

# Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи

**В.И. Кирпатовский<sup>1</sup>, А.Ю. Баблумян<sup>2</sup>, С.А. Голованов<sup>1</sup>, В.В. Дрожжева<sup>1</sup>, Н.К. Адамян<sup>3</sup>, А.А. Мурадян<sup>2</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>4</sup>, Е.В. Фролова<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

<sup>2</sup> Государственный медицинский университет им. М.Гераци, Ереван, Республика Армения

<sup>3</sup> ГБОУ «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

<sup>5</sup> ВИНТИ РАН

## Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief Researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Баблумян А.Ю. – д.м.н. кафедра урологии Государственного медицинского университета им. М.Гераци, Ереван, Республика Армения

Bablumyan A.Yu. – Dr.Sc., department of urology of the State Medical University named after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Адамян Н.К. – врач-уролог Ярославского Государственного медицинского университета

Adamyun N.K. – urologist at the Yaroslavl State Medical University

Мурадян А.А. – директор Государственного Университета им. М.Гераци, Ереван, Республика Армения.

Muradyan A.A. – head of the State Medical University named after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

Кудрявцева Л.В. – ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института РУДН.

Kudryavtseva L.V. – assistant of the department of pathological anatomy of medical institution of RUDN.

Фролова Е.В. – н.с. отдела Биология ВИНТИ РАН

Frolova – researcher of Biology department VINITI RAS

**П**атогенез развития дисфункции мочевого пузыря у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в последнее время связывают с ухудшением его кровоснабжения, что подтверждается как данными экспериментальных исследований, так и клиническими наблюдениями [1-6].

Имеется большое количество публикаций, свидетельствующих, что ухудшение кровоснабжения стенки мочевого пузыря приводит к хронической гипоксии детрузора, запускающей каскад патологических метаболических реакций, ведущих к нарушению функции гладкомышечных клеток детрузора и нейрогенной вегетативной регуляции сократительной активности мочевого пузыря [7-11].

Эти нарушения могут приводить к развитию острой задержки мочи, являющейся серьезным осложнением ДГПЖ.

С учетом этих данных ряд исследователей считает целесообразным включение в схему лечения больных ДГПЖ с сопутствующими ирритативными расстройствами мочеиспускания препаратов, обладающих противоишемическим, антигипоксическим и антиоксидантным действием [10-12]. Проведенные нами экспериментальные исследования с моделированием инфравезикальной обструкции у крыс [13,14] свидетельствуют о целесообразности такого подхода. Терапия крыс с ИВО комплексом препаратов, состоящего из жирорастворимого антиоксидантов  $\alpha$ -токоферола и метилдола, пентокси-

филлина, улучшающего реологические свойства крови и блокатора кальциевых каналов дилтиазема способствовала улучшению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, уменьшала выраженность ферментурии, что свидетельствовало о цитопротективном действии препаратов, и в конечном итоге препятствовала развитию детрузорной гиперактивности.

Данное исследование посвящено оценке влияния этого комплекса противоишемических препаратов на возможность уменьшения повреждения мочевого пузыря при таком осложнении ДГПЖ, как острая задержка мочи, что является экстренной ситуацией, и при этом дальнейшая лечебная тактика зависит от того, насколько удастся восстановить функцию мочеиспуска-

ния после ликвидации задержки. В экспериментальных исследованиях на крысах изучали протективное действие этих препаратов на состояние микроциркуляции, морфологических, биохимических и функциональных параметров, характеризующих состояние мочевого пузыря, а в клинической части работы оценивали эффективность этого противошокового комплекса на частоту восстановления самостоятельного мочеиспускания и выраженность ферментурии у больных с ДГПЖ, осложненной острой задержкой мочи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальных исследованиях у 35 самок крыс моделировали острую задержку мочи, вызванную пережатием на 4 часа предпузырного отдела уретры микросудистым зажимом в условиях предварительного наполнения мочевого пузыря физиологическим раствором (рис. 1).

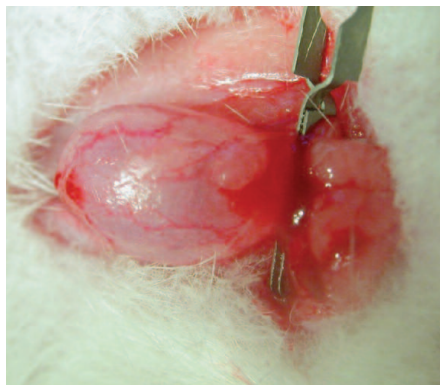


Рис. 1. Моделирование острой задержки мочи у крыс

В 1-й серии (контрольной, 10 крыс) лечебных действий не производили. Во 2-й серии (10 крыс) животным сразу после ликвидации обструкции мочевых путей и на следующий день внутрибрюшинно вводили  $\alpha$ -адреноблокатор доксазозин из расчета 40 мкг/кг в сутки, поскольку терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами считается терапией первой линии при этой ситуации. В 3-й серии (10 животных) крысам вводили

$\alpha$ -токоферола ацетат в виде 5% масляного раствора в/м 10 мг/кг в сутки, мексидол 5 мг/кг, пентоксифиллин 4 мг/кг в и дилтиазем 2 мг/кг в/бр 1 раз в сутки в день операции и на следующий день. Пять интактных крыс служили контролем.

