

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՐԵՆ ՅՈՒՐԻԻ ԲԱԲԼՈՒՄՅԱՆ

ՇԱԳԱՆԱԿԱԳԵՂՁԻ ԲԱՐՈՐԱԿ ՀԻՊԵՐՊԼԱԶԻԱՅՈՎ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԴԵՏՐՈՒԶՈՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ և ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՎԻՐԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ
և ԿՑԱՆՔԻ ՈՐԱԿԻ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՆՊԱՏԱԿՈՎ

ԺԴ.00.21 - «Ուրոլոգիա»

մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների դոկտորի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2017

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. ГЕРАЦИ

АРЕН ЮРЬЕВИЧ БАБЛУМЯН

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности

14.00.21 - «Урология»

ЕРЕВАН – 2017

Ատենախոսության թեման հաստատվել է 2010թ. մարտի 25-ին ՀՀ ԱՆ ակադ.Ս.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտի գիտական խորհրդի թիվ 2 նիստում

Գիտական խորհրդատու՝

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ա.Ա. Քամալով

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ., Ա.Ա. Ծատուրյան

բ.գ.դ., Մ.Ա. Աղայան

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Մ.Ե. Չալիյ

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Իզմիրլյան» Բժշկական Կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2017 թ. հունիսի 6-ին ժ. 15.30 Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի 027 – «Վիրաբուժություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 6 հունիսի 2017 թ.

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար՝

բ.գ.դ. Ի.Է.Մալխասյան

Тема диссертации утверждена на заседании №2 Ученого совета Национального института здравоохранения МЗ РА им. акад. С.Авдалбеяна 25 марта 2010 г.

Научный консультант:

д.м.н., проф. А.А. Камалов

Официальные оппоненты:

д.м.н., А.А. Цатурян

д.м.н., М.А. Агаян

д.м.н., профессор М.Е. Чалый

Ведущая организация: Медицинский Центр «Измирлян»

Защита диссертации состоится 6 июля 2017 г. В 15.30 на заседании специализированного совета 027 – «Хирургия» Ереванского Государственного Университета им. М. Гераци по адресу: 0025, Ереван, ул. Корюна 2 .

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци

Автореферат разослан 6 июня 2017 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета

д.м.н. И.Э. Малхасян

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. Помимо развития симптомов затруднения мочеиспускания практически у всех больных имеется ирритативная симптоматика разной степени выраженности, обусловленная формированием гиперактивности детрузора. Ее причина является предметом дискуссии. По данным одних авторов она является неизбежным следствием инфравезикальной обструкции (ИВО) (Knutson T. et al., 2001, Cuschi 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). Однако, при неэффективности медикаментозной терапии возникает необходимость в операции. При этом в послеоперационном периоде, несмотря на ликвидацию ИВО, у 30-50% не происходит нормализации мочеиспускания за счет сохранения симптомов гиперактивности мочевого пузыря (Чепуров А.А., 2006, Chughtai B. et al., 2014, Han Н.Н. et al., 2014, Elkoushy M.A. et al., 2015). 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). Ретроспективные исследования показали, 18-30% больных могли бы обойтись без оперативного вмешательства, поскольку у них по данным КУДИ не было выраженных признаков ИВО (Portu 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 (Аль-Шукри С.Х. и др., 2006, Losco G. et al., 2013, Chughtai B. et al., 2014, Han Н.Н. et al., 2014).

Не подвергая сомнению значимость КУДИ, ряд авторов все же считают, что его инвазивный характер, необходимость наличия дорогостоящего оборудования и профессионально подготовленных сотрудников, делают необходимым 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 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 (определения 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, изоволюмического давления с помощью кондом-катетера или теста с пенильной манжеткой (vanMastricht R. et al., 2006, Borrini L. et al., 2012, Losco G. et al., 2013). Однако, эти исследования находятся лишь в стадии накопления данных и дискуссии 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 состояния мочевого пузыря при ИВО в экспериментальных исследованиях. На наш взгляд недостаточно изученными моментами являются патогенетическая взаимосвязь между развитием гипертрофии мочевого пузыря, вызванной ИВО, и формированием дисфункции детрузора, роль ухудшения кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря в развитии функциональных нарушений, повреждения гладкомышечных клеток детрузора, а также нарушения нейрогенной регуляции сокращений мочевого пузыря, обусловленная изменениями в рецепторном аппарате клеток мышечной оболочки.

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. Оценить роль предоперационного дренирования мочевого пузыря в плане восстановления его функциональной способности после оперативного лечения больных ДГПЖ.

10. 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.

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 объема, 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 приводит 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 оперативного 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 дис-

функции мочеиспускания после операции. 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, и 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.

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

2. Наиболее информативными прогностическими параметрами в отношении сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения играют 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.

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

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

5. 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.

6. 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 8 международном конгрессе “Мужское здоровье”, прошедшем в 2012 году в Ереване и на 12 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, 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 ретроспективно-перспективный и экспериментально-клинический характер.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

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 нарушения мочеиспускания 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, Berggren T. et al., 1998), что было нами использовано в 85 экспериментах. У самок крыс под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость и выводили в рану мочевого пузыря. По уретре катетеризировали мочевой пузырь внутривенным кубитальным катетером № 18G. Под предпузырный отдел уретры подводили лигатуру и затягивали ее на катетере с умеренным усилием, чтобы не передавить катетер, после чего катетер удаляли. Для исследования крыс брали через 1 неделю, 1 и 3 месяца после операции при подтверждении ИВО путем ретроградной уретроцистографии.

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 (возраст 2 года), у которых развилась спонтанная возрастная ДГПЖ, в сравнении с функцией мочевого пузыря у молодых самцов (возраст 8-12 мес.) для подтверждения сопоставимости характера уродинамических нарушений при моделировании ИВО у самок и ДГПЖ у самцов.

Серии экспериментов

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

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 самок крыс (15 крыс).

В 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 действием 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).

Методы обследования животных

Определение массы мочевого пузыря, его объема и остаточной мочи.

Количество остаточной мочи у крыс с моделированной ИВО определяли следующим образом. Бодрствующим крысам наносили небольшое болевое раздражение путем захвата корнцангом кожи в области заживка и внутрибрюшинной инъекцией тиопентала натрия (60 мг/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. По разнице в весе определяли массу мочевого пузыря и количество остаточной мочи.

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

У наркотизированных крыс (внутрибрюшинное введение тиопентала натрия в дозе 60 мг/кг) вскрывали брюшную полость и выделяли мочевой пузырь. У животных с ИВО выделяли также предпузырный отдел уретры и удаляли лигатуру, суживающую уретру. Мочевой пузырь пунктировали в области верхушки укороченным тонким внутривенным катетером № 18G, фиксировали его к стенке мочевого пузыря и герметизировали место пункции кисетным швом с использованием атравматических нитей «Prolene» 5/0. К катетеру подключали систему для перфузии и регистрации внутрипузырного давления. С помощью электроманометра регистрировали базальное внутрипузырное давление, после чего продолжали динамическую регистрацию давления при постепенном наполнении пузыря теплым физ. раствором. Показателями функционального состояния мочевого пузыря служили максимальный объем мочевого пузыря, внутрипузырное давление при максимальном наполнении, а также спонтанные колебания внутрипузырного давления при умеренном и максимальном наполнении органа.

Исследование состояния и регуляции кровоснабжения интактного и гипертрофированного мочевого пузыря.

Для оценки состояния кровообращения и его регуляции в стенке интактного и обструктивного мочевого пузыря использовали метод высокочувствительной импедансометрии с частотным анализом спектра низкоамплитудных колебаний биоимпеданса по Фурье (Мудрая И.С. и др., 2010, Кирпатовский В.И. и др., 2010).

Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость, выделяли мочевой пузырь, катетеризировали его путем пункции в области верхушки, как описано ранее, и подшивали к его стенке 2 хлорсеребряных электрода (один в области тела мочевого пузыря, а другой - ближе к его шейке). 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. Спектральный анализ колебаний импеданса позволяет количественно охарактеризовать амплитуду колебаний импеданса в исследуемом органе на частоте сердцебиения (называемый кардиальным пиком С1), что отражает состояние микроциркуляции в этом органе, а также другие характерные пики - на частоте дыхания (называемый респираторным пиком R1), отражающим активность парасимпатической нервной регуляции и низкочастотным пиком 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. 1.

