

## УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДГПЖ

Духин А.Р.<sup>1</sup>, Петричко М.И.<sup>2</sup>, Волков А.А.<sup>1</sup>, Будник Н.В.<sup>1</sup>, Болоцков А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону, Россия (344011, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92А), e-mail: Volkov73A @ bk.ru

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва, Россия.

Авторами представлен годичный опыт консервативной терапии у 24 больных ДГПЖ в режиме дутастерид 0,5 г/сут и тамсулозин 0,4 г/сут. Эффективность терапии оценивалась по совокупности клинико-лабораторных показателей и данных ТРУЗИ с ультразвуковой ангиографией. Анализ полученных данных выявил, что к 12-му месяцу терапии у больных происходит статистически достоверное уменьшение пиковых скоростей кровотока в артериях предстательной железы, уменьшение объема предстательной железы и объема гиперплазии. Следствием этого является улучшение уродинамических показателей и существенное снижение баллов по шкале IPSS и QoL у данной группы пациентов. Медикаментозная терапия является высокоэффективным методом лечения больных ДГПЖ, позволяя достигать восстановления хорошего качества мочеиспускания, стойкого улучшения качества жизни пациента и предотвращать прогрессию заболевания. Комплексная ультразвуковая оценка состояния простаты является объективным, доказательным методом оценки эффективности медикаментозной терапии ДГПЖ и должна применяться в практике врача уролога в первой линии значимости при осуществлении активного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, дутастерид, ТРУЗИ простаты.

## ULTRASONIC AND CLINIC-LABORATORY CRITERIA FOR PERFORMANCE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE THERAPY IN PATIENTS WITH BRH

Dukhin A.R.<sup>1</sup>, Petrichko M.I.<sup>2</sup>, Volkov A.A.<sup>1</sup>, Budnik N.V.<sup>1</sup>, Bolotskov A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov Railway Hospital. Rostov-on-Don, Russia (344011, Rostov-on-Don, street Varfolomeeva, 92, A), e-mail: Volkov73A @bk.ru

<sup>2</sup> Central Railway Hospital №2, after N.A. Semashko. Moscow, Russia.

The authors presented twelve-month trial of conservative therapy of 24 patients with BPH. The combined therapy included 500 mg dutasteride and 400 mg tamsulosin daily. The efficacy was evaluated according to the totality of such factors as: patient subjective status, laboratory indices and data of TRUS with ultrasonic angiography. The analysis of obtained data revealed that towards the 12<sup>th</sup> month of the therapy the patients' blood peak flows in the arteries of prostate gland reliably decreased, as well as the prostate volume and the volume of hyperplasia decreased. As a consequence, improvement of urodynamics and considerable reduction of LUTS was observed. Drug therapy is a highly effective method of treating BPH, as it gives the possibility to achieve the restoration of a good quality of urination; to consequently improve patients' quality of life; to prevent the progression of the disease. The complex TRUS is the objective and reliable diagnostic method to estimate the effectiveness of therapy, and therefore it has to be applied in the usual practice of urologists as the first line of active patient observation.

Key words: BPH, dutasteride, TRUS prostate.

**Введение.** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) продолжает оставаться одной из важных проблем в современной урологии. Это связано, прежде всего, с высокой распространенностью данного заболевания, увеличением мужчин пожилого возраста в развитых странах, прогрессирующим течением, а также значительным ухудшением качества жизни пациента при данной патологии. Аденома простаты всегда считалась хирургическим заболеванием, десятилетиями совершенствовались показания к ее оперативному лечению и мастерство аденомэктомий. Однако в 80-х годах прошлого

столетия все большее количество урологов в мире стали критически рассматривать оправданность риска оперативных вмешательств, особенно у больных со средним уровнем выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [7]. В последние годы прослеживается выраженная тенденция к снижению удельного веса выполняемых оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ [4; 5; 8]. Одной из причин этого является разработка и внедрение в клиническую практику новых, патогенетически обоснованных схем консервативной терапии ДГПЖ, неудовлетворенность клиницистов отдаленными результатами хирургического лечения, удорожанием себестоимости операции и интрагоспитальных затрат на больного [8]. Разработка препаратов из групп ингибиторов 5 альфа-редуктазы (5 АРИ) и альфа-блокаторов (АБ) основывалась на упрощенной концепции патофизиологии заболевания: СНМП возникают как следствие инфравезикальной обструкции, которая, в свою очередь, обусловлена увеличением предстательной железы (ПЖ). 5 АРИ и АБ соответственно воздействуют на статический и динамический компонент (гладкая мускулатура) инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ [7].