Через 1 сутки после восстановления оттока мочи крыс высаживали в обменные клетки для сбора суточной мочи, в которой определяли активность следующих ферментов: трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), N-ацетилгликозидазы (НАГ), холинэстеразы (ХЭ), общей креатинфосфокиназы (КФК). Рассчитывали удельную активность ферментов в пересчете на 1 мМ креатинина мочи. Уровень ферментурии характеризовал выраженность клеточного повреждения, вызванного ОЗМ [15]. Для подтверждения того, что гиперферментурия обусловлена выходом ферментов из поврежденных клеток мочевого пузыря определяли активность этих же ферментов в стенке органа. Для этого готовили гомогенат удаленного мочевого пузыря в физиологическом растворе при соотношении раствор/ткань 10:1. В нем определяли активность вышеуказанных ферментов в пересчете на 1 мг белка гомогената. Определение активности ферментов в моче и тканевом гомогенате проводили на биохимическом анализаторе «Advia 1200» (Bayer-Siemens, ФРГ) с использованием стандартных наборов реактивов.

В части опытов сразу после удаления мочевого пузыря готовили тонкие тканевые срезы и инкубировали их в растворе с флуоресцентными зондами: эфиром тетраметилродамина (TMRE), избирательно накапливающимся в активно функционирующих митохондриях и ди-хлорфлуоресцеином (DCF), приобретающим способность к флуоресценции после взаимодействия с активными формами кислорода, с последующим определением актив-

ности флуоресценции с помощью лазерной конфокальной микроскопии (LSM5, Carl Zeiss, ФРГ). Количественное измерение интенсивности флуоресценции проводили с помощью специальной программы и выражали в условных единицах свечения (усл. ед.) Уменьшение интенсивности флуоресценции TMRE свидетельствовало о повреждении митохондрий преимущественно в гладкомышечных клетках мочевого пузыря, а увеличение интенсивности флуоресценции DCF свидетельствовало об активации продукции активных форм кислорода.

В клинической части работы анализировали истории болезни 60 больных ДГПЖ с острой задержкой мочи, проходивших лечение в ЯрМГУ. У 30 из них с целью попытки восстановления самостоятельного мочеиспускания выполнялась катетеризация мочевого пузыря с терапией  $\alpha$ -адреноблокатором тамсулозином (1 капсула 600 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) (группа сравнения). Другие 30 пациентов получали комплекс противошоковых препаратов –  $\alpha$ -токоферол 300 мг 1 раз в сутки, мексидол 125 мг 2 раза в сутки, пентоксифиллин 100 мг 2 раза в сутки и дилтиазем 60 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (основная группа). Больным обеих групп выполнялась катетеризация мочевого пузыря уретральным катетером в течение 3-5 суток с назначением соответствующей медикаментозной терапии. После удаления катетера оценивали возможность пациента мочиться самостоятельно. При восстановлении адекватного мочеиспускания медикаментозную терапию продолжали. В случае невозможности больного помочиться выполняли троакарную цистостомию. При частичном восстановлении мочеиспускания прибегали к повторным катетеризациям мочевого пузыря на фоне продолжающейся медикаментозной терапии. Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, предшествующей терапии, ■

длительности ОЗМ и объему предстательной железы (табл. 1).

Больные обеих групп подвергались стандартному урологическому обследованию. Дополнительно проводили определение активности ферментов в моче после ликвидации острой задержки мочи (в первые сутки и через 3-5 дней после ликвидации обструкции), как описано ранее.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ MS Excel 2007 и Statistica 10.0. Групповые значения показателей выражали в виде средней арифметической и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Значимость различий между средними значениями исследуемых групп оценивали по критерию  $t$  Стьюдента. Различия по качественным показателям оценивали по критерию  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования на крысах, у которых моделировали 4-х часовую задержку мочи, выявили резко выраженное повреждение мочевого пузыря, проявляющееся значительном снижении функциональной активности митохондрий с выраженной активацией продукции активных форм кислорода. Важно отметить, что эти изменения выявлялись в гладкомышечных клетках детрузора, то есть функционально активных элементах, определяющих сократительную активность органа. На следующие сутки после 4-х часовой ОЗМ происходило выраженное уменьшение флуоресценции зонда TMRE в гладкомышечных клетках мочевого пузыря, что свиде-

тельствовало о выраженном повреждении митохондрий и об уменьшении их АТФ-синтезирующей способности, наряду с усилением свечения зонда DCF, указывающим на активацию синтеза активных форм кислорода (рис. 2). Количественное определение интенсивности флуоресценции зондов в интактном и обструктивном мочевом пузыре выявило достоверное различие этих параметров.