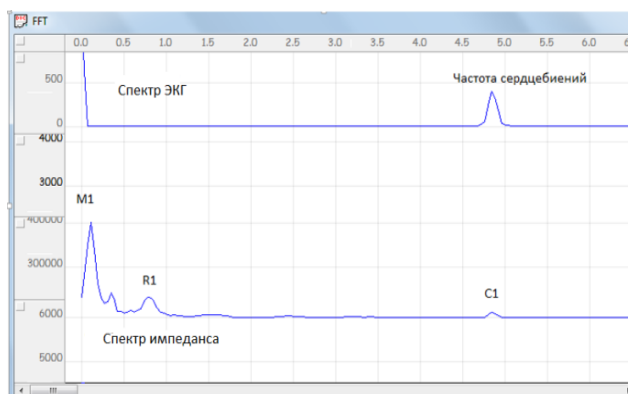


Рисунок 1. Типичный спектр колебаний импеданса интактного мочевого пузыря.

Определение площади этих пиков позволяет количественно оценить состояние микроциркуляции в органе (пик С1) и состояние ее вегетативной регуляции (пики M1 и R1).

Исследование сократительной активности мочевого пузыря в стендовой установке in vitro.

Из удаленного мочевого пузыря резецировали кольцевидные фрагменты и помещали их в термостатируемую камеру (37⁰С) экспериментальной установки с протекающим оксигенированным раствором Кребса, фиксируя 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 норадреналин в концентрации 10⁻⁵М). После стабилизации амплитуды сокращений в протекающий раствор добавляли блокатор альфа-адренорецепторов доксазозин в концентрации 10⁻⁵. 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 сокращений 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 микромирования с толщиной срезов 5 мкм 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. Фиксиро-

ванные образцы ткани заливали в эпон-аралдит, после ультрамикротомирования монтировали на клебстровые 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.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Общая характеристика больных

Анализу подверглись истории болезни 136 мужчин, страдающих ДГПЖ, оперированных по поводу выраженных 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). 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 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 0.4мг) 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. При этом, помимо общей оценки баллов, характеризующих выраженность нарушения мочеиспускания, проводили отдельную оценку совокупности баллов, характеризующих обструктивную симптоматику (пункты 1,3,5,6) и ирритативную симптоматику (пункты 2, 4,7). 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 предстательной железы и мочевого пузыря, урофлоуметрию, комплексное уродинамическое обследование (КУДИ) – по показаниям.

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.

КУДИ выполнили 26 пациентам, у которых мочевой пузырь был дренирован цистостомой или уретральным катетром. При этом определяли базальное внутрипузырное давление и давление при мочеиспускании, а также функциональную емкость мочевого пузыря, определяемого по появлению первого позыва на мочеиспускание, а также максимальную емкость мочевого пузыря.

Методы лечения больных ДГПЖ

Всем больным 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 большими размерами предстательной железы – от 120см³ и больше.

Эти больные были разделены на 2 группы по хронологическому признаку: 60 больных были оперированы в период с февраля 2010 по февраль 2011 г. (1-я группа), а 76 – в период с марта 2011 по декабрь 2012 гг. (2-я гр.). В 1-й группе больных анализировали клиническую значимость неинвазивных показателей, характеризующих функциональное состояние мочевого пузыря, отобранных по результатам экспериментальных исследований и возможность на их основании прогнозировать характер восстановления мочеиспускания после оперативного лечения. В этот период мы не производили оценку степени риска сохранения выраженной дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде, поэтому в группу вошли все пациенты, направленные на оперативное лечение. Кроме того, лишь часть больных этой группы, преимущественно с выраженными расстройствами мочеиспускания, получали терапию α -адреноблокаторами в раннем послеоперационном периоде.

Во 2-й группе отбор больных на оперативное лечение проводили 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 в проведенных нами экспериментальных исследованиях.

Оценка сопоставимости этих групп показала, что в 1-й группе средний возраст больных был меньше за счет меньшего количества пациентов старше 70 лет, меньше возникала необходимость в дренировании мочевого пузыря цистостомой, меньше была выраженность ИВО по данным урофлоуметрии и больше больных получали терапию α -адреноблокаторами в предоперационном периоде. Остальные показатели в обеих группах достоверно не различались (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика состояния больных 1-й и 2-й групп.

Показатели	1-я группа	2-я группа
Средний возраст больных (лет)	61,1±1,1	68,0±1,2*
Длительность заболевания (лет)	3,6±2,8	3,4±3,1
Объем предстательной железы (см ³)	68,5±4,7	79,3±3,8
Острая задержка мочи в анамнезе (%)	25,0%	22,4%
Дренирование м/пуз. цистостомой или ур.катетером (%)	30,0%	51,3%*
Доля больных с остаточной мочой >100мл (%)	33,9%	36,4%
Средний объем остат.мочи у б-ных с ее объемом >100 мл	153±16	223±19*
Максимальный объем мочевого пузыря (мл)	351±56	379±32
Функциональная емкость мочевого пузыря (мл)	254±61	259±14
Qмакс. (мл/сек)	8,3±0,7	6,5±0,3*
Qсред. (мл/сек)	4,9±0,4	2,3±0,2*
Предоперационная терапия α -адреноблокаторами (%)	33,3%	13,2%
Инфекция мочевых путей (%)	28,3%	25,0%

Таким образом, больные 2-й группы оказалась в среднем старше, у них была более выражена ИВО и эти пациенты реже получали медикаментозную терапия в предоперационном периоде. Эти различия были учтены при анализе полученных результатов исследования.

Статистическая обработка материала.

Цифровые данные, полученные в ходе экспериментальных исследований и анализа клинических данных, обрабатывали с использованием методов непараметрической и вариационной статистики с помощью компьютерных программ «Excel 2007» и «Statistica 10». Усредненные значения в группах выражали 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 считали различия при $p < 0,05$ и менее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение патогенеза нарушения функции мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции мочевых путей у крыс

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

После моделирования ИВО у всех обследованных крыс выявили увеличение массы мочевого пузыря, то есть, развитие компенсаторной гипертрофии детрузора, прогрессивно возрастающее при увеличении длительности ИВО, что сопровождалось значительным увеличением его объема. Остаточная моча начинала выявляться уже через 1 неделю ИВО (у 2 из 10 крыс), а к 3 месяцам она выявлялась у всех подопытных животных, причем ее объем к этому сроку составлял большую часть емкости мочевого пузыря (табл. 2).

Таблица 2.

Изменение массы и объема мочевого пузыря после формирования ИВО.

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

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

Уменьшение отношения показателя «масса/объем» при гипертрофии мышечной оболочки свидетельствует о дилатации мочевого пузыря, и прогрессирование этого процесса к 3 месяцам наблюдения может рассматриваться, как нарастание функциональной декомпенсации детрузора, что подтверждается ростом объема остаточной мочи. 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. Это было подтверждено методом инфузионной цистометрии.

Таблица 3.

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±0,2	3,2±0,2	4,5±0,2**	4,8±0,2**
Pdet при мочеиспускании	36,8±2,1	47,3±2,2*	49,8±2,6*	51,6±3,4*
ΔPdet базальное	3,6±0,7	5,1±0,6	9,8±0,8**	12,8±1,3**
ΔPdet при макс-ном наполнении	4,9±0,4	7,6±0,6	12,9±0,8**	13,1±1,2**
% крыс с гиперактивностью детр-ра	0	37,5%	100%	100%

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

После моделирования ИВО уже через 1 неделю все цистометрические показатели имели тенденцию к ухудшению по сравнению с нормой, однако лишь значения Pdet при мочеиспускании возрастало статистически значимо (до 47,3±2,2 см водн. ст., $p < 0,05$) (табл. 3). В то же время примерно у 1/3 животных выявили существенное увеличение амплитуды спонтанных колебаний ΔPdet, что являлось признаком формирования у них гиперактивности детрузора. Через 1 и 3 месяца после моделирования ИВО выявляли достоверное возрастание базального Pdet, тенденцию к росту Pdet при мочеиспускании и наличие высокоамплитудных спонтанных колебаний Pdet у всех подопытных животных, что характеризует развитие у них гиперактивности детрузора.

Исследование функции мочевого пузыря у старых самцов крыс с развившейся возрастной ДГПЖ

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, что было подтверждено измерением массы предстательной железы (табл. 4) и ее гистологическим исследованием, которое выявило выраженную пролиферацию эпителия простатических желез с формированием в отдельных участках очагов ПИН низкой степени.

Таблица 4.

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: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.*

Результатами уродинамического исследования этих животных выявили, что у крыс с ДГПЖ базальное Pdet и его спонтанные колебания при умеренном и максимальном наполнении мочевого пузыря были достоверно выше, чем у молодых крыс (табл. 5).

Таблица 5.

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***

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. 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, что свидетельствовало о том, что формирование гиперактивности детрузора не является обязательным следствием ИВО, а в ее патогенезе могут участвовать другие факторы.

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

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

Гистологическое исследование показало, что уже через 1 неделю после формирования ИВО происходило утолщение мышечной оболочки, пучки гладкомышечных волокон становились более массивными. Хотя подавляющее большинство клеточной популяции составляли относительно нормальные лейомициты ($82,1 \pm 3,9\%$ от всей популяции гладкомышечных клеток), размеры отдельных гладкомышечных клеток 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. 6), что является признаком активизации генерации новых мышечных клеток из камбиальных клеточных элементов (возможно из резидентных стволовых клеток) в результате возросшей потребности в увеличении мышечной массы детрузора.

Таблица 6.

Распределение различных субпопуляций лейомицитов 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: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.*

В незначительном количестве выявляли 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 и 3 месяца существования ИВО толщина мышечной оболочки еще больше возрастала. Пучки гладкомышечных волокон становились массивнее, между ними появлялись соединительно-тканые прослойки различной степени выраженности. Соотношение морфологически нормальных и гипертрофированных лейомиоцитов меняется в сторону уменьшения нормальных клеток и увеличения гипертрофированных. Размер гипертрофированных лейомиоцитов возрастал до 20×8 мкм через 1 месяц и до 24×9 мкм через 3 месяца. При этом увеличивалась доля юных форм, а также лейомиоцитов в стадии атрофии, что было особенно выражено после 3-месячной ИВО.

Совокупность этих данных свидетельствует об истощении к 3-месячному сроку ИВО возможностей по поддержанию эффективных сокращений детрузора за счет уменьшения количества функционально активных элементов (нормальными и гипертрофированными клетками) и их замещении функционально неполноценными клетками (атрофичные лейомиоциты и юные формы), а также клетками-продуцентами соединительной ткани (миофибробласты), также исключенными из процесса сокращения детрузора и способствующие склерозированию стенки органа.

Исследование состояние кровоснабжения стенки мочевого пузыря при различной длительности ИВО

В этой серии опытов мы оценили, в какой степени фактор ухудшения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря участвует в формировании функциональных и морфологических расстройств, используя разработанный в отделе экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина (филиал федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский радиологический центр” МЗ РФ, г. Москва) метод высокочувствительной импедансометрии органов мочевой системы со спектральным анализом малых колебаний биоимпеданса (Мудрая И.С. и др., 2010).

Анализ изменений кардиального пика С1, отражающего состояние микроциркуляции, в мочевом пузыре крыс показал, что формирование ИВО сопровождается прогрессивным ухудшением микроциркуляции (рис. 2). При этом, если в норме и после 1 недели ИВО после опорожнения мочевого пузыря состояние его кровоснабжения возвращается к исходным значениям, то у животных с 1-месячной ИВО оно практически не изменяется, а после 3-месячной обструкции имеет тенденцию к дальнейшему ухудшению.

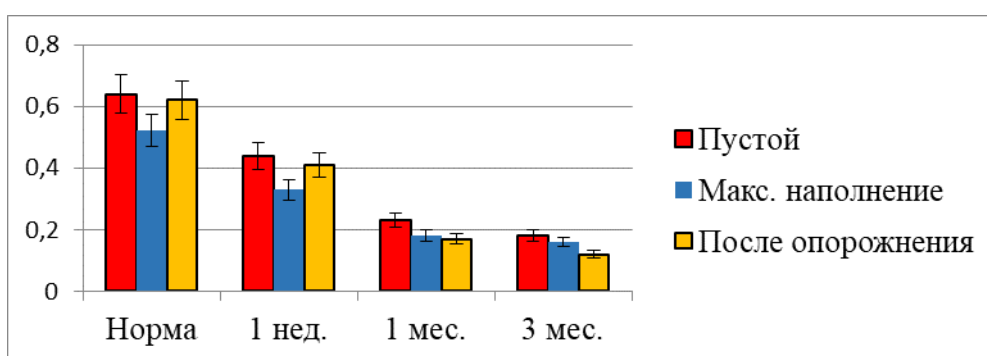


Рисунок 2. Изменение кардиального пика С1 (усл. ед.) в мочевом пузыре крыс при различной длительности ИВО.

Таким образом, при длительно существующей ИВО даже непродолжительные подъемы внутрипузырного давления при переполнении мочевого пузыря могут вызвать дальнейшее ухудшение его кровоснабжения, то есть, ухудшение интраорганного кровотока является важным патогенетическим фактором формирования дисфункции мочевого пузыря, вызывающей расстройства мочеиспускания у больных ДГПЖ.

Исследование состояния вегетативной регуляции сократимости мочевого пузыря при ИВО различной длительности

Состояние вегетативной регуляции обструктивного мочевого пузыря изучали с помощью 2 методик с определением активности адрено- и холинореактивных структур: *in vivo* с помощью метода высокочувствительной импедансометрии мочевого пузыря со спектральным анализом его колебаний и определением мощности М1- и R1-пиков, характеризующих активность симпатических и парасимпатических влияний на орган, и при помощи 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 К.Е., 2010). Мощность пика М1, 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. 3). По данным литературы именно за счет стимуляции М3-холинорецепторов инициируется генерализованное сокращение детрузора, приводящее к мочеиспусканию (Igawa Y., 2000, Fetscher C. et al., 2002).

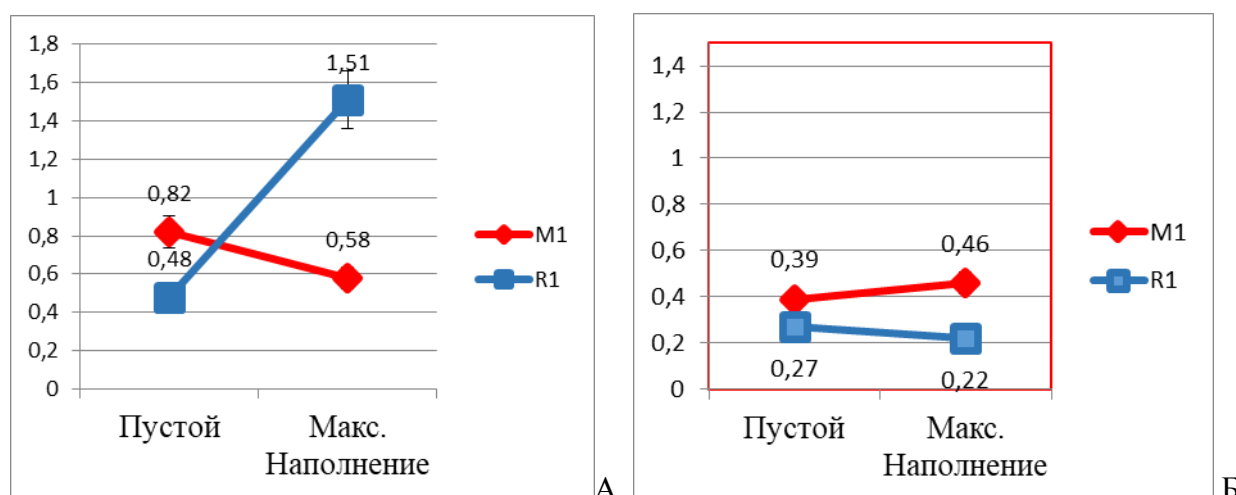


Рисунок 3. Соотношение частотных пиков импедансограммы M1 и R1 интактного (А) и обструктивного (Б) мочевого пузыря в начальную и конечную фазы инфузионной цистометрии.

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.

Нарушения в системе нейрогенной регуляции мочевого пузыря при ИВО подтвердили исследования, проведенные в опытах *in vitro* (табл. 7).

Таблица 7.

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.

Эти опыты показали, что способность полосок детрузора к сокращениям уже после 1-недельной обструкции снижалась практически в 2 раза и сохранялась на этом уровне при более длительных сроках ИВО. Напряжение стенки мочевого пузыря (тонус), наоборот, повышалось пропорционально длительности ИВО. Наряду с этими изменениями, мы зарегистрировали достоверное возрастание частоты выявления спонтанных сокращений (при отсутствии электростимуляции) исследованных фрагментов обструктивного мочевого пузыря при увеличении длительности обструкции. В опытах с 1-месячной ИВО они выявлялись в 10% исследованных фрагментов, а после 3 месяцев ИВО – в 25% опытов, что отражало формирование гиперактивности детрузора у этих животных. При этом менялась реакция детрузора на действие нейромедиаторов. В норме воздействие на изучаемый фрагмент мочевого пузыря норадреналином приводило к ослаблению сокращений, вызванных электростимуляцией и снижению его тонуса (табл. 8). В опытах с 1-недельной и 1-месячной ИВО норадреналин вместо расслабляющего эффекта практически не влиял на развитие сокращений, а через 3 месяца примерно в половине опытов он даже увеличивал амплитуду сокращений.

Таблица 8.

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 гипертрофированном мочевом пузыре ослабляются регуляторные адренэргические 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. 9), что позволило сделать заключение о снижении функциональной активности β -адренорецепторов, поскольку выключение их антагонистов (α -адренорецепторов) не приводит к усилению их расслабляющего влияния.

Таблица 9.

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

Состояние холинэргического звена регуляции сокращений детрузора оценивали по изменению параметров его сократимости после блокады М- и Н-холинорецепторов атропином. В норме воздействие атропином практически полностью (на 90-96%) подавляло способность фрагментов стенки мочевого пузыря сокращаться под действием электростимуляции, что свидетельствовало о преимущественно холинэргическом пути инициации сокращений мочевого пузыря. После 1-недельной ИВО ингибирующий эффект атропина снижался (до 84%), а при возрастании длительности ИВО до 3 месяцев атропин подавлял сократительную активность на 44-53%. Это свидетельствует об уменьшении роли холинэргического звена в инициации сокращений детрузора и росту функционального значения так называемого «неадренэргического нехолинэргического» (NANC) механизма регуляции.

Оценка обратимости функциональных расстройств мочевого пузыря при различной длительности ИВО.

Важным моментом, определяющим нормализацию мочеиспускания у больных после оперативного лечения, 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 отмечали уменьшение степени гипертрофии мочевого пузыря, наиболее выраженное после 1-недельной и 1-месячной обструкции. Масса мочевого пузыря при этом сроке (1 неделя) ИВО уменьшалась с $0,77 \pm 0,04$ до $0,47 \pm 0,02$ г, то есть, на 39%. При 1-месячной ИВО после ликвидации обструкции масса

мочевого пузыря уменьшилась с $1,16 \pm 0,03$ г до $0,69 \pm 0,03$ г (на 40%), тогда как у крыс после 3-месячной ИВО она уменьшилась с $1,29 \pm 0,05$ лишь до $1,16 \pm 0,06$ г, то есть, всего на 10%. То есть, 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. Соотношение масса/объем мочевого пузыря после ликвидации 1-недельной и 1-месячной обструкции нормализовалось ($0,37-0,42$ при норме $0,40$), тогда как после ликвидации 3-месячной ИВО оставалось резко сниженной ($0,29$), что характеризовало сохранение выраженной функциональной недостаточности.

Остаточная моча у крыс, перенесших 1-недельную или 1-месячную ИВО, через 2 недели после ликвидации ИВО, 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).

У всех крыс после ликвидации обструкции независимо от ее длительности выявляли нормализацию базального внутрипузырного давления (Pdet) и давления при начале мочеиспускания, что подтверждало ликвидацию ИВО (табл. 10). В то же время амплитуда спонтанных колебаний детрузорного давления (Δ Pdet) в опорожненном и наполненном мочевом пузыре нормализовалась только в опытах с 1-недельной обструкцией.

Таблица 10.

*Измерение параметров инфузионной цистометрии
после ликвидации ИВО различной длительности.*

	Базальное Pdet	Pdet при мочеиспускании	ΔPdet базальное	ΔPdet при макс. наполнении	% крыс с гиперактивностью
Норма	$2,8 \pm 0,2$	$36,8 \pm 2,1$	$3,6 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,4$	0
1 нед. ИВО: до ликвидации	$3,2 \pm 0,2$	$47,3 \pm 2,2$	$5,1 \pm 0,6$	$7,6 \pm 0,6$	37%
после ликвидации	$2,9 \pm 0,1$	$35,9 \pm 1,9^*$	$3,9 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,4$	0
1 мес. ИВО: до ликвидации	$4,5 \pm 0,2$	$49,8 \pm 2,6$	$9,8 \pm 0,8$	$12,9 \pm 0,8$	100%
после ликвидации	$3,1 \pm 0,2^*$	$39,4 \pm 2,4^*$	$6,6 \pm 0,6^*$	$8,3 \pm 0,6^*$	60%
3 мес. ИВО: до ликвидации	$4,8 \pm 0,2$	$51,6 \pm 3,4$	$12,8 \pm 1,3$	$13,1 \pm 1,2$	100%
после ликвидации	$3,3 \pm 0,1^{**}$	$40,5 \pm 2,6^*$	$10,7 \pm 0,7$	$11,5 \pm 0,8$	100%

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

После 1-месячной ИВО ее ликвидация приводила к исчезновению гиперактивности детрузора у 40% обследованных животных, а после 3-месячной ИВО ее ликвидация практически не улучшала ситуацию. У всех животных сохранялась гиперактивность детрузора с высокоамплитудными спонтанными колебаниями Pdet.

Исследование состояния кровоснабжения мочевого пузыря, оцененного по величине кардиального пика C1 в спектре колебаний импеданса, показало, что после ликвидации непродолжительной ИВО (1 неделя) кровоснабжение органа полностью восстанавливается (рис. 4). В опытах с 1-месячной ИВО также выявилась явная тенденция к восстановлению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, однако, значения пика C1 не достигали нормальных значений. В экспериментах с 3-месячной ИВО улучшение состояния микроциркуляции оказались наименее выраженными.

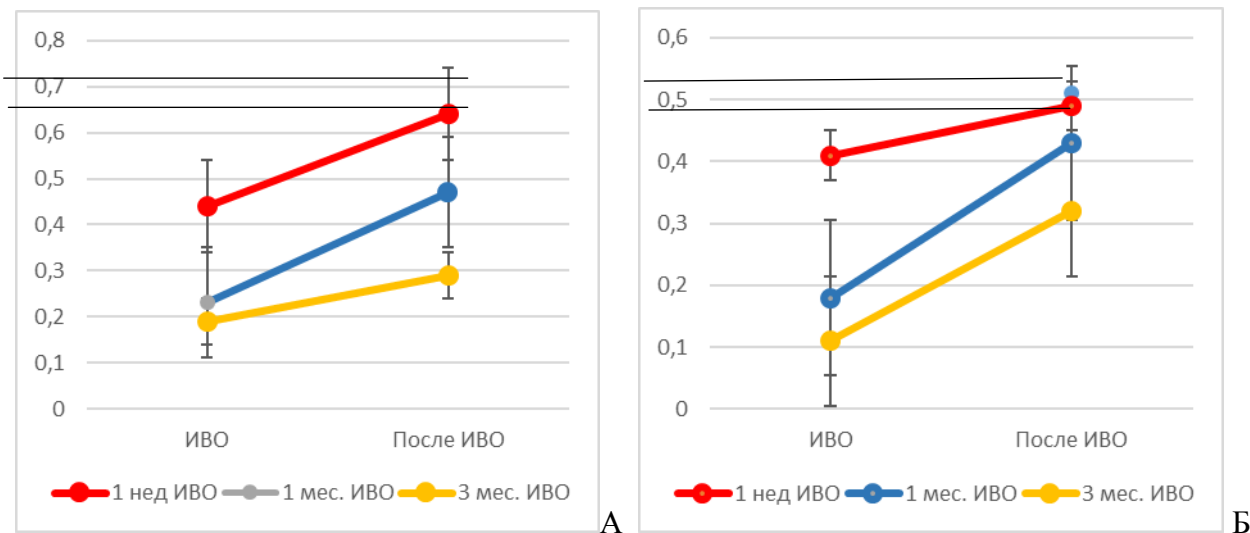


Рисунок 4. Изменение параметров кровоснабжения мочевого пузыря (значения пика C1) через 2 недели после ликвидации ИВО различной длительности. А – при опорожненном мочевом пузыре, Б – при максимально наполненном мочевом пузыре. Горизонтальными линиями обозначены верхний и нижний диапазон нормы (у интактных крыс).

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.

Влияние терапии α -адреноблокаторами на восстановление функции мочевого пузыря после ликвидации длительно существующей ИВО.

Одним из факторов, способствующий сохранению дисфункции детрузора по нашим данным может быть уменьшение расслабляющих эффектов, реализуемых через β -адренорецепторы, что предполагает относительное возрастание значимости α -адренэргических воздействий. В связи с этим, мы посчитали целесообразным оценить влияние терапии α -адреноблокаторами после ликвидации ИВО 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).

Целью этих экспериментов было изучение эффекта от профилактического применения этих препаратов, а также оценка взаимосвязи их положительного влияния с состоянием кровоснабжения мочевого пузыря и степенью гипертрофии. Возможность такой связи подтверждается данными 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) и уменьшении гипертрофии мочевого пузыря на фоне терапии препаратами этой группы (Milicevic S. 2012, Eghbali K. et al. 2013).

Оказалось, что профилактическая терапия доксазозином 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 (табл. 11). Происходило снижение базального внутрипузырного давления, а также уменьшение амплитуды спонтанных сокращений детрузора вне фазы мочеиспускания. При этом у всех животных исчезали признаки гиперактивности детрузора тогда как в опытах без терапии гиперактивность сохранялась у 60% животных.

Таблица 11.

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 м/п	0	60%	0

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

В опытах с 3-месячной ИВО после ликвидации обструкции базальное внутрипузырное давление и давление при мочеиспускании, а также средние значения спонтанных колебаний Pdet вне фазы мочеиспускания, на фоне терапии доксазозином также достоверно снижались (табл. 12), хотя у 30% крыс ΔPdet оставалось повышенным.

Исследование влияния 2-недельной терапии доксазозином 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 C1 возрастала с 34,4% от нормы до 75%, а на фоне терапии доксазозином – до 87,3%. 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 доксазозином соответственно.

Таблица 12.

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.

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 доксазозином – 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 доксазозином.

Эти данные иллюстрируют положительное влияние профилактической терапии α-блокаторами на восстановление функции мочевого пузыря после ликвидации ИВО.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДГПЖ

Экспериментальные исследования показали, что параметры формирования адекватной гипертрофии мочевого пузыря при ИВО и некоторые показатели уродинамики могут служить индикаторами выраженности нарушений функции обструктивного мочевого пузыря и степени их обратимости. Поскольку оперативное лечение больных ДГПЖ хоть и позволяет ликвидировать фактор обструкции, но при этом лишь у 2/3 больных устраняются ирритативные расстройства мочеиспускания (см. обзор литературы), мы посчитали целесообразным на основе полученных

экспериментальных данных обосновать клиническую значимость выявленных критериев, адаптировать их к условиям клиники или найти им подходящий клинический эквивалент.

Для этого на 1-м этапе мы ретроспективно проанализировали истории болезни 60 больных ДГПЖ, оперированных с февраля 2010 года по февраль 2011 года (1-я группа). На этом этапе были выбраны наиболее перспективные показатели, полученные с помощью традиционных неинвазивных методов урологического обследования, имеющие достоверную прогностическую значимость в отношении вероятности сохранения дисфункции мочевого пузыря после проведенного оперативного лечения. На втором этапе клинических исследований мы оценили перспективность использования комплекса выбранных наиболее информативных параметров для повышения эффективности оперативного лечения больных ДГПЖ у 76 больных, оперированных после февраля 2011 года (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 показал, что проведенное хирургическое лечение привело к ликвидации обструктивной симптоматики у всех 60 больных. При анкетировании по IPSS количество обструктивных баллов при выписке больных из стационара уменьшалось 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 $Q_{сред}$ – 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 менялся функциональный объем мочевого пузыря который уменьшался (с 351 ± 23 мл до 225 ± 14 мл, $p < 0,05$), что свидетельствовало о существенном облегчении изгнания мочи. Остаточная моча у всех оперированных больных не превышала 50 мл.

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 - показатель 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=1-2) и неудовлетворительным результатом операции (сумма ирритативных баллов ≥ 10 баллов и QoL $\geq 3-4$). Удовлетворительный результат был достигнут у 27 (45%) пациентов, а плохой – у 9 больных (15%).

Таким образом, больше, чем у половины оперированных больных после оперативного лечения сохранилась ирритативная симптоматика различной степени выраженности. Возможность прогнозирования сохранения расстройств мочеиспускания мы попытались определить при дальнейшем анализе.

Определение клинической значимости прогностических факторов, возможности сохранения ирритативной симптоматики после оперативного лечения больных ДГПЖ

Полученные в экспериментальных исследованиях данные свидетельствуют, что такими прогностическими факторами могут быть показатели, характеризующие длительность существования ИВО, степень гипертрофии мочевого пузыря, параметры уродинамики, свидетельствующие о формировании гиперактивности детрузора, а также состояние кровоснабжения органа. Значимость этих, а также некоторых других факторов в клинических условиях мы попытались оценить, уделяя основное внимание неинвазивным методам исследования, которые мы рассматривали в качестве скрининговой диагностики существования факторов риска.

Хотя в проведенных нами экспериментальных исследованиях фактор нарушения кровоснабжения мочевого пузыря был признан одним из основных, определяющих формирование гиперактивности мочевого пузыря, у нас, к сожалению, не было возможности оценить его прогностическую значимость в отношении 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.

Средняя длительность заболевания у больных с хорошим, удовлетворительным и плохим функциональным результатом оперативного лечения существенно не различалась, составляя $3,1 \pm 2,4$, $3,8 \pm 1,4$ и $3,5 \pm 1,1$ года соответственно. Однако, если учитывать долю больных, с длительностью заболевания более 5 лет, выявились существенные различия. Если в группе больных с полной нормализацией мочеиспускания их доля составляла 18%, то в группе с удовлетворительными результатами операции она возросла до 38%, а в группе с неудовлетворительными результатами – до 50% ($p < 0,05$).

Наличие острой или хронической задержки мочи в анамнезе не оказывало негативного влияния на риск сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения (встречались у 48,7% и 41,2% больных с нормализацией мочеиспускания после операции и сохранением дисфункции соответственно), но необходимость в длительном дренировании мочевого пузыря цистостомой или уретральным катетером возникала достоверно чаще у больных с неудовлетворительными функциональными результатами оперативного лечения, чем у больных с полной или частичной нормализацией мочеиспускания (78% и 35-48% соответственно, $p < 0,05$).

Частота выявления мочевой 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.

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

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

Функциональная емкость мочевого пузыря у пациентов с хорошим результатом оперативного лечения оказалась достоверно выше, чем в группе больных с сохраненной в послеоперационном периоде ирритативной симптоматикой, а у пациентов с плохим функциональным результатом операции она оказалась наименьшей (359 ± 32 , 303 ± 21 и 258 ± 18 мл соответственно). 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 выявили в 75% случаев. Данные КУДИ, проведенного у 26 больных (16 больных с хорошим функциональным результатом и 10 больных с удовлетворительным и плохим 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 (табл. 13).

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. Полученные результаты совпадают с данными ряда авторов, свидетельствующих, 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 C.M. et al., 2008, Harding C. et al., 2008).

Таблица 13.

Параметры комплексного уродинамического исследования

Параметры	Хороший	Удовлетворительный и 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%)*

* - $p < 0,05$.

Несколько неожиданная зависимость выявилась между объемом остаточной мочи в предоперационном периоде и сохранением ирритативной симптоматики после оперативного лечения. У пациентов с хорошим функциональным результатом оказались более высокие значения остаточной мочи по сравнению с частичным или полным сохранением дисфункции мочеиспускания (108 \pm 20, 76 \pm 17, 64 \pm 14 мл соответственно). Такая зависимость может быть объяснена меньшей емкостью мочевого пузыря и более частым мочеиспусканием у больных с гиперактивным мочевым пузырем.

Важным параметром, характеризующим выраженность обструкции мочевых путей, являются результаты урофлоуметрии. При изучении прогностической значимости параметров этого метода обследования мы не выявили достоверного влияния степени снижения Q_{\max} и $Q_{\text{сред}}$ по данным предоперационного обследования на сохранение дизурических симптомов в послеоперационном периоде (Q_{\max} у больных с хорошим, удовлетворительным и плохим функциональным результатом операции составила 9,1 \pm 1,0, 9,4 \pm 0,8 и 10, 2 \pm 1,1 мл/сек, а Q_{ave} – 6,1 \pm 0,6, 5,9 \pm 0,5 и 6,6 \pm 0,6 мл/сек соответственно). Это также подтверждает, что параметры, характеризующие выраженность обструктивной симптоматики, не могут служить надежными прогностическими факторами сохранения симптомов гиперактивности мочевого пузыря после оперативного лечения.

Оценка выраженности нарушения мочеиспускания и его характера по шкале IPSS показала, что у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения 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. Через 1 месяц после операции у больных с хорошим функциональным эффектом отмечено существенное уменьшение ирритативной симптоматики (на 61%), обеспечивая хорошее качество 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 ($QoI=2.8$).

При анализе соотношений выраженности ирритативных (ИБ) и обструктивных (ОБ) симптомов (ИБ/ОБ), а также при оценке доли ирритативных симптомов в суммарном показателе расстройства мочеиспускания (общая сумма баллов – ОСБ) (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 составили 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).

Важными показателями определенными нами в экспериментальных исследованиях являлись параметры, характеризующие выраженность и адекватность развития компенсаторной гипертрофии детрузора. В клинических условиях выраженность гипертрофии оценивали по данным УЗИ мочевого пузыря, рассчитывая толщину стенки органа и ее массу по разнице его объема между значениями объема по наружному контуру и объема, рассчитанного по внутреннему контуру. Для упрощения расчетов мы пренебрегли разницей между объемом и массой стенки мочевого пузыря в виду ее незначительности и задачей сравнения этого показателя между исследуемыми группами, а не получения абсолютных значений массы органа. Этот показатель назвали индексом массы мочевого пузыря (ИММП).

По данным проведенного нами анализа у всех пациентов 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 – $7,9\pm 0,6$ ($p<0,05$). 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 $QoI=0-1$. Еще у 50% пациентов после операции сохранилась умеренная ирритативная симптоматика, мало влияющая на качество жизни ($QoI=1-2$). 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%).

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 оценили влияние степени гипертрофии детрузора у больных ДГПЖ на функциональные результаты оперативного лечения с помощью показателя ИММП. Рассчитанный ИММП для нормального мочевого пузыря составил 40-70 условных единиц (эквивалентных объему в мл). У больных ДГПЖ он колебался от 40 до 280 ед. Нормальные значения ИММП 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. 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) ($p < 0,05$). 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 массы мочевого пузыря и его объема. Расчетный показатель отношения 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, 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 $0,23 \pm 0,02$ (достоверность различий $p < 0,05$). То есть увеличение емкости мочевого пузыря преобладало над увеличением его массы, что может считаться признаком начинающейся декомпенсации детрузора. Приняв за пограничное значение показателя ИММП/объем мочевого пузыря 0,28, мы установили, что в группе с хорошим функциональным результатом меньшие значения этого показателя были у 42,8% больных, тогда как при удовлетворительном и плохом результате – у 76,9% больных, и эти различия также оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

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. В качестве такого показателя мы выбрали отношения ИММП и средней объемной скорости мочеиспускания ($Q_{\text{сред}}$). 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 ($p < 0,05$) ($18,1 \pm 1,8$, $15,3 \pm 1,3$ и $12,2 \pm 1,1$ у больных с хорошим, удовлетворительным и плохим функциональным результатом операции).

На основании проведенного анализа потенциальной значимости параметров традиционного дооперационного обследования больных ДГПЖ для скрининга больных с риском наличия гиперактивности мочевого пузыря, которая 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/ $Q_{\text{сред}} \leq 12$;
- 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 дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде, но их сочетание может служить существенным указанием на необходимость проведения специализированного обследования (в частности КУДИ) для подтверждения целесообразности 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 действия α -адреноблокаторов позитивно влияет не только на функцию органа, но и на выраженность его гипертрофии (Eghbali K. et al., 2013, Milicevic S., 2012). Учитывая эти данные, мы посчитали целесообразным оценить влияние терапии α -адреноблокаторами больных ДГПЖ на выраженность гипертрофии мочевого пузыря с целью обоснования их профилактического использования в раннем послеоперационном периоде для ускорения нормализации мочеиспускания.

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 ($p < 0,01$).

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 ($9,4 \pm 0,2$ по сравнению с $10,2 \pm 0,1$ у нелеченых больных), за счет чего оказалась меньше и общая сумма баллов IPSS ($24,0 \pm 0,1$ и $25,1 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$).

При оценке УЗИ-признаков выраженности гипертрофии мочевого 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 ($p < 0,05$). 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 медикаментозного 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%, что достоверно отличалось от значений в группе больных, получавших α -адренолитики.

Похожая ситуация имела место при определении ИММП. В среднем ИММП 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, получавших медикаментозную терапию, ИММП оказался достоверно меньше, чем у пациентов, не получавших лечения ($71,4 \pm 2,8$ и $81,7 \pm 1,9$ усл. ед. соответственно, $p < 0,05$). 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: ИММП составлял $81,7 \pm 3,1$ и $85,3 \pm 1,1$ мм, а доля больных с ИММП более 70 усл. ед. – 60,2% и 66,6% соответственно).

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

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 воздержаться 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 этой группы, имеющим по данным предоперационного обследования несколько факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде назначался тамсулозин (0,4 мг в сутки) в связи с выявленным нами положительным влиянием α -адреноблокаторов на гипертрофию детрузора и мочеиспускание. Больным, не имеющим факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания после операции, или имеющих 1 из этих факторов, профилактической терапии α -адреноблокаторами в послеоперационном периоде не проводили.

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 на еще имеющиеся умеренные расстройства, проявляющиеся в частых, иногда императивных позывах, несколько ухудшающие качество жизни (QoL=2 балла). Неудовлетворительные результаты операции, связанные с сохранением выраженной дизурии, 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 (оперированы в 2011-2012 гг, 2-я группа больных) с результатами лечения больных без учета этих факторов (оперированы в 2010-2011 гг, 1-я группа) выявили достоверное улучшение результатов.

Учитывая относительную информативность каждого из рассматриваемых факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания, большую значимость 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.

Наш анализ показал, что у больных, не имеющие факторов риска или имеющие 1-2 фактора, оперативное лечение приводит к полному восстановлению адекватного мочеиспускания. В 3 случаях положительный эффект отмечен даже у больных, имевших 3 фактора риска (табл. 14).

Лишь у 1 больного с 2 выявленными факторами риска остались умеренные расстройства мочеиспускания, тогда как у остальных 11 пациентов мочеиспускание полностью восстановилось. При наличии 3-4 факторов риска после операции 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.

Таблица 14.

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

Количество факторов риска	Количество больных	Функциональный эффект операции		
		Хороший	Удовлетв.	Плохой
Нет факторов риска	26	26 (100%)	0	0
1 фактор	18	18 (100%)	0	0
2 фактора	12	11 (92%)	1 (8%)	0
3 фактора	12	3 (25%)	9 (75%)	0
4 фактора	6	0	5 (83%)	1 (17%)
5 факторов	1	0	0	1 (100%)
6 факторов	1	0	0	1 (100%)
Всего больных	76	58 (76%)	15 (20%)	3 (4%)

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 неполным восстановлением мочеиспускания у 14 оно постепенно улучшалось 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 пациентов (сумма баллов IPSS 6-8, QoI=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, QoI – 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.

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 -адренолитиков 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.

ВЫВОДЫ

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

2. 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 -адренороблокаторами, что доказано в эксперименте.

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). Трансформация гладкомышечных клеток в миофибробласты по данным экспериментального исследования сопровождается склерозированием стромы детрузора, что также негативно влияет на эвакуаторную функцию мочевого пузыря.

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

6. Предшествующая терапия α -адренороблокаторами 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.

7. 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.

8. Выявление более 3 факторов риска у больных, которым предполагается оперативное лечение, указывает на необходимость проведения расширенного обследования для решения вопроса о целесообразности выполнения операции и определения альтернативных методов лечения.

9. 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.

10. 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 отношение массы органа к его функциональному объему, к объему остаточной мочи и средней скорости мочеиспускания.

11. Проведение отбора больных ДГПЖ для оперативного лечения с учетом выявленных факторов риска сохранения дисфункции мочеиспускания позволило снизить процент функционально неудовлетворительных случаев с 15% до 3,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных ДГПЖ, направленных на оперативное лечение, в ходе 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 или уретрального катетера;
 - отношение суммы ирритативных и обструктивных баллов по IPSS, а также доли ирритативных баллов в общей их сумме;
 - функциональную емкость мочевого пузыря;
 - толщина стенки мочевого пузыря по данным УЗИ;
 - индекс массы мочевого пузыря по данным УЗИ;
 - отношение массы мочевого пузыря к его объему;
 - отношение объема остаточной мочи к объему мочевого пузыря;
 - отношение массы мочевого пузыря к Qсред.
2. В случае превышения этих показателей пороговых значений они должны рассматриваться как факторы риска сохранения дисфункции мочеиспускания в послеоперационном периоде:
- длительность заболевания – 5 и более лет;
 - отношение 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.;
 - отношение массы мочевого пузыря к его объему мочевого пузыря более 0,28;
 - отношение объем остаточной мочи к объему мочевого пузыря менее 26%;
 - отношение массы мочевого пузыря/Qсред. ≤ 12 .
3. Наличие у больного более 3 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. А.Ю. Баблумян «Роль нарушения кровоснабжения стенки мочевого пузыря в дисфункции гипертрофированного детрузора при инфравезикальной обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (обзор литературы)» // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2010, N2, стр. 33-41.
2. А.Ю. Баблумян «Взаимосвязь компенсаторной гипертрофии и дисфункции мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции у крыс» // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2010, N2, стр.42-50.
3. А.Ю. Баблумян, А.А. Мурадян, М.Р. Саакян, А.Э. Авоян, Г.Э. Ерзнкян, А.Р. Казарян, Л.Г. Айвазян «Комбинированная медикаментозная терапия гиперактивного мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы» // Медицинский вестник Эребуни, Ереван, 2010, N4 (44), стр. 91-93.
4. А.Ю. Баблумян «Патогенез развития гиперактивности мочевого пузыря у больных с инфравезикальной обструкцией, вызванной доброкачественной гиперплазией простаты (обзор литературы)» // Медицинский вестник Эребуни, Ереван, 2010, N4 (44), стр. 14-19.
5. А.Ю. Баблумян «Взаимосвязь гиперактивности мочевого пузыря и инфравезикальной обструкции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы» // Georgian Medical News, Tbilisi-New-York, 2010, N12(189), стр. 7-11.

6. А.Ю. Баблумян «Комбинированное лечение инфравезикальной обструкции, обусловленной доброкачественной гиперплазией простаты, сочетанной с гиперактивным мочевым пузырем» // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2011, N2, стр. 99-104.
7. А.Ю. Баблумян, Камалов А.А., В.И. Кирпатовский, Срапян А.С. «Взаимосвязь острой задержки мочи, ишемии мочевого пузыря и метаболических изменений в его стенке и моче при инфравезикальной обструкции, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы» // Georgian Medical News, Tblisi-New-York, 2011, N11(200), стр.18-20.
8. А.Ю. Баблумян, Камалов А.А., В.И. Кирпатовский «Изменения интрамурального кровотока и нейрогенной регуляции в мочевом пузыре крыс с инфравезикальной обструкцией по данным гармонического анализа биоимпеданса» // Georgian Medical News, Tblisi-New-York, 2011, N11(200), стр. 21-24.
9. Ա.Յու. Բաբլումյան «Շազանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով` ինֆրավեզիկալ օբստրուկցիայով հիվանդների մոտ դիտվող դետրուգորի մորֆոֆունկցիոնալ փոփոխությունները» // Медицинский вестник Эребуни, Ереван, 2012, N3(51), стр. 26-29.
10. Մ.Ռ. Սահակյան, Ա.Յու. Բաբլումյան, Ա.Է. Ավոյան, Ա.Յու. Զոհրաբյան, Լ.Գ. Այվազյան, Ա.Ս.Սրապյան «Գերակտիվ միզապարկի և ինֆրավեզիկալ օբստրուկցիայի զուգակցման դեպքում վիրահատական բուժման արդյունավետությունը շազանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների մոտ (գրականության ակնարկ)» // Медицинский вестник Эребуни, Ереван, 2012, N3(51), էջ 69-74.
11. В.И. Кирпатовский, А.В. Сувков, Р.П. Федяков, Р.А. Хромов, А.Ю. Баблумян, О.Н.Надточий «Роль нарушения кровоснабжения и тканевой гипоксии в развитии дисфункции мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции, вызванной аденомой предстательной железы» // Урология, Москва, 2013, N2, стр. 123-128.
12. М.Р.Саакян, А.Ю. Баблумян, А.Э.Авоян, Л.Г.Айвазян, А.А.Ширикчян «Современный взгляд на проблему гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП)» Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2014, N6(93), стр.12-18.
13. Սահակյան Մ.Ռ., Ա.Յու. Բաբլումյան, Սարտիրոսյան Ա.Լ., Այվազյան Լ.Գ., Ավոյան Մ.Լ. «Շազանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով պայմանավորված ինֆրավեզիկալ օբստրուկցիայով և հիպերակտիվ միզապարկով հիվանդների վիրահատական բուժման էֆեկտիվության գնահատումը» // Գիտաբժշկական հանդես, Ереван, 2015, N10, էջ 26-29.
14. А.Ю. Баблумян, В.И. Кирпатовский, А.А. Камалов «Роль хронической ишемии тазовых органов в патогенезе доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивности мочевого пузыря» // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2015, N10, стр. 49-53.
15. А.Ю. Баблумян «Влияние терапии α -адреноблокаторами на степень гипертрофии мочевого пузыря у больных ДГПЖ» // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2015, N8(101), стр. 10-13.
16. А.Ю. Баблумян «Взаимосвязь ДГПЖ и хронической ишемии предстательной железы (обзор литературы)» // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2015, N8(101), стр. 13-16.
17. В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблумян, И.С. Мудрая, И.В. Кабанова, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова «Функциональная взаимосвязь и общность регуляции мочевого пузыря и предстательной железы» // Экспериментальная и клиническая урология, Москва, 2015, N3, стр. 18-21
18. А.Ю. Баблумян, А.А. Камалов «Методы первичной неинвазивной оценки нарушений функции нижних мочевыводящих путей у больных с ДГПЖ (обзор литературы)» // Экспериментальная и клиническая урология, Москва, 2015, N2, стр. 88-92.
19. А.Ю. Баблумян «Взаимосвязь возрастных изменений уровня андрогенов с развитием ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания» // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2016, N4(107), стр. 48-51.

20. В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблумян, И.С. Мудрая, С.В. Ревенко «Интрамуральный кровоток и нейрогенная регуляция в интактном и гипертрофированном мочевом пузыре крыс» // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2016, N4 (107), стр. 32-36.
21. В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, С.В. Ревенко, А.Ю. Баблумян, Н.К. Адамян, В.П. Иванов «Влияние доксазозина на вегетативную регуляцию и уродинамику мочевого пузыря крыс при моделировании инфравезикальной обструкции» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, Москва, 2016, N5, стр. 596-601.
22. А.Ю. Баблумян «Показатели гипертрофии детрузора (толщина стенки и индекс массы мочевого пузыря) как прогностические факторы сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ» // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2016, N9 (109), стр. 16-19.
23. Ա.Ա. Մուրադյան, Ն.Բ. Մելքոնյան, Ա.Յու. Բաբլումյան, Ն.Կ. Ադամյան, Վ.Ս. Իվանով «Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիա և գերակտիվ միզապարկ (գրականության ակնարկ)» // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, 2016, N9 (109), էջ 19-22.
24. А.Ю. Баблумян «Возможность прогнозирования характера восстановления мочеиспускания после оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы неинвазивными методами предоперационного обследования» // Բժշկություն և կրթություն, Երևան, 2016, N20, стр. 30-33

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ա.Յու. Բաբլումյան

ՇԱԳԱՆԱԿԱԳԵՂՁԻ ԲԱՐՈՐԱԿ ՀԻՊԵՐՊԼԱԶԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԴԵՏՐՈՒԶՈՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ և ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՎԻՐԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ և ԿՑԱՆՔԻ ՈՐԱԿԻ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՆՊԱՏԱԿՈՎ

Թեզը գրված է արդիական թեմայով՝ բացահայտելու դետրուզորի հիպերակտիվության պաթոգենեզն արտահայտված ինֆրավեզիակալ օբստրուկցիա ունեցող շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով (ՇԲՀ) հիվանդների մոտ, և վիրահատական բուժումից հետո, միզարձակման դիսֆունկցիայի պահպանման ախտորոշման ու կանխարգելման միջոցների կատարելագործումը նրանց կյանքի որակի բարելավման համար: Այս թեման գրվում է համաշխարհային ուրոլոգիական գիտության ուշադրությունը, քանի որ, այն ունի ոչ միայն բժշկական, այլ նաև տնտեսագիտական և սոցիալական նշանակություն: Թեզի թեմայի արդիականությունը կայանում է նաև նրանում, որ ՇԲՀ-ով հիվանդների դետրուզորի հիպերակտիվության ձևավորման պատճառները քիչ են ուսումնասիրված և, գործնականորեն, ինֆրավեզիակալ օբստրուկցիայի լիկվիդացիայից հետո դրա դարձելիության չափորոշիչներ չկան, ինչի պատճառով էլ ետվիրահատական շրջանում միզարձակման դիսֆունկցիայի պահպանման պրոֆիլակտիկ միջոցներ չեն մշակված:

Թեզը կրում է եքսպերիմենտալ և կլինիկական բնույթ, ինչը թույլ է տվել մեզ ստանալ սկզբունքորեն նոր գիտական տվյալներ: Հաստատված նոր տվյալները վկայում են, որ ինֆրավեզիակալ օբստրուկցիայի առկայության դեպքում միզապարկի դիսֆունկցիայի զարգացման հիմնական պաթոգենետիկ գործոն է հանդիսանում միզապարկի վատացած արյունամատակարարման ֆոնի վրա դետրուզորի պրոգրեսիվ հիպերտրոֆիան: Առաջին անգամ է նաև հայտնաբերվում, որ հիպերտրոֆիայի ենթարկված դետրուզորի կրճատման իջեցման հիմքում ընկած է ֆունկցիոնալ ակտիվ հարթ մկանաթելերի բջիջների (մորֆոլոգիապես

նորմալ և հիպերտրոֆիայի ենթարկված) և ֆունկցիոնալ ոչ ակտիվների (ատրոֆիկ ու երիտասարդ ձևեր և միոֆիբրոբլաստներ) հավասարակշռության փոփոխությունը:

Ստացվել են նաև նոր տվյալներ ՇԲՀ-ի ժամանակ միզարձակման դիսֆունկցիայի զարգացման պրոցեսում հիպերտրոֆիայի ենթարկված միզապարկի նեյրոգեն վեգետատիվ կարգավորման խանգարման ազդեցության վերաբերյալ: Էքսպերիմենտալ և կլինիկական հետազոտությունների հիման վրա մշակվել է ոչ ինվազիվ ցուցանիշների փաթեթ, որը բնութագրում է միզապարկի հիպերտրոֆիայի մակարդակը, դետրուզորի հիպերակտիվության արտահայտվածությունը և ուրոդինամիկայի վիճակը, որն ունի կանխատեսելի նշանակություն նախավիրահատական շրջանում դետրուզորի դիսֆունկցիայի առկայության և դրա դարձելիության մակարդակի որոշման համար, ինչը թույլ է տալիս կանխորոշել միզարձակման խանգարման կայուն պահպանման հավանականությունը ՇԲՀ-ով հիվանդների մոտ ետվիրահատական շրջանում:

Թեզը ունի նաև արտահայտված գործնական նշանակություն: Մշակված ցուցանիշների փաթեթի և նրանց սահմանային թույլատրելի արժեքների հիման վրա որոշվել են վիրահատական բուժումից հետո ՇԲՀ-ով հիվանդների միզարձակման դիսֆունկցիայի պահպանման ռիսկի գործոնները և դրա բարդության առաջացման հավանականությունը, որոնք կախված են նախավիրահատական շրջանում առկա ռիսկի գործոնների քանակից: Ապացուցվել է միզապարկի հիպերտրոֆիայի արտահայտվածության որոշման գործնական նշանակությունը՝ արտահայտված պատի հաստությամբ կամ միզապարկի զանգվածի ինդեքսով, որն որոշվում է ՈԻՁՀ-ով:

Ապացուցվել է ՇԲՀ-ի կապակցությամբ վիրահատված հիվանդների մոտ միզարձակման վերականգնման արագացման հնարավորությունը այն թիրախային խմբում, որոնց վաղ նշանակվել է α -ադրենոպաշարիչ: Մեր կողմից մշակված նորարարությունների ներդրումը ՇԲՀ-ով հիվանդների մոտ միզարձակման խանգարման արտահայտվածության և դարձելիության ախտորոշման ժամանակ, ինչպես նաև ետվիրահատական շրջանում կանխիչ մոտեցումը, թույլ տվեցին կտրուկ նվազեցնել ֆունկցիոնալ անբավարար վիրատական բուժումների քանակը (15%-ից մինչև 3,9%):

SUMMARY

A.Yu. Bablumyan

THE ROLE OF FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE DETRUSOR IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN OPTIMIZING THE RESULTS OF THE SURGICAL TREATMENT AND THE QUALITY OF LIFE.

The thesis is written on a substantial topic - revealing the pathogenesis of the development of detrusor hyperactivity in patients with BPH with severe bladder outlet obstruction and developing measures to diagnose and prevent the preservation of dysfunction of urination after surgical treatment of these patients to improve the quality of their lives. This topic attracts the attention of the world urological science, because it has not only medical, but also economic and social significance. The relevance of the topic of the thesis is also determined by the fact that the causes of detrusor hyperactivity in patients with BPH have been poorly studied and there are practically no criteria for its reversibility after the elimination of the bladder outlet obstruction, therefore, measures to prevent the preservation of dysfunction of urination in the postoperative period have not been designed.

The thesis is experimental and clinical, which allowed us to obtain fundamentally new scientific data. Established new data revealed that the main pathogenetic factor in the development of bladder dysfunction during bladder outlet obstruction is the progressive detrusor hypertrophy in the background of worsening blood supply of the bladder. Also, for the first time, it was discovered that the reduction in the contractility of hypertrophic detrusor is based on a change in the ratio of functionally active smooth muscle cells (morphologically normal and hypertrophic) and functionally inactive (atrophic and young forms and myofibroblasts) with predominance of the latter.

There was also new data obtained on the effect of the disturbance of neurogenic vegetative regulation of the hypertrophied urinary bladder on the development of urinary dysfunction during BPH. Based on experimental and clinical studies, a set of non-invasive indicators were developed to define the degree of bladder hypertrophy, the severity of the hyperactivity of the urinary bladder and the state of urodynamics that have prognostic significance for determining the presence of detrusor dysfunction in the preoperative period and the degree of its reversibility, which allows to predict the probability of persistent violations of the urination disorder in patients with BPH In the postoperative period.

Our study has also a strong practical significance. Based on the developed set of indicators and determination of their marginal values, risk factors for the preservation of urinary dysfunction after surgical treatment of BPH patients were determined and the probability of this complication was determined depending on the number of risk factors revealed in the preoperative period. The important practical significance of determining the severity of bladder hypertrophy, assessed by the thickness of its wall or the index of bladder mass, determined with ultrasound, is proved.

The possibility of accelerating the recovery of urination after surgery for BPH in patients at risk with the early appointment of α -blockers is proved. The introduced approach to diagnose the severity and reversibility of urinary dysfunction in patients with BPH and to prevent its preservation in the postoperative period allowed an abrupt reduction in the number of cases with a functionally unsatisfactory outcome of operative treatment (from 15% to 3.9%).