, Benchikh A, Coloby P, Dumonceau O, Fourmarier M, Haillet O, Lebdaï S, Mathieu R, Misrai V, Saussine C, de La Taille A, Robert G. Guide dedicated to general practitioner for the management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. // *Prog Urol.*, 2015, Jun, 25(7), p.404-412.
 67. Eghbali K, Shayegan MR, Kianoush S. Investigating the effect of tamsulosin on the measurement of bladder wall thickness and International Prostate Symptom Score in benign prostatic hyperplasia. // *Can Urol Assoc J.*, 2013, May-Jun, 7(5-6), E317-321.
 68. Elkoushy MA, Elshal AM, Elhilali MM. Postoperative Lower Urinary Tract Storage Symptoms: Does Prostate Enucleation Differ from Prostate Vaporization for Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia? // *J Endourol.*, 2015, Jun 18. [Epub ahead of print].
 69. Elterman D.S., Chughtai B., Lee R., Te A.E., Kaplan S.A. Noninvasive methods to evaluate bladder obstruction in men. // *Int Braz J Urol.*, 2013, Jan-Feb; 39(1) p.4-9. Elwagdy S,

- Samy E, Sayed M, Gamal AH. Benign prostatic hyperplasia: clinical benefits on Three-Dimensional Ultrasound Extended Imaging (3D-XI) // *Int J Urol.*, 2008, 15(4), p.332–339.
70. Erinomo O.O., Anunobi C.C., Orah N.O. Autopsy study of prostatic weight and lesion in LUTS: a 12 month prospective study // *Nig. Q. J. Hosp. Med.*, 2013, vol. 23, №2, p.85-89.
71. Fonseca J, Martins da Silva C. The diagnosis and treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia with α -blockers: focus on silodosin. // *Clin Drug Investig.*, 2015, Feb, № 35 (Suppl 1), p.7-18.
72. Franco G, De Nunzio C, Leonardo C, Tubaro A, Ciccariello M, De Dominicis C, et al. Ultrasound assessment of intravesical prostatic protrusion and detrusor wall thickness—new standards for noninvasive bladder outlet obstruction diagnosis? // *J Urol.*, 2010, 183(6), p. 2270–2274.
73. Fu C.Z., Song Y.S., Chen Z.B., Xie Y.F., Zhong X.M., Tang Y.X. Analysis of urinary storage symptoms following transurethral resection of the prostate. // *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2010, Vol. 16, N 11, p. 994-997.
74. Fu S, Zhang M, Wang Y, Li Q, Tang J. Prostatic elasticity: a new non-invasive parameter to assess bladder outlet obstruction caused by benign prostatic hyperplasia (a canine experiment). // *Urology*, 2013, Nov, 82(5), p.1114-1119.
75. Gabuev A., Oelke M. Latest trends and recommendations on epidemiology, diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). // *Aktuelle Urol.*, 2011, Vol. 42, N 3, p. 167-178.
76. Gacci M., Vignozzi L., Sebastianelli A., Salvi M., Gianessi C., De Nunzio C., Tubaro A., Corona G., Rastrelli G., Santi R., Nesi G., Serni S., Carini M., Maggi M. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation // *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2013, Vol. 16, N 1, p. 101-106.
77. Ghafar M.A., Anastasiadis A.G., Olsson L.E. et al. Hypoxia and angiogenic response in the partially obstructed rat bladder // *Lab Invest*, 2002, 82 (7), p. 903-909.
78. Giuliano F. Mechanism of action of PDE5 inhibitors in LUTS and ED: the NO-cGMP pathway // *Eur Urol.*, 2009, № 55, p. 49-51.

