

УДК 616.6

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***Н. И. Симченко<sup>1</sup>, М. Б. Лемтюгов<sup>1</sup>, О. О. Быкова<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Могилевская областная больница

Цель статьи рассмотреть варианты лечения острой задержки мочи (ОЗМ) у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Было проведено обследование и лечение 80 пациентов с ДГПЖ, имевших и неимевших ОЗМ в анамнезе. Пациенты были разделены на две однородные группы по 40 человек: I — без ОЗМ, II — с эпизодом ОЗМ. Во II группе выделены две подгруппы: а) лечившиеся консервативно, б) лечившиеся оперативно (цистостомия). В группу IIб вошли пациенты, которые отказывались от второго этапа операции или имели противопоказания к оперативному лечению. Даже наличие цистостомического дренажа не исключает вариант лекарственной терапии для восстановления естественного оттока мочи. Своевременная адекватная терапия ДГПЖ позволяет сделать риск острой задержки мочи при ДГПЖ исчезающе малым.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочи, цистостомический дренаж, симптомы нижних мочевых путей.

**ALTERNATIVE APPROACH IN TREATMENT OF ACUTE URINARY RETENTION IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA***N. I. Simchenko<sup>1</sup>, M. B. Lemtyugov<sup>1</sup>, O. O. Bykova<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Mogilev Regional Hospital

The purpose of this article is to consider options of treatment of acute urinary retention (AUR) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). We examined and treated 80 BPH patients with AUR and without it in their past medical history. The patients were divided into two homogeneous groups of 40 people: group I did not have AUR in their history and group II did. Group II consisted of two subgroups: a) having undergone conservative treatment; b) having undergone surgical treatment (cystostomy). Subgroup II-B also included those patients who refused to undergo the second stage of the surgery or had any contraindications to the operation. However, even the presence of cystostomic drainage does not exclude the option of drug therapy for restoration of the natural urinary outflow. Therefore, forehanded and reasonable BPH treatment makes it possible to minimize the risks of acute urinary retention for BPH patients.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia (BPH), acute urinary retention (AUR), cystostomy drainage, lower urinary tract symptoms (LUTS).

**Введение**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, приводящая к развитию симптомов нижних мочевых путей (СНМП), является хроническим прогрессирующим заболеванием [1]. В последние годы стало очевидным, что гиперплазия предстательной железы, несмотря на доброкачественную природу — прогрессирующее заболевание. Прогрессия проявляется в усилении расстройств мочеиспускания, ухудшении качества жизни, возрастании риска острой задержки мочи и необходимости хирургического вмешательства [9]. Увеличение продолжительности жизни и старение населения приводит к тому, что врачи все чаще сталкиваются с пациентами с выраженными симптомами ДГПЖ. Такие особенности пациентов, как пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания требуют эффективного и безопасного лечения, облегчающего симптомы заболевания и улучшающего качество жизни. Естественное течение ДГПЖ можно просле-

дить в крупных популяционных исследованиях и в плацебо-группах двойных слепых рандомизированных исследований [10]. Одно из них — Olmsted county study — популяционное исследование, в котором в течение 12 лет велось наблюдение 2115 мужчин 40–79 лет [15]. В начале исследования 26 % мужчин в возрасте 40–49 лет имели умеренные и сильные СНМП. В возрасте 70–79 лет распространенность СНМП составляла 46 %. За время наблюдения отмечались признаки прогрессии заболевания: усугубилась тяжесть СНМП, увеличился объем предстательной железы, ухудшились уродинамические показатели. Средний ежегодный прирост тяжести симптомов по международной шкале IPSS (International Prostate Symptom Score) составил 0,18 баллов/год, ежегодно объем простаты увеличивался в среднем на 1,9 %, пиковая скорость потока мочи (Qmax) в среднем ежегодно уменьшалась на 2,1 %. Суммарная встречаемость ОЗМ за 4 года составила 2,7 %. Всего 3 % мужчин были прооперированы по

поводу ДГПЖ [3–7]. Интересные данные были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PLESS (Proscar long-term efficacy and safety study) [13]. В плацебо-группе за время 4-летнего наблюдения не было отмечено достоверного усугубления СНМП, снижения скорости потока мочи. Однако в среднем объем простаты ежегодно увеличивался на 14 %. За 4 года был отмечен высокий уровень ОЗМ — 7 % и оперативных вмешательств — 10 % в группе, не получавшей лечение [8].

Данные исследований показали, что ДГПЖ прогрессирует при отсутствии терапии, а выявление пациентов с высоким риском прогрессии заболевания является краеугольным в оптимизации их лечения [2].

Острая задержка мочеиспускания — наиболее грозное осложнение доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП), требующее принятия экстренных мер. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска развития ОЗМ (почти в 3–4 раза) как в связи с увеличением объема предстательной железы ( $> 40$  ml), так и с показателями простат-специфического антигена (ПСА  $> 1,4$  ng/ml) [16]. Риск развития ОЗМ также связывают с увеличением возраста и выраженностью симптомов нарушения мочеиспускания (по данным различных опросников — IPSS, AUA, Boyarsky) [17]. Веро-

ятность развития ОЗМ у мужчин в возрасте старше 70 лет в 8 раз выше, чем у 40-летних [14].

#### **Цель исследования**

Определить тактику ведения больных с высоким риском ОЗМ при ДГПЖ и возможности консервативной терапии в ликвидации цистостомического дренажа.

#### **Материал и методы**

Нами было проведено обследование и лечение 80 пациентов с ДГПЖ, имевших и не имевших ОЗМ в анамнезе. Пациенты были разделены на две однородные группы по 40 человек: I — без ОЗМ, II — с эпизодом ОЗМ. Во II группе выделены две подгруппы: а) лечившиеся консервативно, б) лечившиеся оперативно (цистостомия). В группу IIб вошли пациенты, которые отказывались от второго этапа операции или имели противопоказания к оперативному лечению.

Возраст пациентов варьировал от 55 до 77 лет, средний — 66 лет. Период наблюдения составил 3 года.

После включения пациентов в исследование наблюдение осуществлялось в течение 9 визитов. Первый состоялся через месяц после начала терапии, последующие — каждые 3 месяца лечения.

Основные исследуемые параметры: объем предстательной железы, объем остаточной мочи, уровень PSA, оценка по шкале IPSS, состояние верхних мочевых путей (таблица 1).

Таблица 1 — Исследуемые параметры и их динамика в процессе наблюдения

I группа, n = 40	V простаты	V ост. мочи	IPSS	PSA	Qmax	Операция
До начала лечения	35–120	$\leq 180$ мл	8–30	$\leq 4$	4–15	–
Через 1 год	30–80	$\leq 100$	5–15	$\leq 3$	8–18	3
Через 3 года	28–55	$\leq 50$	5–8	$\leq 2,2$	8–18	1
IIa группа, n = 35						
До начала лечения	40–120	$\leq 180$ мл	8–30	$\leq 4$	4–15	–
1 год	30–100	$\leq 100$	5–15	$\leq 3$	6–18	–
3 года	30–50	$\leq 50$	5–8	$\leq 2,2$	8–18	1
IIб группа, n = 5						
До начала лечения	50–120	—	8–30	$\leq 4$	4–15	+
Через 6 мес.	40–80	—	5–15	$\leq 3$	—	–
1 год	40–60	$\leq 50$	5–15	$\leq 2,5$	8–18	–

В качестве основной терапии назначался дутастерид по стандартной схеме. В течение первых 3 месяцев дутастерид сочетался с тамсулозином, который получали 46 пациентов, и Омник-ОКАС — 16 пациентов с нормо- и гипотонией (77,5 %). После улучшения параметров мочеиспускания необходимость приема тамсулозина уменьшалась и к концу периода наблюдения этот препарат принимали 16 человек (20 %).

#### **Результаты обсуждения**

При отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению медикаментозное лечение за последнее десятилетие стало широко применяться у пациентов с симптоматической

ДГПЖ. Основными в лечении ДГПЖ остаются препараты двух классов:  $\alpha 1$ -адреноблокаторы и ингибиторы  $5\alpha$ -редуктазы.

У пациентов с объемом предстательной железы больше  $30$  см<sup>3</sup> и (или) ПСА  $\geq 1,5$  нг/мл лечение направлено на купирование симптомов заболевания (СНМП) и уменьшение объема ПЖ.

За время наблюдения на фоне лечения в обеих группах произошло значимое снижение как обструктивных, так и ирритативных СНМП, согласно шкале IPSS.

Среди пациентов I группы необходимость в оперативном лечении возникла в течение года у 3 (7,5 %) и в последующие 2 года — еще у

1 человека (всего в 10 % случаев). У пациентов Па группы необходимость в оперативном лечении возникла всего у 1 человека за 3 года наблюдения (3,5 %). Проанализировав истории болезни всех пациентов, подвергшихся оперативному лечению после начала терапии (6,6 %), мы пришли к выводу, что у 4 из них абсолютных показаний к оперативному лечению не было и операции выполнялись по относительным показаниям (наличие никтурии, поллакиурии, боязни «не перенести операцию, в связи с увеличением возраста или ухудшением состояния здоровья в дальнейшем»).

