

Влияние терапии α -адреноблокаторами и комплексом противоишемических препаратов на обратимость гипертрофии детрузора и его дисфункции после ликвидации инфравезикальной обструкции

В.И. Кирпатовский¹, А.П. Иванов², Л.В. Кудрявцева³, Е.В. Фролова⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул. д. 51

² Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5

³ Медицинский институт РУДН, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

⁴ Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН), Россия, 125190, Москва, А-190, ул. Усиевича, д. 20

Ответственный за контакт с редакцией: Кирпатовский Владимир Игоревич, vladkirp@yandex.ru

Введение. У ряда больных ДГПЖ после оперативного лечения сохраняются выраженные симптомы накопления, снижающие качество их жизни. Имеются данные, что фактором риска сохранения дисфункции мочеиспускания является сильно выраженная гипертрофия детрузора, сопровождающаяся ухудшением его кровоснабжения и развитием его гиперактивности.

Цель исследования. В экспериментальных и клинических исследованиях определить значимость сильно выраженной гипертрофии детрузора при инфравезикальной обструкции (ИВО) в формировании его дисфункции и возможность обратного развития морфологических и функциональных изменений после ликвидации ИВО с использованием медикаментозной терапии.

Материал и методы исследования. Проведено 30 хронических экспериментов на самках крыс, у которых моделировали ИВО наложением суживающей лигатуры на уретру сроком на 1 месяц с последующим удалением лигатуры и исследованием выраженности гипертрофии детрузора и функции мочевого пузыря через 1 месяц. В 1-й серии никакой терапии не проводили, во 2-й серии после ликвидации ИВО животные получали доксазозин в дозе 40 мг/кг/сутки, а в 3-й серии получали комплекс противоишемических препаратов (α -токоферола ацетат 10 мг/кг, мексидол 5 мг/кг, пентоксифиллин 4 мг/кг и дилтиазем 2 мг/кг в сутки). В клиническом исследовании проанализированы истории болезни 76 больных, оперированных по поводу ДГПЖ, у которых по данным УЗИ выявили выраженную гипертрофию детрузора (толщина стенки ≥ 5 мм, индекс массы мочевого пузыря ≥ 100 усл. ед.). 24 пациента после операции не получали специфической терапии, 26 – получали тамсулозин, и 26 больных получали терапию комплексом противоишемических препаратов.

Результаты исследования. Создание ИВО у крыс с развитием выраженной гипертрофии детрузора сопровождалось формированием его гиперактивности. После ликвидации ИВО выраженная гипертрофия детрузора и его гиперактивность сохранялась у 60% животных. Терапия доксазозином существенно не влияла на уменьшение выраженности гипертрофии детрузора, но нормализовала функцию мочевого пузыря у всех животных. При терапии противоишемическими препаратами гипертрофия детрузора уменьшалась в большей степени при нормализации функции мочевого пузыря. В клиническом исследовании показано, что медикаментозная терапия (как тамсулозином, так и противоишемическими препаратами) в раннем послеоперационном периоде способствовала ускорению обратного развития гипертрофии детрузора и улучшила функциональные результаты операции: у больных, не получавших терапии, полная нормализация мочеиспускания (QoL=0-1) достигнута в 45,8% при неудовлетворительных функциональных результатах (QoL=4) в 16,7% случаев, тогда как при медикаментозной терапии эти цифры составили 69,2-73,0% и 7,7% соответственно.

Заключение. Выраженная гипертрофия детрузора является фактором, негативно влияющим на восстановление функции мочевого пузыря после ликвидации ИВО, а терапия α -адреноблокаторами или противоишемическими препаратами способствует более полному восстановлению функции мочеиспускания.

Ключевые слова: инфравезикальная обструкция, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гипертрофия детрузора, лечение, альфа-адреноблокаторы, комплекс противоишемических препаратов, эксперимент, клинические исследования.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Иванов А.П., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В. Влияние терапии α -адреноблокаторами и комплексом противоишемических препаратов на обратимость гипертрофии детрузора и его дисфункции после ликвидации инфравезикальной обструкции. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):34-41

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-34-41

Influence of therapy by α -adrenoblockers and anti-ischemic complex on the involvement of detrusor hypertrophy and its dysfunctions after elimination of infravesical obstruction

V.I. Kirpatovskiy¹, A.P. Ivanov², L.V. Kudryavtseva³, E.V. Frolova⁴

¹ N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. 51 3-rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutionary st., Yaroslavl, 150000, Russia

³ Medical Institute of Russian Peoples' Friendship University, 8 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

⁴ All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS, 20 Usievich st., Moscow, 125315, Russia

Contacts: Kirpatovskiy Vladimir Igorevich, vladkirp@yandex.ru

Introduction. A number of patients with BPH after surgical treatment have severe irritative symptoms that reduce their quality of life. There is evidence that a risk factor for maintaining urination dysfunction is strongly pronounced detrusor hypertrophy, accompanied by a deterioration of its blood supply and the development of its hyperactivity.

The aim of the study is to determine the significance of severe detrusor hypertrophy, induced infravesical obstruction (IVO), in the formation of its dysfunction in the course of experimental and clinical studies, and the possibility of reverse development of morphological and functional changes after the elimination of IVO with the use of drug therapy.

Research material and methods. 30 chronic experiments were performed on female rats, in which IVO was induced by applying a narrowing ligature to the urethra for a period of 1 month, followed by removal of the ligature and investigation of the severity of detrusor hypertrophy and bladder function after 1 month. In the 1st series, no therapy was performed. In the 2nd series, after the elimination of IVO, the animals received doxazosin at a dose of 40 mg / kg / day, and in the 3rd series they received a complex of anti-ischemic drugs (α -tocopherol acetate 10 mg / kg, mexsidol 5 mg/kg, pentoxifylline 4 mg/kg and diltiazem 2 mg / kg per day). The clinical study analyzed the medical history of 76 patients operated on for BPH, who according to ultrasound revealed severe detrusor hypertrophy (wall thickness ≥ 5 mm, bladder mass index ≥ 100 ed.). 24 patients did not receive specific therapy after surgery, 26 received tamsulosin, and 26 patients received treatment with a complex of anti-ischemic drugs.

Results. The creation of IVO in rats with the development of severe detrusor hypertrophy was accompanied by the formation of its hyperactivity. After IVO was eliminated, detrusor hypertrophy and hyperactivity persisted in 60% of the animals. Doxazosin therapy did not significantly reduce the severity of detrusor hypertrophy, but it normalized the function of the bladder in all animals. During treatment with anti-ischemic drugs, detrusor hypertrophy decreased to a greater extent, when the bladder function was normalized. In a clinical study it was shown, that drug therapy (as tamsulosin and anti-ischaemic drugs), in the early postoperative period, accelerated reverse development of hypertrophy of the detrusor and improve functional results of operations: in patients not treated with therapy, complete normalization of urination (QoL=0-1) has been reached at 45.8% with poor functional outcomes (QoL=4) at 16.7% of cases, whereas drug therapy, these figures amounted to 69,2-73,0% and 7.7%, respectively.

Conclusion. Severe detrusor hypertrophy is a factor that negatively affects the restoration of bladder function after IVO elimination, and therapy with α -blockers or anti-ischemic drugs contributes to a more complete restoration of urination function.

Key words: morphology, age-related involution, atherosclerosis, ischemia, detrusor.

For citation: V.I. Kirpatovskiy, A.P. Ivanov, L.V. Kudryavtseva, E.V. Frolova. Complex on the involvement of detrusor hypertrophy and its dysfunctions after elimination of infravesical obstruction. *Experimental and clinical urology* 2020;(2):34-41

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих публикациях нами было показано, что экспериментально вызванная у крыс доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), а также инфравезикальная обструкция (ИВО), вызванная сужением предпузырного отдела уретры, приводит к развитию выраженной гипертрофии детрузора, ухудшению функционального состояния мочевого пузыря со снижением его контрактильной активности и развитием признаков детрузорной гиперактивности и эти изменения сопровождаются ухудшением кровоснабжения мочевого пузыря [1-3]. Терапия комплексом противоишемических препаратов (альфа-токоферол, мексидол, пентоксифиллин и дилтиазем), проводимая как на фоне острой задержки мочи, так и при хронической обструкции мочевых путей позволяет уменьшить выраженность функциональных нарушений и терапевтический эффект этого комплекса сопоставим с эффективностью α -адреноблокаторов [2,3], традиционно используемых для терапии расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ [4,5]. Однако не исследованным остается вопрос, способствует ли противоишемическая терапия ускорению обратного развития морфологических изменений и функциональных нарушений мочевого пузыря после ликвидации обструкции. В отношении терапии α -адреноблокаторами также нет ясности в этом вопросе. Одни авторы сообщают о возможности уменьшения гипертрофии мочевого пузыря на фоне терапии препаратами этой группы [6,7], тогда как другие авторы не находили этих изменений [8]. Изучение этого вопроса важно в плане доказательства целесообразности продол-

жения медикаментозной терапии у ряда пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ), поскольку примерно в 15-30% случаев после операции сохраняются выраженные ирритативные симптомы, ухудшающие качество жизни пациентов [9-11].

В соответствии с этими предпосылками мы провели экспериментальное и клиническое исследование влияния медикаментозной терапии, проводимой после ликвидации ИВО, на обратимость имеющихся морфологических и функциональных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено 30 экспериментов на самках белых беспородных крыс и анализ историй болезни 76 пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ

Экспериментальные исследования

У крыс моделировали хроническую инфравезикальную ИВО путем дозированного сужения предпузырного отдела мочеиспускательного канала, как описано нами ранее [2]. Через 1 месяц крыс повторно оперировали для удаления суживающей лигатуры с проверкой восстановления проходимости уретры путем наполнения мочевого пузыря физ. раствором через уретру. Со следующего дня начинали терапию комплексом противоишемических препаратов, эффективность которых доказана в предыдущих исследованиях (α -токоферола ацетат, мексидол, пентоксифиллин и дилтиазем из расчета 10 мг/кг в сутки, 5 мг/кг в сутки, 4 мг/кг в сутки и 2 мг/кг в сутки, соответственно), или терапию

α -адреноблокатором доксазозином из расчета 40 мкг/кг в сутки, как описано в ранее опубликованных работах [2,3].

Проведено 3 серии экспериментов (по 10 крыс в каждой серии): 1-я серия – 1 месяц ИВО и 1 месяц наблюдения без терапии; 2-я серия – 1 месяц ИВО и 1 месяц терапии комплексом противоишемических препаратов; 3-я серия – 1 месяц ИВО и 1 месяц терапии доксазозином.

В конце периода наблюдения исследовали функциональное состояние мочевого пузыря методом цистометрии наполнения [2], определяли массу мочевого пузыря взвешиванием и проводили его гистологическое исследование.

Удаленный мочевой пузырь после взвешивания фиксировали в 9% нейтральном формалине с последующим стандартным приготовлением гистологических препаратов и их окрашиванием гематоксилином и эозином.

Клинические исследования

Для клинического исследования было отобрано 76 больных, у которых в процессе предоперационного обследования выявили значительную гипертрофию мочевого пузыря, определенной по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Этот критерий был выбран на основании данных литературы, свидетельствующих, что при резко выраженной гипертрофии детрузора функциональные результаты оперативного лечения существенно ухудшаются и, несмотря на ликвидацию обструкции, у 15-30% после ТУР ПЖ сохраняются симптомы накопления, негативно влияющие на качество жизни этих больных [9,10]. Ультразвуковая оценка степени гипертрофии детрузора может проводиться 2 методами: путем определения толщины стенки мочевого пузыря и путем расчета массы мочевого пузыря. По данным ряда авторов толщина стенки мочевого пузыря при его физиологическом наполнении в норме составляет порядка 2 мм, при умеренной гипертрофии детрузора она возрастает до 4 мм, а при резко выраженной гипертрофии увеличивается до 5 мм и более [12,13]. При этом доля больных с неудовлетворительным результатом операции (качество жизни по опроснику QoL > 3 баллов) при толщине стенки мочевого пузыря 2-4,9 мм составила 9%, а при толщине стенки 5 мм и более – 39% [14].

Более точным методом оценки степени гипертрофии мочевого пузыря является определение его массы с расчетом по специально разработанной формуле путем определения объема мочевого пузыря, определенного по наружному контуру, с вычитанием объема полости мочевого пузыря [15-17]. Ранее проведенные исследования показали, что в норме показатель массы мочевого пузыря (ПММП) составляет 40-70 усл. ед. [14].

В нашем исследовании мы использовали как УЗ-оценку толщины стенки мочевого пузыря, так и определение его массы в условных единицах, приблизительно соответствующих массе мочевого пузыря в граммах. Толщина стенки мочевого пузыря у обследованных

больных варьировала от 1 до 20 мм при медиане 5,3 мм, а ПММП – от 75 до 280 усл. ед. при медиане 105 усл. ед.

При корреляционном анализе взаимосвязи толщины стенки мочевого пузыря и ПММП выявили высокодостоверную положительную корреляцию (рис. 1), позволившую определить граничные значения отбора больных с выраженной гипертрофией мочевого пузыря с толщиной стенки органа при физиологическом наполнении более 5 мм и ИММП более 100 ед. Эта группа составила 76 пациентов. Средние значения толщины стенки мочевого пузыря у них составили $8,2 \pm 1,1$ мм, а ИММП – 136 ± 11 усл. ед.

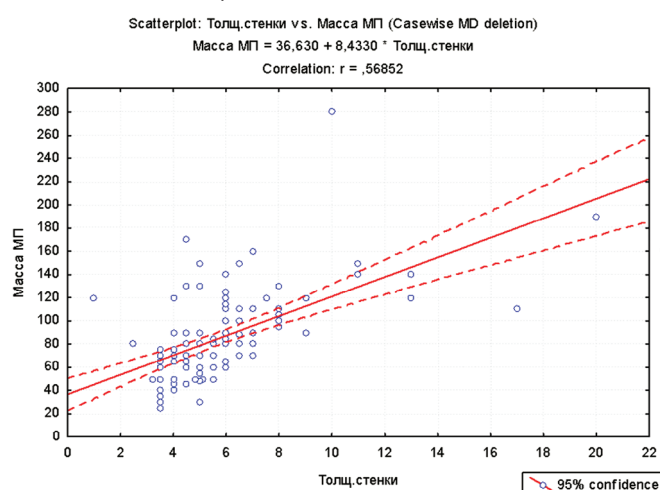


Рис. 1 Корреляционный анализ взаимосвязи индивидуальных значений толщины стенки мочевого пузыря и его массы.

Fig. 1. Correlation analysis of the relationship of the individual values of the bladder wall thickness and its mass

Возраст больных в группе исследования варьировал от 51 до 72 лет, составляя в среднем $65,1 \pm 0,6$ лет. Длительность заболевания по результатам сбора анамнеза колебалась от 3 до 20 лет (в среднем $4,5 \pm 0,3$ года).

Всем больным проведено оперативное лечение, заключающееся в трансуретральной резекции предстательной железы

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа (24 больных) после ТУР ПЖ не получала терапии, 2-я группа (26 больных) – начиная с первых дней после операции получала тамсулозин, а 3-я группа (26 больных) получала комплекс противоишемических препаратов.

Через 1 месяц все больные были повторно обследованы с УЗ-оценкой выраженности гипертрофии детрузора, наличия остаточной мочи и выраженности симптомов нарушения функции мочевыводящих путей (СНМП) по опроснику IPSS.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ MSEXcel 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 t критерию Стьюдента. Значимость корреляционных связей между отдельными показателями определяли с

помощью критерия корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования показали, что при дозированном сужении предпузырного отдела уретры у крыс развиваются типичные признаки инфравезикальной обструкции с гипертрофией детрузора, подтвержденной гистологическим исследованием, с увеличением массы мочевого пузыря и его объема, а также остаточной мочи. (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1. Изменение массы и объема мочевого пузыря через 1 месяц после формирования ИВО
Table 1. Change in the weight and volume of the bladder 1 month after the formation of IVO

Параметр Parameter	Норма Norm	1 месяц ИВО 1 month IVO
Масса мочевого пузыря (г) Bladder mass (g)	0,19±0,02	1,16±0,03***
Объем мочевого пузыря (мл) Bladder volume (ml)	0,48±0,02	4,07±0,16***
Объем остаточной мочи (мл) Residual urine volume (ml)	0	2,11±0,09 (100% крыс)

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

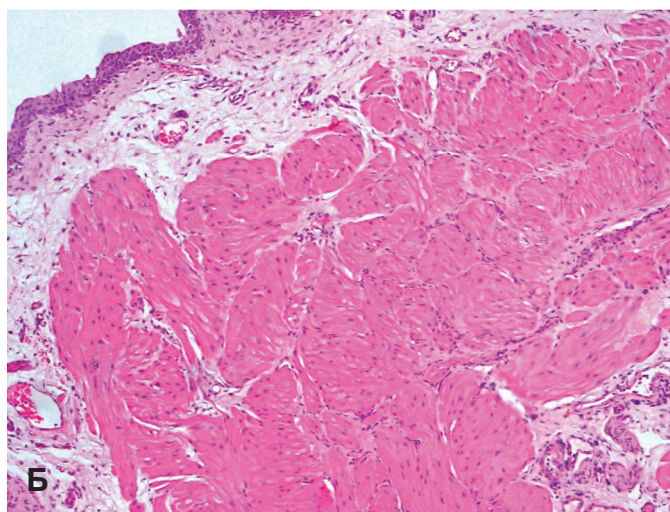
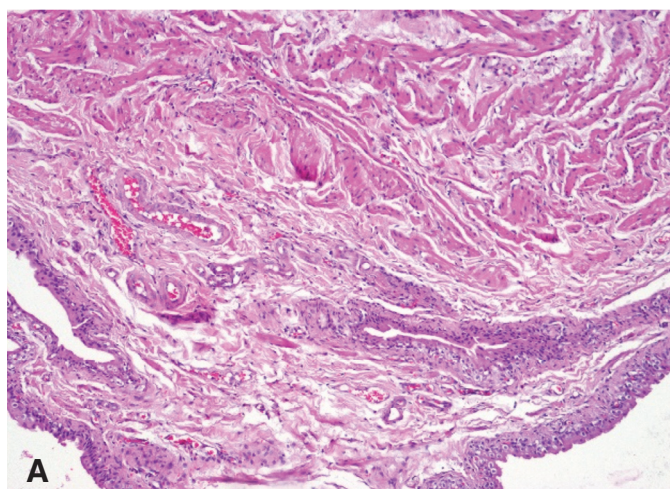


Рис. 2. Выраженная гипертрофия детрузора через 3 месяца после моделирования хронической ИВО (А – норма, Б – 1 мес. ИВО)
Fig. 2. Severe detrusor hypertrophy 3 months after modeling chronic IVO (A – normal, B – 1 month IVO)

При этом отмечены более высокие значения внутрипузырного давления, как в фазу наполнения мочевого пузыря (возрастание с $2,8 \pm 0,2$ до $4,5 \pm 0,2$ см водн. ст. ($p < 0,01$), так и при его максимальном наполнении (рост с $4,9 \pm 0,4$ до $12,9 \pm 0,8$ см водн. ст. ($p < 0,01$) и при мочеиспускании ($36,8 \pm 2,1$ и $49,8 \pm 2,6$ см водн. ст., соответственно), а также повышалась амплитуда спонтанных сокращений детрузора в фазу накопления, что свидетельствовало о развитии детрузорной гиперактивности (рис. 3), что отмечалось у 100% животных этой группы.

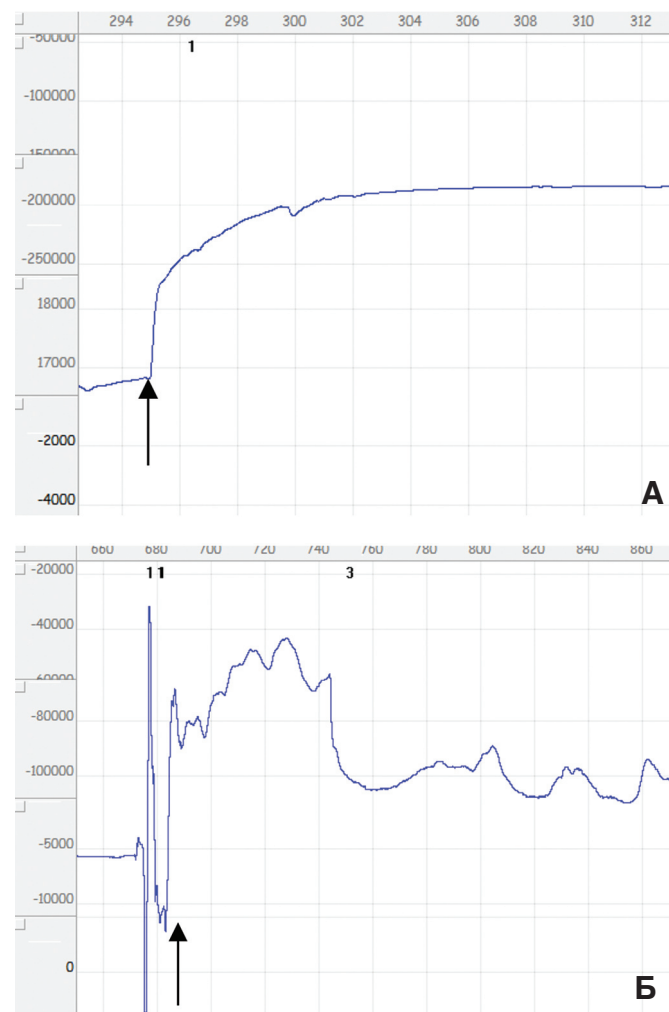


Рис. 3. Динамика внутрипузырного давления при инфузионной цистометрии у интактной крысы (А) и через 1 месяц после моделирования ИВО (Б). Черной стрелкой обозначено начало инфузии. При ИВО отмечаются высокоамплитудные спонтанные сокращения в фазу наполнения мочевого пузыря
Fig. 3. The dynamics of intravesical pressure during infusion cystometry in an intact rat (A) and 1 month after modeling IVO (B). The black arrow indicates the beginning of the infusion. With IVO, high-amplitude spontaneous contractions in the phase of filling the bladder are noted

Важным моментом, обуславливающим нормализацию мочеиспускания у больных после оперативного лечения и устранения механического препятствия эвакуации мочи, является определение обратимости развившихся функциональных нарушений и возможности фармакологической стимуляции восстановления морфофункционального состояния органа. С этой целью мы провели серию экспериментов, в которых

через 1 месяц после моделирования ИВО удаляли лигатуру, суживающую предпузырный отдел уретры, устраняя таким образом ее механическое сужение. Животных обследовали через 1 месяц после снятия лигатуры в 3 сериях исследования: 1-я – без терапии, 2-я – с терапией доксазозином и 3-я – с терапией комплексом противоишемических препаратов.

Во всех трех сериях экспериментов после ликвидации обструкции отмечали уменьшение степени гипертрофии мочевого пузыря, но в разной степени. В контрольной группе (без терапии) масса органа через 1 месяц после ликвидации ИВО уменьшилась с $1,16 \pm 0,03$ г до $0,69 \pm 0,03$ г. В группе с терапией доксазозином степень уменьшения гипертрофии была примерно такой же – до $0,63 \pm 0,03$ г, тогда как при терапии комплексом противоишемических препаратов получены результаты достоверно более близкие к нормальным значениям – масса мочевого пузыря уменьшилась до $0,32 \pm 0,02$ г (рис. 4).

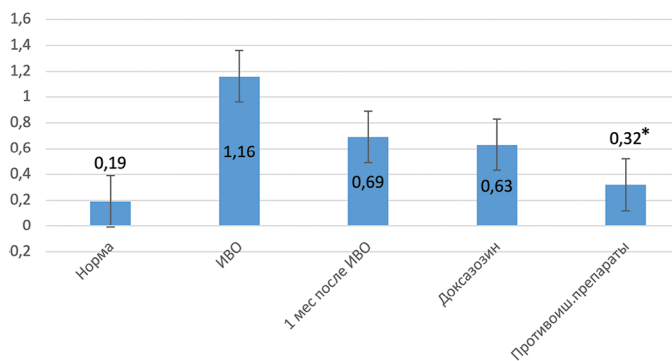


Рис. 4. Влияние фармакологической терапии на выраженность гипертрофии мочевого пузыря через 1 месяц после ликвидации ИВО (масса органа в граммах).

Fig. 4. The effect of pharmacological therapy on the severity of bladder hypertrophy 1 month after the elimination of IVO (organ weight in grams)

Гистологическое исследование мочевого пузыря подтвердило сохранение выраженной гипертрофии детрузора в опытах с доксазозином и уменьшение ее выраженности в экспериментах с противоишемическим комплексом (рис. 5).

Оценка изменения функционального состояния мочевого пузыря после ликвидации ИВО, показала, что,

хотя и в контрольной серии (без терапии) функция мочевого пузыря через 1 месяц улучшается, но профилактическая медикаментозная терапия в течение 1 месяца в большей степени улучшает большинство параметров функционирования мочевого пузыря (табл. 2). Базальное внутривезикулярное давление во всех 3 группах нормализовалось, но в группе с терапией доксазозином оно оказалось достоверно ниже, чем в других группах,

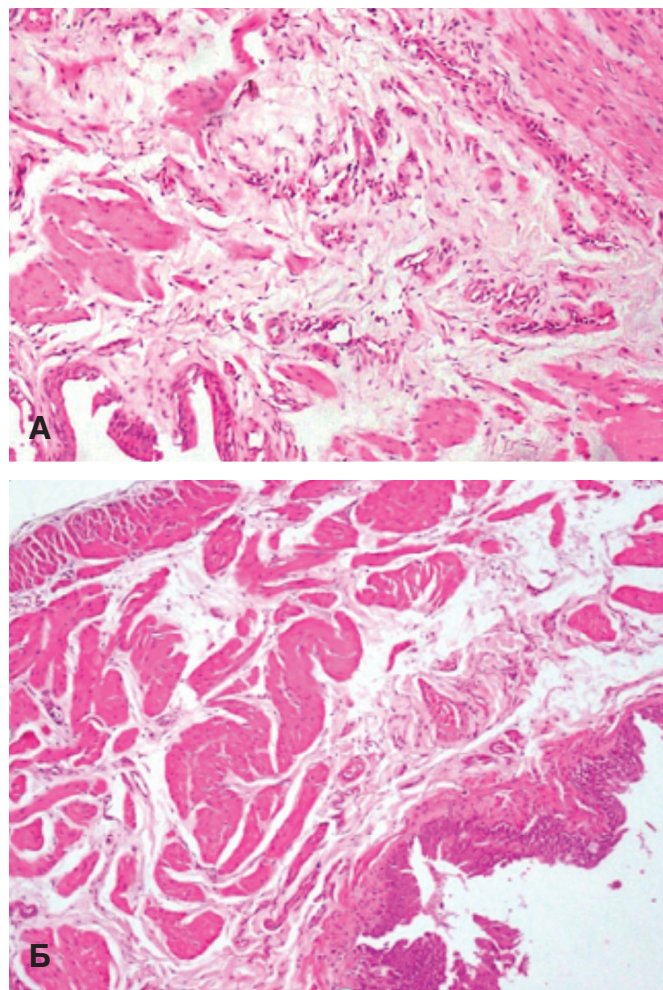


Рис. 5. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: А – противоишемическая терапия, Б – терапия доксазозином. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Fig. 5. The histological picture of the wall of the bladder: A – anti-ischemic therapy, B – therapy with doxazosin. Hematoxylin and eosin stain. Magnification 100

Таблица 2. Изменение массы и объема мочевого пузыря через 1 месяц после формирования ИВО

Table 2. Change in the weight and volume of the bladder 1 month after the formation of IVO

Параметры Parameters	Норма Norm	1 месяц ИВО 1 month IVO	После ИВО без терапии No therapy after IVO	После ИВО + доксазозин After IVO + doxazosin	После ИВО + противоишем. препараты After IVO + anti-ischemic preparations
Pdet базальное Pdet basal	2,8±0,2	4,5±0,2	3,1±0,2	1,7±0,1*#	2,4±0,2
Pdet при мочеиспускании Pdet during urinating	36,8±0,9	49,8±2,6	39,4±2,1	34,8±0,6*	36,3±0,5*
ΔPdet на фоне инфузии ΔPdet on infusion	4,9±0,4	12,9±0,8	8,3±0,6#	2,3±0,2***,#	4,1±0,3**
% крыс с гиперактивностью МП % rats with bladder hyperactivity	0	100%	60%#	0*	0*

Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с опытами без терапии, #- $p < 0,05$ по сравнению с нормой

видимо, за счет расслабляющего действия препарата на гладкомышечные клетки детрузора. Давление при мочеиспускании в контрольной группе сохранялось на уровне нормы, а в обеих группах с медикаментозной терапией было даже ниже нормальных значений, что свидетельствовало об уменьшении сопротивления выходного отдела мочевого пузыря. Признаки детрузорной гиперактивности, проявляющиеся в наличии выраженных колебаний внутрипузырного давления, сохранялись у 60% крыс контрольной группы, тогда как в обеих опытных группах функция накопления мочевого пузыря полностью восстанавливалась.

Таким образом, проведенные эксперименты выявили существенное положительное влияние терапии α -адреноблокаторами или комплексом противоишемических препаратов, начатой сразу же после ликвидации длительно существующей ИВО, для профилактики дизурических расстройств после ликвидации обструкции. При этом выраженность эффекта в обеих опытных группах оказалась примерно одинаковой.

Учитывая полученные в эксперименте данные, мы провели ограниченное клиническое исследование возможности повышения эффективности лечения больных ДГПЖ после оперативного лечения. Из общей популяции оперированных больных было отобрано 76 пациентов, у которых в процессе предоперационного обследования выявили сильно выраженную гипертрофию детрузора (толщины стенки мочевого пузыря ≥ 5 мм, а массы органа – до ≥ 100 усл. ед.) и которые по данным ли-

тратуры имели высокий риск сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения.

При сравнении результатов обследования пациентов 3-х групп (1-я гр. – без терапии, 2-я гр. – с терапией тамсулозином и 3-я гр. – с терапией комплексом противоишемических препаратов) через 1-1,5 месяца после ТУР ПЖ оказалось, что по данным УЗИ выраженность гипертрофии детрузора у больных всех групп имела тенденцию к снижению, наиболее выраженную во 2-й и 3-й группах (табл. 3). При этом в группе больных с терапией тамсулозином изменения были незначительно лучше, чем в группе контроля, тогда как при терапии комплексом противоишемических препаратов гипертрофия детрузора уменьшалась достоверно более существенно ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой).

Объем остаточной мочи у подавляющего числа пациентов был в пределах нормы, однако у 2 пациентов 1-й группы он превышал 100 мл, тогда как в других группах объем остаточной мочи не превышал 50 мл.

При анкетировании по опроснику IPSS симптомы обструкции практически исчезли у всех больных, тогда как выраженные симптомы накопления у части пациентов сохранились, причем, преимущественно в контрольной группе.

Анализ эффективности проведенного оперативного лечения через 1-1,5 месяца, показал, что в контрольной группе (без терапии в послеоперационном периоде) полностью удовлетворены результатами операции (QoL=0-1) 11 больных (45,8%), умеренные

Таблица 3. Изменение выраженности гипертрофии мочевого пузыря в сравниваемых группах больных
Table 3. The change in the severity of bladder hypertrophy in the compared groups of patients

Параметры Parameters	До операции Before surgery	Без терапии Without therapy	Тамсулозин Tamsulosin	Противоишем. препараты Anti-Ischemic Preparations drugs
Толщина стенки мочевого пузыря (мм) Bladder wall thickness (mm)	8,2 \pm 1,1	7,1 \pm 0,6	6,3 \pm 0,5*	4,8 \pm 0,4**
ПММП (усл. ед.) BMI (bladder mass index (conventional units))	136 \pm 11	109 \pm 7*	92 \pm 7*	87 \pm 5**

Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ по сравнению с дооперационными значениями

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности оперативного лечения в сравниваемых группах
Table 4. Comparative evaluation of the effectiveness of surgical treatment in the compared groups

Группы больных Patient groups	Функциональный результат операции Functional result of surgery		
	Хороший Good	Удовлетворительный Satisfactory	Плохой Bad
Без терапии No therapy	45,8%	37,5%	16,7%
Терапия тамсулозином Tamsulosin therapy	73,0%*	19,2%*	7,7%*
Терапия комплексом противоишемических препаратов Therapy with a complex of anti-ischemic preparations	69,2%*	23,1%*	7,7%*

Достоверность различий: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой больных без терапии

расстройства мочеиспускания (QoL=2-3) сохранились у 9 человек (37,5%) и у 4 больных (16,7%) операция существенно не улучшила качество мочеиспускания (QoL=4). В группе пациентов, получавших после операции тамсулозин, у 19 больных (73%) был достигнут хороший функциональный эффект, у 5 (19,2%) сохранились умеренные расстройства мочеиспускания, а выраженные расстройства сохранились лишь у 2 пациентов (7,7%). При послеоперационной терапии больных комплексом противоишемических препаратов хороший функциональный эффект достигнут у 18 пациентов (69,2%), удовлетворительные результаты получены у 6 (23,1%) и неудовлетворительные – у 2 пациентов (7,7%) (табл. 4). Результаты операции оказались достоверно лучше в обеих опытных группах по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами экспериментальные и клинические результаты свидетельствуют, что у больных ДГПЖ при наличии выраженной гипертрофии мочевого пузыря имеется риск сохранения дисфункции мочевого пузыря после оперативного лечения. У 16,7% больных, несмотря на устранение обструктивных симптомов после ТУР ПЖ, сохраняются выраженные симптомы накопления, из-за чего качество их жизни остается низким. Фармакологическая терапия, проводимая в раннем послеоперационном периоде (тамсулозином или комплексом противоишемических препаратов), позволяет существенно улучшить функциональные результаты операции, полностью устраняя симптомы дисфункции мочеиспускания в 1,5 раза чаще, чем в группе пациентов без терапии, и уменьшая частоту неудовлетворительных результатов операции более чем в 2 раза.

Механизм действия α -блокаторов, в том числе тамсулозина, и противоишемических препаратов

может быть различным. Блокада α -адренорецепторов, с одной стороны, снижает сопротивление выходного отдела уретры, которое может оставаться высоким при выраженной гипертрофии детрузора, а с другой – может улучшать микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря за счет влияния на α -адренорецепторы интраорганных сосудов [1,18]. Комплекс противоишемических препаратов, в который входят жирорастворимый антиоксиданты (α -токоферол и мексидол), препарат, улучшающий реологию крови (пентоксифиллин) и блокатор кальциевых каналов (дилтиазем), действует на основные звенья патогенеза ишемического повреждения органов – тканевую гипоксию, активацию продукции активных форм кислорода, способных инициировать перекисное окисление мембранных липидов с повреждением белков, в том числе ферментов, и ДНК [19], что создает условия для восстановления функции поврежденных гладкомышечных клеток детрузора и устранения симптомов гиперактивности детрузора.

Ранее мы показали, что использованный нами комплекс противоишемических препаратов ускоряет восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочеиспускания, причем в клиническом исследовании его эффективность оказалась даже выше, чем при традиционно используемой терапии α -адреноблокаторов [2,3]. Сочетание терапии α -блокатором и противоишемическими препаратами при острой задержке мочеиспускания по данным экспериментальных исследований не улучшало качество восстановления функции детрузора. Однако, учитывая разный механизм действия этих препаратов, на наш взгляд, целесообразно оценить эффективность их совместного действия у больных с высоким риском сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения ДГПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Fedyakov R.P., Khromov R.A., Bablumyan A.Yu., Nadtochy O.N. The role of circulatory disorders and tissue hypoxia in the development of bladder dysfunction with infravesical obstruction caused by prostate adenoma. *Urologiya =Urology* 2013;(2): 123-128. (In Russian)].
2. 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 α -адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):16-21. [Kirpa-

- tovskiy V.I., Mudrya I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Ivanov V.P., Frolova E.V. Protective action of the anti-ischemic therapy with alpha-adrenoblockers on experimental infravesicalthe bladder obstruction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya= Experimental and clinical urology* 2015;(4):16-21. (In Russian)].