Медикаментозная терапия ДГПЖ стала общепринятым стандартом в 90-х годах прошлого века, после публикации рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований [7]. Проведенные в следующие два десятилетия многочисленные исследования подтвердили эффективность комбинации пяти АРИ (финастерида и дутастерида) и пяти АБ (теразозина, доксазозина, тамсулозина, альфузозина и силодозина). Все эти препараты были впоследствии утверждены FDA для лечения ДГПЖ [6]. Однако все еще остается проблемой выбор доступных, информативных методов объективной оценки эффективности лечения пациентов с ДГПЖ и его продолжительность.

**Цель.** Изучить ультразвуковые изменения в ПЖ и клинико-лабораторные показатели у больных ДГПЖ при проведении медикаментозной терапии, как один из критериев оценки эффективности лечения и их использование для определения его продолжительности.

**Материалы и методы.** 24 больным ДГПЖ проводили КТ в течение 12 месяцев в режиме: дутастерид 0,5 мг в сутки и тамсулозин 0,4 мг в сутки. Выполнялось контрольное промежуточное мониторирование больных каждые 3 месяца после назначенной терапии. Средний возраст пациентов составил  $59,5 \pm 2,3$  года. Исходно у больных исключали рак предстательной железы (РПЖ), наличие активного воспалительного (бактериального и продуктивного) процесса в ПЖ. Наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению ДГПЖ также служило критерием исключения из исследования. Клинические проявления заболевания оценивали с помощью самоанкетирования по шкале IPSS и индекса качества жизни QoL. Определялся уровень общего и свободного ПСА, общего (Тс.) и свободного тестостерона (Тф) в сыворотке крови. Для оценки уродинамических нарушений использовали

урофлоуметрию (УФМ), оценивая максимальную ( $Q_{max}$ ) и среднюю ( $Q_{avg}$ ) скорость потока мочи, максимальную функциональную емкость мочевого пузыря ( $Vol$ ), и объем остаточной мочи ( $V_{res}$ ). Всем больным проводили трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ с использованием режима цветовой доплерографии (ЦДК). В режиме ЦДК оценивали динамические показатели гемодинамики ПЖ: максимальную ( $V_{max}$ ), минимальную ( $V_{min}$ ) скорости кровотока и индекс резистентности (RI) артериального кровотока в системе капсулярных (ПКА), парауретальных артерий (ПУА), а также кровотоков в аденоматозных узлах (АУ).

Все полученные данные были статистически обработаны с расчетом описательных статистических параметров: средней арифметической величины ( $M$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ). Для установления доказательности различий ( $p$ ) между данными использовали Т-тест для парных выборок.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследований статистически обработаны и представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Динамика показателей при проведении КТ у больных с ДГПЖ**

	<b>Исходный</b>	<b>Через 3 мес. КТ</b>	<b>Через 6 мес. КТ</b>	<b>Через 12 мес. КТ</b>	<b>p (0-12 мес.)</b>
<b>IPSS (бал)</b>	10 $\pm$ 1,4	7,7 $\pm$ 1,3	7,2 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,8	0,02
<b>QoL (бал)</b>	4 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,2	0,0001
<b>PSA (нг/мл)</b>	3,43 $\pm$ 0,7	1,54 $\pm$ 0,3	1,61 $\pm$ 0,3	1,08 $\pm$ 0,2	0,0008
<b>Tc (нмоль/мл)</b>	15,5 $\pm$ 1,6	20,7 $\pm$ 1,8	18,0 $\pm$ 1,5	17,4 $\pm$ 1,6	0,17
<b>Tf (пмоль/л)</b>	4,1 $\pm$ 0,2	5,5 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,3	0,0001
<b>Vmax (мл/с)</b>	14,2 $\pm$ 1,6	16,3 $\pm$ 1,3	18,1 $\pm$ 2,3	22,6 $\pm$ 1,8	0,0001
<b>Vavg (мл/с)</b>	6,5 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 1,0	7,9 $\pm$ 0,7	9,0 $\pm$ 0,6	0,006
<b>Vol (мл)</b>	246 $\pm$ 21	278 $\pm$ 25	333 $\pm$ 31	322 $\pm$ 28	0,001
<b>Vres (мл)</b>	51 $\pm$ 9	24 $\pm$ 10	30 $\pm$ 6	20 $\pm$ 4	0,0001
<b>Vpr (см<sup>3</sup>)</b>	57,6 $\pm$ 5,8	54,3 $\pm$ 4,1	50,7 $\pm$ 4,7	46,6 $\pm$ 4,5	0,0001
<b>Vhyp (см<sup>3</sup>)</b>	32,6 $\pm$ 6,2	30,6 $\pm$ 4,9	26,0 $\pm$ 5,1	23,8 $\pm$ 4,9	0,0001
<b>Vmax (АУ) см/с</b>	18,0 $\pm$ 2,4	16,7 $\pm$ 1,9	13,3 $\pm$ 1,0	11,0 $\pm$ 0,8	0,0006
<b>Vmin (АУ) см/с</b>	5,3 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,2	0,002
<b>RI (АУ)</b>	0,7 $\pm$ 0,005	0,71 $\pm$ 0,01	0,69 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,02	0,6
<b>Vmax (ПКА) см/с</b>	16,7 $\pm$ 0,7	16,4 $\pm$ 0,6	12,1 $\pm$ 0,3	11,0 $\pm$ 0,4	0,0001