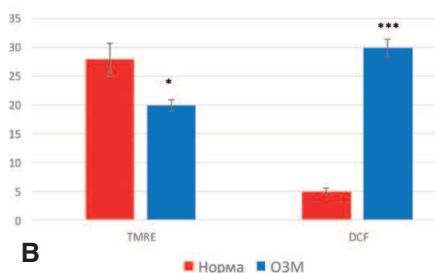
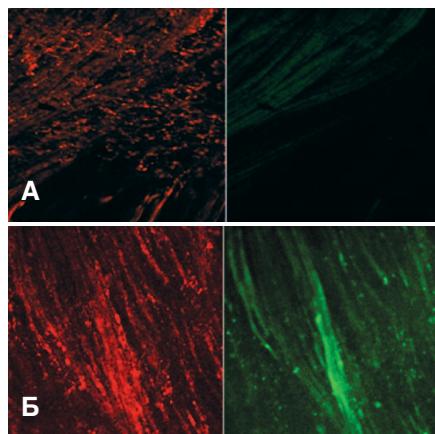


Рис. 2. Влияние ОЗМ на интенсивность флуоресценции зондов TMRE (красное свечение) и DCF (зеленое свечение) в мышечной оболочке мочевого пузыря. А – интактный мочевой пузырь, Б – через сутки после ОЗМ. В – количественный анализ (усл. ед.). Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Эти изменения характерны для состояния ишемии органа, что подтверждено в наших более ранних публикациях [16].

Выраженное повреждение клеток детрузора проявляется в выходе внутриклеточных ферментов в мочу из поврежденных клеток. В моче

крыс, перенесших 4-х часовую ОЗМ, резко повышалась активность большинства исследуемых ферментов ( $p < 0,001$ ), за исключением ГГТП и ХЭ, изменения которых оказались статистически недостоверными (рис. 3).

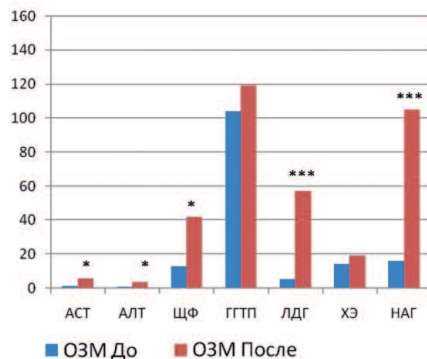


Рис. 3. Активность ферментов в моче до и через сутки после 4-х часовой ОЗМ. Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

АЛТ, АСТ и ЛДГ являются цитоплазматическими ферментами и их усиленный выход в мочу свидетельствует о деструкции ряда клеток или о резком повышении проницаемости клеточных мембран, что также указывает на выраженное клеточное повреждение. Резкое увеличение активности НАГ, являющимся лизосомальным ферментом, свидетельствует об активации лизосом и их лабильности с выходом лизосомальных ферментов за пределы органелл, а затем и клеток.

Соответственно достоверно уменьшалась активность изученных ферментов в стенке обструктивного мочевого пузыря ( $p < 0,05 - p < 0,01$ ) (рис. 4), и это подтверждало, что источником ферментурии является именно мочевой пузырь.



Рис. 4. Активность ферментов в стенке мочевого пузыря до и через сутки после 4 часовой ОЗМ. Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

Таким образом, 4-х часовая ОЗМ вызывает выраженные нару-

Таблица 1. Сравнительная характеристика анализируемых групп

Параметры	Тамсулозин	Противоишемический комплекс
Возраст (лет)	64,8±4,9	66,4±4,1
Длительность анамнеза (лет)	4,8±1,6	3,0±1,2
Терапия α-блокаторами в анамнезе (% больных)	65,7%	60,0%
Повторная ОЗМ (% больных)	26%	17%
Объем предстательной железы (см³)	86,3±4,3	83,6±3,1

шения метаболизма клеток детрузора с их массивным повреждением. В дальнейшем мы в сравнительном аспекте оценили защитное действие α-адреноблокатора доксазозина и комплекса противоишемических препаратов на выраженность клеточного повреждения.

Оказалось, что в опытах с терапией противоишемическими средствами степень повреждения митохондрий и активизация продукции активных форм кислорода значительно уменьшались (рис. 5).

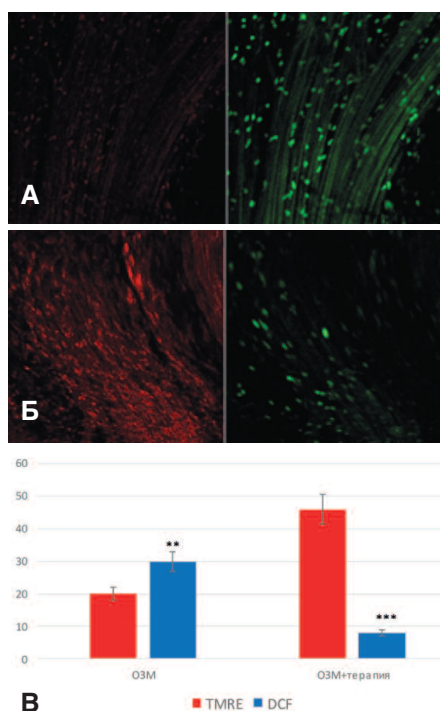


Рис. 5. Влияние терапии комплексом противоишемических препаратов на интенсивность флуоресценции зонда TMRE (красное свечение) и DCF (зеленое свечение) в стенке мочевого пузыря через сутки после ОЗМ. А – контрольный опыт, Б – терапия противоишемическими препаратами. В – количественный анализ (усл. ед.). Достоверность различий: \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