3. Кирпатовский В.И., Баблюмян А.Ю., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Мурадян А.А., и др. Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;1:28-35. doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-28-35. [Kirpatovskiy V.I., Bablamyan A.Yu., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Muradyan A.A., et al. The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya= Experimental and clinical urology*2018;1:28-35.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-28-35. (in Russian)].
- Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? *Curr Opin Urol* 2014;24(1):21-28. doi: 10.1097/MOU.0000000000000007.
 - Descazeaud A, Barry Delongchamps N, Cornu JN, Azzouzi AR, Buchon D, Benchikh A, et al. Guide dedicated to general practitioner for the management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol* 2015;25(7):404-412. doi: 10.1016/j.purol.2015.02.008.
 - Milicevic S. Tamsulosin efficiency in treatment of benign prostatic hyperplasia evaluated by determining bladder weight. *Med Arch* 2012;66(6):391-395.
 - Eghbali K, Shayegan MR, Kianoush S. Investigating the effect of tamsulosin on the measurement of bladder wall thickness and International Prostate Symptom Score in benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2013;7(5-6):E317-321. doi: 10.5489/cuaj.11262.
 - Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2008;28(4):403-412.
 - Chughtail B., Simma-Chiang V., Kaplan S.A. Evaluation and management of post-transurethral resection of prostate lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep* 2014; 15(9): 434.
 - Han HH, Ko WJ, Yoo TK, Oh TH, Kim DY, Kwon DD, et al. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate. *Urology* 2014;84(3):675-680. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.027.
 - Andersson KE. The use of pharmacotherapy for male patients with urgency and stress incontinence. *Curr Opin Urol* 2014;24(6):571-577. doi: 10.1097/MOU.0000000000000106.
 - Bright E, Oelke M, Tubaro A, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness—useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract? *J Urol* 2010;184(5):1847-1854. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.006.
 - Park JS, Lee HW, Lee SW, Moon HS, Park HY, Kim YT. Bladder wall thickness is associated with responsiveness of storage symptoms to alpha blockers in men with lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2012;53(7):487-491. doi: 10.4111/kju.2012.53.7.487
 - Саакян М.Р., Баблумян А.Ю., Авоян А.Э., Зограбян А.Ю., Айвазян Л.Г., Срапян А.С. Эффективность оперативного лечения при сочетании гиперактивного мочевого пузыря и инфравезикальной обструкции у больных с доброкачественной гиперплазией простаты. *Медицинский вестник Эребуни* 2012; 3(51):69-74. [Sahakyan M.R., Bablumyan A.Yu., Avoyan A.E., Zograbyan A.Yu., Avvazyan L.G., Srabyan A.S. The effectiveness of surgical treatment with a combination of overactive bladder and infravesical obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Meditsinskiy vestnik Erebuni = Medical Journal Erebouni* 2012; 3(51):69-74.
 - Bright E, Pearcy R, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight in men attending the uroflowmetry clinic. *Neurourol Urodyn* 2011;30(4):583-586. doi: 10.1002/nau.21049.
 - Ho CC, Ngoo KS, Hamzaini AH, Rizal AM, Zulkifli MZ. Urinary bladder characteristics via ultrasound as predictors of acute urinary retention in men with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ter* 2014;165(2):75-81. doi: 10.7471/CT.2014.1680.
 - Almeida FG, Freitas DG, Bruschini H. Is the ultrasound-estimated bladder weight a reliable method for evaluating bladder outlet obstruction? *BJU Int* 2011;108(6):864-867. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09881.x.
 - Есилевский Ю.М. Оценка влияния М-холино- и $\alpha 1$ -адреноблокаторов на кровоснабжение пузырно-уретрального сегмента (ПУС) у мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Мат. X конгресса «Мужское здоровье». Минск, 2014: 244-246. [Esilevsky Yu.M. Assessment of the effect of M-choline and $\alpha 1$ -blockers on blood supply to the vesicourethral segment (VUS) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS). Mat. X Congress "Men's Health." Minsk, 2014: 244-246. (In Russian)]
 - Azadzoï KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2007;178(2):710-715. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.096

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, vladkirp@yandex.ru, AuthorID 604441

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific researcher of 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, vladkirp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4356-9200

Иванов А.П. – д.м.н., профессор кафедры урологии с нефрологией Ярославского государственного медицинского университета, г. Ярославль, AuthorID 793893, pyazhelskiy1962@mail.ru

Ivanov A.P. – MD, professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, pyazhelskiy1962@mail.ru

Кудрявцева Л.В. – старший преподаватель кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН, kgosha@mail.ru, AuthorID 844343

Kudryavtseva L.V. – Senior Lecturer of Pathological Anatomy Department of Medical Institute of Russian Peoples' Friendship University, kgosha@mail.ru

Фролова Е.В. – научный сотрудник отдела «Биология» ВИНТИ РАН, vladkirp@yandex.ru
Frolova E.V. – Researcher, Department of «Biology» of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS, vladkirp@yandex.ru

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – проведение экспериментов на животных, написание текста, 50%

Иванов А.П. – анализ клинического материала, 30%

Кудрявцева Л.В. – гистологические исследования, 10%

Фролова Е.В. – подбор и анализ литературных данных, 10%

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – animal experiments, writing the text of the article 50%

Ivanov A.P. – analysis of clinical material, 30%

Kudryavtseva L.V. – histological studies, 10%

Frolova E.V. – Selection and analysis of literature data, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.03.20

Received: 17.03.20

Принята к публикации: 20.04.20

Accepted for publication: 20.04.20