<b>Vmin (ПКА), см/с</b>	4,5±0,2	4,7±0,3	3,5±0,4	3,1±0,2	0,0001
<b>RI (ПКА)</b>	0,69±0,01	0,65±0,02	0,68±0,01	0,72±0,02	0,2
<b>Vmax (ПУА), см/с</b>	20,5±0,7	17,4±0,5	14,3±0,4	14±0,6	0,0001
<b>Vmin (ПУА), см/с</b>	5,4±0,2	4,6±0,2	4,4±0,3	3,8±0,2	0,0001
<b>RI (ПУА)</b>	0,73±0,02	0,71±0,01	0,71±0,02	0,72±0,01	0,7

Как видно из таблицы, после проведения курса КТ ДГПЖ у больных значительно улучшается субъективная оценка выраженности СНМП. По шкале IPSS средний балл до лечения соответствовал умеренно выраженной симптоматике дизурических расстройств, через 12 месяцев терапии отмечается слабо выраженная симптоматика (снижение на 35%). Значимое снижение балла IPSS наблюдается уже с первой контрольной точки (3 месяца КТ) и обусловлено «быстрым» эффектом тамсулозина. QoL в ходе проведения исследования изменилось с оценки в среднем «неудовлетворительно», до оценки «удовлетворительно», достигая этих результатов уже к шестому месяцу терапии.

Статистическая обработка данных выявила значимое ( $p = 0,008$ ), прогнозируемое, двукратное снижение уровня PSA, демонстрируя снижение риска прогрессии заболевания от высокого к низкому (при PSA выше 2,5 нг/мл – риск прогрессии заболевания высокий). Выявлено достоверное повышение уровня свободного тестостерона крови на 33%. Изменение уровня общего тестостерона в нашем исследовании было статистически недостоверно.

Данные УФМ показали существенное статистически достоверное улучшение мочеиспускания у пациентов. После проведения курса терапии у пациентов максимальная ( $Q_{max}$ ) и средняя скорости ( $Q_{avg}$ ) мочеиспускания возросли на 60 и 40% соответственно, Vol увеличился на 30%. Объем остаточной мочи ( $V_{res}$ ) сократился с 50 мл (показателя, признаваемого многими исследователями пограничным между нормой и хронической задержкой мочи) до 20 мл.

Соответствующие результаты, подтверждающие эффективность КТ ДГПЖ, получены при статистической обработке данных ТРУЗИ ПЖ у исследуемой группы пациентов:  $V_{pr}$  после 12 месяцев КТ в среднем уменьшился на 23%,  $V_{hур}$  – на 37%. Необходимо отметить, что, по нашим данным, в данной выборке больных, после 3 месяцев КТ не отмечается статистически и клинически значимого уменьшения объемных показателей ПЖ. Достоверное и значимое уменьшение  $V_{pr}$  на 12% и  $V_{hур}$  на 20% происходит только к 6-му месяцу терапии. Значительные изменения мы наблюдали в гемодинамике ПЖ,

появляющиеся также к 6-му месяцу КТ.  $V_{max}$  (АУ) снижается к 6-му месяцу на 26%, а к 12-му почти на 40%. В ПКА на 27 и 34%, и в ПУА на 30 и 32% соответственно. Вместе с  $V_{max}$  достоверно симметрично снижается и  $V_{min}$  в указанных артериальных системах, что приводит к уменьшению перфузии тканей в единицу времени. Вместе с тем мы не получили статистически достоверной динамики в показателях RI. Важно отметить, что к третьему месяцу КТ не происходит достоверного изменения параметров гемодинамики простаты, что противоречит ряду публикаций [3; 10], в которых указывается на возможность подготовки пациента к ТУР простаты, назначая краткосрочный курс 5 АРИ (от 3 недель до 3 месяцев) с целью снижения геморрагических осложнений.