79. Gleason DM, Bottaccini MR, McRae LP. Noninvasive urodynamics: a study of male voiding dysfunction // *Neurourol Urodyn*, 1997, 16(2), p.93–100.
80. Goi Y, Tomiyama Y, Yokoyama A, Tatemichi S, Maruyama K, Kobayashi M, Yamaguchi O. Effect of silodosin, a selective α 1A-adrenoceptor antagonist, on voiding behavior and bladder Blood flow in a rat model of bladder outlet obstruction. // *Eur J Pharmacol*, 2015, Jul 16, pii: S0014-2999(15)30165-5.
81. Griffiths CJ, Harding C, Blake C, McIntosh S, Drinnan MJ, RobsonWA, et al. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure // *J Urol.*, 2005, 174(4 Pt 1), p.1323–1326.
82. Griffiths CJ, Rix D, MacDonald AM, Drinnan MJ, Pickard RS, Ramsden PD. Noninvasive measurement of bladder pressure by controlled inflation of a penile cuff // *J Urol.* 2002, 167(3), p.1344–1347.
83. Gucchi A., Quaglini S., Giannantoni A. et al. Urgency of micturition and detrusor contractility in men with prostatic obstruction and overactive bladder // *Neurourol. Urodyn.*, 2005, vol. 24, N 3, p. 202-206.
84. Gupta K, Yezdani M, Sotelo T, Aragon-Ching JB. A synopsis of drugs currently in preclinical and early clinical development for the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, May, 18, p.1-15.
85. Hadi N., Amisharifi A., Sadeghi A., Tourochi A. Superselective α -adrenergic blockers versus transurethral resection of the prostate: a prospective comparison of health-related quality of life outcome after treating patients with benign prostatic hyperplasia. // *Qual. Life Res.*, 2013, Vol. 22, N 6, p. 1287-1293.
86. Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, Wirth MP. Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement // *Neurourol Urodyn*, 2000, 19(5), p.585–593.
87. Hakimi Z, Johnson M, Nazir J, Blak B, Odeyemi IA. Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using the health

- improvement network UK primary care data // *Curr Med Res Opin*, 2015, Jan, 31(1), p.43-50.
88. Han D.H., Jeong Y.S., Choo M.S., Lee K.S. The efficacy of transurethral resection of the prostate in the patients with weak bladder contractility index // *Urology*, 2008, Vol. 71, N 4, p. 657-661.
89. Han DH, Lee HW, Sung HH, Lee HN, Lee YS, Lee KS. The diagnostic efficacy of 3-dimensional ultrasound estimated bladder weight corrected for body surface area as an alternative nonurodynamic parameter of bladder outlet obstruction // *J Urol.*, 2011, 185(3), p.964–969.
90. Han H.H., Ko W.J., Yoo T.K., Oh T.H., Kim D.Y., Kwon D.D., Byun S.S., Kim S.I., Jung T.Y. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate. // *Urology*, 2014, Vol. 84, N 3, p. 675-680.
91. Harding C, Robson W, Drinnan M, Sajeel M, Ramsden P, Griffiths C, et al. Predicting the outcome of prostatectomy using noninvasive bladder pressure and urine flow measurements // *Eur Urol.*, 2007, 52(1), p.186–192.
92. Hass M.A., Leonova E., Levin R.M. Fatty acid profiles in normal and obstructed rabbit bladder smooth muscle and mucosa // *Neurourol Urodyn.*, 1999; 18 (6), p. 697-711.
93. Ho CC, Ngoo KS, Hamzaini AH, Rizal AM, Zulkifli MZ. Urinary bladder characteristics via ultrasound as predictors of acute urinary retention in men with benign prostatic hyperplasia. // *Clin Ter.*, 2014, 165(2), p.75-81.
94. Hollingsworth JM, Wilt TJ. Lower urinary tract symptoms in men. // *BMJ*, 2014, Aug 14; v.349, g4474.
95. Huang Foen Chung JW, Bohnen AM, Pel JJ, Bosch JL, Niesing R, van Mastrigt R. Applicability and reproducibility of condom catheter method for measuring isovolumetric bladder pressure // *Urology*. 2004; 63(1), p.56–60.
96. Huang T, Qi J, Yu YJ, Xu D, Jiao Y, Kang J, et al. Predictive value of resistive index, detrusor wall thickness and ultrasound estimated bladder weight regarding the outcome after transurethral prostatectomy for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction // *Int J Urol.*, 2012, 19(4), p.343–350.

97. Huang X.H., Qin B., Liang Y.W., Wu Q.G., Li C.Z., Wei G.S., Ji H.C., Liang Y.B., Chen H.W.Q., Guan T. LUTS in BPH patients with histological prostatitis before and after transurethral resection of prostate. // *Zhonghua Nan. Ke. Xue*, 2013, Vol. 19, N 1, p. 35-39.
98. Ingimarsson J.P., Isaksson H.J., Sigbjarnarson H.P., Gudmundsson J., Geirsson G. Increased population use of medication for male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia correlates with changes in indications for transurethral resection of prostate. // *Scand. J. Urol.*, 2014, Vol. 48, N 1, p. 73-78.
99. Jhang JF, Liao CH, Kuo HC. Severity of lower urinary tract symptoms reflects different composition of bladder storage dysfunction and bladder outlet obstruction in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. // *Int J Clin Pract.*, 2014, Jun; 68(6), p.743-748.
100. Juan YS, Chuang SM, Kogan BA, Mannikarottu A, Huang CH, Leggett RE, Schuler C, Levin RM. Effect of ischemia/reperfusion on bladder nerve and detrusor cell damage // *Int Urol Nephrol.*, 2009; 41(3), p.513-521.
101. Kang M, Kim M, Choo MS, Bae J, Ku JH, Yoo C, Oh SJ. Association of high bladder neck elevation with urodynamic bladder outlet obstruction in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia // *Urology*, 2014, Dec, 84(6), p.1461-1466.
102. Karakose A., Aydrogdu O., Atesci Y.Z. The relationship between bladder wall thickness and lower urinary tract symptoms: does bladder wall thickness change after alpha-blocker therapy with alfuzosin? // *Can. Urol. Ass. J.*, 2014. Vol. 8, N 1-2, p. E26-E29.
103. Keating GM. Silodosin: a review of its use in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia // *Drugs*. 2015, Feb, 75(2), 207-217.
104. Kershen R.T., Azadzo K.M., Siroku M.B. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder // *J Urol*, 2002, v.168 (1), p.121-125.
105. Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? // *J Urol.*, 2006, v. 175(6), p.2170–2173.
106. Kim JW, Oh MM, Park HS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon du G. Intravesical prostatic protrusion is a risk factor for bladder stone in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Urology*, 2014, Nov, v.84(5), p.1026-1029.

107. Kim M, Cheeti A, Yoo C, Choo M, Paick JS, Oh SJ. Non-invasive clinical parameters for the prediction of urodynamic bladder outlet obstruction: analysis using causal Bayesian networks. // PLoS One, 2014, Nov 14; 9(11), p.113-131.
108. Kim M, Ramirez L, Yoo C, Choo M, Paick JS, Oh SJ. Factors influencing nonabsolute indications for surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: analysis using causal bayesian networks. // Int Neurourol J., 2014, Dec, v.18(4), p.198-205.
109. Kohler T.S., McVary K.T. The relationship between erectile dysfunction and low-er urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors // Eur Urol., 2009, № 55, p. 38-48.
110. Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight // J Urol., 1997, №157(2), p.476–479.
111. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe M, Watanabe H. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. Urology. 1997, 50(4), p.548–555.
112. Komninos C, Mitsogiannis I. Obstruction-induced alterations within the urinary bladder and their role in the pathophysiology of lower urinary tract symptomatology // Can Urol Assoc J., 2014, Jul;8(7-8), p.524-530.
113. Koritsiadis G, Tyritzis SI, Koutalellis G, Lazaris AC, Stravodimos K. The effect of alpha-blocker treatment on bladder hypoxia inducible factor-1 alpha regulation during lower urinary tract obstruction // Int Braz J Urol, 2010; №36(1), p.86-94.
114. Krambeck A.E., Jacobson D.J., McGree M.E., Lighter D.J., Lieber M.M., Jacobsen S.J., St Sauver J.L. Effectiveness of medical and surgical therapies for lower urinary tract symptoms in the community setting // BJU Int., 2012, Vol. 110, N9, p.. 1332-1337.
115. Kranse R, van Mastrigt R. Weak correlation between bladder outlet obstruction and probability to void to completion // Urology, 2003, 62(4), p.667–671.

116. Ku JH, Ko DW, Cho JY, Oh SJ. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms // *Urology*, 2010, 75(6), p.1467–1471.
117. Kuo H.C. The uroflowmetry in normal men and after prostatectomy. // *Eur. Urol.*, 1997, vol. 31, N 4, p. 447-452.
118. Kwon JK, Han JH, Choi HC, Kang DH, Lee JY, Kim JH, Oh CK, Choi YD, Cho KS. Clinical significance of peripheral zone thickness in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. // *BJU Int.*, 2015, Mar 23. doi: 10.1111/bju.13130.
119. Lee JW, Ryu JH, Yoo TK, Byun SS, Jeong YJ, Jung TY. Relationship between intravesical prostatic protrusion and postoperative outcomes in patients with benign prostatic hyperplasia// *Korean J Urol.*, 2012, 53(7), p.478–482.
120. Lee LS, Sim HG, Lim KB, Wang D, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts clinical progression of benign prostatic enlargement in patients receiving medical treatment // *Int J Urol.*, 2010,17(1), p.69–74.
121. Lee SH, Lee JY. Current role of treatment in men with lower urinary tract symptoms combined with overactive bladder // *Prostate Int.*, 2014, 2(2), p.43-49.
122. Li S, Juan YS, Kogan BA, Mannikarottu A, Leggett R, Schuler C, Levin RM. Effects of inosine on response to in vitro hypoxia in absence of substrate on bladder dysfunction in adult rats // *Urology*. 2009,73(3), p.661-664.
123. Losco G., Keedle L., King Q. Non-invasive urodynamics predicts outcome prior to surgery for prostatic obstruction. // *BJU Int.* 2013. Vol. 112. Suppl. 2, p. 61-64.
124. Lovvik A, Yaqub S, Oustad H, Sand TE, Nitti VW. Can noninvasive evaluation of benign prostatic obstruction be optimized? // *Curr Opin Urol.*, 2012, 22(1), p.1–6.
125. Mangera A, Osman NI, Chapple CR. Assessment of BPH/BOO. // *Indian J Urol.*, 2014, Apr, v.30(2), p.177-80.
126. Martin C.M. Potential role of α 1-adrenoceptors in the aetiology of LUTS // *Eur Urol.*, 2002, № 3 (6, suppl.), p. 5-13.

127. Martin S., Lange K., Harren M.T., Taylor A.W., Wittert G. Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men. // *J. Urol.*-2014, Vol. 191, N 1, p. 130-137.
128. Mastriqt R, Huang Foen Chung JW. Comparison of repeatability of non-invasive and invasive urodynamics // *Neurourol Urodyn.*, 2004, 23(4), p.317–321.
129. Masuda H, Kihara K, Saito K, Matsuoka Y, Yoshida S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Reactive oxygen species mediate detrusor overactivity via sensitization of afferent pathway in the bladder of anaesthetized rats // *BJU Int.*, 2008, Mar, v.101(6), p.775-780.
130. Matsumoto S, Uemura H. Examination of the mechanism of ameliorating effect of alpha 1-blocker on storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia // *Hinyokika Kyo*, 2008, №54(6), p.453-456.
131. McVary K.T., Monning W., Camps J.L. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind trial // *J Urol.* 2007, v. 177, p.1071-1077.
132. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J Urol*, 2005, v. 174, p. 1327-1433.
133. McVary K.T., Roehrborn C.G., Kaminetsky J.C. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J Urol.*, 2007, 177, p. 1401-1407.
134. Michel MC, Chess-Williams R, Hegde SS. Are blood vessels a target to treat lower urinary tract dysfunction? // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 2015, Jul; v.388(7), p.687-694.
135. Milicevic S. Tamsulosin efficiency in treatment of benign prostatic hyperplasia evaluated by determining bladder weight. // *Med Arch.*, 2012, v.66(6), p.391-395.
136. Milicevic S., Vasic D. Impact of benign prostatic hyperplasia surgical treatment on voiding and urinary bladder filling symptoms. // *Vojnosanit. Pregl.*, 2010, Vol. 67, N 1, p. 55-58.

137. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, Strasser H, Bartsch G, Pinggera GM. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder// *BJU Int.*, 2007, v.99(4), p.831-835.
138. Mizuno H, Yamamoto T, Okutsu H, Ohtake A, Sasamata M, Matsukawa Y, Funahashi Y, Kato M, Hattori R, Gotoh M. Effect of tamsulosin on bladder microcirculation in a rat ischemia-reperfusion model, evaluated by pencil lens charge-coupled device microscopy system // *Urology*, 2010, v.76(5), p.1266.
139. Morelli A, Filippi S, Comeglio P, Sarchielli E, Chavalmane AK, Vignozzi L, Fibbi B, Silvestrini E, Sandner P, Gacci M, Carini M, Vannelli GB, Maggi M. Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats. // *J Sex Med.*, 2010, 7(1 Pt 1), p.107-120.
140. Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A, Blefari F, Carini M, Minervini A, Ginepri A, Salvia G, Vespasiani G, Santelli G, Cimino S, Allegro R, Collura Z, Fragalà E, Arnone S, Pareo RM. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). // *Prostate*, 2014, Nov; v.74(15), p.1471-1480.
141. Mulhall J.P., Guhring P., Parker M., Hopps S. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction // *J Sex Med.*, 2006, v. 3, p. 662-667.
142. Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms.// *Int J Urol.*, 2015, Jan; v.22(1), p.40-46.
143. Nomiya M, Yamaguchi O, Akaihata H, Hata J, Sawada N, Kojima Y, Andersson KE. Progressive vascular damage may lead to bladder underactivity in rats. // *J Urol.*, 2014, May; v.191(5), p.1462-1469.
144. Nordling J., Nielsen K. BPH treatment: urodynamic preoperative assessment and evaluation. // *Arch. Esp. Urol.*, 1994, vol. 47, N 9, p. 838-846.

145. O'Connor L.J., Goldner C.W., Lau S.T. et al. Effect of partial outflow obstruction on the distribution of free fatty acids and phospholipids in the rabbit bladder // *World J Int*, 1999, v.17 (5), p. 261-265.
146. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO) // *EAU Guidelines*, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris, 2012.
147. Oelke M, Hofner K, Wiese B, Grunewald V, Jonas U. Increase in detrusor wall thickness indicates bladder outlet obstruction (BOO) in men // *World J Urol.*, 2002, 19(6), p.443–452.
148. Oelke M., Hofner K., Jonas U. et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. // *Eur. Urol.*, 2007, vol. 52, N 3, p. 827-834.
149. Oelke M., Michel M.C., Hofner K. German guidelines for the assessment of BPH. What's new in 2007? // *Urologie A.*, 2008, vol. 47, N 2, p. 149-154.
150. Ohmasa F, Saito M, Shimizu S, Taniguchi S, Dimitriadis F, Satoh I, Kinoshita Y, Satoh K. The role of ATP-sensitive potassium channel on acute urinary retention and subsequent catheterization in the rat. // *Eur J Pharmacol.*, 2010, v. 635(1-3), p.194-197.
151. Okutsu H, Matsumoto S, Hanai T, Noguchi Y, Fujiyasu N, Ohtake A, Suzuki M, Sato S, Sasamata M, Uemura H, Kurita T. Effects of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in rats with bladder outlet obstruction // *Urology*, 2010, v. 75(1), p.235-240.
152. Osman NI, Chapple CR, Tammela TL, Eisenhardt A, Oelke M. Open-label, 9-month extension study investigating the uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH. // *World J Urol.*, 2015, May, №33(5), p.697-706.
153. Pagano E, Laudato M, Griffio M, Capasso R. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. // *Phytother Res.*, 2014, Jul, №28(7), p.949-955.
154. Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial // *Indian J Pharmacol.*, 2014, Nov-Dec; v.46(6), p.601-607.

155. Pandita R.K., Fujiwara M., Alm P., Andersson K.E. Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet osstruction // J Urol, 2000, v. 164 (4), p.1385-1389.
156. Park J.S., Lee H.W., Lee S.W., Moon H.S., Park H.Y., Kim Y.T. Bladder wall thickness is associated with responsiveness of storage symptoms to alpha blockers in men with lower urinary tract symptoms // Korean J. Urol., 2012, Vol. 53, N 7. P. 487-491.
157. Park Y.J., Bae K.H., Jin B.S., Jung H.J., Park J.S. Is increased prostatic urethral angle related to lower urinary tract symptoms in males with benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms? // Korean J Urol., 2012, v.53(6), p.410–413.
158. Parsons B.A., Bright E., Shaban A.M., Whitehouse A, DrakeMJ. The role of invasive and non-invasive urodynamics in male voiding lower urinary tract symptoms // World J Urol., 2011, v.29(2), p.191–197.
159. Parsons J.K. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors // Curr. Bladder Dysfunct. Rep., 2010, v.. 5, N 4, p. 212-218.
160. Pascual E.M., Polo A., Morales G., Soto A., Rogel R., Garcia G., Arlandis S., Broseta E., Jimenez-Cruz J.F. Usefulness of bladder-prostate ultrasound in the diagnosis of obstruction/hyperactivity in males with BPH. // Arch. Esp. Urol., 2011,v.. 64, N 9, P. 897-903.
161. Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. // Indian J. Urol., 2014, Vol. 30, N 2, p. 170-176.
162. Pel JJ, van Mastrigt R. A flow rate cut-off value as a criterion for the accurate non-invasive measurement of bladder pressure using a condom-type catheter // Urol Res., 2003; v.31(3), p.177–182.
163. Polyanska M., Arner A., Malmquist U., Uvelous B. Lactate dehydrogenase activi-ty and isoform distribution in the rat urinary bladder: effect of outlet obstruction and its removal. // J Urol, 1993, v. 150 (2, Pt 1), p. 543-545.
164. Porru D., Jallous H., Cavalli V. et al. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. // Eur. Urol., 2002, vol. 41, N 3, p. 246-249.

165. Ramchandren S, Liebeskind DS. Neurogenic bladder due to hypoxic-ischemic demyelination // *J Neuroimaging*, 2008, v.18(2), p.198-201.
166. Rodrigues P., Meller A., Campagnari J.C. et al. International prostate symptom score – IPSS-AUA as a discriminant scale in 400 male patients with low urinary tract symptoms (LUTS). // *Int. Braz. J. Urol.*, 2004, vol. 30, p. 135-141.
167. Roehrborn C.G., McVary K.T., Elion-Mboussa A., Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study // *J Urol.*, 2008, v.180, p. 1228-1234.
168. Roghmann F., Ghani K.R., Kowalczyk K.J., Bhojani N., Sammon J.D., Gandaglia G., Trudeau V., Becker A., Sukumar S., Menon M., Zorn K.C., Karakiewicz P., Sun M., Noldus J., Trinh Q.D. Incidence and treatment patterns in males presenting with low urinary tract symptoms to the emergency department in the United States. // *J. Urol.*, 2013, Vol. 190, N 5, p. 1798-1804.
169. Russo A, La Croce G, Capogrosso P, Ventimiglia E, Colicchia M, Serino A, Mirone V, Damiano R, Montorsi F, Salonia A. Latest pharmacotherapy options for benign prostatic hyperplasia. // *Expert Opin Pharmacother*, 2014, Nov, v.15(16), p.2319-2328.
170. Sairam K., Kulinskaya E., McNicholas T.A., Boustead G.B., Hanbury D.C. Sildenafil improves lower urinary tract symptoms // *BJU Int.*, 2002, v. 90, p. 836-839.
171. Salah Azab S, Elsheikh MG. The impact of the bladder wall thickness on the outcome of the medical treatment using alpha-blocker of BPH patients with LUTS. // *Aging Male*. 2015, Jun; v.18(2), p.89-92.
172. Salah Azab S., Elsheikh M.G. The impact of bladder wall thickness on the outcome of medical treatment using alpha-blocker of BPH patients with LUTS. // *Aging Male.*, 2014, Oct., v.8, p. 1-4.
173. Salinas J, Ural G. Clinical and urodynamic results of alpha-blocker drug treatment in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. // *Arch Esp Urol.*, 2015, Mar; v.68(2), p.161-171.
174. Sarma A.V., St. Sauver J.L., Hollingsworth J.M., Jacobson D.J., McGree M.E., Dunn R.L., Lieber M.M., Jacobsen S.J. Diabetes treatment and progression of benign prostatic

- hyperplasy in community-dwelling black and white men // *Urology*, 2012, Vol. 79, N 1, p. 102-108.
175. Scheepe J.R., Amelink A., Wolffenbuttel K.P., De Jong B.W.D., Kok D.J. Changes in bladder wall perfusion in the overactive obstructed bladder // *Eur Urol Suppl*, 2010; v.9 (2), p. 114.
176. Schroder A., Chichester P., Kogan B.A. et al. Effect of bladder outlet obstruction on blood flow of the rabbit bladder // *J Urol.*, 2001, v. 165 (2), p. 640-646.
177. Seo YM, Kim HJ. Impact of intravesical protrusion of the prostate in the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia of moderate size by alpha receptor antagonist // *Int Neurourol J.*, 2012, v. 16(4), p187–190.
178. Shabsigh A., Hayek O.R., Weiner D. et al. Acute increase in blood flow to the rat bladder subsequent to partial bladder outlet obstruction // *Neurourol. Urodyn.*, 2000, v.19 (2), p.195-206.
179. Shimizu S, Saito M, Kinoshita Y, Kazuyama E, Tamamura M, Satoh I, Satoh K. Acute urinary retention and subsequent catheterization cause lipid peroxidation and oxidative DNA damage in the bladder: preventive effect of edaravone, a free-radical scavenger // *BJU Int.*, 2009, v.104(5), p.713-717.
180. Shimizu S, Saito M., Oiwa H., Ohmasa F., Tsongapi P., Oikawa R., Dimitriadis F., Martin D.T., Satoh I., Kinoshita Y, Tomita S. Olmesartan ameliorates urinary dysfunction in the spontaneously hypertensive rat via recovering bladder blood flow and decreasing oxidative stress. // *Neurourol. Urodyn.*, 2013.
181. Shinbo H, Kurita Y, Takada S, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, et al. Resistive index as risk factor for acute urinary retention in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Urology*, 2010, v.76(6), p.1440–1445.
182. Sibley GN. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit // *J Physiol.*, 1984, v. 354, p 431–443.
183. Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? // *Curr Opin Urol.*, 2014, Jan; v. 24(1), p.21-28.

184. Sountoulides P, Gravas S. The Impact of Combination Therapy with α -Blockers and 5ARIs on the Progression of BPH // *Curr Drug Targets*. 2015, Feb 23. [Epub ahead of print]
185. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Nehra A, Lieber MM, et al. Presumed circle area ratio of the prostate in a community-based group of men // *BJU Int.*, 2009, v.104(1), p.58–62.
186. Stief C.G., Porst H., Neuser D., Beneke M., Ulbirsch E. A randomized placebo-control study to assess the efficiency of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *Eur Urol.*, 2008, v. 53, p. 1236-1244.
187. Stroup S.P., Palazzi-Churaz K., Kopp R.P., Parsons J.K. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008/ // *BJU Int.*, 2012, Vol. 109, N 1, p. 84-87.
188. Suhani, Gupta S, Gupta A, Saha S, Mahapatra L, Srivastava U. Outcome of surgery for benign prostatic hyperplasia-is it predictable? // *J Clin Diagn Res.*, 2013, Dec, v.7(12), p.2859-2862.
189. Sullivan MP, Yalla SV. Penile urethral compression-release maneuver as a non-invasive screening test for diagnosing prostatic obstruction // *Neurourol Urodyn.*, 2000, v.19(6), p.657–669.
190. Thurmond P, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzo KM. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. // *Korean J Urol.*, 2015, Mar; v.56(3), p.187-196.
191. van Mastriigt R, Huang Foen Chung JW. Bladder volume sensitivity of isovolumetric intravesical pressure // *Neurourol Urodyn.*, 2006, v.25(7), p.744–751.
192. Wada N., Watanabe M., Kita M., Matsumoto S., Kakizaki H. Analysis of bladder vascular resistance before and after prostatic surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction // *Neurourol. Urodyn.*, 2012, v. 31, N5, p. 659-663.
193. Wang D, Huang H, Law YM, Foo KT. Relationships between Prostatic Volume and Intravesical Prostatic Protrusion on Transabdominal Ultrasound and Benign Prostatic

- Obstruction in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms. // *Ann Acad Med Singapore*, 2015, Feb, v.44(2), p.60-65.
194. Wang D., Foo K.T. Staging of benign prostate hyperplasia is helpful in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia // *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2010, v. 39, N 10, p. 798-802.
 195. Wang S., Mao Q., Lin Y., Wu J., Wang X., Zheng X., Xie L. Body mass index and risk of BPH: a meta-analysis. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2012, Vol. 15, N 3, p. 265-272.
 196. Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Liu T, Zhang X. Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. // *PLoS One*, 2014, Sep, v.9(9), e107593.
 197. Witjes WP, Aarnink RG, Ezz-el-Din K, Wijkstra H, Debruyne EM, de la Rosette JJ. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms // *Br J Urol.*, 1997, v.80(1), p.84–90.
 198. Yamaguchi O, Aikawa K, Shishido K, Nomiya M. Place of overactive bladder in male lower urinary tract symptoms // *World J Urol.*, 2009, Aug 25. [Epub ahead of print].
 199. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. // *BJU Int.*, 2014, Jun; v.113(6), p.951-960.
 200. Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. // *Neurourol Urodyn.*, 2014, Jan, v.33(1), p.54-58.
 201. Yang X, Wang K, Zhao J, Yu W, Li L. The value of respective urodynamic parameters for evaluating the occurrence of complications linked to benign prostatic enlargement. // *Int Urol Nephrol.*, 2014, Sep; v.46(9), p.1761-1768.
 202. Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats // *J Recept Signal Transduct Res.*, 2008, v.28(4), p.403-412.

203. Zhang M, Fu S, Zhang Y, Tang J, Zhou Y. Elastic modulus of the prostate: a new non-invasive feature to diagnose bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Ultrasound Med Biol.*, 2014, Jul, v.40(7), p.1408-1413.
204. Zhang Q, Siroky M, Yang JH, Zhao Z, Azadzi K. Effects of ischemia and oxidative stress on bladder purinoceptors expression. // *Urology*, 2014, Nov; v.84(5), p.1249.e1-7.
205. Zhang X, Li G, Wei X, Mo X, Hu L, Zha Y, et al. Resistive index of prostate capsular arteries: a newly identified parameter to diagnose and assess bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia // *J Urol.*, 2012, v.188(3), p.881–887.
206. Zhou Y., Ling E.A. Nitric oxide syntase - Its distribution and alteration in the in-tramural ganglia of the urinary bladder in normal and urethra-obstructed guinea pigs // *Ann Acad Med. Singapore*, 1999, v. 28 (1), p. 49-61.