Анализ результатов проведенного исследования показывает, что в обеих группах произошло значимое улучшение качества жизни пациентов, уменьшение СНМП, описываемых шкалой IPSS, улучшились уродинамические параметры мочеиспускания —  $Q_{max}$ , снизился объем остаточной мочи.

На фоне комбинированной терапии уже через 3 месяца лечения выявлено снижение объема простаты и уровня ПСА — значимых факторов прогрессии заболевания. За время наблюдения не установлено признаков прогрессии заболевания. Ни у одного пациента после начала терапии не отмечено случаев ОЗМ.

В группе Пб всех пациентов удалось избежать от цистостомического дренажа в течение 6 мес. После снижения объема предстательной железы и нормализации скорости потока при закрытом дренаже цистостомическая трубка извлекалась, цистостома закрывалась. В течение последующего наблюдения в течение 1 года необходимости в оперативном лечении не возникло ни у одного пациента.

Отмечена хорошая переносимость и комплаентность лечения. Повышение уровня комплаентности позволяет увеличить эффективность лечения и снизить расходы здравоохранения. По данным ВОЗ, приверженность к лечению у людей, страдающих хроническими заболеваниями, резко падает уже после первых 6 месяцев после установления диагноза [11]. Причинами этого являются и неправильное понимание состояния своего здоровья, и высокий уровень стресса или депрессия, вызванные информацией о диагнозе. Комплаентность — это объект активного вмешательства так как достоверно улучшает лечение ДГПЖ.

Многочисленные исследования демонстрируют, что быстрое облегчение СНМП достижимо с помощью препаратов группы селективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. Однако результаты МТОПС указывают на то, что  $\alpha_1$ -адреноблокаторы не влияют на объем предстательной железы и не уменьшают риска ОЗМ и оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ [11].

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы уменьшают объем предстательной железы, ингибируя продукцию

дигидротестостерона, и купируют СНМП. Чем больше объем предстательной железы, тем более значимое уменьшение СНМП в результате лечения ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы. Важным фактором прогноза эффективности лечения ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы и динамики прогрессирования заболевания является сывороточный уровень ПСА более 1,5 нг/мл.

Через 3–4 месяца постоянного применения пациентами ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы уровень ПСА уменьшается вдвое. Применение правила удвоения ПСА позволяет сохранить ценность ПСА в скрининге рака простаты на фоне лечения ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы [10].

СНМП, связанные с ДГПЖ, значительно влияют на жизнь пожилых мужчин. Нередко ДГПЖ быстро прогрессирует, приводя к развитию ОЗМ и необходимости операции. С возрастом увеличивается количество соматических заболеваний. В исследовании Armitage и соавт. показано, что у мужчин с ДГПЖ и сопутствующими заболеваниями спровоцированная ОЗМ увеличивает летальность [14].

Таким образом патогенез расстройства мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ представлен динамической составляющей инфравезикальной обструкции и механическим компонентом инфравезикальной обструкции из-за увеличения объема ПЖ. Механическая составляющая имеет важное значение, когда объем предстательной железы превышает 50–60 см<sup>3</sup>, что часто наблюдается у больных в СНГ. Согласно данным статистики, в СНГ большая часть пациентов, страдающих ДГПЖ, обращаются к урологу несвоевременно, когда предстательная железа уже существенно увеличена в размерах [1]. Факт, что средний объем ДГПЖ в СНГ превосходит таковой в других странах мира, делает проблему медикаментозного лечения особенно актуальной.

### **Выводы**

1. Медикаментозное лечение является основным при лечении ДГПЖ, если нет абсолютных показаний к оперативному лечению. Ведущими в лечении ДГПЖ являются  $\alpha_1$ -адреноблокаторы и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы.

2. За время наблюдения на фоне лечения в обеих группах произошло значимое снижение как обструктивных, так и ирритативных СНМП, описываемых шкалой IPSS. Оперативное лечение по относительным показаниям проведено 6,6 % наблюдаемых пациентов.

3. У пациентов с цистостомическим дренажем, имеющих противопоказания к радикальной операции или избегающим ее, назначение ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы (дутастерида) в послеоперационном периоде может восстановить самостоятельное мочеиспускание и вызвать регрессию ДГПЖ.

4. У больных ДГПЖ с хорошей комплаентностью лечения риск ОЗМ исчезающе мал.

5. Комбинированная терапия  $\alpha 1$ -адреноблокаторами и ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы является терапией выбора у пациентов с высоким риском прогрессии ДГПЖ и ОЗМ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аляев, Ю. Г. Лечение больных аденомой предстательной железы ингибитором 5-альфа-редуктазы I и II типа Аводартром (дутастерид) // Ю. Г. Аляев, А. З. Винаров, К. Л. Локшин // Урология. — 2006. — № 6. — С. 83–86.
2. Лопаткин, Н. А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н. А. Лопаткина. — М., 2001. — 236 с.
3. Andersson, K. E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. / K. E. Andersson // Drugs. — 2008. — № 35. — P. 77–94.
4. A medium term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance / C. J. Kelleher [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. — 1997. — Vol. 104. — P. 988–993.
5. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group / G. Gormley [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, № 17. — P. 1185–1191.
6. Abrams, P. The significance of the symptoms associated with bladder outflow obstruction / P. Abrams, R. Feneley // Urol Int. — 2008. — P. 33.
7. Ткачук, В. Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В. Н. Ткачук. — М.: МДВ, 2009. — 128 с.
8. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia / C. G. Roehrborn [et al.] // Urology. — 2002. — Vol. 60, № 3. — P. 434–444.
9. Efficacy and safety of a long-term treatment with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia / F. Debuyne [et al.] // Eur. Urol. — 2004. — P. 23–28.
10. Andersson, K. E. Adrenoreceptor stimulants and blockers in obstetrics, gynecology and urology / K. E. Andersson // Receptor pharmacology. Lakartidningen. — 1998. — Vol. 50. — P. 332–335.
11. Clinical uroselectivity: Evidence from patients treated with slow-release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction / J. M. Buzelin [et al.] // Br J Urol. — 2007. — Vol. 79. — P. 898–906.
12. Мартов, А. Г. Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров / А. Г. Мартов, Д. В. Ергаков // Урология. — 2008. — № 4. — С. 46–50.
13. Ткачук, В. Н. Эффективность нового ингибитора 5-альфа-редуктазы Аводарта у больных аденомой предстательной железы / В. Н. Ткачук // Материалы XI съезда урологов России. — М., 2007. — С. 604–605.
14. Пушкарь, Д. Ю. Опыт применения короткого курса дутастерида у больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП / Д. Ю. Пушкарь, К. Б. Колонтарев // Эффективная фармакотерапия. Урология. — 2009. — № 3. — С. 36–39.
15. Лопаткин, Н. А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н. А. Лопаткина. — М., 1997. — 332 с.
16. Parsons, J. K. Benign prostatic hyperplasia and male urological symptoms: epidemiology and risk factors / J. K. Parsons // Curr. Bladder Dysfunct. Rep. — 2010. — Vol. 5, № 4. — P. 212–218.
17. Abrams, P. Sphincterometry in the diagnosis of male bladder outflow obstruction / P. Abrams // J. Urol. — 2006. — Vol. 116. — P. 489–492.

Поступила 12.10.2016

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.36-004-092-08.612.014

### КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У КРОЛИКОВ

Б. Б. Осипов, А. Н. Лычиков, А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. А. Призенцов

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** оценить эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при лечении экспериментального цирроза печени у кроликов.

**Материал и методы.** В качестве объекта для моделирования токсического поражения печени использовались белые калифорнийские кролики (15 особей) весом 2,5–3 кг в возрасте 7–8 месяцев. Моделирование острого и хронического поражения печени проводили путем подкожного введения 50 % раствора  $CCl_4$  (тетрахлорметан) на оливковом масле из расчета 1 мл на килограмм массы тела два раза в неделю. В качестве терапевтического агента выступали аутологичные мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Введение взвеси МСК кроликам проводилось внутрипортально под масочным наркозом.

**Результаты.** Подкожное введение тетрахлорметана на протяжении 5 месяцев приводит к развитию цирроза печени у кроликов. Через месяц после введения МСК кроликам с циррозом отмечается улучшение гистологической картины пораженной печени в сравнении с наблюдаемой у кроликов контрольной группы, которым не вводили МСК.

**Заключение.** Трансплантация аутологичных МСК обладает положительным терапевтическим эффектом при лечении экспериментального цирроза печени у кроликов.

**Ключевые слова:** цирроз печени, экспериментальная модель, тетрахлорметан, кролики, мезенхимальные стволовые клетки.

### CELL THERAPY OF EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS IN RABBITS

B. B. Osipov, A. N. Lyzhikov, A. G. Skuratov, D. R. Petreniov, A. A. Prisentsov

Gomel State Medical University

**Objective:** to evaluate the efficiency of mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of experimental liver cirrhosis in rabbits.

**Material and methods.** White Californian rabbits (15 individuals) weighing 2.5–3 kg and aged 7–8 months were used as objects for modeling of toxic liver injury. Modeling of acute and chronic liver injuries was performed