В ходе лечения ни у одного больного не возникло явлений задержки мочеиспускания и никому из исследуемых не потребовалось проведение хирургических вмешательств.

Многочисленными исследованиями, самым масштабным и значительным из которых является Combat, доказана несомненная клиническая эффективность КТ у больных ДГПЖ. Однако данные, встречающиеся в литературе об изменениях гемодинамических параметров в предстательной железе под влиянием 5 АРИ, крайне разноречивы и нуждаются в систематизации.

Известно, что формирование ДГПЖ проходит в условиях повышенной продукции энзима 5 альфа-редуктазы в андрогензависимых органах (простата, придатки яичек, семенные пузырьки, кожа), где тестостерон подвергается повышенному превращению в более активный метаболит дигидротестостерон, приводящий к усиленной пролиферации ткани ПЖ, снижению апоптоза, повышенному неоангиогенезу. Именно опосредованное подавление ангиогенеза в простате представляется нам одной из важнейших точек приложения ингибиторов 5 альфа-редуктазы, и основным патогенетическим механизмом. Подавляя ангиогенез через факторы роста, дутастерид приводит аденоматозные узлы к уменьшению размеров, вызывая их гипотрофию или атрофию. Последнее было нами подтверждено при гистологических исследованиях препаратов, полученных при повторных биопсиях у пациентов, получающих КТ.

По данным А.В. Зубарева, В.Е. Гажоновой (2002), развитие ДГПЖ сопровождается не только качественными, но и количественными изменениями гемодинамики. Она характеризуется повышением пиковых скоростей кровотока в среднем до  $14,8 \pm 5,2$  см/с в ПУА и до  $16,8 \pm 4,3$  см/с в ПКА, RI до  $0,71 \pm 0,08$  и  $0,72 \pm 0,09$  соответственно, независимо от формы роста аденомы. Также приводятся гемодинамические показатели кровотока в нормальной ПЖ: от 4,5 до 11 см/с – для уретральных артерий и от 8 до 17 см/с – для капсулярных. RI в неизменной предстательной железе составляет от 0,43 до 0,67 – (для ПУА) и от 0,48 до 0,67 – (для КА) [1; 2].

В нашей работе показано, что после годовичного приема 5 АРИ и АБ происходит снижение максимальной и минимальной скорости артериального кровотока в системах ПКА ( $16,7 \pm 0,7$  и  $4,5 \pm 0,2$  до лечения;  $11,0 \pm 0,4$  и  $3,1 \pm 0,2$  после лечения соответственно), ПУА ( $20,5 \pm 0,7$  и  $5,4 \pm 0,2$  до лечения;  $14,0 \pm 0,6$  и  $3,8 \pm 0,2$  после лечения соответственно), что практически соответствует показателям гемодинамики нормальной ПЖ. Аналогично снижаются скорости артериального кровотока и в АУ ( $18,0 \pm 2,4$  и  $5,3 \pm 0,7$  до лечения;  $11,0 \pm 0,8$  и  $3,0 \pm 0,2$  после лечения). Статистически недостоверным оказалось изменение RI, что, в свою очередь, косвенно может свидетельствовать об уменьшении объема кровотока в единицу времени по исследуемым сосудам, наступающей гипо- и атрофии гиперплазированной ткани ПЖ.