В опытах с противоишемической терапией флуоресценция зонда TMRE возрастала с  $20 \pm 2$  до  $46 \pm 3$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о сохранении функциональной полноценности митохондриального аппарата гладкомышечных клеток детрузора. При этом значительно ингибировалась продукция активных форм кислорода, о чем свидетельствовала слабая флуоресценция зонда DCF (уменьшение с  $30 \pm 3$  до  $8 \pm 2$  усл. ед.). Эти значения практически соответст-

вуют нормальным показателям интактного мочевого пузыря.

Таким образом, противоишемическая терапия препятствовала активации цитодеструктивных процессов, связанных с нарушением функции митохондрий и с оксидантным повреждением гладкомышечных клеток детрузора, вызванными ОЗМ. Это проявлялось в уменьшении клеточной деструкции, индикатором чего была выраженность ферментурии.

Если в опытах без терапии на следующие сутки после 4-х часовой ОЗМ выявляли резкое увеличение активности большинства ферментов – в 7-15 раз (достоверность различия для всех ферментов  $p < 0,001$ ) (за исключением НАГ и ГТП), то в условиях медикаментозной терапии выраженность ферментурии существенно снижалась (табл. 2). При этом действие доксазозина и противоишемических препаратов различалось. Если доксазозин уменьшал выход в мочу цитоплазматических ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ) и ХЭ, попадающей в мочу путем фильтрации в почечных клубочках, то в опытах с противоишемической терапией уменьшалась активность мем-

браносвязанных ферментов (ГТП, ЩФ) и лизосомального фермента НАГ, что свидетельствует о выраженном мембранопротективном действии этих препаратов.

В ткани мочевого пузыря активность ряда ферментов на фоне терапии повышалась, свидетельствуя об уменьшении их потери клетками вследствие их лучшей сохранности, хотя все же во всех группах она оставалась значительно ниже нормы. При этом, если на фоне терапии доксазозином повышалась активность только АСТ и АЛТ, то в опытах с терапией противоишемическим комплексом помимо этих ферментов возрастала тканевая активность ГТП и, что особенно важно, КФК (табл. 3). То есть защитный эффект противоишемических препаратов при ОЗМ оказался несколько выше, чем протективный эффект доксазозина.

Таким образом, терапия комплексом препаратов с противоишемическим действием препятствует развитию биохимических нарушений и уменьшения клеточного повреждения. Важно, что все используемые нами противоишемические препараты являются фармакопейными

Таблица 2. Влияние медикаментозной терапии на активность ферментов в моче крыс, перенесших 4-х часовую ОЗМ (МЕ/моль креатинина)

Параметры	Контроль	Доксазозин	Противоишемический комплекс	Норма
АСТ	6,2±1,0	3,9±0,5*	4,2±0,4	0,6±0,1
АЛТ	2,9±0,4	1,6±0,2*	2,8±0,4	0,2±0,1
ЩФ	35,8±3,2	28,3±2,9	17,5±2,1*	47,9±1,8
ГТП	90,0±5,7	74,2±5,9	24,5±3,8*	87,4±3,1
ЛДГ	21,5±1,6	9,3±1,4**	8,1±1,2***	2,5±0,2
ХЭ	7,1±0,5	4,5±0,4**	6,9±0,7	1,3±0,2
НАГ	5,2±0,4	5,6±0,4	0,7±0,1***	3,1±0,2

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

Таблица 3. Влияние медикаментозной терапии на активность ферментов в стенке мочевого пузыря после 4-х часовой ОЗМ (МЕ/мг белка)

Параметры	Контроль	Доксазозин	Противоишемический комплекс	Норма
АСТ	52,1±7,6	91,3±8,2*	73,3±6,8*	302±12
АЛТ	3,6±0,5	8,7±1,2*	15,3±1,6**	31,6±0,8
ЩФ	2,7±0,4	3,3±0,5	4,9±0,5*	10,2±32
ГТП	472±55	465±49	525±68	1481±76
ЛДГ	17,9±2,4	11,7±2,5	19,1±1,8	41,3±4,8
ХЭ	299±21	262±19	401±34*	6010±997
НАГ	36,7±3,1	25,4±2,6	44,8±5,6	90,6±8,9

Достоверность различий по сравнению с контролем: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

и могут быть использованы в клинике для профилактики расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Эффективность противоишемической терапии оказалась сопоставимой с терапией традиционно используемых в клинике  $\alpha$ -адреноблокаторов, а по ряду показателей превышала их действие.

Учитывая эти результаты, было проведено клиническое исследование эффективности противоишемической терапии в лечении больных ДГПЖ, осложненной ОЗМ, с оценкой частоты восстановления мочеиспускания и выраженности ферментурии, как маркера клеточного повреждения в сравнении со стандартной терапией  $\alpha$ -адреноблокатором тамсулозином.

Самостоятельное мочеиспускание удалось восстановить у 25% больных из группы, получавших тамсулозин, и у 48% пациентов из группы с противоишемической терапией. Это различие оказалось статистически значимым ( $p=0,032$ ). Более того, оказалось, что если при терапии тамсулозином мочеиспускание восстанавливалось преимущественно у больных, у которых объем остаточной мочи не превышал 200 мл, то при назначении противоишемической терапии восстановление мочеиспускания не зависело от объема остаточной мочи. Даже при ее объеме 250-300 мл на фоне терапии восстанавливалось адекватное мочеиспускание (рис. 6). Среди больных с объемом остаточной мочи более 200 мл процент вос-

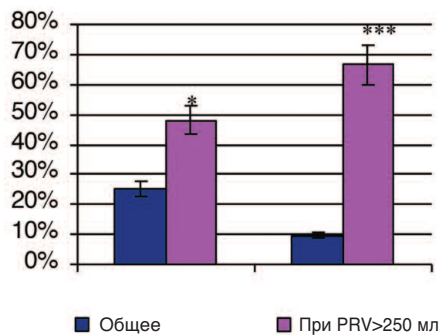


Рис. 6. Влияние терапии тамсулозином и противоишемическими препаратами на частоту восстановления мочеиспускания у больных ДГПЖ с острой задержкой мочи.

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

становления мочеиспускания составил 9,5% в группе с терапией тамсулозином и 66,7% в группе с противоишемической терапией ( $p < 0,001$ ).

При сравнении взаимосвязи между длительностью анамнеза ДГПЖ и вероятностью восстановления самостоятельного мочеиспускания в исследуемых группах больных оказалось, что у больных, леченых тамсулозином, мочеиспускание восстанавливалось преимущественно у пациентов с относительно коротким анамнезом заболевания (от 1 до 6 лет, в среднем  $2,4 \pm 0,2$  года), тогда как у многих больных, получавших противоишемическую терапию, он был длиннее (от 1 до 10 лет, в среднем  $3,1 \pm 0,3$ ) ( $p < 0,05$ ). Процент больных с восстановившимся мочеиспусканием и анамнезом более 2 лет составил 26,7% и 41,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ). То есть, если  $\alpha$ -блокаторы способствовали восстановлению мочеиспускания преимущественно у пациентов с относительно недавно выявленной ДГПЖ, то противоишемические препараты оказались равноэффективными как у пациентов с коротким анамнезом, так и у больных с длительно существующим заболеванием.

Наряду с улучшением восстановления мочеиспускания, проти-

воишемическая терапия больных с ОЗМ уменьшала выраженность цитодеструктивных процессов в мочевом пузыре, что проявлялось в более благоприятной динамике ферментурии. Если в первые сутки в группе больных, леченых тамсулозином повышенная активность ферментов в моче отмечалась лишь у 9 больных, то через 3-5 суток гиперферментурия выявлена у 20 пациентов. Кроме того, у 2 больных через 3-5 дней в моче выявили глюкозурию, чего не было в пробах мочи в 1-е сутки, а количество больных со значимой протеинурией возросло с 2 до 5 (табл. 4).

В группе пациентов, получавших противоишемическую терапию, общее число больных с повышенной активностью ферментов мочи в первые сутки после ликвидации задержки мочеиспускания составило 13 человек, что в целом оказалось сопоставимым с группой пациентов, леченых тамсулозином. Через 3-5 суток общее количество больных с гиперферментурией почти не изменилось, составив 14. При этом у ряда больных ранее повышенная активность нормализовалась или осталась на прежнем уровне. Количество случаев выявления глюкозурии не изменилось, а протеинурии возросло с 1 до 3. Различия между ис-

Таблица 4. Количество больных с нарушенными биохимическими параметрами мочи в исследуемых группах

Показатель	Тамсулозин		Противоишемический комплекс	
	1 сутки	Через 3-5 сут.	1 сутки	Через 3-5 сут.
АСТ	0	3	1	0
АЛТ	0	0	0	1
ЩФ	0	1	1	0
ГГТ	0	0	3	1
ЛДГ	2	4	1	1
ХЭ	3	6	7	8
КФК	4	6	0	3
Глюкоза	0	2	1	1
Белок	2	5	1	3
Всего б-ных	11	27	15	18
Показатель	Тамсулозин		Противоишемический комплекс	
	1 сутки (a)	Через 3-5 сут. (b)	1 сутки (c)	Через 3-5 сут. (d)
Всего больных с гиперферментурией	11	27	15	18
критерий $\chi^2$	18,4		0,61	
$P a-b$	$p < 0,0001$			
$P c-d$	$p = 0,4363$			

следуемыми группами по критерию  $\chi^2$  оказались статистически высокодостоверны ( $p < 0,0001$ ).

Средние значения активности цитоплазматических ферментов мочи (АЛТ, АСТ) и ЛДГ, а также креатинфосфокиназы в первые сутки после дренирования мочевого пузыря в обеих группах существенно не различались (табл. 5). В группе с противоишемической терапией отмечали более высокие средние значения ЩФ, ГГТ и ХЭ, но это происходило, главным образом, за счет высоких значений этого показателя у отдельных больных. Уровень протеинурии в этой группе был ниже, чем в группе пациентов, леченых тамсулозином.

При исследовании через 3-5 дней в группе больных, леченых тамсулозином, средние значения активности всех ферментов, за исключением АЛТ достоверно возрастала. При этом резко увеличивалась концентрация глюкозы в моче (более, чем в 10 раз) и выраженность протеинурии (в 3 раза). Такие изменения свидетельствовали о нарастании выраженности повреждения как мочевого пузыря, так и почек.

В то же время в группе пациентов, леченых противоишемическими препаратами, активность ферментов достоверно не менялась, за

исключением КФК, активность которой возрастала, но в меньшей степени, чем в группе сравнения. Выявленность глюкозурии и протеинурии также увеличивалась в меньшей степени, чем в группе больных, леченых тамсулозином.

Таким образом, если при терапии тамсулозином у ряда больных выраженность клеточного повреждения после ликвидации острой задержки мочи со временем не только не уменьшается, но даже возрастает, то на фоне противоишемической терапии не наблюдается прогрессирования повреждения мочевого пузыря, а в большинстве случаев оно стабилизируется или уменьшается. При этом такие же различия сохраняются и в отношении функции почек. При терапии тамсулозином выявляется тенденция к ухудшению функциональных показателей, тогда как у больных, получавших противоишемическую терапию, существенного ухудшения параметров функции почек не выявлено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье результаты экспериментального и клинического исследования свидетельствуют, что противоишемическая терапия может служить эффективным

средством профилактики расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. В ранее опубликованных экспериментальных исследованиях нам удалось показать, что эта терапия способствует нормализации нарушенного кровоснабжения мочевого пузыря и препятствует активации цитодеструктивных процессов при хронической инфравезикальной обструкции, что позволяет в значительной степени сохранить функциональные резервы обструктивного мочевого пузыря. При этом протективные свойства продемонстрировали не только экспериментально созданные препараты с антиоксидантным действием, но и комплекс фармакопейных средств, разрешенных для клинического применения. В данной публикации мы показали, что этот комплекс фармакопейных противоишемических препаратов оказывает защитное действие также при острой задержке мочи, причем, их положительный эффект был установлен и в клиническом исследовании. С нашей точки зрения целесообразно включать противоишемическую терапию в схему лечения больных ДГПЖ с сопутствующими расстройствами мочеиспускания, хотя с точки зрения доказательной медицины, безусловно, нужны дополнительные исследования. ■

Таблица 5. Средние значения биохимических параметров мочи у больных ДГПЖ после ликвидации ОЗМ

	Тамсулозин 1 сутки	Тамсулозин 3-5 суток	Противоишемический комплекс 1 сутки	Противоишемический комплекс 3-5 суток	Разница Тамсулозин	Разница Противоиш. комплекс
АСТ	0,19±0,02	0,44±0,04**	0,14±0,01	0,17±0,01###	0,254	0,05***
АЛТ	0,08±0,01	0,12±0,01	0,06±0,01	0,15±0,02	0,03	0,09
ЩФ	0,11±0,02	0,46±0,06**	0,47±0,11#	0,41 ±0,13	0,346	-0,06***
ГГТ	0,04±0,01	1,09±0,23***	2,33±0,39#	2,11±0,43	1,05	-0,22***
ЛДГ	0,08±0,01	0,44±0,05***	1,0±0,12	0,87±0,09#	0,32	-0,13***
ХЭ	2,43±0,32	7,07±0,61**	4,14±0,46#	3,98±0,48#	4,64	-0,16***
КФК	0,12±0,03	1,09±0,14***	0,04±0,01	0,36±0,06**###	0,97	0,32**
Глюкоза	0,21±0,03	3,50±0,43***	0,14±0,03	0,41±0,06*###	3,29	0,27***
Белок	72,8±3,8	223,3±14,5***	38,0±2,1#	69,2±4,9*###	150,5	81,5**

Достоверность различий в группах между 1-м и 5-м днями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; между группами на каждом сроке - # -  $p < 0,05$ , ### -  $p < 0,001$

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочи, противоишемическая терапия,  $\alpha$ -адреноблокаторы, ферментурия.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, acute urinary retention, anti-ischemic therapy,  $\alpha$ -adrenoblockers, fermenturia.

#### Резюме:

**Введение.** Хроническая ишемия признается важным патогенетическим фактором расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Целью данной работы было изучение целесообразности включения фармакопейных препаратов с противоишемическим действием для восстановления функции мочевого пузыря после острой задержки мочи (ОЗМ).

**Материалы и методы исследования.** В опытах на 35 самках крыс, у которых моделировали ОЗМ, и по данным историй болезни 60 больных ДГПЖ, осложнившейся ОЗМ, изучена эффективность использования противоишемической терапии комплексом фармакопейных препаратов, разрешенных для клинического использования ( $\alpha$ -токоферол, мексидол, пентоксифиллин, дилтиазем) для уменьшения выраженности повреждения мочевого пузыря и восстановления адекватного мочеиспускания в сравнении с традиционно используемой терапией  $\alpha$ -адреноблокаторами.

**Результаты.** Экспериментальные исследования показали, что моделирование 4-х часовой ОЗМ сопровождается выраженным повреждением митохондрий гладкомышечных клеток детрузора при активации продукции ими активных форм кислорода. Эти изменения оказывают цитотоксический эффект, проявляющийся в выходе ферментов из клеток в мочу и снижением ферментативной активности в клетках детрузора, что может лежать в основе дисфункции мочевого пузыря. Противоишемическая терапия сохраняет функциональную полноценность митохондрий гладкомышечных клеток и предотвращает избыточную продукцию кислородных радикалов и оксидативный стресс, следствием чего является достоверное уменьшение гиперферментурии и сохранение высокой ферментативной активности в клетках детрузора, в том числе креатинфосфокиназы (КФК), участвующей в энергетическом обеспечении их сократительной активности. Эффективность противоишемической терапии оказалась сопоставимой с защитным действием  $\alpha$ -адреноблокатора доксазозина, а по ряду параметров, в частности в отношении КФК, даже превышала его действие. В клинической части исследования показано, что противоишемическая терапия в большей степени, чем терапия  $\alpha$ -адреноблокатором тамсулозином больных с ОЗМ способствует восстановлению самостоятельного мочеиспускания, особенно у больных с большим объемом остаточной мочи и длительным анамнезом. При этом она предотвращает прогрессирование повреждения клеток детрузора, вызванное ОЗМ, и уменьшает ее негативные последствия на функцию почек в большей степени, чем терапия тамсулозином.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований целесообразности использования противоишемических препаратов для улучшения мочеиспускания у больных ДГПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention

V.I. Kirpatovskiy, A.Yu. Bablumyan, S.A. Golovanov,

V.V. Drozhzheva, N.K. Adamyan, A.A. Muradyan, L.V. Kudryavtseva,

E.V. Frolova

**Introduction.** Chronic ischemia is an important pathogenic factor of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The aim of this study was to investigate the rationale for administering the drugs with anti-ischemic action in order to improve the urinary bladder function after acute urinary retention (AUR).

**Materials and methods.** In our study, we investigated the effectiveness of anti-ischemic drugs approved for clinical trials (alpha-tocopherol, mexidol, pentoxifyllinum and diltiazem) on lowering the intensity of urinary bladder lesion and on the recovery of urination to a adequate level, in comparison with traditional alpha blocker therapy. We modelled AUR on 35 female rats and also used the case records of 90 patients with BPH accompanied by AUR.

**Results.** According to the experimental studies, modelling of four-hour AUR was accompanied by significant damage of the detrusor smooth muscle mitochondria caused by reactive oxygen species production. These changes are cytotoxic and may stay behind urinary bladder dysfunction, due to the release of enzymes into the urine and the decrease of enzymatic activity in the detrusor cells. Anti-ischemic therapy preserves functional activity of smooth muscle mitochondria and prevents the excessive production of oxygen radicals. Consequently, there is a significant decrease of enzymeuria and maintenance of high enzymatic activity of in detrusor cells, especially creatine phosphokinase (CPK), which participates in energy supply for muscle contraction. The effectiveness of anti-ischemic therapy was comparable to protective action of doxazosin, an alpha-blocker; and several characteristics of the therapy were even better, in particular, with respect to CPK activity.

Clinical results indicate that anti-ischemic therapy more effectively promotes the recovery of self-assisted urination, especially in patients with a larger residual urine volume and long anamnesis of the disease, in comparison with tamsulosin alpha-blocker therapy of patients with AUR. In addition, it prevents the damage of detrusor cells caused by AUR and more effectively lowers its negative effect on kidney function.

**Conclusion.** Our results indicate the rationale for further research on the necessity of administering the anti-ischemic drugs in order to improve urination in patients with BPH.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):21-26.
2. Azadzoj K.M., Heim V.K., Tarkan T., Siroku M.B. Alteration of urothelial-mediated tone in the ischemic bladder: role of eicosanids. *Neurourolog Urodyn* 2004;23 (3): 258-264.
3. Azadzoj K.M., Chen B.G., Radisavljevic Z.M., Siroku M.B. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 2011;186(5):2115-2122.
4. Shinbo H, Kurita Y, Nakanishi T, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Resistive index: a newly identified predictor of outcome of transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2010;75(1):143-147.
5. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Федяков Р.П., Хромов Р.А., Баблюмян А.Ю., Надточий О.Н. Роль нарушения кровоснабжения и тканевой гипоксии в развитии дисфункции мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции, вызванной аденомой предстательной железы. *Урология* 2013;(2):123-128.
6. Thurmond P, Yang J, Li Y, Lerner L, Azadzoj K. C. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol* 2015;56:187-196.
7. Вишневецкий А.Е. Нарушение энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование их медикаментозного лечения: автореф. ... дисс. д-ра мед. нНаук. М., 2007. 47 с.
8. Nomiya M., Andersson K., Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2015;22:40-46.
9. Andersson KE, Boedtker DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. *Ther Adv Urol* 2017;9(1):11-27. doi: 10.1177/1756287216675778.
10. Azadzoj KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010;183(1):362-369.
11. Andersson K., Nomiya M., Sawada N., Yamaguchi O. Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia. *Ther Adv Urol* 2014;6:105-114.
12. Matsumoto S., Hanai T., Shimizu N., Sugimoto K., Uemura H. Effect of edaravon on ischemia-reperfusion injury in rat urinary bladder – changes in smooth muscle cell phenotype and contractile function. *Aktuelle Urol* 2010;41(Suppl. 1): S46-S49.
13. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Хромов Р.А., Черников Д.Ю., Скулачев В.П., Зоров Д.Б. Роль окислительного стресса и митохондрий в развитии дисфункции мочевого пузыря при острой задержке мочи. *Биохимия* 2013;78(5):706-713.
14. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Иванов В.П., Фролова Е.В. Протективное действие противоишемической терапии и  $\alpha$ -адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):16-21.
15. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Федяков Р.П., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Черников Д.Ю., Елисеев Д.Э., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В. Ферментурия как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1):20-23.
16. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Хромов Р.А., Ревенко С.В., Зоров Д.Б. Ишемия мочевого пузыря как причина его дисфункции после острой задержки мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):9-14.

## REFERENCES (1, 5, 7, 13-16)

1. Mudraja I.S., Ibragimov A.R., Kirpatovsky V.I., Revenko S.V., Nesterov A.V., Gavrilov I.Ju. Otsenka funktsionalnogo sostojanija motchevogo puzirja kris metodom Furje-impedansnoj tsistometrii. [Functional assessment of rat urinary bladder with Fourier Impedance Cystometry]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(3):21-26 (In Russian).
5. Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Fedjakov R.P., Khromov R.A., Bablumjan A.Ju., Nadtochij O.N. Rol narushenija krvosnabzhenija i tkanevoj gipoksii v razvitii disfunktsii mochevogo puzirja pri infravesikalnoj obstruktsii vizvannoj adenomoj predstatelnoj zhelezi. [The role of influence of blood supply and tissue hypoxia in the development of the urinary dysfunction infravesical structure and benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2013;(2):123-128 (In Russian).
7. Vishnevskij A.E. Narushenie energeticheskogo metabolizma v patogeneze rastrojstv mocheispuskanija u bolnih dobrokachestvennoj giperplasiej prostati i obosnovanije ih medikamentoznogo lechenija. Dr. Med. Sci. [thesis] M., 2007. 47 p (In Russian).
13. Kirpatovsky V.I., Plotnikov E.Ju., Mudraja I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Khromov R.A., Chernikov D.Ju., Skulachev V.P., Zorov D.B. Rol oksiditelnogo stressa i mitohondrij v razvitii disfunktsii mochevogo puzirja pri ostroj zaderzhke mocha. [Role of oxidative stress and mitochondria in onset of urinary bladder dysfunction under acute urine retention]. *Biokhimiya* 2013;78(5):706-713 (In Russian).
14. Kirpatovsky V.I., Mudraja I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamjan N.K., Ivanov A.P. Protektivnoje dejstvije protivoishemicheskoj terapii i  $\alpha$ -adrenoblokatorov na sostojanije mochevogo puzirja pri eksperimentalno vizvannoj infravesikalnoj obstruktsii. [Protective action of the anti-ischemic therapy with alpha-adrenoblockers on experimental infravesical the bladder obstruction]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):16-21 (In Russian).
15. Kirpatovsky V.I., Mudraja I.S., Fedjakov R.P., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Chernikov D.Ju., Eliseev D.E., Nadtochij O.N., Siromjatnikova E.V. Fermenturija kak marker povrezhdenija mochevogo puzirja pri osytraj zaderzhke mochi. [Enzymuria as a marker of bladder damage in acute urinary retention]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(1):20-23 (In Russian).
16. Kirpatovsky V.I., Plotnikov E.Ju., Mudraja I.S., Khromov R.A., Revenko S.V., Zorov D.B. Ishemija mochevogo puzirja kak prichina ego disfunktsii posle ostroj zaderzhki mochi. [Ischemia of the bladder, as the cause of its dysfunction after acute urinary retention]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(3):9-14 (In Russian).