*Клинический пример: пациент Б. 58 лет, обратился с жалобами на учащенное днем и ночью мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, вялую струю мочи. Болен более года. Ранее за медицинской помощью не обращался. При обследовании получены следующие данные: IPSS – 15 баллов, QoL – 4 балла; PSA – 4,77 нг/мл; УФМ:  $V_{max}$  – 7,5 мл/с,  $V_{avg}$  – 3,5 мл/с; Vol – 267 мл, Vres – 100 мл. По данным ТРУЗИ:  $V_{pr}$  –  $53,3 \text{ см}^3$ ,  $V_{hyp}$  –  $23,6 \text{ см}^3$ ,  $Q_{max}$  (АУ) – 13,6 см/с,  $Q_{min}$  (АУ) – 4,3 см/с, RI (АУ) – 0,68;  $Q_{max}$  (ПКА) – 14,3 см/с,  $Q_{min}$  (КА) – 4,3 см/с RI (КА) – 0,7;  $Q_{max}$  (ПУА) – 25,9 см/с,  $Q_{min}$  (ПУА) – 4,0 см/с RI (ПУА) – 0,85. В связи с повышением уровня ПСА крови больному была выполнена полифокальная биопсия предстательной железы – подтвержден морфологический диагноз ДГПЖ. С больным проведена информированная беседа, в ходе которой пациент выразил согласие на проведение медикаментозной терапии. Исключено обострение бактериального простатита. Назначена КТ: дутастерид (аводарт) 0,5 мг/сут и тамсулозин 0,4 мг/сут, которую пациент получал в течение 12 месяцев. Контроль осуществлялся 1 раз в 3 месяца. Через 12 мес.: IPSS – 8 баллов, QoL – 2 балла; PSA – 0,52 нг/мл; УФМ:  $V_{max}$  – 12,4 мл/с,  $V_{avg}$  – 6,7 мл/с; Vol – 333 мл, Vres – 30 мл; УЗИ:  $V_{pr}$  –  $39,5 \text{ см}^3$ ,  $V_g$  –  $18,4 \text{ см}^3$ ,  $V_{max}$  (АУ) – 9,1 см/с,  $V_{min}$  (АУ) – 2,3 см/с RI (АУ) – 0,74;  $V_{max}$  (КА) – 10,3 см/с,  $V_{min}$  (КА) – 1,9 см/с, RI (ПКА) – 0,82;  $V_{max}$  (ПУА) – 12,1 см/с,  $V_{min}$  (ПУА) – 3,0 см/с, RI (ПУА) – 0,75. В течение года КТ у больного практически исчезли СНМП, улучшилось качество жизни, объем простаты уменьшился на 25,9%. За счет снижения кровотока в гиперплазированных узлах отмечено их уменьшение на 22,1%, что привело к улучшению клинической симптоматики. У больного не было осложнений КТ, в том числе и сексуального характера. По результатам контрольного обследования больной переведен на интермиттирующую терапию дутастеридом. Данный пример свидетельствует об эффективности КТ больного с ДГПЖ, начатой в ранние сроки заболевания, отсутствии осложнений от лечения. Данные ТРУЗИ мониторинга ПЖ являются надежными критериями оценки, соответствующими клиническим проявлениям.*

**Выводы:** медикаментозная терапия является высокоэффективным методом лечения больных ДГПЖ, она позволяет достигать восстановления хорошего качества мочеиспускания, стойкого улучшения качества жизни пациента, предотвращать прогрессию заболевания.

Комплексная трансректальная ультразвуковая оценка состояния простаты является объективным, доказательным методом оценки эффективности медикаментозной терапии и должна применяться в практике врача уролога в первой линии значимости при осуществлении активного диспансерного наблюдения.

### **Список литературы**

1. Гажонова В.Е. Новые ультразвуковые технологии в диагностике и мониторинге лечения заболеваний предстательной железы : дис. ... док. мед. наук. – 2002.
2. Гажонова В.Е., Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. Уронефрология. – Москва, 2002. – С. 234.
3. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров // Урология. – 2008. – № 4. – С. 46-50.
4. American Urological Association Guideline 2010: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / Kevin T., McVary K.T., Claus G. Roehrborn C.G.
5. European Association of Urology. 2006 Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia / J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher, C. Rioja Sanz, J. Nordling, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, M. Oelke.
6. Kirby R., Lepor H. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia // Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., editors. Campbell-Walsh Urology. – 9th ed. – New York : Elsevier, 2007. – P. 2766-2782.
7. Lepor H. Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Rev. // Urol. – 2011. – № 13 (1). – P. 20-33.
8. Matthew A. Collins, MD; Chief Editor: Edward David Kim, MD, FACS. Transurethral Resection of the Prostate. 2011. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/449781-overview>.
9. The Finasteride Study Group, authors. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Prostate. – 1993. – № 22. – P. 291–299.
10. Sanfeldt L., Bailey D., Hahn R. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride // Urology. – 2001. – № 58. – P. 972-976.

**Рецензенты:**

Грошилин Виталий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 4 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Зубань Олег Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва.