

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДУДАРЕВ Виктор Андреевич

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ
МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У
МУЖЧИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Специальность 3.1.13 – Урология и андрология
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, профессор Старцев
Владимир Юрьевич

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СИМПТОМАТОЛОГИИ И ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...	13
1.1. Медико-статистические показатели и патогенез симптомов нижних мочевых путей, обусловленных гиперплазией предстательной железы.....	13
1.2. Диагностические методы для оценки степени нарушений мочеиспускания у мужчин с прогрессирующим развитием гиперплазии простаты.....	19
1.3. Подходы к улучшению качества мочеиспускания у мужчин с гиперплазией предстательной железы	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Общая характеристика больных.....	42
2.1.1. Характеристика пациентов I группы.....	42
2.1.2. Характеристика пациентов II группы.....	43
2.2. Методики диагностики.....	46
2.3. Характеристика методов лечения больных.....	51
2.4. Сроки наблюдения больных и методики статистической обработки данных.....	56
ГЛАВА 3. ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ НАУЧНОГО ПОИСКА НАПРАВЛЕНИЙ ПО УЛУЧШЕНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	59
3.1. Качество диагностики и лечения гиперплазии предстательной железы в Забайкальском крае.....	59

3.2. Результаты оценки когнитивной функции у симптомных больных гиперплазией простаты и ее влияние на результаты стандартных опросников по выявлению СНМП.....	65
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГИПО- И ЭУГОНАДНЫХ МУЖЧИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЕЕ КОНСЕРВАТИВНОМ И ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТОСТЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.....	71
4.1. Оценка результатов использования дневников мочеиспускания	71
4.2. Результаты оценки СНМП у пациентов с помощью «Международного индекса симптомов заболеваний простаты».....	86
4.3. Анализ изменения клинико-лабораторных показателей.....	89
4.4. Ультрасонографическая оценка состояния мочевого пузыря при различных вариантах лечения.....	95
4.5. Результаты урофлоуметрических параметров в оценке динамики СНМП на фоне лечения.....	101
4.6. Гормональный статус и его динамика при лечении гиперплазии простаты.....	104
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕННОСТИ НОВЫХ МАРКЕРОВ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ХИРУРГИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. У мужчин в возрасте более 40 лет часто проявляется комплекс симптомов, связанных с гиперплазией предстательной железы, известных как «симптомы нижних мочевыводящих путей» (СНМП/ГПЖ) [13; 107]. Из патогенеза этого состояния следует, что СНМП представляют собой совокупность проявлений, связанных с нарушением опорожнения и накопления мочевого пузыря, а также с появлением симптомов, проявляющихся после мочеиспускания (чувство остаточной мочи, дриблинг). Термин СНМП (“low urinary tract symptoms”) официально используется представителями многих профессиональных урологических сообществ [101].

Среди жителей стран Восточной Европы в возрасте 40–49 лет ГПЖ верифицируют в 57,4 % случаев, в 50–59 лет – у 63,7 % пациентов, у 60–69-летних мужчин – в 68,7 % случаев, в возрасте 70–79 лет – у 78 % больных и в 90,6 % случаев – у мужчин старше 80 лет [156].

Российские данные не противоречат результатам международных эпидемиологических исследований. Как указывается в работе И. С. Шорманова с соавторами (2023 г.), частота встречаемости СНМП в возрасте 40–50 лет составляет 45,8 %, в 50–60 лет – 61,4 %, 70,4 % – у пациентов старше 60 лет [44].

Развитие ГПЖ у мужчин пожилого возраста в ряде случаев приводит к возникновению инфравезикальной обструкции (ИВО), что существенно ухудшает качество жизни пациента [82]. При ГПЖ увеличивается количество и размеры клеток эпителиальной и стромальной зон предстательной железы [127]. СНМП проявляются при различных состояниях, связанных с нарушением иннервации мочевого пузыря, с процессами естественного старения человека и с обструкцией шейки мочевого пузыря, в том числе обусловленной ГПЖ [110].

В российских регионах пациентам с тяжелой степенью нарушений СНМП/ГПЖ стабильно часто выполняют паллиативную операцию – цистостомию, по экстренным показаниям, зачастую в качестве первого этапа хирургического

лечения [14]. Напротив, во всём мире наблюдается тенденция к снижению числа стомированных пациентов (с цистостомическим дренажем), что служит итогом современной консервативной этиопатогенетической терапии [112]. Медикаментозная терапия альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы приводит к улучшению показателей международного опросника IPSS в 3,5–7,5 раз [195]. Однако и в этом направлении сохраняются проблемы: до 25–70 % европейских мужчин не удовлетворены качеством проводимой консервативной терапии СНМП/ГПЖ, и до 30 % пациентов прекращают начатое лечение [75]. Поиски возможностей наиболее эффективного консервативного воздействия при данном симптомокомплексе продолжаются по сей день.

Степень разработанности темы исследования

Исследованиями причин развития СНМП/ГПЖ у мужчин пожилого возраста занимаются ученые всего мира, поэтому современные клиницисты достигли значительных успехов в консервативном и хирургическом лечении таких пациентов. Несмотря на развитие диагностических и лечебных технологий в урологических подразделениях медицинских учреждений РФ, вопросы своевременной диагностики и прогноз СНМП/ГПЖ у жителей российских регионов остаются актуальными, особенно для жителей отдаленных областей. Это обусловлено сложным транспортным сообщением и недостаточной кадровой укомплектованностью амбулаторных и стационарных урологических клинических отделений. Так, уродинамическое исследование включено в обязательный алгоритм диагностического поиска у пациентов данной группы, однако применяется не систематизированно; рутинные лабораторные биомаркеры не всегда могут в должной степени прогнозировать развитие нарушений мочеиспускания и функции почек, в особенности при СНМП тяжелой степени. В то же время учет инволютивных нарушений со стороны органов мужской половой системы у мужчин с СНМП/ГПЖ проводится в редких случаях, прежде всего из-за отсутствия мультидисциплинарного подхода.

Вопросы результативности лечебных технологий при комбинированном, отягощенном проявлении нарушений мочеиспускания на фоне ГПЖ и дефицита тестостерона у мужчин пожилого возраста продолжают изучаться в исследованиях отечественных экспертов [20; 39].

Научных работ, в которых анализируют результаты коррекции андрогенного статуса у мужчин с дефицитом тестостерона после хирургического лечения ГПЖ, явно не достаточно, а периоды наблюдения за пациентами ограничены сроком 4–12 недель [8; 24]. Актуальным остается вопрос о результатах применения тестостеронозаместительной терапии (ТЗТ) и влиянии препаратов тестостерона на предстательную железу, стенку мочевого пузыря и выраженность СНМП, а также наличие побочных эффектов [84].

Клиническая интерпретация данной проблемы до сих пор вызывает дискуссии в медицинском сообществе в связи с недостатком клинического материала и его научного осмысления, что потребует дополнительных исследований.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у больных гиперплазией предстательной железы с дефицитом тестостерона.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ современных опросников (включая шкалу визуальной оценки симптомов предстательной железы (VPSS), международный индекс оценки симптомов заболеваний предстательной железы (IPSS)) для оценки нарушений мочеиспускания при гиперплазии простаты (с учетом когнитивных функций у мужчин).

2. Оценить клинико-функциональную эффективность и безопасность тестостеронозаместительной терапии у гипогонадных мужчин после трансуретральной резекции простаты (ТУРП) в течение 12 месяцев мониторинга.

3. Изучить динамику клинико-лабораторных показателей у гипогонадных пациентов после ТУРП.

4. Определить клиническое значение маркеров почечного повреждения (IGFBP7, Cystatin C, TFF3 сыворотки и Clusterin мочи) у гипо- и эугонадных пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания после комбинированного лечения.

Научная новизна исследования

1. При анализе опросников, субъективно характеризующих нарушения мочеиспускания (VPSS, IPSS), доказано влияние когнитивных функций пациентов на результаты исследований, включая искажение результатов при когнитивных нарушениях.

2. Определено, что русскоязычный вариант опросника VPSS равнозначен по результатам опроснику IPSS, заполненному при участии врача.

3. Доказано, что проведение ТЗТ в течение года после ТУРП у гипогонадных пациентов обеспечивает лучшие количественные и качественные показатели мочеиспускания в сравнении с аналогичными показателями у гипогонадных пациентов без ТЗТ.

4. Определена динамика половых гормонов у гипогонадных мужчин в течение 12 месяцев мониторинга после ТУР простаты с учетом ТЗТ при дефиците тестостерона.

5. Впервые определен ряд маркеров клубочковых и канальцевых функций, определяющих динамику восстановления почечных функций после ТУР простаты в группах нормо- и гипогонадных пациентов в сравнении со стандартными показателями креатинина сыворотки крови и СКФ.

Теоретическая и практическая значимость

1. Выполнен авторский перевод опросника «Визуальная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы» (VPSS) на русский язык с анализом эффективности использования данной шкалы для диагностики СНМП у мужчин (с учетом их когнитивного статуса). При сравнительной оценке полученных результатов и данных опроса по валидизированной анкете «Международный индекс оценки симптомов заболеваний предстательной железы» (IPSS) получена достоверная корреляция точности диагностики в зависимости от наличия/отсутствия когнитивных нарушений у больного.
2. Показано преимущество использования ТЗТ в лечении больных ГПЖ после ТУР простаты с сопутствующим дефицитом тестостерона.
3. Определен комплекс биомаркеров крови и мочи для раннего выявления нарушений почечных функций у больных с ГПЖ. Создана оригинальная компьютерная программа-приложение для расчета прогностической значимости биомаркеров в рутинной клинической практике.

Методология и методы исследования

Теоретической и методологической основой исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых в области урологии. Объект исследования – пациенты нормо- и гипогонадные с обструктивными нарушениями мочеиспускания, обусловленными развитием гиперплазии предстательной железы. Материалы исследования – использование клинических, лабораторных, лучевых, уродинамических методов диагностики, а также международных валидных опросников IPSS и VPSS.

Для разработки научно обоснованных лечебно-диагностических подходов у пациентов с СНМП/ГПЖ проведена сравнительная оценка лабораторных, лучевых и функциональных методов исследования, выполнен сравнительный анализ результатов консервативного и хирургического (трансуретральная резекция

предстательной железы) методов лечения 101 пациента. Для оценки послеоперационных осложнений использована классификация Clavien – Dindo (Clavien P. A., 2009), качества мочеиспускания – на основании результатов стандартных шкал IPSS и VPSS. Статистическая обработка материала проведена с применением программной системы Statistica for Windows (версия 7). При решении всех статистических задач принят уровень значимости $p < 0,05$ [46].

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении комплексной диагностики и коррекции нарушений мочеиспускания на фоне прогрессирования ГПЖ целесообразно использовать стандартизованные и валидные опросники VPSS и IPSS, что позволяет достоверно оценить степень нарушений, в том числе СНМП при снижении когнитивных функций у мужчин, имеющих место в 70,8 % случаев.

2. При выявлении симптомной ГПЖ целесообразно во всех случаях исследовать уровень тестостерона в крови, а после ТУРП по показаниям проводить ТЗТ, что обеспечивает более быстрое и эффективное восстановление функций мочеиспускания, в сравнении с гипогонадными мужчинами без ТЗТ. ТЗТ у гипогонадотропных мужчин после ТУРП не способствует росту объема остаточной гиперплазированной ткани при наблюдении в течение 12 месяцев.

3. ТУР простаты усиливает дефицит тестостерона у гипогонадотропных мужчин. Восстановление исходного уровня тестостерона сыворотки крови у гипогонадотропных мужчин без проведения ТЗТ происходит к 6 месяцам после операции. При проведении ТЗТ у гипогонадотропных мужчин после ТУРП уровень тестостеронемии выходит на низконормативный уровень к концу первого месяца после операции, а затем имеет место повышение уровня Т и его стабилизация в период 6–12 месяцев на границе низко- и средненормативных значений. Исходные уровни гонадотропных гормонов после ТУРП имеют разнонаправленную динамику, но соответствуют нормальной физиологии гипофизарно-гонадной оси.

4. Показатели маркеров клубочковой и канальцевой функции почек (протеин-7, связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7), цистатина

C, (Cystatin C), трефоилового фактора 3 (TFF3), кластерина (Clusterin)) в крови и моче наиболее достоверно свидетельствуют о повреждении почечных функций и имеют выраженную позитивную динамику в сравнении со стандартными показателями креатинина сыворотки крови и СКФ. Проведение ТЗТ у пациентов с дефицитом Т позволяет достоверно быстрее улучшить функцию почек в послеоперационном периоде.

Степень достоверности результатов

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций исследования обеспечивается достаточно полным анализом работ автора по исследуемой тематике, материалов специализированных журналов, основывается на использовании современных методов статистической обработки данных.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены в программах мастер-класса «Аденома предстательной железы – от терапии к хирургии» (Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна, г. Москва, 17 ноября 2017 г.); XIII Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (г. Санкт-Петербург, 5 декабря 2018 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Аденома простаты. Что нового в старом?» (г. Белгород, 18–19 апреля 2019 г.); XVI Межрегиональной научно-практической конференции урологов Дальнего Востока «Урология. Андрология – мужское здоровье и активное социальное долголетие» (г. Петропавловск-Камчатский, 5–7 сентября 2019 г.); VIII Конгресса урологов Сибири с международным участием (г. Томск, 15–17 мая 2019 г.); I Евразийского

конгресса урологов (г. Уфа, 24–25 мая 2019 г.); XII Межрегиональной научно-практической конференции урологов Восточной Сибири (г. Чита, 4–5 июля 2019 г.); Второго евразийского урологического форума (г. Иркутск, 5–7 марта 2020 г.); IX Конгресса урологов Сибири с международным участием (г. Новосибирск, 14–15 мая 2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Тестостерон в жизни мужчины: от эмбриона до аденомы. Мифы и реальность» (г. Белгород, 15–16 октября 2021 г.); XVII Межрегиональной научно-практической конференции урологов Дальнего Востока «Современные аспекты хирургического и медикаментозного лечения урологических и онкоурологических заболеваний» (г. Благовещенск, 7–9 октября 2021 г.); VIII Межрегиональной научно-практической конференции урологов Дальнего Востока с участием урологов Восточной Сибири (г. Чита, 29–30 сентября 2022 г.); Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные и функционально направленные методы эндовидеохирургии и терапии урологических заболеваний в современных условиях» (г. Новосибирск, 31 марта 2023 г.); Междисциплинарной научно-практической конференции “Endourocenter meeting-2023” (г. Санкт-Петербург, 27–28 октября 2023 г.); Научно-практической конференции «Сибирская урологическая школа» в формате “Live surgery” (г. Томск, 1–2 декабря 2023 г.); XII Конгресса урологов Сибири (г. Белокуриха Алтайского края, 7–8 мая 2024 г.).

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты диссертации внедрены и используются в работе учреждений здравоохранения ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Чита», консультативно-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Нижний-Новгород, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, КГБУЗ «Городская клиническая больница имени профессора А. М. Войно-Ясенецкого».

Личное участие автора в получении результатов исследования

Автором осуществлены все этапы исследования: выбор направления, определение цели, задач и дизайна, организация клинической части исследования, отбор пациентов, получение, анализ и обобщение результатов оказания медицинской помощи, лабораторных и инструментальных методов обследования. Соискателем выполнено большинство (90 %) всех операций, результаты которых проанализированы в научной работе. Лично автором и при участии автора проводилась подготовка основных публикаций и докладов на конференциях по результатам выполненной работы. При участии автора выполнялась разработка и написание компьютерной программы для диагностики нарушения функции почек у больных ГПЖ.

Публикации

По материалам исследования опубликованы 17 печатных работ, в том числе 6 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 2 – в журналах базы SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, приложений. Список использованной литературы включает 46 отечественных и 149 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами и 40 рисунками.

ГЛАВА I. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Медико-статистические показатели и патогенез симптомов нижних мочевых путей, обусловленных гиперплазией предстательной железы

Распространенность гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевых путей у населения РФ

Согласно данным официальной статистики, в 2022 г. в России было зарегистрировано 1 295 373 мужчины с заболеваниями предстательной железы, прирост показателя заболеваемости за 2009–2022 гг. составил 10,5 %. «Грубый» показатель заболеваемости патологией предстательной железы в 2022 г. составил 2 454,1 на 100 тыс. мужского населения. Наиболее высокая заболеваемость в 2022 г. отмечена в Северо-Западном федеральном округе (3 094,0 на 100 тыс. мужского населения), наименьшая – в Дальневосточном федеральном округе (1 543,2 на 100 тыс. мужского населения). Наиболее высокие показатели заболеваемости этой патологией среди взрослого мужского населения зафиксированы в г. Санкт-Петербурге (4 727,7 на 100 тыс. мужского населения), самые низкие – в Еврейской автономной области (535,4 на 100 тыс. мужского населения) [21].

При проведении популяционного исследования в 2017 г. в отдельном регионе РФ, в Воронежской области, распространенность СНМП у мужчин 40–69 лет составила 58,2 %. Результаты исследования позволили выделить контингент мужчин РФ 40–69 лет с умеренной и выраженной степенью СНМП – не менее 2 624,3 тыс. человек [5]. Полученные результаты показывают необходимость более глубокого исследования особенностей возрастных изменений мочеполовой

системы с целью своевременной коррекции и начала лечения, а также для поддержания качества жизни у мужчин.

Несвоевременная выявляемость пациентов пожилого возраста с патологией предстательной железы, проживающих в отдаленных регионах РФ, вероятно, обусловлена проблемами организации и оказания первичной медико-санитарной помощи по профилю «урология», в том числе сложностями применения и несовершенством методов и методик диагностики СНМП/ГПЖ, что приводит к развитию таких осложнений, как острая задержка мочеиспускания (ОЗМ).

В ряде субъектов Российской Федерации в настоящее время регистрируется тенденция к увеличению численности пациентов с СНМП/ГПЖ. При этом имеющиеся проблемы лекарственного обеспечения в регионах, кадровый дефицит в отрасли, низкая эффективность диспансерного наблюдения больных данной категории, особенно проживающих на удаленных территориях, определяют необходимость поиска новых научно-практических направлений развития диагностических и лечебных технологий в клинической урологии.

По мнению западных экспертов, особенности патогенеза развития ГПЖ пока изучены недостаточно. Вопросы оказания медицинской помощи пациентам с СНМП/ГПЖ, проживающим в удаленных районах, по-прежнему представляют поле для обмена мнениями [69]. Понимая актуальность поднятой темы, цель и задачи настоящего исследования были сформулированы в отношении пациентов отдельного российского региона – Забайкальского края.

Факторы, способствующие развитию и тяжести осложнений гиперплазии предстательной железы

Несомненная роль в развитии ГПЖ принадлежит ферменту 5-альфа-редуктазе (5-AR): действуя на тканевом уровне, этот компонент способствует превращению общего тестостерона (Т) в его активный метаболит, дигидротестостерон (ДГТ), участвующий в пролиферации железистого эпителия и стромального компонента переходной зоны предстательной железы [151]. Другой механизм действия ДГТ – влияние на апоптоз, торможение процессов

программированной гибели клеток простаты. Сочетанное воздействие на пролиферацию и апоптоз приводит к увеличению размеров этого органа [37].

В свою очередь, увеличение объема простаты приводит к механической компрессии простатического отдела уретры аденоматозной тканью, что в сочетании с «динамическим компонентом» (гипертонус гладкомышечных элементов органа, гиперкинез сфинктеров уретры и мышц тазового дна) ведет к усилению нарушений мочеиспускания [7].

Одна из теорий предлагает рассматривать развитие ГПЖ с позиции пролиферации клеток стромы переходной зоны предстательной железы [47; 183]. При этом одним из ключевых факторов является сохранение способности эпителиальных клеток протоков к морфогенезу. Однако данная гипотеза не отвечает на основной вопрос: «Почему происходит повторная пролиферация?».

Для нормального акта мочеиспускания необходим определенный баланс динамического компонента заднего отдела уретры (степень обструкции, обусловленная компрессией аденоматозной тканью) и сократительной способности мочевого пузыря. Увеличение степени ИВО приводит к компенсаторному увеличению сократительной способности мочевого пузыря, что носит название «пластичность». Компенсация данного состояния предполагает, что увеличение сократимости мочевого пузыря (при адаптации детрузора и усилении работы нервно-мышечных сплетений) позволит преодолеть ИВО [130]. Согласно миогенной теории, увеличение внутрипузырного давления во время микции приводит к так называемому «изнашиванию» и истончению мышц детрузора и других структур стенки мочевого пузыря [108].

В ряде экспериментальных работ указывается, что при ухудшении кровоснабжения стенки мочевого пузыря возникает ишемия тканей, что, в свою очередь, способствует хронической гипоксии детрузора, вызывая нарушение работы гладкомышечных волокон и нейрогенной вегетативной регуляции стенки мочевого пузыря [17; 54]. Эта теория поддерживается многими современными исследователями.

Большая роль в развитии нарушений мочеиспускания отводится фактору возраста пациента: в нескольких зарубежных и российских популяционных эпидемиологических исследованиях у пациентов с СНМП подтверждена прямая корреляция их возраста и выраженности нарушений мочеиспускания [5; 67; 169].

Разнообразие факторов развития ГПЖ и СНМП у мужчин пожилого возраста, а также вероятность сопряженного действия каскада патофизиологических реакций при проявлении СНМП разной степени тяжести заставляет искать новые диагностические подходы и способы коррекции данной проблемы.

Этиопатогенетическая взаимосвязь возрастных метаболических нарушений у мужчин пожилого возраста с гиперпластическими изменениями предстательной железы и расстройствами мочеиспускания

Как известно, акт мочеиспускания определяется деятельностью органов нескольких систем, в частности центральной нервной системы. Экспериментально доказано, что при СНМП/ГПЖ происходят изменения в структуре и работе нейронных сетей ЦНС. В 1988 г. W. D. Steers с соавторами экспериментально показали эффект усиления рефлекса мочеиспускания в нервных структурах позвоночника в ответ на индуцирование затрудненного мочеиспускания, что проявляется при активации С-волокон у больных ГПЖ [103]. Аналогичный механизм гипертрофии афферентных и эфферентных нейронов мочевого пузыря наблюдается под влиянием его обструкции. При устранении обструкции возникают обратимые изменения в структуре нервных волокон [162].

Различные структуры мочевого пузыря также принимают участие в регуляции его функции. Длительное время функция уротелия рассматривалась сугубо как барьерная, т. е. обеспечивающая защиту и ограничение остальных тканей от агрессивного влияния мочи [56]. Согласно результатам исследований, уротелий играет важную роль в сложном процессе передачи информации в нервную систему. Структуры уротелия реагируют на различные химические, механические и другие раздражители (давление в мочевом пузыре, напряжение в слоях стенки мочевого пузыря, растяжение, давление соседних органов), активируя ряд специфических протеинов-нейротрансмиттеров. Данные пептиды могут

оказывать влияние на сокращение и расслабление гладкомышечных клеток детрузора через нейросенсорную сеть, что опосредованно влияет на функцию мочевого пузыря [61].

Нервные волокна весьма чувствительны к ишемии и гипоксии: хроническая ишемия стенки мочевого пузыря, индуцированная ИВО, может приводить к повреждению структуры нервов, что ведет к сенсорной денервации и нарушению моторной функции мочевого пузыря [89].

Одним из вариантов патологического процесса, тесно связанного с ИВО, служит оксидантный стресс [136]. Многократно повторяющаяся, длительная ишемия и реперфузия крови в тканях мочевого пузыря, в цикле накопление/выделение мочи, ведет к образованию и накоплению большого количества активных форм кислорода (АФК). В свою очередь, внутриклеточные АФК повреждают митохондрии гладкомышечных клеток детрузора, что нарушает энергетический процесс и снижает сократимость мочевого пузыря. Избыток АФК вызывает дегенеративные изменения сосудов, нервов и приводит к фиброзу всех слоев стенки пузыря [135].

В настоящее время доказана роль уровня эндогенного Т и фактора старения в развитии ГПЖ [184]. Однако пока не установлена корреляция уровня сывороточного Т с размерами предстательной железы [159]. Напротив, повышение уровня ДГТ ассоциируют с ростом заболеваемости ГПЖ [68].

Установлено, что сахарный диабет II типа может вызывать целый ряд СНМП, которые принято связывать с так называемой «диабетической цистопатией» [6], усугубляющей развитие ГПЖ. Группой отечественных авторов проведена серия исследований по использованию ТЗТ у пациентов с СНМП/ГПЖ (с положительным эффектом уменьшения интенсивности проявлений СНМП), однако на сегодняшний день число таких экспериментов немногочисленно.

Ответы на многие вопросы содержатся в выводах, сформулированных С. Chawnshang (2002), о генетической предрасположенности человека к развитию ГПЖ. Согласно этой теории, полиморфизм гена андрогенового рецептора вызывает изменение эффекта действия Т в клетках предстательной железы [71].

В свою очередь, L. W. Middleton с соавторами (2019) и ряд других исследователей отметили роль зонального повышения экспрессии генов BMP5 (костный морфогенетический белок), CXCL13 (группа антиапоптозных генов Bcl2) в строме простаты и подчеркнули их прямую корреляцию с проявлениями СНМП/ГПЖ [134; 141; 170]. Z. Wang с соавторами (2017) привели данные о значении фактора некроза опухоли, концентрации ароматазы, эстрадиола и «андроген-эстрогенного переключателя» в развитии ГПЖ [187]. Как следует из приведенных данных, история открытия молекулярных детерминант ГПЖ и определения их роли в развитии этой патологии продолжается по сей день.

В оригинальном исследовании российских ученых представлены данные о роли калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в патофизиологии ГПЖ: констатировано нарастание протеолитической активности у больных ГПЖ, в сравнении с контрольной группой [41]. Зарубежными авторами высказано мнение о взаимосвязи патогенеза ГПЖ с развитием таких патологических состояний, как окислительный стресс [161], молекулярно-генетические факторы [137], гиперлипидемия [166] и метаболический синдром [51; 147]. До сих пор не определена четкая корреляция (биологическая и математическая) размеров простаты и степени выраженности СНМП [132]. Имеются данные о различной степени выраженности ИВО с учетом особенностей расположения узлов гиперплазированной ткани и анатомического соотношения предстательной железы и соседних органов, главным образом мочевого пузыря и уретры [48; 145; 188].

Представленная информация вновь подчеркивает многофакторный характер развития симптомов нижних мочевыводящих путей вследствие гиперплазии предстательной железы. Существующие методы лечения у пациентов с нарушениями мочеиспускания, вызванными этим состоянием, пока не способны предотвратить последовательное прогрессирование ишемии и других дегенеративных процессов в стенке мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции. Разнообразие факторов, способствующих развитию симптомов нижних мочевыводящих путей и «доброкачественной обструкции», с постепенной декомпенсацией детрузорной функции и ишемии стенки мочевого пузыря,

развитием пассивного рефлюкса в верхние мочевыводящие пути, позволяет говорить о целесообразности паллиативного хирургического вмешательства (цистостомия) при выраженных нарушениях эвакуаторной функции. Задача наиболее раннего выявления СНМП обуславливает поиск диагностических и организационных подходов для предупреждения развития выраженной ИВО.

1.2. Диагностические методы для оценки степени нарушений мочеиспускания у мужчин с прогрессирующим развитием гиперплазии простаты

Особенности выбора диагностических методик у больных гиперплазией предстательной железы

Существует множество различных методик оценки СНМП/ГПЖ. S. Loeб с соавторами (2009) в своих исследованиях подтвердили, что рост аденоматозной ткани приводит к увеличению объема предстательной железы (ежегодно прирост объема органа у мужчин старше 50 лет составляет 2,0–2,5 %) [122]. При этом в настоящее время достоверно не установлено четкой корреляционной зависимости между объемом простаты и выраженностью нарушений мочеиспускания при ГПЖ.

В работе, выполненной К. Т. McVary с соавторами, отмечено отсутствие линейной связи между объемом увеличенной предстательной железы и тяжестью обструктивного компонента СНМП [132]. На основании этого сделан вывод, что «доброкачественная» обструкция нижних мочевых путей является одним из основных компонентов в формировании нарушений функции мочевого пузыря.

Применение диагностических шкал, таких как Международная шкала симптомов простаты (IPSS) и индекс качества жизни по IPSS (IPSS QoL), является доступным методом для оценки степени нарушений мочеиспускания у мужчин. Важно отметить, что каждая анкета имеет свои достоинства и недостатки. Среди недостатков обычно выделяют субъективную природу оценок респондентов,

которые могут быть различно интерпретированы в зависимости от времени и места заполнения анкеты, присутствия врача и вопросов конфиденциальности. В ходе своего исследования, N. R. Netto и его коллеги отметили, что для успешного заполнения опросника IPSS респонденту требуются базовые когнитивные способности, соответствующие уровню незавершенного среднего образования. Авторы выявили статистически значимую обратную корреляцию между уровнем образования респондента и пониманием содержания вопросов, представленных в анкете [143]. Согласно исследованию группы S. A. MacDiarmid, большинство людей старше трудоспособного возраста имеют образование, которое недостаточно для полноценного понимания вопросов шкалы IPSS [126]. Это может привести к ошибочным ответам респондентов и неверной интерпретации результатов специалистами, а в дальнейшем – к ошибкам в выборе методов лечения. Похожие данные были получены в недавнем исследовании, проведенном F. Schlatmann [163].

C. L. E. Walt van der с соавторами разработали опросник визуальной оценки симптомов заболеваний простаты (VPSS). При оценке валидности было выявлено, что результаты заполнения опросника VPSS имели менее явную связь с когнитивными способностями пациента по сравнению с опросником IPSS [185]. Преимуществом анкеты VPSS является то, что вопросы представлены в виде графических изображений, которые оценивают частоту мочеиспускания в разное время суток (ночь и день), характер струи мочи и качество жизни пациента.

В исследовании, проведенном Y. Ceylan, была отмечена значительная связь между VPSS и IPSS. В этой же работе рекомендуется использовать указанный опросник у мужчин с недостаточным уровнем образования [70]. При этом в Российской Федерации на данный момент нет информации о диагностической ценности и достоверности опросника VPSS у мужчин, в том числе с различным уровнем когнитивных способностей.

Степень ИВО диагностируется на основе оценки объема постмикционной мочи. Клиническая классификация ГПЖ (2009 г.) подразделяет динамически развивающиеся клинические проявления соответственно по фазам компенсации,

субкомпенсации и декомпенсации [23]. В настоящее время данная классификация все еще используется при выборе стратегии лечения пациентов с гиперплазией предстательной железы, при этом оценке других параметров уделяется недостаточное внимание. Согласно исследованию Y. H. Ko, имеется слабая связь между степенью выраженности обструкции нижних мочевых путей ГПЖ и объемом остаточной мочи, что ограничивает использование этого показателя для оценки степени обструкции как единственно рассматриваемого и требует выполнения урофлоуметрии, а также других методов исследования [115].

В 2012 г. коллектив авторов во главе с Р. Э. Амдий предложил в качестве метода диагностики ИВО применять разработанную ими математическую формулу [4], в основе которой показатели, полученные при проведении урофлоуметрии и ультразвуковой сонографии:

$$D_1 = 0,818 \times S_{\max} + 0,0006 \times S_{\min} + 0,215 \times Q_{\max} - 0,478 \times Q_{\text{aver}},$$

где D_1 – дискриминантная функция; $S_{\max}$ – максимальный линейный размер предстательной железы; $S_{\min}$ – минимальный линейный размер предстательной железы; $Q_{\max}$ – максимальная объемная скорость мочеиспускания; Q_{aver} – средняя объемная скорость мочеиспускания.

Пороговое значение дискриминантной функции (D_1) определено на уровне 2,85. Интерпретация полученных результатов: выраженная степень ИВО определяется при $D_1 \geq 2,85$, наиболее вероятно отсутствие обструкции при $D_1 < 2,85$. Исходя из анализа составляющих компонентов в представленной математической формуле, отметим, что ключевыми показателями выступают данные результатов урофлоуметрии [4], при этом сложность, трудоемкость и экономическая затратность данного метода не позволяют проводить его пациентам «рутинно» [42].

В настоящее время комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) дает возможность измерить давление в мочевом пузыре во время позыва и провести анализ «давление-поток», что является более эффективным методом диагностики у пациентов с ГПЖ. При использовании этого подхода можно выделить селективные нарушения в фазах наполнения и опорожнения мочевого пузыря, а также выбрать тактику ведения больного [1; 128]. Однако, по данным M. J. Drake,

при всех очевидных преимуществах метода частота неудовлетворительных результатов хирургического лечения СНМП/ГПЖ была сопоставима (43–44 %) с таковыми при использовании рутинных методов, при дополнительных расходах для проведения уродинамического исследования. Представленные результаты ограничивают возможность использования данной методики и определяют необходимость дифференцированного подхода к её назначению [119].

Недостатки диагностических алгоритмов для выявления ГПЖ и отсутствие оценки состояния нейромышечного аппарата нижних мочевых путей могут привести к неверной оценке имеющихся СНМП, что является одной из причин выбора более «агрессивной» тактики (оперативное лечение) ведения пациента, без своевременного назначения консервативной терапии. [43]. Отсутствие оценки нейрогенных нарушений мочеиспускания и нарушений взаимодействия между детрузором и сфинктерным аппаратом, в частности на этапе диагностики ГПЖ, может вызывать проблемы с мочеиспусканием после оперативного лечения (с сохранением симптоматики и снижением качества жизни пациентов) (4,7–27 %) [9; 81].

Несмотря на наличие разнообразных современных методов оценки уродинамики у больных ГПЖ, не всегда возможно в полной мере спрогнозировать развитие СНМП/ГПЖ.

Для диагностики степени ИВО/ГПЖ в качестве неинвазивного метода также используют расчет индекса внутрипузырной протрузии (ИВПП) предстательной железы. При исследовании данного показателя оценивают пролабирование предстательной железы в мочевой пузырь относительно нижнего контура мочевого пузыря. При анализе данных и значении ИВПП более 10 мм имеются высокие риски развития острой задержки мочеиспускания. Это указывает на превалирование обструктивного компонента СНМП именно за счет протрузии простаты [22]. А. А. Cımranas с соавторами (2013) выполнили исследование, в формате которого оценено соотношение выраженности ИВПП и результата консервативной терапии альфа-адреноблокаторами (ААБ). Установлено прогрессивное снижение эффективности терапии СНМП/ГПЖ при значении

ИВПП>10 мм [79]. С 2014 г. в рекомендации Европейской урологической ассоциации внесены изменения, согласно которым ИВПП предложено использовать как предиктор развития обструктивного мочеиспускания [148].

Следует учесть, что применение методов для оценки ИВПП, размера простатоуретрального угла и других показателей не обеспечивает полной оценки функционального состояния гладкомышечных элементов стенки мочевого пузыря, его способности к сокращению, а также степени функциональных нарушений со стороны верхних мочевых путей. В то же время селективное измерение толщины стенки мочевого пузыря на основании результатов УЗИ органов малого таза не всегда точно отражает способность детрузора к сокращению, что подчеркивает необходимость стандартизации этого процесса [129].

Простатоспецифический антиген (ПСА), как один из эффективных онкомаркеров, помимо этого направления может учитываться для оценки темпов роста гиперплазии предстательной железы. Согласно данным А. Atan и соавторов (2013), значение уровня ПСА выше 1,5 нг/мл является предиктором прогрессирования роста аденоматозной ткани, а при значении показателя выше 2 нг/мл отмечены клинически значимые проявления ГПЖ [57]. В исследовании G. Bartsch и соавторов определена прогностическая значимость уровня ПСА в развитии ИВО. Так, при уровне общего ПСА сыворотки крови 4–6 нг/мл вероятность наличия ИВО/ГПЖ составляет порядка 65 %, при увеличении же указанного параметра до 6–10 нг/мл частота возникновения обструкции увеличивается до 81 % [59]. Значимым недостатком «рутинного» применения ПСА для оценки ИВО у данной категории больных является риск развития рака предстательной железы (РПЖ), это определяет необходимость дополнительного обследования пациентов (биопсия простаты, МРТ органов малого таза и другие методы диагностики) и увеличения сроков обследования больных ГПЖ, что приводит к развитию осложнений из-за несвоевременного начала терапии.

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что при доступности большого количества методов не- и малоинвазивной диагностики ГПЖ, направленных прежде всего на оценку степени выраженности обструкции

мочевыводящих путей, ни один из этих методов не дает полного представления о состоянии уротелия, а также гладкомышечных волокон стенки мочевого пузыря [72; 171]. Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для поиска потенциальных биомаркеров, свидетельствующих об изменениях в верхних и нижних мочевых путях, функции почек на фоне СНМП/ГПЖ.

**Направления развития методик обследования пациентов с
симптомами нижних мочевых путей, обусловленными
возрастными гиперпластическими процессами в предстательной
железе**

Перспективным направлением совершенствования диагностики СНМП/ГПЖ является исследование протеома мочи и сыворотки крови [12; 150]. Целью исследований является выявление биомаркеров, свидетельствующих об изменении структуры и функциональных особенностей функции верхних (почек) и нижних (стенки мочевого пузыря и тканей предстательной железы) мочевых путей. Данное направление позволит подходить к диагностике и лечению заболеваний с учетом многофакторности развития патологических процессов.

Работы в данном направлении активно ведутся учеными из многих стран. Так, влияние фермента аргиназы на развитие фиброза тканей нижних мочевых путей и, как следствие, развитие СНМП/ГПЖ доказали J. J. Ma с соавторами (2012) [125]. Установлено, что причиной снижения эластичности тканей нижних мочевых путей при СНМП средней и тяжелой степени является фиброз. При этом определена корреляционная связь СНМП/ГПЖ с активностью аргиназы в моче, что делает ее потенциальным биомаркером СНМП/ГПЖ.

J. A. Rodriguez-Nieves с соавторами установили, что увеличение концентрации коллагена и экстрацеллюлярных белков приводит к снижению гибкости и, следовательно, способности тканей мочевого пузыря и предстательной железы к растяжению. Это является одним из основных патогенетических звеньев развития нарушений мочеиспускания [160]. T. M. Bauman также приводит аналогичные данные о изменениях в процессе биосинтеза коллагеновых волокон в

ткани ГПЖ [60]. По данным Н. С. Bygd с соавторами (2015), маркером, говорящим об изменении синтеза коллагена, может являться аргинин и множество его метаболитов [66].

Несколько потенциально перспективных направлений по верификации и поиску методов диагностики нарушений мочеиспускания представлены L. Нао с соавторами. Были определены некоторые повторяющиеся механизмы, в которых могут локализоваться изменения: путь метаболизма тирозина, обмен аргинина/пролина, распад лизина и никотината/никотинамида и ряд других процессов. В качестве потенциальных диагностических моделей биомаркеров выделены следующие соединения: тирозин, пипеколиновая кислота, пролин, спермин, лизин, карнитин и спермидин. Было замечено увеличение в моче концентрации этих веществ, а также их метаболитов [100]. Известно, что одним из ведущих механизмов в развитии СНМП/ГПЖ являются изменения сократительной активности мышц мочевого пузыря. Полиамин спермидин влияет на активность ферментов, синтезирующих аденозинтрифосфат (АТФ), путем регуляции притока ионов Са, что отражается на функции гладкомышечных элементов стенки мочевого пузыря. Концентрация в клетках мочевого пузыря непосредственно АТФ может расцениваться как показатель, влияющий на сократительную способность детрузора. Доказано, что у больных с СНМП/ГПЖ концентрация АТФ ниже, чем у мужчин с отсутствием нарушений мочеиспускания [72].

А. Н. Gheinani с соавторами верифицировали в своем исследовании СНМП посредством КУДИ, а также оценили степень экспрессии мРНК в тканях нижних мочевых путей. На основании полученных данных установлена значимая корреляционная связь нарушений мочеиспускания и экспрессии мРНК [95].

Изучение изменений протеомики мочи как диагностических методик вероятности развития и выраженности СНМП/ГПЖ – современное направление исследований как среди ученых в западных странах, так и среди представителей российских научных школ. В рамках экспериментальной работы, проведенной под руководством В. И. Кирпатовского, были оценены изменения в способности детрузора к сокращению, а также активности и концентрации различных

ферментов в стенке мочевого пузыря и в моче при моделировании ишемии мочевого пузыря и задержании мочи. Исходя из полученных результатов, было обнаружено увеличение активности холинэстеразы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, N-ацетилгликозидазы, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. При этом наблюдалась интересная особенность: повышение активности этих ферментов в моче в сочетании со снижением их активности в клетках тканей мочевого пузыря. В эксперименте также установлено, что непосредственно повышение уровня указанных ферментов вызвано повреждением тканей в мочевом пузыре с нарушением свойств клеточных мембран и другими изменениями [16].

Относительно новым направлением исследований является изучение состава микровезикул мочи, содержащих различные белковые субстраты, а также фрагменты РНК. Направление активно развивается в отношении диагностики злокачественных новообразований органов мочеполовой системы, при этом прикладных исследований, посвященных оценке нарушений мочеиспускания посредством изучения экзосом, практически нет [88; 120; 167].

Функциональное состояние почек у больных ГПЖ имеет важное значение для решения вопроса о выборе индивидуальной тактики лечения пациента с СНМП. Лабораторная оценка функции почек приведена в ряде медицинских публикаций [19], но опубликованных работ, посвященных изучению данного вопроса именно у пациентов с СНМП/ГПЖ, мы не встретили. Это обстоятельство диктует необходимость проведения исследований для определения потенциальных биомаркеров дисфункции почек. Необходимо учитывать естественные процессы старения организма, что проявляется снижением количества нефронов в почечной ткани (на 48 %) и, как следствие, снижением функциональных и адаптивных возможностей почек [158]. Доказан факт прогрессирования пузырно-мочеточникового рефлюкса при инфравезикальной обструкции (ИВО) с исходом в снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за счет нарастания гидронефротической трансформации. Р. Э. Амдий с соавторами (2012) продемонстрировали, что повышение показателей мочевины и креатинина связано

с дилатацией чашечно-лоханочной системы, а динамика СКФ в большей степени определяется степенью сокращения гладкомышечных волокон мочевого пузыря, чем тяжестью ИВО [3]. Степень нарушения почечной функции, как правило, оценивают исходя из концентрации сывороточного креатинина или цистатина С, что в определенной степени позволяет предупредить развитие ХБП [12318; 123]. Известно, что дисфункция нефронов (менее 50 %) может не отражаться на уровне креатинина. По мнению А. J. Branten и соавторов, сывороточный креатинин служит ненадежным маркером оценки степени нарушения СКФ, поскольку его концентрация зависит от множества факторов, а повышенная канальцевая секреция креатинина у некоторых пациентов с дисфункциональными почками может давать ложноотрицательный результат [65]. В исследованиях В. И. Кирпатовского с соавторами (2021) приводятся данные о снижении диагностической ценности определения уровня креатинина в сыворотке крови при развитии хронической почечной недостаточности, рекомендуется использовать именно цистатин С в качестве более точного биомаркера [18]. Данные, представленные D. Geißer с соавторами, также продемонстрировали преимущество использования цистатина С, в сравнении с сывороточным креатинином, в диагностике ХБП у пациентов пожилого возраста [93]. Таким образом, изменение концентрации биомаркеров (цистатина С и др.), чувствительных к повреждению и снижению функции почек, наступает раньше, чем изменяются уровни креатинина и мочевины, что позволяет использовать эти показатели для ранней и точной оценки изменений функции почек [80]. Однако ряд авторов указывает на недостаточную степень объективности формул расчета, основанных на уровнях как креатинина, так и цистатина С, для правильной классификации стадий ХБП [124]. Других общепризнанных биомаркеров подобного рода, официально одобренных и широко внедренных в клиническую практику, на сегодняшний день недостаточно. Для диагностики раннего нарушения функции почек ряд авторов предлагает использовать протеин-7, связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7), служащий маркером раннего повреждения почек. В настоящее время IGFBP7 используется как прогностический фактор оценки сохранения почечной

функции при патологии органов мочевыводящей системы [133]. По сравнению со значением учета креатинина сыворотки и суточного диуреза, определение этого маркера позволяет оценить степень повреждения почек даже при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [142]. В качестве еще одного потенциально ценного маркера нарушения функции почек предлагается трефоилловый фактор 3 (фактор трилистника 3, TFF-3). Данное вещество экспрессируется в клетках, расположенных в области канальцев и собирательного протока почек, в ответ на любое повреждение их структуры [174], однако значение этого показателя изучено недостаточно. Также в качестве показателя нарушения почечной функции рассматривается кластерин (Clusterin). Это гликопротеин, синтезируемый во многих тканях организма. Его уровень в моче повышается в ответ на повреждение структуры почек на уровне дистальных канальцев [182].

Учитывая приведенные сведения, отметим, что сфера молекулярной диагностики для прогностической индивидуальной оценки почечной функции и методов лечения пациента исследована недостаточно.

Научные изыскания, направленные на поиск новых методов диагностики и создание разумного алгоритма для выявления нарушений мочеиспускания мужчин с ГПЖ, могут помочь прогнозировать течение заболевания и определить наилучшую стратегию ведения больного. Приведенные данные указывают на то, что существуют несколько в разной степени отличающихся диагностических подходов и методик для определения выраженности СНМП при развитии гиперплазии предстательной железы у мужчин. Однако в определенной степени ограниченность диагностических методов и рекомендуемый характер их применения часто негативно влияют на выбор тактики ведения пациента. Исследование и внедрение в клиническую практику новых маркеров (в том числе для раннего определения нарушения функции почек) позволит улучшить диагностику и снизить количество осложнений, связанных с ГПЖ.

Собственная оценка использования протеома мочи и сыворотки крови, как диагностического критерия нарушения функции почек у больных ГПЖ, приведена в Главе 5 настоящего исследования.

1.3. Подходы к улучшению качества мочеиспускания у мужчин с гиперплазией предстательной железы

Несмотря на значительный арсенал консервативных методик (лекарственные препараты, аппаратная терапия) и хирургических вариантов лечения пациентов с СНМП/ГПЖ, вопросы диспансерного наблюдения больных этой группы остаются открытыми, причем не только для специалистов Российской Федерации.

Несвоевременная, а также не всегда корректная терапия нарушений мочеиспускания на фоне инфравезикальной обструкции при ГПЖ зачастую является причиной выраженного нарушения функции мочевого пузыря, что проявляется острой (ОЗМ) и хронической задержкой мочеиспускания, а также развитием вторичных изменений со стороны верхних мочевых путей (уретерогидронефроза, пиелонефрита и азотемии) [49]. Данные осложнения у мужчин пожилого возраста встречаются довольно часто и усугубляются при наличии сопутствующей коморбидной патологии [186]. СНМП, связанные с ГПЖ, вызывают серьезные нарушения мужского здоровья и качества жизни и являются причиной большей заболеваемости среди населения, чем любое другое урологическое заболевание [116].

Существует несколько мнений относительно причин развития осложнений со стороны верхних мочевых путей. По мнению С. Н. Лу и соавторов (2019), дилатация верхних мочевых путей с повышением уровня сывороточного креатинина при ОЗМ наиболее часто отмечается у больных с выраженной интрапузырной протрузией простаты (более 1,95 мм). Компрессию внутреннего отверстия уретры гиперплазированной тканью простаты с деформацией шейки мочевого пузыря авторы считают основополагающим фактором развития уретерогидронефроза [123]. Вместе с тем Р. Э. Амдий с соавторами (2012) показали, что дилатация верхних мочевых путей и повышение уровня мочевины и креатинина, а также изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в большей степени зависят от степени сокращения гладкомышечных волокон

мочевом пузыря, чем от тяжести ИВО [3]. Известно, что дисфункция нефронов (менее 50 %) может не отражаться на уровне креатинина. Увеличение в сыворотке крови концентрации биомаркеров (цистатин С и др.), говорящих о наличии нарушения почечной функции, регистрируется быстрее, чем повышение более широко используемых в клинической практике уровней мочевины и креатинина, что дает возможность использовать значение маркеров для более точного прогнозирования [25; 80]. Однако общепризнанных и официально одобренных биомаркеров подобного рода на сегодняшний день нет.

Нарушения в работе мочевого пузыря вследствие дисциркуляторных расстройств кровообращения, по свидетельству И. С. Шорманова с соавторами (2015), – одна из причин неблагоприятных исходов послеоперационного периода у больных ГПЖ [45]. Анализируя приведенные данные, можно заключить, что азотемия, дилатация верхних мочевых путей и другие осложнения обусловлены декомпенсацией гладкой мускулатуры и отчасти анатомическими особенностями мочевого пузыря (субтригональный вариант роста узлов с компрессией устьев мочеточников). Эффективность наружного дренирования мочевого пузыря при проведении эпицистостомии, быстро приводящей к устранению данных изменений, подтверждает данное мнение [148].

Часть больных ГПЖ отмечает неудовлетворенность проводимым лечением, поскольку многие СНМП слабо поддаются коррекции: только 13–33 % пациентов отмечают эффект медикаментозной терапии в течение 12 месяцев [74]. Причина данного факта – прежде всего, в полиэтиологичности проявлений СНМП [134]. Ряд патологических состояний, взаимосвязанных с СНМП (ГПЖ, метаболический синдром, воспаление предстательной железы, определенные варианты патологии эндокринной системы), подлежат обязательной коррекции. Отдельные проявления СНМП у мужчин старшей возрастной группы рассматриваются при участии специалистов разного профиля, т. е. мультидисциплинарно – истинная ноктурия, ночное апноэ, поллакиурия и вторичный эксикоз [64].

Как отмечалось выше, увеличение объема предстательной железы за счет ее гипертрофии не всегда коррелирует с выраженностью СНМП. Основная причина

развития СНМП/ГПЖ – обструктивный синдром за счет компрессии и деформации простатической части уретры, шейки мочевого пузыря, а также развития так называемого «динамического компонента» [132]. Появление «доброкачественной обструкции», как правило, сопровождается функциональными изменениями, проявляющимися повышенной миогенной активностью гладкомышечных клеток и гипертрофией детрузора, провоцирующей изменения межклеточных коммуникаций, что ведет к изменениям в работе нижних мочевых путей и нарушению акта микции [113].

Достаточное количество исследований связано с изучением изменения трофики и сосудистых изменений в стенке мочевого пузыря при СНМП [155]. При оценке кровотока в тканях предстательной железы и мочевого пузыря продемонстрировано снижение пульсовой волны у пациентов с СНМП, в сравнении с группой мужчин без нарушений мочеиспускания.

Коррекция СНМП блокаторами α_1 -адренорецепторов сопряжена с улучшением гемодинамики в мочевом пузыре, в том числе за счет улучшения перфузионных свойств крови в патологическом участке [53]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований демонстрируют тесную взаимосвязь обструкции уретры, обусловленную ГПЖ, с изменениями кровотока и ишемией мочевого пузыря, что в итоге способствует развитию СНМП [15; 146]. В мета-анализе К. Е. Andersson с соавторами (2017) указано, что достаточная перфузия кислорода в тканях определяет барьерную функцию уротелия и сократительную способность детрузора [54].

Каковы же основы лекарственной и хирургической коррекции нарушений мочеиспускания, преимущества и недостатки данных подходов? Есть ли место применению гормонозаместительной (точнее, тестостеронозаместительной, ТЗТ) терапии для коррекции СНМП и насколько это оправдано? И какой метод имеет преимущество с точки зрения экономического обоснования? На эти вопросы предстоит ответить и оценить степень научных достижений для внедрения в клиническую практику.

Современные направления коррекции нарушений мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы

Полиэтиологичность причин, способствующих развитию ГПЖ и СНМП, заставляет искать различные подходы для лечения мужчин пожилого возраста. Наиболее ранние методики относятся к хирургическим способам коррекции и применяются с середины XIX века [38]. За прошедшие несколько десятилетий изменилось представление о ГПЖ как о безусловно патологическом процессе, а подходы к лечению пациентов также претерпели изменения благодаря развитию лекарственной терапии.

С появлением новых лекарственных средств количество оперативных вмешательств при СНМП уменьшилось, особенно у больных относительно молодого возраста [189]. Постоянное развитие фармацевтического рынка направлено на соизмеримое с тенденциями старения населения в мире удовлетворение потребности пациентов с нарушениями мочеиспускания при ГПЖ. За прошедшее десятилетие подход к ведению пациентов с неосложненными формами заболевания кардинально изменился. Существенно уменьшились количество открытых хирургических вмешательств и необходимость нахождения больного в стационаре. Теперь фокус оказания медицинской помощи переключился на амбулаторное лечение, а именно на использование малоинвазивных методов и эндоскопических операций, которые не требуют долгосрочной госпитализации [180]. Накопление информации о наличии и роли альфа-1-адренорецепторов (A1AR) в стенке нижних мочевых путей, изменении их экспрессии с возрастом позволило выработать новый клинический подход, основанный на применении ААБ при ИВО, обусловленной «динамическим» компонентом [193]. Быстрое развитие клинического эффекта для коррекции СНМП/ГПЖ при приеме ААБ делает их наиболее привлекательными (с высоким (до 65 %) клиническим эффектом) [30].

В клинической практике используются несколько препаратов данной группы (тамсулозин, силодозин, альфузозин, доксазозин и др.) с большим перечнем коммерческих наименований. Выраженность эффекта и выбор препарата в той или

иной степени обусловлены селективностью лекарства и побочными явлениями (гипотензия, ретроградная эякуляция и др.) [173]. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, освещающих применение широкого спектра фармакотерапевтических средств для комбинированного лечения, в 60–90 % случаев в реальной практике применяется только симптоматическая коррекция с использованием одного препарата [62; 97]. Чаще всего предпочтение отдается препаратам, относящимся к ААБ, при этом в редко применяемом варианте комбинированного лечения [49]. В российских медицинских организациях в течение 2009–2016 гг. зафиксировано удвоение количества назначаемых курсов терапии ААБ [29].

Патогенетическим вариантом терапии, способствующим воздействию на процессы пролиферации в тканях простаты, служит применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы (И5АР) [36]. Препараты группы И5АР применяются для устранения так называемого «механического» компонента обструкции простатической уретры у пациентов с объемом предстательной железы более 40 см³. Длительное их применение (3 месяца и более) приводит к уменьшению объема простаты, компенсации ИВО и в итоге к снижению проявлений СНМП [131]. Подход, обоснованный с точки зрения влияния на звенья патогенеза, нацеленный на уменьшение объема гиперплазированной ткани простаты и снижение обструктивного компонента нарушений мочеиспускания, не всегда соблюдается. Это влечет за собой усиление клинических проявлений и может приводить к развитию осложнений ГПЖ [34].

Симптомы накопления (в частности, ургентность), в сочетании с обструктивной симптоматикой или изолированно, ощутимо нарушают качество жизни мужчины с ГПЖ [117]. Применение антагонистов мускариновых рецепторов (толтеродин, солифенацин, оксибутинин, тропсия хлорид) и бета-3-агонистов (мирабегрон) дало возможность проводить коррекцию проявлений ургентности, ГМП и ноктурии [31; 83].

Относительно недавно для коррекции СНМП стали использоваться ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ИФД5). Тадалафил успешно применяется в

лечении мужчин с СНМП, с сопутствующей эректильной дисфункцией. Улучшение мочеиспускания достигается посредством снижения тонуса гладкомышечных волокон простаты, уретры и шейки мочевого пузыря, увеличения трофики и оксигенации нижних мочевых путей [2; 90].

Проявления СНМП/ГПЖ значительно ухудшают качество жизни мужчины и его социализацию. Поэтому для коррекции этой группы нарушений разработаны и используются лекарственные препараты из разных групп. В отличие от традиционного хирургического подхода, широко освоенного в XX в., современная консервативная терапия признана эффективной даже при развитии ОЗМ. Однако выбор лекарства или варианта хирургического вмешательства до сих пор вызывает споры в научной среде (с учетом фармакокинетики препаратов и особенностей сопутствующих заболеваний пациента).

Обоснование консервативной терапии при симптомах нижних мочевых путей у мужчин

Несмотря на клинические рекомендации, разработанные для комбинированной терапии больных ГПЖ, для коррекции СНМП на практике используется симптоматический подход, а патогенетический подход, направленный на комбинированное снижение объема гиперплазированной ткани и устранение ИВО, соблюдается редко. Это способствует прогрессированию клинических проявлений и развитию осложнений, ассоциированных с ГПЖ [34].

Несмотря на множество фармакологических препаратов, рекомендованных для лечения нарушений мочеиспускания у мужчин с ГПЖ, наиболее востребована монотерапия ААБ или И5АР (69,95 и 26,6 % соответственно) [27; 190]. Недостатком подобного лечения, бесспорно, служит ограниченность воздействия исключительно на один из механизмов ГПЖ и СНМП. Учитывая многофакторность причин развития нарушений мочеиспускания на фоне ИВО у мужчин, необходимо применять сочетание двух и более различных по действию лекарственных препаратов [27]. Обоснование применения комбинированной терапии состоит в использовании преимуществ различных механизмов действия для получения более высоких результатов эффективности лечения, что в конечном итоге позволяет

снизить дозировку препаратов и уменьшить число неблагоприятных побочных явлений [49].

Комбинация препаратов подбирается с учетом преобладания клинической картины (ирритативные, обструктивные, постмиктурические симптомы), на основании данных разных методик обследования пациента (ультразвуковые, уродинамические, лабораторные и др.). Наиболее часто в клинической практике используются сочетания: ААБ + И5АР; ААБ + М-холинолитик (бета-3-агонист); ААБ + ИФДЭ5; И5АР + М-холинолитик (бета-3-агонист); И5АР + ИФДЭ5. При этом раннее начало фармакотерапии в комбинированном режиме ведет к достижению более выраженного клинического эффекта и снижению затрат на лечение больного ГПЖ [140].

Применение комбинированной терапии позволяет наиболее эффективно уменьшить проявления нарушений мочеиспускания, снизить количество осложнений и хирургических вмешательств [188]. Остается дискуссионным вопрос о целесообразности применения препаратов тестостерона для ТЗТ в комплексной терапии СНМП.

Возможности гормональной заместительной терапии при нарушениях мочеиспускания у пожилых мужчин с дефицитом тестостерона

Наблюдение за пациентами в течение многих лет подтвердило предположение о положительном влиянии применения препаратов Т на снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы, а также концентрации С-реактивного белка [154; 164]. В работе Н. Y. Liu с соавторами (2016) доказана связь низкого уровня Т в сыворотке крови и возникновение ноктурии у пациентов с сахарным диабетом II типа [121]. С учетом имеющегося достаточно большого количества данных относительно рассматриваемой проблемы все чаще высказываются мнения о взаимосвязи снижения уровня андрогенов (особенно явления возрастного андрогенодефицита) и возникновения СНМП у мужчин.

В нескольких работах показано положительное влияние коррекции уровня Т на проявление нарушений мочеиспускания у мужчин [99; 191]. Установлено, что

одним из механизмов, улучшающих мочеиспускание при проведении ТЗТ, является изменение экспрессии адренергических рецепторов, активации Rho-киназы, а также влияние на обмен NO-синтазы, фосфодиэстеразы-5 и эндотелина [178]. В экспериментальном исследовании было показано, что применение препаратов тестостерона снижает степень выраженности СНМП, приводит к увеличению объема мочевого пузыря и ведет к снижению давления детрузора при максимальном потоке мочи [175].

При коррекции андрогенного статуса препаратами Т выявлено уменьшение возбудимости гладкомышечных элементов мочевого пузыря как проявление увеличения напряжения нейронных связей и функции кальциевых каналов [104]. V. S. Fernandes с соавторами указали на эффект расслабления мышечного слоя шейки мочевого пузыря при проведении андрогенозаместительной терапии, что в конечном итоге проявлялось уменьшением частоты сокращений детрузора [85]. Также положительное влияние применения препаратов Т характеризуется уменьшением максимального давления детрузора, увеличением емкости и опорожнения мочевого пузыря [118]. Представленные данные свидетельствуют о регуляторном влиянии уровня Т на анатомо-физиологические механизмы функций мочевого пузыря.

Однако существуют и прямо противоположные мнения. M. D. Trifiro и соавторы представили данные об обратном влиянии Т на тяжесть СНМП [181]. Отсутствие корреляции уровня Т и нарушений мочеиспускания описал в своей работе E. D. Crawford с соавторами, что отчасти подтверждает известную «теорию насыщения», представленную A. Morgentaler [78; 139].

Тем не менее большая часть авторов, проводящих исследования в данном направлении, сходятся во мнении о положительном влиянии ТЗТ на СНМП у пациентов пожилого возраста [192]. Представители разных стран и научно-исследовательских групп все чаще сходятся во мнении о положительном влиянии андрогенов посредством расслабления гладкомышечных элементов и повышения экспрессии NO-синтазы в нижних мочевых путях [58].

На фоне все более широкого распространения андрогензаместительной терапии возрастного дефицита андрогенов растут опасения относительно выраженности неблагоприятных побочных явлений применения Т. Интерес в этом отношении представляют исследования, проведенные в течение длительного периода. При проведении 5-летнего наблюдения 20 пациентов с ожирением и гипогонадизмом, получающих ТЗТ, D. Francomano с соавторами не выявили отрицательных изменений в объеме остаточной мочи (Q_{max} и IPSS) [87]. Проведенное долгосрочное исследование, включающее 164 мужчины, в течение 10 лет получавших ТЗТ, показало, что длительное применение Т не вызывает существенных побочных реакций, при этом улучшая показатели, характеризующие качество мочеиспускания (количество баллов IPSS, уменьшение количества остаточной мочи) [99]. На отсутствие побочных реакций и улучшение не только качества мочеиспускания, но и эректильной функции при длительной терапии Т указали А. М. Traish и соавторы [179]. Уменьшения среднего детрузорного давления при увеличении показателей средней емкости и скорости опорожнения мочевого пузыря при применении ТЗТ удалось добиться в ходе исследования, проведенного S. Karazindiyanoglu с соавторами [87].

В работе, опубликованной Т. Аmano с соавторами, оценивалось влияние ТЗТ в виде трансдермальной формы тестостерона. На фоне проводимого лечения отмечается статистически значимое снижение количества баллов по шкале IPSS в течение 3-месячного периода наблюдения. При этом положительные изменения отмечались как в отношении обструктивных, так и ирритативных СНМП [52].

В исследовании К. Shigehara с соавторами, в котором оценивался эффект от проведения ТЗТ формой Т с внутримышечным введением, отмечается снижение интенсивности ноктурии, в результате чего больные указывали на улучшение качества жизни [165]. Группой исследователей под руководством D. Francomano установлено, что «повышенный ИМТ при дефиците Т и прогрессирование СНМП имеют общий патофизиологический механизм: при ожирении повышается активность ароматазы, что приводит к дефициту Т, в то время как простата продолжает увеличиваться, ухудшая состояние мочевых путей» [87].

Этиопатогенез СНМП, ассоциированных с недостатком Т и метаболическим синдромом, чрезвычайно сложен и до конца не исследован, что делает понимание всех процессов неполным, несмотря на уже имеющиеся данные [138]. Довольно интересные данные представлены Р. Cohen с соавторами. В указанной работе приводятся данные о взаимосвязи висцерального ожирения, изменений в семенных венах с СНМП. При этом недостатку Т не уделяется место в описанном патогенезе [76].

Согласно приведенным данным, регуляция работы нижних мочевых путей осуществляется посредством сосудистых, нервных и ряда других структур, расположенных в тканях мочевого пузыря. Соответственно, дисфункция мочевых путей при СНМП возникает главным образом за счет изменения структуры простаты, органотропных изменений во всех слоях мочевого пузыря и простатического отдела уретры, нарушений микроциркуляции крови и иннервации нижних мочевых путей. При этом недостаток Т является самостоятельным этиологическим фактором, вызывающим повышение плотности волокон коллагена, что приводит к структурным изменениям мочевого пузыря [91].

Определенную настороженность вызывали опасения прогрессивного роста гиперплазированной ткани простаты на фоне применения препаратов Т у данной категории больных. В экспериментальных и клинических работах ряда авторов доказано, что уровень андрогенов сыворотки крови не влияет на интрапростатическую концентрацию активного метаболита Т, дигидротестостерона (ДТС) [77; 172; 176]. ДТС действует только в комбинации с рецептором андрогенов (РА), что необходимо для достижения соответствующего биологического эффекта. При этом экспрессия РА может в значительной степени меняться с возрастом, что и приводит к пролиферации тканей переходной зоны простаты [144; 153; 177].

Таким образом, отношение к использованию ТЗТ при СНМП/ГПЖ неоднозначно. Численность мужчин пожилого возраста с ожирением, андрогенодефицитом и нарушениями мочеиспускания продолжает расти во всем мире. Основополагающие биохимические и физиологические механизмы влияния

возрастного снижения Т на проявления СНМП изучены недостаточно и являются актуальными научными направлениями [194]. Для выяснения связи между гипогонадизмом, МС и СНМП, последовательного внедрения результатов в практику требуется проведение рандомизированных исследований.

**Показания и результаты хирургического лечения пациентов с
гиперплазией предстательной железы при неэффективности
симптоматического консервативного подхода**

По мнению В. S. Kim с соавторами (2019), фармакотерапия нарушений мочеиспускания при ГПЖ не всегда эффективна, и единственной альтернативой оказываются хирургические вмешательства разной степени инвазивности [86; 92; 111]. К основным показаниям к оперативному вмешательству у пациентов с ГПЖ на сегодняшний день относят:

- неэффективность предшествующей медикаментозной терапии;
- рецидивирующую задержку мочеиспускания;
- выраженную ИВО;
- камни мочевого пузыря;
- интермиттирующую макрогематурию;
- гидронефроз, обусловленный ГПЖ с или без азотемии;
- значительный объем остаточной мочи (так называемая хроническая задержка мочеиспускания) [32].

Хирургическое вмешательство у пациентов с СНМП/ГПЖ (в частности, считающаяся «золотым стандартом» трансуретральная резекция простаты, или ТУРП) позволяет ликвидировать обструктивные симптомы и улучшить мочеиспускание, что проявляется снижением выраженности симптомов накопления и опорожнения. Однако после завершения хирургического этапа у определенной части пациентов не удается достигнуть ожидаемых результатов лечения, что проявляется в сохранении СНМП (накопления и опорожнения) за счет не всегда полного удаления всей ткани гиперплазии резекции простаты, а также нарушений в работе мочевого пузыря [55; 94; 157; 168]. Однако малоинвазивные оперативные методы не ограничиваются только ТУРП. Операции, выполнение

которых стало возможно после внедрения новых технологий, в частности при использовании лазера (вапоррезекция, энуклеация) или посредством водоструйной диссекции (акваблация), стали альтернативой стандартной ТУРП [96; 109].

Несвоевременное хирургическое вмешательство для коррекции мочеиспускания и усиливающееся компрессионное сжатие уретры из-за гиперплазии простаты могут вызвать декомпенсацию функции мочевого пузыря. Это способствует появлению осложнений, связанных с обструктивным мочеиспусканием (острая или хроническая неполная задержка мочеиспускания), дилатации и гидронефротической трансформации верхних мочевых путей, азотемии, что создает риск для жизни и здоровья пациента [35]. Цистостомия (перкутанная или в открытом варианте) позволяет дренировать мочевой пузырь, что особенно важно при нарушении выделительной функции почек и вторичном уретерогидронефрозе на фоне ГПЖ. Важно понимать, что цистостомия – паллиативное вмешательство, не решающее основную проблему восстановления мочеиспускания, а являющееся лишь мерой необходимости перед операцией на простате (ТУР, аденомэктомия и др.) [14; 148].

Традиционный хирургический метод позволяет ликвидировать обструктивные симптомы у мужчин с СНМП/ГПЖ и предотвратить развитие опасных осложнений, сохранив качество жизни пациенту старшей возрастной группы. Современный лечебный подход требует взвешенного отношения к использованию каждого метода терапии – не только с позиции разумной заботы о больном, но и с точки зрения оптимального медико-экономического подхода. Учет экономической составляющей чрезвычайно важен для повседневной клинической практики врача и руководителя лечебного учреждения.

Заключение

Проявления СНМП, ассоциированных с развитием ГПЖ, признаны распространённой проблемой у мужчин всего мира. Обусловленные возрастом патологические процессы (в т. ч. дефицит тестостерона, ГПЖ и пр.) – факторы риска развития нарушений мочеиспускания. Продолжается изучение патогенетических механизмов развития нарушений мочеиспускания, что позволит более глубоко оценить проблему, выработать четкие и эффективные стратегии обследования и лечения данной категории пациентов. Применение современной консервативной терапии при нарушениях мочеиспускания у мужчин позволяет эффективно влиять на проявления СНМП, повышая качество жизни пациентов. У определенной категории больных применение полного объема медикаментозного лечения не всегда эффективно, что диктует необходимость смены подхода, в том числе применения более «агрессивной тактики» – оперативного лечения. «Затягивание» перехода к хирургическим методам и своевременной смены консервативной терапии СНМП, обусловленных ГПЖ, как правило, ведет к различной степени нарушениям функций мочевых путей и развитию ассоциированных с этим осложнений, угрожающих жизни пациентов.

Данное обстоятельство диктует необходимость поиска и совершенствования лечебно-диагностических методик, применяемых в отношении СНМП, ассоциированных с ГПЖ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Диссертационное исследование выполнено на базе урологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Чита», консультативно-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в период с 2017 по 2022 г. В исследование включены 190 мужчин с СНМП, ассоциированными с ГПЖ. Все пациенты являлись жителями отдельного региона РФ – Забайкальского края.

Для включения мужчин в группы исследования были использованы следующие критерии: возраст старше 49 лет, способность к самостоятельному мочеиспусканию и отсутствие онкологических заболеваний уrogenитального тракта. Критерии исключения: сахарный диабет, декомпенсация функции нижних мочевых путей, наличие (или подозрение) онкологического заболевания мочевыводящих путей, сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Все пациенты исследования разделены на две группы.

2.1.1. Характеристика пациентов I группы

В первую группу исследования, посвященного изучению эффективности использования опросников для выявления СНМП, включены 89 мужчин с ГПЖ. Все респонденты на первом этапе опрошены с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa-тест) (Приложение 1). По итогам

анкетирования респонденты распределены на три подгруппы: I – 0–20 баллов (деменция) ($n = 27$), II – 21–25 баллов (когнитивные нарушения) ($n = 36$), III подгруппа – 26–30 баллов (нет когнитивных нарушений) ($n = 26$). Характеристика подгрупп первой группы с учетом использования МоСа-теста представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение и характеристика пациентов согласно анкетированию по МоСа-тесту

Характеристики	Деменция (0–20 баллов)	Есть когнитивные нарушения (21–25 баллов)	Нет когнитивных нарушений (26–30 баллов)
Число пациентов	27	36	26
Средний возраст (min-max), лет	72,0 $\pm$ 4,6 (69,0-74,0)	66,0 $\pm$ 4,1 (62,3-69)	62,4 $\pm$ 2,2 (60,8-64,2)

После этого участвующим в исследовании респондентам было предложено дважды заполнить анкету IPSS (Приложение 2): первый раз самостоятельно (IPSS1), затем с поддержкой врача (IPSS2). Кроме того, все пациенты самостоятельно отвечали на вопросы предложенного русскоязычного опросника визуальной оценки симптомов заболеваний простаты (VPSS) (Приложение 3). Чтобы проанализировать качество жизни опрашиваемых мужчин, была использована шкала QoL.

2.1.2. Характеристика пациентов II группы

Во вторую группу исследования включен 101 мужчина. У всех пациентов верифицирован клинический диагноз: «Гиперплазия предстательной железы». Критериями включения пациентов в исследования являлись: наличие гиперплазии предстательной железы и СНМП средней и тяжелой степени.

К критериям исключения пациентов отнесены: наличие цистостомического дренажа; подозрение на рак простаты; наличие конкрементов мочевого пузыря; острая задержка мочеиспускания; наличие уретерогидронефроза; признаки ХБП (повышение уровня креатинина сыворотки крови более 120 мкмоль/л, снижение СКФ менее 60 мл/мин); сахарный диабет.

Все пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от типа лечения и уровня половых гормонов.

В подгруппу А включены 48 пациентов (47,5 %), получавших фармакотерапию по поводу СНМП средней и тяжелой степени тяжести (согласно шкале IPSS, данным КУДИ). Главными компонентами терапии для этих пациентов были альфа-1-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы.

В подгруппы Б и В включены больные ГПЖ с СНМП тяжелой степени, которым выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП). В подгруппу Б включены 32 пациента (31,7 %) с дефицитом сывороточного тестостерона (менее 12 нмоль/л), которые не получали тестостеронозаместительную терапию (ТЗТ). В подгруппу В определен 21 пациент (20,8 %) с СНМП и с возрастным снижением уровня сывороточного тестостерона (менее 12 нмоль/л), которым в послеоперационном периоде и в течение последующего периода наблюдения (12 месяцев) проводили коррекцию андрогенодефицита трансдермальной формой тестостерона в виде геля (Андрогель 1%/5,0). В подгруппу В включены пациенты с отсутствием абсолютных противопоказаний к назначению ТЗТ. Препарат наносили по 1 дозе в утренние часы на кожу плеч или живота (со временем экспозиции 6–7 часов). В период исследования у больных группы В не отмечено изменений показателей гематокрита, коагулограммы, а также признаков ночного апноэ. Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 2.2.

На этапе включения в исследование оценивали соматическое здоровье пациентов (табл. 2.3): у каждого из исследуемых пациентов отмечалось в среднем не менее двух сопутствующих заболеваний.

Таблица 2.2 – Характеристика пациентов, включенных в подгруппы исследования

Признак	Значения по подгруппам		
	А	Б	В
Число пациентов	48	32	21
Средний возраст, лет (min-max)	62,3±4,9 (60,8-63,7)	65,1±23,1 (64,0-66,2)	64,1±2,5 (63,0-65,3)
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	17,2 [16,7; 17,2]	10,4 [9,9; 10,4]	9,0 [8,4; 9,1]
Объем простаты, см ³	60,5 [55,3; 76,4]	76,0 [71,5; 85,9]	70,5 [70,1; 87,3]
IPSS, баллы	14,0 [13,1; 15,0]	28,0 [27,5; 29,0]	28,0 [27,5; 29,3]
Индекс качества жизни, баллы	4,5 [4,0; 4,6]	6,0 [5,5; 5,8]	6,0 [5,5; 6,0]
Q max, мл/с	13,4 [13,2; 14,0]	6,9 [6,9; 7,7]	7,5 [7,2; 8,2]
Интрапузырная протрузия простаты (ММ)	12,5 [11,2; 13,6]	17,5 [16,2; 18,5]	19,0 [17,1; 20,4]
ПСА общий, нг/мл	2,7 [2,2; 2,8]	3,8 [3,8; 4,7]	3,8 [3,8; 4,8]
Дилатация верхних мочевых путей, % (абс.)	25,0% (12/48)	53,1% (17/32)	52,3% (11/21)

Таблица 2.3 – Варианты сопутствующей патологии у пациентов, включенных в группы исследования

Варианты сопутствующей патологии	Число пациентов по группам (n)		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Ишемическая болезнь сердца	25	22	14
Артериальная гипертензия	31	27	12
Варикозная болезнь нижних конечностей	10	20	1
Атеросклеротическое поражение сосудов	45	32	21
Язвенная болезнь ЖКТ	5	8	2
ХОБЛ	5	7	3
Хронический панкреатит	15	10	5
Хронический холецистит	7	2	0
Итого	143	128	58

2.2. Методики диагностики

Диагностический этап исследования включал: опрос, физикальный осмотр, лабораторные, уродинамические и лучевые методы исследования. Во всех случаях пациентам выполнялось определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) для выявления риска наличия рака предстательной железы. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа с реактивами фирмы “Beckman Coulter” (США) на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access2 “Beckman Coulter” (США).

С целью выявления степени нарушения мочеиспускания и выраженности СНМП на первом визите пациенту предлагали заполнить опросник IPSS (Приложение 3) совместно с врачом-урологом. Ориентируясь на полученные результаты (количество набранных баллов), производили оценку степени нарушений мочеиспускания согласно общепринятой классификации. Отдельно выполняли оценку обструктивного и ирритативного компонентов СНМП. К обструктивным симптомам относили: ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание, слабую струю мочи, потребность в натуживании при мочеиспускании. Ирритативными симптомами считали: мочеиспускание с перерывом менее чем через 2 часа, трудность воздержания от мочеиспускания, ноктурию.

С учетом имеющихся расстройств мочеиспускания оценивали «индекс качества жизни» (QoL). При этом получали ответ на вопрос: «Как бы вы отнеслись к тому, если бы пришлось мириться с имеющимися урологическими проблемами до конца жизни?». Согласно приведенной шкале (Приложение 3), варианты ответа на этот вопрос от «очень хорошо» до «ужасно» соответствуют оценке от 0 до 6 баллов.

Дневники мочеиспускания (ДМ) (Приложение 4) пациентам предлагали заполнять в течение трех суток, без перерыва и изменения образа жизни в эти дни. При ведении ДМ пациент должен был отслеживать и записывать: объем мочи

(непрерывно в течение полных суток), а также частоту мочеиспускания (с отметкой времени мочеиспускания). В предложенном формате дневника нужно было обязательно отмечать наличие неотложных позывов к мочеиспусканию и эпизодов недержания мочи (если таковые имелись). На основе собранных данных определялись максимальный и минимальный объемы акта микции, а также время между мочеиспусканиями (с разделением на дневные и ночные периоды). Принимая во внимание тот факт, что некоторые пациенты, избегая возможных эпизодов ургентности, без должного позыва принудительно вызывали мочеиспускание, в ДМ был внесен пункт «мочеиспускание по требованию». Количество выпитой жидкости также учитывалось с применением суточного хронометража. Для оценки функционального объема мочевого пузыря в ночной период, такого показателя, как степень ночной полиурии, на основании полученных данных рассчитывался индекс ноктурии (объем ночного диуреза/суточный диурез). Полученные показатели, близкие к значению «1,0», рассматривали как нормальные.

Всем пациентам выполняли уродинамическое исследование (урофлоуметрию) на аппарате «МБН-Урофлоуанализатор» (модель 2, Россия) с соответствующим программным обеспечением. В качестве основных параметров определяли: максимальную скорость мочеиспускания ($Q_{\max}$), среднюю скорость (Q_{med}), общее время продолжительности мочеиспускания, латентный период, эффективную емкость мочевого пузыря (объем мочи при микции). Исследование проводили в утренние часы (не менее двух раз) при соответствующем наполнении мочевого пузыря и возникновении позыва к мочеиспусканию. Результаты исследования считались достоверными и учитывались при объеме мочеиспускания 100 мл и более. Пример протокола урофлоуметрического исследования представлен на рисунке 2.1.

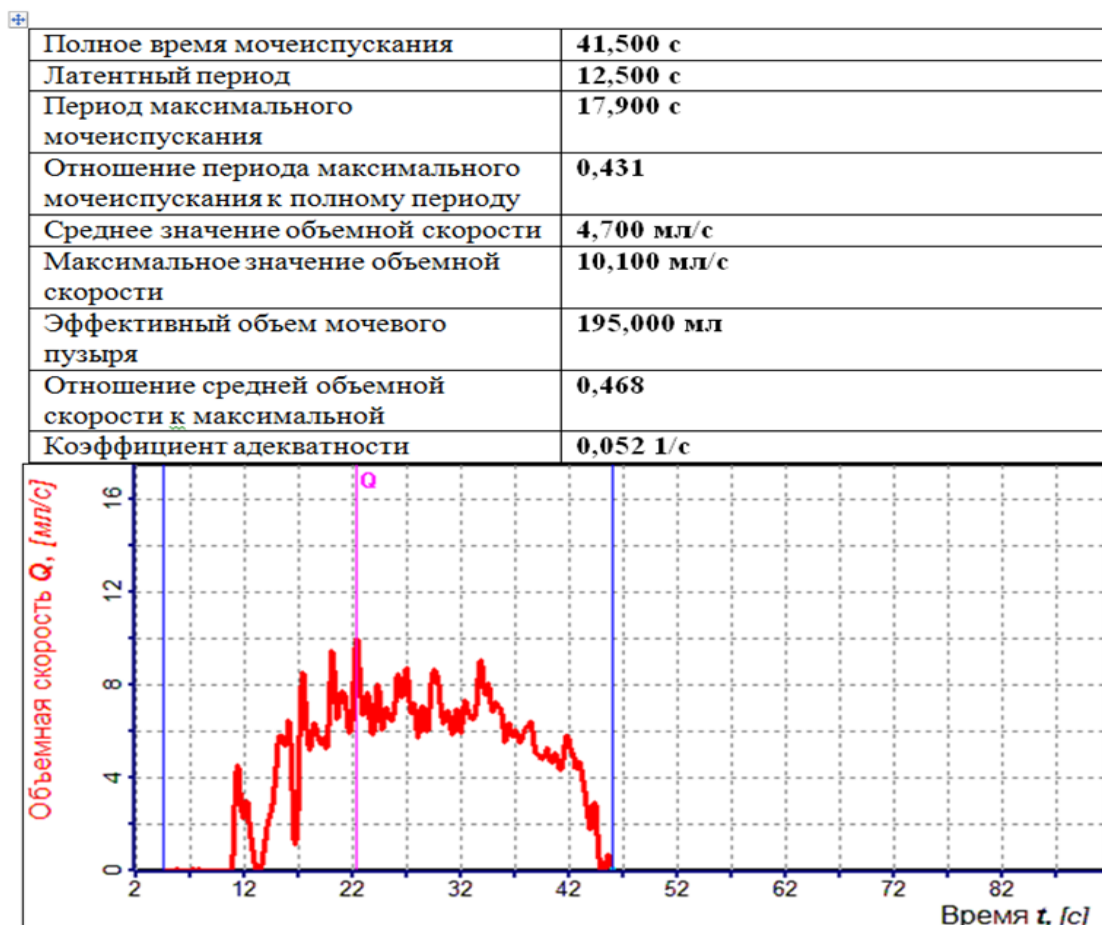


Рисунок 2.1 – Пример протокола уродинамического исследования пациента с обструктивным типом нарушенного мочеиспускания

Ультразвуковые исследования (УЗИ) органов малого таза и мочевых путей проводились с использованием ультразвукового аппарата “LOGIQ E9” (General Electric, США) и мультимастотного микроконвексного внутриволостного УЗИ-датчика General Electric iC5-9 (3,7–9,3 МГц), мультимастотного абдоминального конвексного ультразвукового датчика General Electric C1-5 (1,5–5 МГц) и мультимастотного матричного линейного ультразвукового датчика General Electric ML6-15 (4–13 МГц).

При помощи датчика, расположенного чуть выше лонного сочленения, проводилось исследование органов малого таза. Необходимым условием для проведения ультразвукового исследования являлось умеренное наполнение мочевого пузыря до момента появления позыва к мочеиспусканию. Во время

проведения УЗИ определяли степень наполнения, толщину стенки мочевого пузыря, а также отдельно толщину мышечного слоя. После мочеиспускания оценивалось количество остаточной мочи. Также исследовали значение степени протрузии «средней доли» гиперплазированной предстательной железы в мочевой пузырь как предиктора нарушения мочеиспускания. Значения данного показателя рассматривались как: I степень – менее 5 мм, II степень – 5–10 мм, III степень – более 10 мм.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) выполняли с помощью внутрисполостного конвексного датчика (рис. 2.2), в положении пациента на боку, с приведенными к животу и согнутыми в тазобедренных и коленных суставах ногами. Датчик, обработанный акустическим гелем, вводили в прямую кишку на глубину, достаточную для исследования простаты и парапростатических структур. Полученные изображения оценивали в аксиальной (поперечный скан) и сагиттальной (продольный скан) проекциях. Производилось измерение следующих параметров: размеры предстательной железы (поперечный размер, длина от основания до апикальной части, переднезадний размер); объем предстательной железы (вычислялся по формуле с использованием полученных размеров); длина простатической части мочеиспускательного канала.

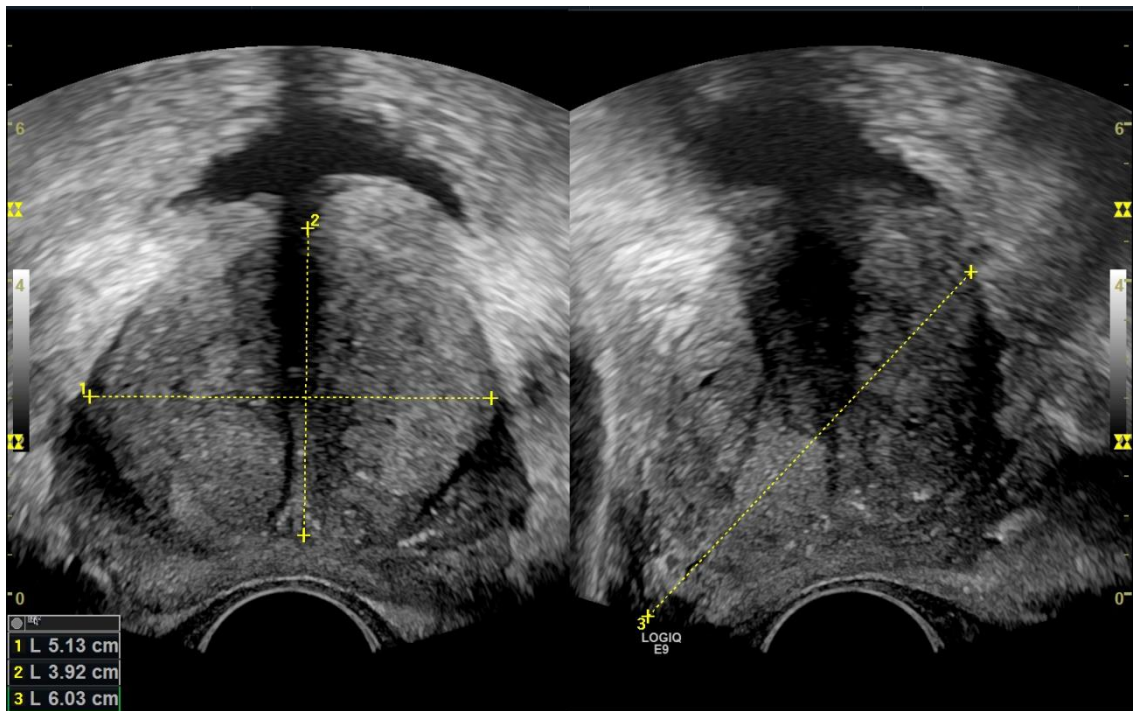


Рисунок 2.2 – Ультрасонограмма пациента С., 62 лет, выполненная внутривполостным (транскректальным) датчиком. На представленном изображении видна предстательная железа в аксиальной и сагиттальной проекциях, линии измерения объема

Биохимические исследования крови и мочи проводили в клинической лаборатории ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Для оценки уровня половых гормонов и андрогенного статуса пациентов производили исследование концентрации сыворотки крови на общий тестостерон, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, эстрадиол, белок, связывающий половые стероиды, на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access2 “Beckman Coulter” (США), использованы оригинальные реагенты “Beckman Coulter” (США). Используя полученные лабораторные данные, сведения о возрасте и весе, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта.

Биохимические исследования венозной крови включали определение: уровней креатинина (рекомендуемый референсный предел 62–115 мкмоль/л), глюкозы, билирубина, общего холестерина. В моче исследовали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Исследования выполнены на автоматическом

биохимическом анализаторе Indiko “Thermo Fisher Scientific” (Финляндия) с использованием оригинальных реагентов “Thermo Fisher Scientific” (Финляндия). Отдельную группу составили исследования сыворотки венозной крови с определением: протеина-7, связывающего инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7, рекомендуемый референсный предел 56–79 нг/мл), цистатина С (Cystatin С, рекомендуемый референсный предел 450–1000 нг/мл), остеопонтина (Osteopontin, OPN), трефоилового фактора 3 (Trefoil factor 3, TFF3, рекомендуемый референсный предел 12–20 нг/мл), уромодулина (Uromodulin). В моче исследовали уровни кластерина (Clusterin, рекомендуемый референсный предел 1–4,5 нг/мл), ЛДГ с помощью мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре с использованием наборов с частицами Kidney Function Panel 2, for Serum/Plasma Samples и Kidney Function Panel 1, for Urine Samples “BioLegend” (США) в соответствии с оригинальными рекомендациями к оборудованию. Учет данных выполняли посредством прибора CytoFlex LX (Beckman Coulter, США) с последующим анализом при помощи программного обеспечения BioLegend’s LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (BioLegend, США). У всех исследуемых в сыворотке венозной крови определяли наличие С-терминального телопептида (b-CrossLaps, b-CTx) методом ИФА “IDS” (Германия). Измерение проводили на иммуноферментном анализаторе “Expert 96” (Великобритания).

Также для контроля и оценки безопасности ТЗТ больным группы В оценивали: гематокрит и коагулограмму.

2.3. Характеристика методов лечения больных

Пациентам подгруппы А назначали консервативную терапию с применением альфа-1-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Пациентам подгрупп Б и В выполняли хирургическое лечение.

Характеристика хирургического и консервативного методов лечения больных по подгруппам представлена в таблице 2.4. Все пациенты подгрупп Б и В до вступления в исследование получали фармакотерапию с применением альфа-1-адреноблокаторов.

Показаниями к оперативному вмешательству у пациентов этих групп служили:

- неэффективность предшествующей медикаментозной терапии;
- хроническая (неполная) задержка мочеиспускания;
- СНМП тяжелой степени, обусловленные инфравезикальной обструкцией;
- снижение $Q_{\max}$ ниже 12 мл/с;
- наличие выраженной протрузии предстательной железы (ИПП II и III) и «средней доли» в мочевого пузыря.

Таблица 2.4 – Характеристика методов лечения больных по группам

Методы лечения	Удельный вес пациентов, получавших лечение, %		
	подгруппа А	подгруппа Б	подгруппа В
ТУРП	-	100	100
Альфа-1-адреноблокаторы (монотерапия)	66,8	—	—
Альфа-1-адреноблокаторы + ингибиторы 5АР (комбинированная терапия)	33,2	—	—
Андрогенозаместительная терапия	—	—	100

Критериями отбора пациентов для выполнения ТУРП служило отсутствие осложнений, связанных с нарушением функции мочевыводящих путей (декомпенсация функции мочевого пузыря, отсутствие выраженной почечной недостаточности), объем простаты менее 80 см³. В большинстве случаев в качестве анестезиологического пособия использовали спинальную анестезию. В небольшом числе наблюдений (n=5) применяли эндотрахеальный наркоз в случае невозможности выполнения пункции спинномозгового канала либо по выбору самого пациента. При выполнении вмешательства пациента укладывали в

положение для дорсальной литотомии («литотомическая позиция»). Антибиотикопрофилактика проводилась внутривенным введением 1000 мг цефтриаксона. Для создания оптимальной оптической среды в качестве неионогенной ирригационной жидкости использовался изотонический (5 %) раствор глюкозы (монополярная резекция) либо физиологический раствор (0,9 %) натрия хлорида (биполярная резекция). Высота емкости с ирригационной жидкостью над уровнем мочевого пузыря выставлялась в пределах 55–65 см для уменьшения абсорбции используемого раствора в системный кровоток во время проведения оперативного вмешательства. Для электрорезекции использовали монополярный или биполярный цисторезектоскоп 26 Ch и электромодулятор (Autocon II 400 ESU system, Karl Storz, Germany). Накожный электрод при выполнении монополярной резекции фиксировался в области бедра. Для предотвращения травматического повреждения уретры при введении тубуса цисторезектоскопа использовался оптический obturator, смазки. После стандартного интраоперационного осмотра полости мочевого пузыря и исключения патологии простатической части уретры (стриктура, воспалительный инфильтрат) и мочевого пузыря (опухоль, конкремент, уретероцеле) производили удаление гиперплазированной ткани простаты. Резекцию начинали со средней доли (рис. 2.3).

Ткани простаты удалялись последовательно, сверху вниз, с визуальным контролем во избежание травматизации структур мочевого пузыря.

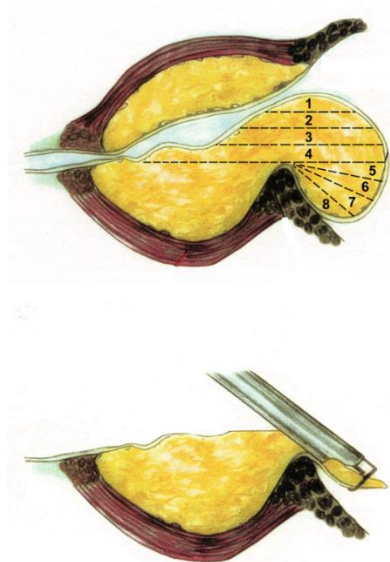


Рисунок 2.3 – Схема резекции средней доли предстательной железы
(М. Collins) [106. <https://emedicine.medscape.com/article/449781-overview>]

После удаления части простаты, выступающей в полость мочевого пузыря, резекция средней доли продолжалась по направлению к семенному бугорку (по методике Barnes). Для резекции боковых долей использовали технику Alcock-Flocks, предполагающую создание бокового разреза-борозды с расщеплением боковых долей до хирургической капсулы простаты на трех и девяти часах условного циферблата, с последующим максимально полным удалением ткани гиперплазии (рис. 2.4).



Рисунок 2.4 – Схема резекции боковых долей предстательной железы
(М. Collins) [106. <https://emedicine.medscape.com/article/449781-overview>]

Далее выполняли прецизионную резекцию тканей простаты в апикальной области с постоянным контролем локализации наружного сфинктера уретры, избегая его травматизации. В процессе операции неоднократно производили эвакуацию резецированной ткани из полости мочевого пузыря путем отмывания через тубус цисторезектоскопа. Гемостаз в области шейки мочевого пузыря и удаленных долей простаты производили при помощи специального вапоризирующего электрода.

Всем пациентам по окончании оперативного вмешательства устанавливали уретральный катетер Фолея Ch 18-20, по струне-проводнику, ранее заведенному в мочевой пузырь через тубус цисторезектоскопа. Баллон катетера наполняли до 25–30 мл стерильным физиологическим раствором. С целью предотвращения геморрагических осложнений и возможной гемотампонады устанавливали систему орошения мочевого пузыря на срок 24–72 часа. Уретральный катетер удаляли на 3–5 сутки после оперативного вмешательства при отсутствии в моче примеси крови.

Виды и количество осложнений после оперативных вмешательств представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Частота случаев осложненного течения хирургического лечения

Вид осложнения	Группа Б (n=32)	Группа В (n=21)
Кровотечение	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)
Орхиэпидидимит	2 (3,6 %)	–
Всего	4	

Для изучения особенностей оказания медицинской помощи жителям Забайкальского края при СНМП, обусловленных ГПЖ, исходя из особенностей работы урологической службы региона, использованы источники получения информации – документы федерального статистического наблюдения по Российской Федерации и Забайкальскому краю за период с 2019 по 2021 г.:

- ФСН № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»;
- ФСН № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях»;
- ФСН № 30 «Сведения о медицинской организации»;
- Аналитический отчет по результатам выездного мероприятия в Забайкальский край в рамках функций НМИЦ по профилю «урология» 04.09.2022 – 09.09.2022.

2.4. Сроки наблюдения больных и методики статистической обработки данных

У пациентов первой группы опрос с использованием анкет проведен во время одного визита. Полученные данные были статистически обработаны с использованием программного комплекса Statistica 8.0. В рамках статистического анализа выполнялось попарное сравнение изучаемых групп посредством

непараметрического критерия Манна – Уитни, при этом за критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

Первичное обследование пациентов второй группы осуществляли согласно методикам, указанным выше. Наблюдение и фиксация параметров осуществлялись в следующие периоды: один месяц после начала лечения; три месяца после начала лечения; шесть месяцев после начала лечения; двенадцать месяцев после начала лечения пациентов.

При проведении статистического анализа данных автор соблюдал принципы Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и следовал рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения количественных и порядковых признаков, учитывая численность исследуемых групп, равную менее чем 50 мужчинам, анализировалась через применение критерия Шапиро – Уилка.

Показатели, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднего значения показателя (M), стандартного отклонения (SD) и минимального и максимального значений. При сравнении показателей, имеющих нормальное распределение, использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Учитывая схожесть размеров групп, проводилось попарное сравнение с применением критерия Тьюки. Характеристики, распределение которых отличается от нормального, представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q1; Q3). Статистическую значимость различий количественных характеристик с ненормальным распределением для трех независимых групп определяли посредством критерия Краскала – Уоллиса (с последующим детальным сравнением при обнаружении различий). Попарное статистическое сравнение проводили с помощью критерия Манна-Уитни, учитывая поправку Бонферрони. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применялся критерий Манна-Уитни (U)

Номинальные данные описывали, указывая абсолютные числа и процентные соотношения, сравнение проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. В случае малых выборок отдавали предпочтение критерию χ^2 Пирсона с

корректировкой на правдоподобие. Для сравнения зависимых групп использовали непараметрический критерий Фридмана. Во всех случаях $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

При обнаружении статистически значимых отличий при сопоставлении всех групп с использованием критерия Фридмана для более точного представления наблюдаемых тенденций применялся критерий Уилкоксона при попарном сравнении групп. Анализ результатов исследования осуществлялся посредством программного комплекса “IBM SPSS Statistics Version 25.0” (International Business Machines Corporation, USA).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ СИМПТОМАХ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ, ЖИТЕЛЯМ ОТДЕЛЬНОГО РЕГИОНА РФ – ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ С АНАЛИЗОМ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПАЦИЕНТОВ И ОПРОСНИКОВ СНМП

3.1. Качество диагностики и лечения гиперплазии простаты в Забайкальском крае

Несвоевременность обращения населения РФ за медицинской помощью обусловлена обширностью территории, неоднородной плотностью населения в регионах, географической удаленностью населенных пунктов от медицинских организаций (в частности, в сельской местности), ограниченностью транспортной доступности. Все это приводит к развитию ряда осложнений у мужчин при нарушениях мочеиспускания, связанных с ГПЖ.

Описанные особенности актуальны для жителей Забайкальского края, характеризующегося низкой плотностью населения (2022 г. – 2,3 чел/км²) [16], сложностью транспортного сообщения между населенными пунктами (отсутствие или низкое качество асфальтового покрытия автодорог регионального значения) и недостатком квалифицированного медицинского персонала в медицинских учреждениях, доступных жителям региона. По данным собственных исследований, у 63,6 % мужчин с ГПЖ, обратившихся для планового хирургического лечения, ранее выполнялась цистостомия по поводу острой или хронической задержки мочеиспускания с нарушением функции почек.

В Забайкальском крае (2022 г.) проживают 1 000 500 человек: при этом городское население составляет 69,3 %. На долю мужчин приходится 504,9 тыс. человек (2022 г.), или 47,9 % от общего контингента населения.

Структура мужского населения старшей возрастной группы на 2022 г. имеет следующую характеристику: 45–49 лет – 33,4 тыс. чел. (21,6 %); 50–54 – 25,5 тыс. чел. (16,5 %); 55–59 – 25,1 тыс. чел. (16,3 %); 60–64 – 27,1 тыс. чел. (17,6 %); 65–69 – 20,7 тыс. чел. (13,4 %); 70–74 – 12,8 тыс. чел. (8,3 %); 75–79 – 3,9 тыс. чел. (2,5 %); 80 лет и более – 5,7 тыс. чел. (3,8 %), что представлено графически (рис. 3.1).

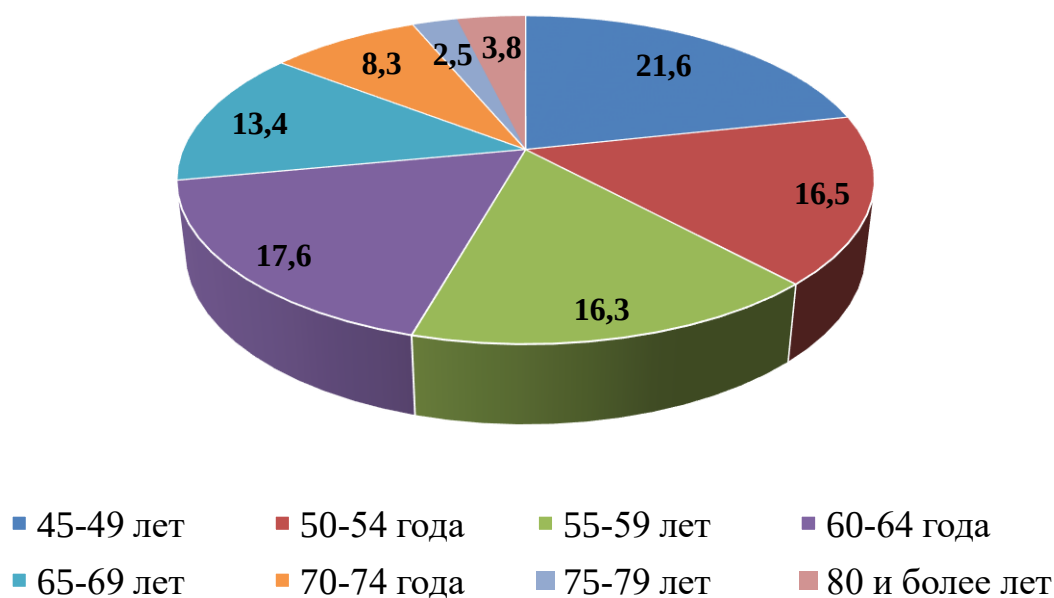


Рисунок 3.1 – Структура возраста мужского населения старше 45 лет, жителей Забайкальского края, %

Приведенные данные (рис. 3.1) свидетельствуют о высоком удельном весе численности мужского населения в возрасте 45–49 лет и 60–64 года, что потенциально соответствует периоду манифестации СНМП/ГПЖ и других возрастных состояний [17; 33; 36]. Представленные сведения определили поиск клинического материала по направлению данного исследования.

Для оценки распространенности СНМП/ГПЖ в Забайкальском крае за период с 2019 по 2022 г. проанализированы показатели первичной и общей заболеваемости населения болезнями мочеполовой системы (МПС) и болезнями предстательной железы на основе данных статистических сборников за исследуемый период: «Общая заболеваемость взрослого населения России», «Заболеваемость взрослого населения России с диагнозом, установленным впервые жизни», а также в форме федерального статистического наблюдения № 12.

При анализе уровня общей заболеваемости населения патологией органов мочеполовой системы в Забайкальском крае за 2019–2022 гг. установлено, что данный показатель увеличился на 7,9 % (с 10003,5 до 10796,2 на 100 тыс. жителей) (рис. 3.2). Аналогичный показатель в среднем по РФ ниже на 1,5 % (в РФ в 2022 г. 10 630,5 на 100 тыс. жителей).

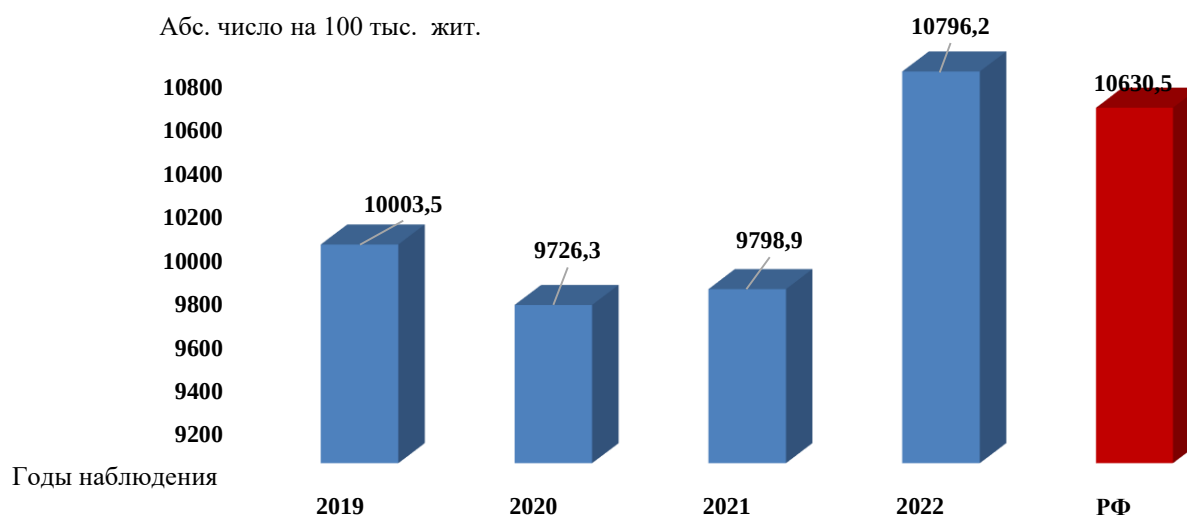


Рисунок 3.2 – Уровень общей заболеваемости патологией органов мочевыделительной системы среди населения Забайкальского края за 2019–2022 гг.

Уровень первичной заболеваемости патологией органов мочевыделительной системы за период с 2019 по 2022 г. снизился на 18,1 % (с 3 620,2 до 2 963,4 на 100 тыс. жителей); общероссийский показатель выше на 26,5 % (в РФ в 2022 г. – 4 031,3 на 100 тыс. жителей) (рис. 3.3).

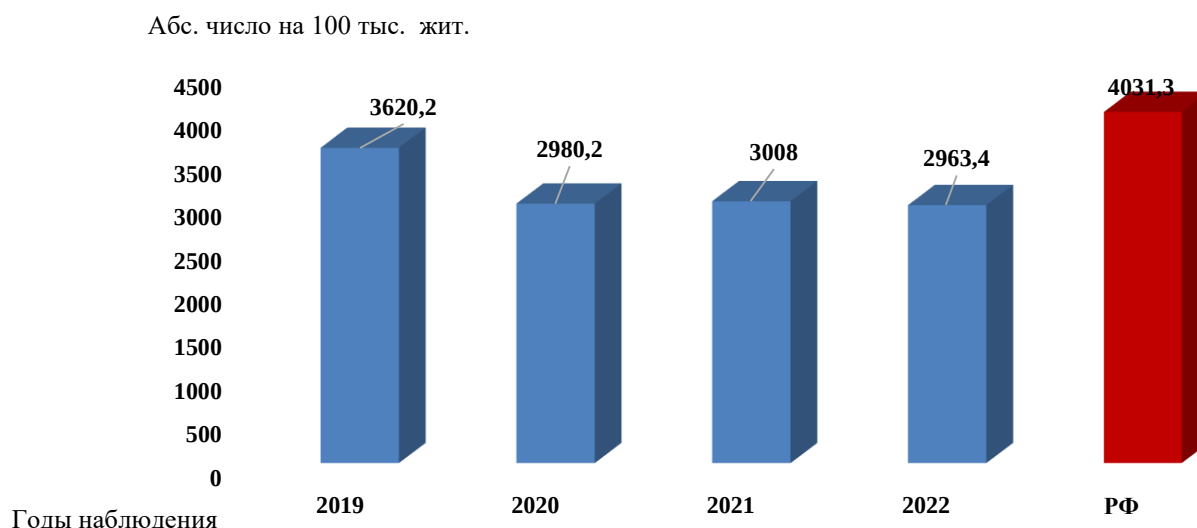


Рисунок 3.3 – Уровень первичной заболеваемости патологией органов мочевыделительной системы у населения Забайкальского края за период с 2019 по 2022 г.

Неравномерное изменение показателей общей и первичной заболеваемости патологией органов МПС (рис. 3.3) обусловлено в том числе и пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), и введением в медицинских организациях, сотрудники которых оказывают первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь, ограничительных мер в виде прекращения оказания плановой медицинской помощи, профилактических осмотров и диспансеризации. К 2022 г. анализируемые показатели фактически достигли уровня «доковидного периода». Снижение первичной заболеваемости отражает недостаточный уровень обращаемости населения за ПМСП по поводу заболеваний органов МПС, что обусловлено низкой профилактической и медицинской активностью населения и проблемами доступности оказания этого вида помощи.

Оценить уровень истинной заболеваемости ГПЖ в РФ и в отдельном регионе сложно, поскольку данная нозология при статистическом учете входит в значительную группу заболеваний предстательной железы. Выявление истинной урологической заболеваемости затруднительно также в связи с особенностями

ведения формы статистического наблюдения № 12, в которой не учтены болезни мужских половых органов с кодами МКБ 10 N43-N48.

Показатели общей и первичной заболеваемости населения болезнями предстательной железы за 2019–2022 гг. имеют тенденцию к снижению на 2,3 и 16,2 % соответственно (общая заболеваемость – с 1916,8 на 100 тыс. жителей до 1872,6 на 100 тыс. жителей, первичная заболеваемость с 397,7 на 100 тыс. жителей до 333,1 на 100 тыс. жителей). Эти уровни ниже аналогичных показателей в среднем по РФ на 26,7 и 20,9 % соответственно (в 2022 г. – 2554,1 и 421,4 на 100 тыс. жителей соответственно) (рис. 3.4).

Как отмечалось выше, представленный показатель не отражает истинную заболеваемость населения ГПЖ. Ф. А. Севрюковым (2012) предложена методика расчета заболеваемости ГПЖ с использованием «поправочного коэффициента» 0,732 [42]. Посредством применения данной методики расчета получены показатели общей заболеваемости ГПЖ по Забайкальскому краю за расчетный период с 2019 по 2022 г., представленные в таблице 3.1.

Абс. число на 100 тыс. жит.

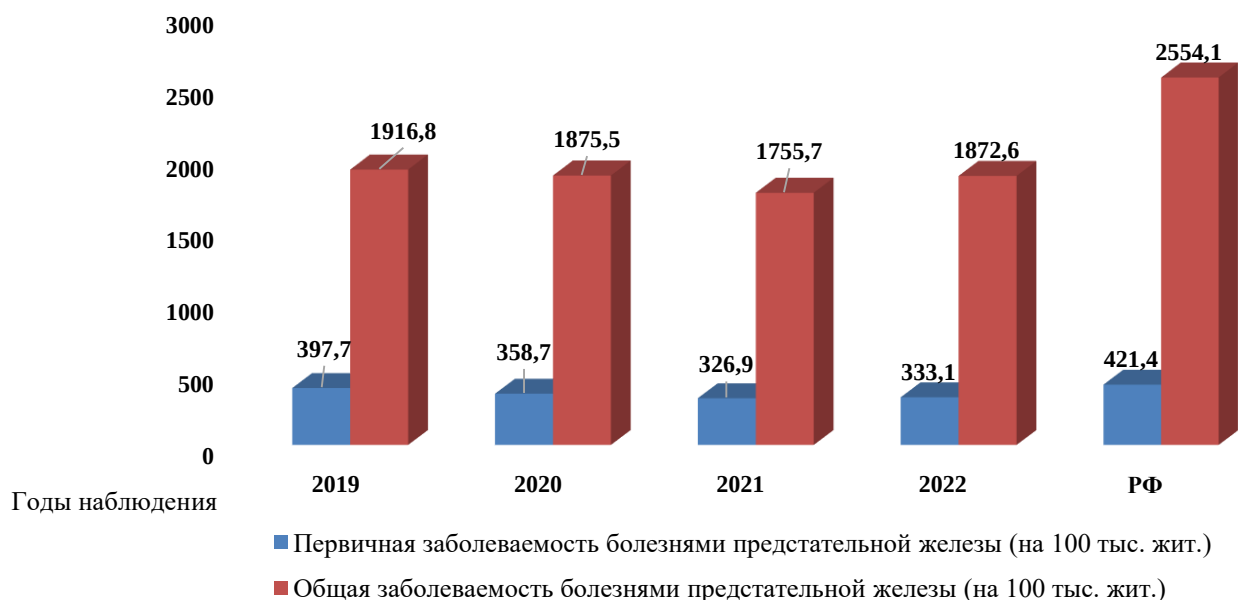


Рисунок 3.4 – Динамика изменения показателей первичной и общей заболеваемости патологией предстательной железы среди населения Забайкальского края за период с 2019 по 2022 г.

Таблица 3.1 – Динамика показателей общей заболеваемости болезнями предстательной железы и ГПЖ в Забайкальском крае

Показатели	Абс. число жителей по годам наблюдения, на 100 тыс. населения			
	2019	2020	2021	2022
Общая заболеваемость патологией предстательной железы	1 916,8	1 875,5	1 755,7	1872,6
Истинная заболеваемость гиперплазией предстательной железы	1 403,1	1 372,8	1 285,2	1370,7

Показатель общей заболеваемости населения ГПЖ за исследуемый период снижался на 2,3 %, в сравнении с аналогичным показателем по РФ ниже на 26,7 % (2022 г. – 1869,6 на 100 тыс. жителей) (рис. 3.5).

Абс. число на 100 тыс. жит.

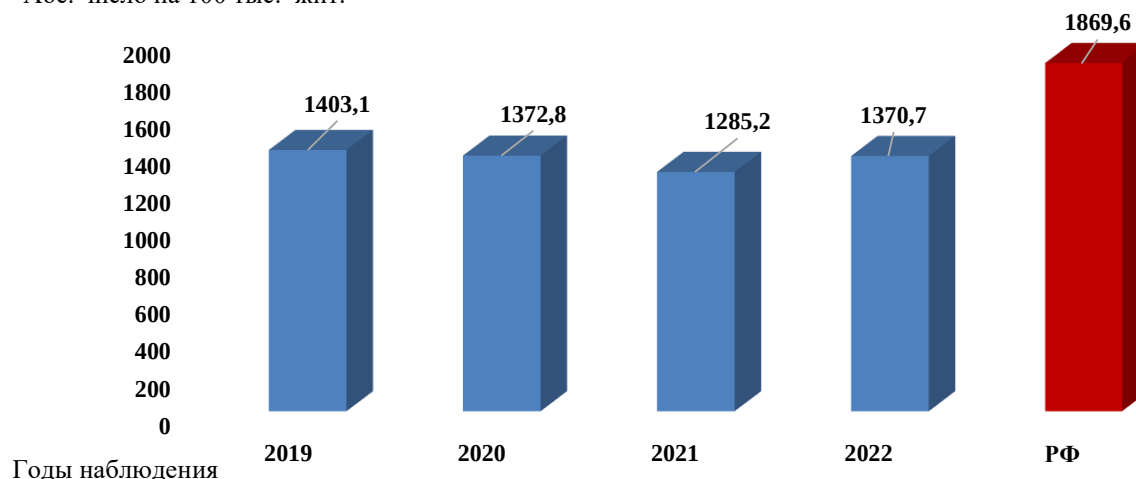


Рисунок 3.5 – Динамика изменения показателя общей заболеваемости ГПЖ среди мужчин, жителей Забайкальского края, за период 2019–2022 гг.

Представленные данные свидетельствуют о недостаточном учете числа случаев данной патологии среди мужчин старшей возрастной группы. Недоучет контингента пациентов с ГПЖ способен привести к росту осложнений

СНМП/ГПЖ, а соответственно, и к недостаткам анализа медико-экономических затрат на лечение таких пациентов.

Значительный контингент мужчин, потенциально подверженных развитию СНМП/ГПЖ, и потребность в мониторинге прогрессии СНМП для предупреждения осложнений требуют поиска новых диагностических методик нарушений мочеиспускания. Эти направления исследования составили одну из задач данной научной работы.

3.2. Результаты оценки когнитивной функции у симптомных больных гиперплазией простаты и ее влияние на результаты стандартных опросников по выявлению СНМП

Сегодня врачи-урологи обращают внимание на недостаток анкет, применение которых позволило бы проводить выявление СНМП независимо от уровня образования и когнитивного статуса пациента, а также других факторов, способных влиять на точность диагностики.

Для оказания высококачественной помощи больным с ГПЖ требуется применение простых и надежных методов с высоким уровнем обоснованности, доступной для жителей любого (включая отдаленные) региона. В процессе исследования была проверена сравнительная эффективность международного индекса симптомов простаты (IPSS) (Приложение 2) и визуальной шкалы оценки симптомов заболеваний простаты (VPSS) (Приложение 3) среди мужчин с разным когнитивным статусом. Были изучены следующие аспекты: сравнение валидности шкалы опросника VPSS по сравнению с IPSS, объективность заполнения опросников VPSS и IPSS пациентами в зависимости от наличия или отсутствия у них когнитивных нарушений.

В первую исследуемую группу вошли 89 мужчин от 53 до 85 лет, проживающих в Забайкальском крае. Начальное тестирование респондентов

проводилось с использованием Монреальской шкалы для оценки когнитивных функций (тест MoCa) (Приложение 1). Исследуемые самостоятельно, а затем при участии врача-уролога заполняли анкету IPSS (сначала IPSS₁, затем IPSS₂). Кроме того, все пациенты самостоятельно проходили опрос по анкете визуальной оценки симптомов заболеваний простаты (VPSS). Шкала QoL была применена для анализа качества жизни мужчин-респондентов.

В результате проведенного опроса респондентов (тест MoCa) были выделены три подгруппы исследуемых: I – мужчины с количеством баллов от 0 до 20 (деменция) (n=27), II – от 21 до 25 баллов (когнитивные нарушения) (n=36), III подгруппа – от 26 до 30 баллов (отсутствие когнитивных нарушений) (n=26). Средний возраст участников I, II и III подгрупп соответственно составил $72,2 \pm 5,1$ (69,6-74,8), $64,6 \pm 4,3$ (68,2-66,4) и $59,8 \pm 4,4$ (57,5-62,1) лет.

Среди пациентов I подгруппы (с признаками деменции) после опроса по анкете VPSS было обнаружено, что 11,1 % [n=3] имели легкую степень выраженности СНМП, 74,1 % [n=20] – умеренную, 14,8 % [n=4] – тяжелую степень (рис. 3.6).

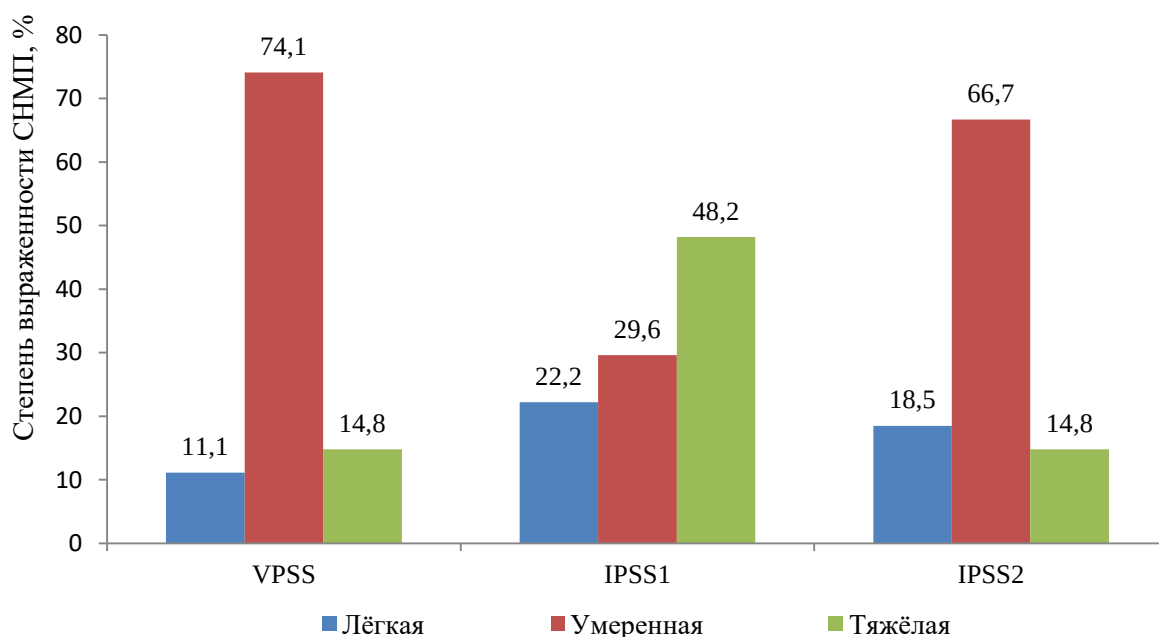


Рисунок 3.6 – Степень выраженности СНМП у пациентов I подгруппы по опросникам VPSS, IPSS₁, IPSS₂

Как демонстрирует диаграмма (рис. 3.6), при индивидуальном заполнении анкеты IPSS₁ выяснилось, что у 22,2 % [n=6] респондентов обнаружена легкая степень СНМП, у 29,6 % [n=8] – умеренная, а в 48,2 % [n=13] случаев отмечена тяжелая степень нарушений мочеиспускания. После проведения опроса IPSS₂ (при ассистенции врача) у 18,5 % [n=5] пациентов была зафиксирована легкая степень СНМП, у 66,7 % [n=18] – умеренная и у остальных 14,8 % [n=4] – тяжелая степень СНМП (рис. 3.6).

Анализ ответов на опросник IPSS, полученных самостоятельно и при помощи врача, показал статистически значимые отличия ($\chi^2=8,71$; $p=0,013$). Логично предположить, что это могло быть вызвано недостаточным пониманием сути вопросов пациентами во время самостоятельного заполнения анкеты. В то же время при сопоставлении результатов VPSS и IPSS₂, статистически значимых отличий ($\chi^2=0,605$; $p=0,739$) в определении степени тяжести нарушений мочеиспускания не обнаружено.

При сравнительной оценке результатов ответов на вопросы, характеризующие симптомы накопления по трем вариантам рассматриваемых опросников, были выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$). При этом достоверных различий в отношении симптомов опорожнения получено не было ($p>0,05$).

Во II подгруппе (с признаками когнитивных нарушений) при проведении опроса по анкете VPSS легкая и умеренная степени нарушений мочеиспускания отмечены в 27,8 % [n=10] и 69,4 % [n=25] случаев соответственно. Тяжелая степень СНМП была выявлена у 2,8 % [n=1] больных (рис. 3.7).

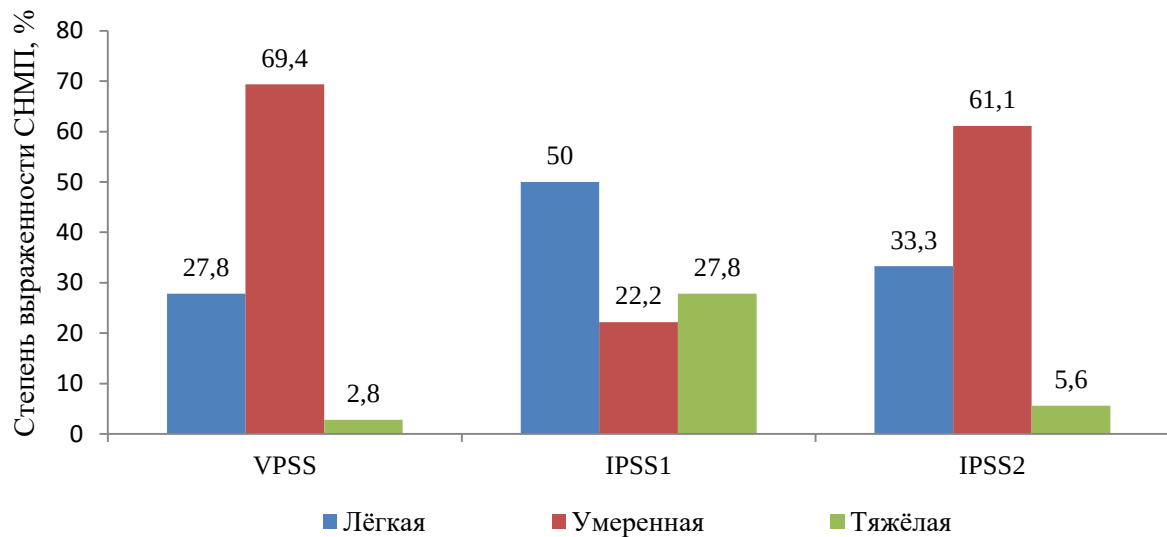


Рисунок 3.7 – Степень выраженности СНМП у пациентов II подгруппы по опросникам VPSS, IPSS₁, IPSS₂

При индивидуальном заполнения анкеты IPSS₁ тяжелая и умеренная степени нарушений мочеиспускания были зафиксированы соответственно в 27,8 % [n=10] и 22,2 % [n=8] случаев. У 50 % [n=18] участников опроса выявлена легкая степень СНМП (рис. 3.8). После прохождения опроса с участием врача (IPSS₂) легкая, средняя и тяжелая степени СНМП были обнаружены в 33,3 % [n=12], 61,1 % [n=22] и 5,6 % [n=2] случаев соответственно. При сравнении результатов IPSS₁/IPSS₂ определены статистически значимые отличия в полученных данных ($\chi^2=13,06$; $p=0,002$). Также выявлены значимые различия ($\chi^2=18,41$; $p<0,001$) при сравнении результатов VPSS/IPSS₁, что подтверждает сложности в варианте самостоятельного заполнения анкеты пациентами. В то же время при анализе результатов VPSS/IPSS₂ статистически значимых отличий не было обнаружено ($\chi^2=0,707$; $p=0,703$).

В III подгруппе (n=26) по результатам опроса VPSS легкая степень СНМП была выявлена в 14,2 % [n=5], умеренная – в 73,1 % [n=19], тяжелая – в 7,7 % [n=2] случаев (рис. 3.8).

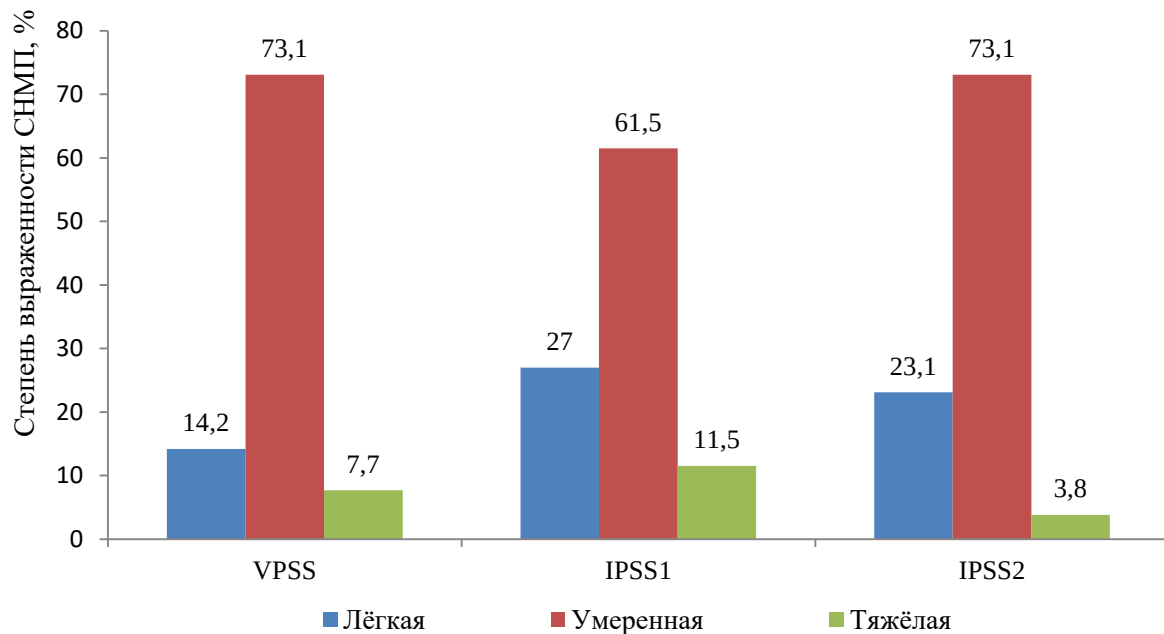


Рисунок 3.8 – Результаты по опросникам VPSS, IPSS₁, IPSS₂ у респондентов III подгруппы (пациенты без когнитивных нарушений)

При самостоятельном ответе на вопросы IPSS₁ отмечено преобладание умеренной симптоматики – в 61,5 % [n=16] случаев, легкая выявлена у 27 % [n=7], тяжелая – у 11,5 % [n=3] пациентов (рис. 3.8). В процессе заполнения анкеты (при ассистированном участии врача), умеренная и легкая степени нарушений были замечены в 73,1 % [n=19] и 23,1 % [n=6] соответственно, тяжелая степень нарушений мочеиспускания выявлена у 3,8 % [n=1] больных.

Различия уровня признака при сравнении ответов анкет-опросников VPSS с IPSS₁ и IPSS₂ и шкал, характеризующих качество жизни пациентов, статистически незначимы ($\chi^2=1,34$; $p=0,514$), что свидетельствует о корректной интерпретации вопросов анкет пациентами без когнитивных нарушений.

Исходя из представленных данных видно, что при использовании опросника VPSS у мужчин с деменцией отмечены наиболее верные результаты. Это подтверждается максимальным количеством совпадений ответов в оценке степени СНМП с опросником IPSS, заполненным при разъяснении сути вопросов пациенту и формировании вопросов с участием врача-уролога. Это указывает на сложность оценки тяжести СНМП для данной группы пациентов. Несоответствие в оценках тяжести нарушений мочеиспускания у участников исследования говорит о

недостаточном понимании вопросов, представленных в опроснике IPSS. Это, возможно, может привести к переоценке или недооценке степени нарушений мочеиспускания, что может негативно влиять на выбор метода ведения пациента. Напротив, у пациентов с ГПЖ без когнитивных нарушений можно использовать как опросник VPSS, так и IPSS, с одинаковой эффективностью. Минимальное число расхождений в оценке степени СНМП у респондентов III группы свидетельствует о полном и правильном восприятии вопросов в анкетах-опросниках.

Исходя из полученных и проанализированных данных исследования, опросник визуальной оценки симптомов простатического заболевания (VPSS) наиболее рационально предлагать заполнять пациентам, имеющим когнитивные нарушения различной степени выраженности.

Представленные данные позволяют судить о целесообразности применения опросника VPSS при оказании медицинской помощи на амбулаторном этапе, в том числе при проведении профилактических медицинских осмотров и в ходе диспансерного наблюдения. Своевременная диагностика тяжелых СНМП у мужчин с ГПЖ позволит проводить своевременную коррекцию нарушений мочеиспускания и снизить количество осложнений, связанных с нарушением функции нижних мочевых путей.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГИПО- И ЭУГОНАДНЫХ МУЖЧИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЕЕ КОНСЕРВАТИВНОМ И ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТОСТЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В Главе IV представлены результаты исследования различных вариантов терапии СНМП у пациентов с ГПЖ (с учетом уровня тестостеронемии).

4.1. Оценка нарушений состояния пациентов при использовании дневников мочеиспускания

Все участники исследования для оценки СНМП заполняли предложенную форму дневников мочеиспускания (ДМ) (См. Приложение 2). Заполнение проводилось в течение периода, составляющего не менее чем трое суток, непрерывно. На основании ДМ была проведена оценка следующих параметров: количества мочеиспусканий (с селективным разделением на дневной и ночной периоды), объема мочеиспускания, времени мочеиспускания, наличия случаев ургентности, количества выпитой жидкости, а также фиксации периодов времени сна и бодрствования.

Количество микций (КМ) в сутки, в разные временные интервалы исследования, представлено в таблице 4.1 и рисунке 4.1.

В подгруппе А снижение показателя произошло к концу первого месяца и сохранялось стабильным на протяжении всего периода наблюдения. В подгруппах Б и В динамика КМ в сутки была подобна друг другу, однако в подгруппе В

показатель вышел к 6 и 12 месяцам наблюдения на нормативный уровень, а в подгруппе Б этого не произошло.

Таблица 4.1 – Динамика количества мочеиспусканий в сутки

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, абс. число		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	9,5 [9,3; 9,9]	12,5 [12,2; 13,2]	13,0 [12,7; 13,8]
1	8,0 [8,0; 8,5]	11,5 [11,2; 12,1]	9,5 [9,3; 10,0]
3	8,0 [7,8; 8,0]	10,0 [9,5; 10,2]	8,5 [8,2; 8,7]
6	8,0 [7,9; 8,2]	9,0 [8,9; 9,5]	8,0 [7,6; 8,1]
12	8,0 [7,8; 8,1]	9,5 [9,3; 9,7]	8,0 [8,0; 8,4]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=84,27$; p<0,001	$\chi^2=78,85$; p<0,001	$\chi^2=56,42$; p<0,001

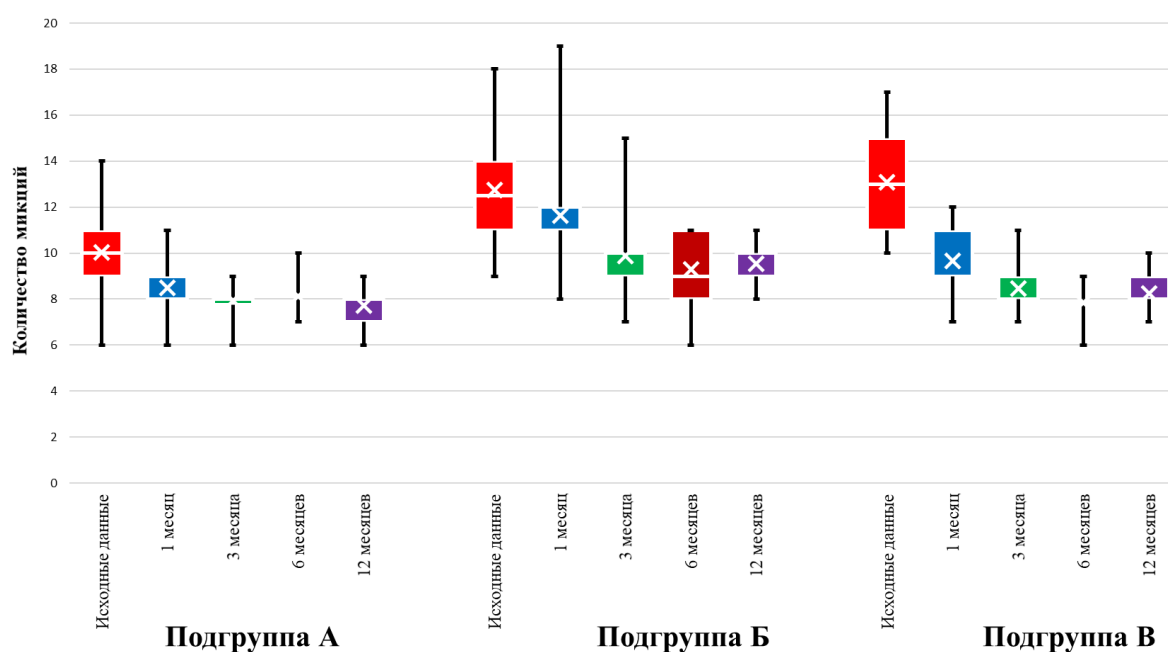


Рисунок 4.1 – Результаты оценки частоты суточных микций у наблюдаемых пациентов

Ноктурия служит одним из ведущих СНМП, значительно снижающих качество жизни пациентов. Во всех трех подгруппах отмечено достоверное уменьшение количества эпизодов ноктурии. В подгруппе В оно было более значительным (табл. 4.2, рис. 4.2).

Таблица 4.2 – Показатели изменения количества эпизодов ноктурии у исследуемых пациентов

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, абс. число		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	3,0 [2,6; 3,9]	4,0 [3,4; 4,1]	4,5 [3,7; 4,7]
1	1,0 [1,0; 1,7]	3,0 [2,6; 3,1]	3,0 [2,6; 3,2]
3	1,0 [1,0; 1,3]	1,0 [1,0; 1,7]	0,5 [0,5; 1,0]
6	1,0 [0,6; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,0 [0,0; 0,5]
12	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [0,8; 1,1]	0,0 [0,0; 0,6]
Сравнение динамике df= 4 ^В	$\chi^2=139,0$; p<0,001	$\chi^2=89,89$; p<0,001	$\chi^2=65,34$; p<0,001

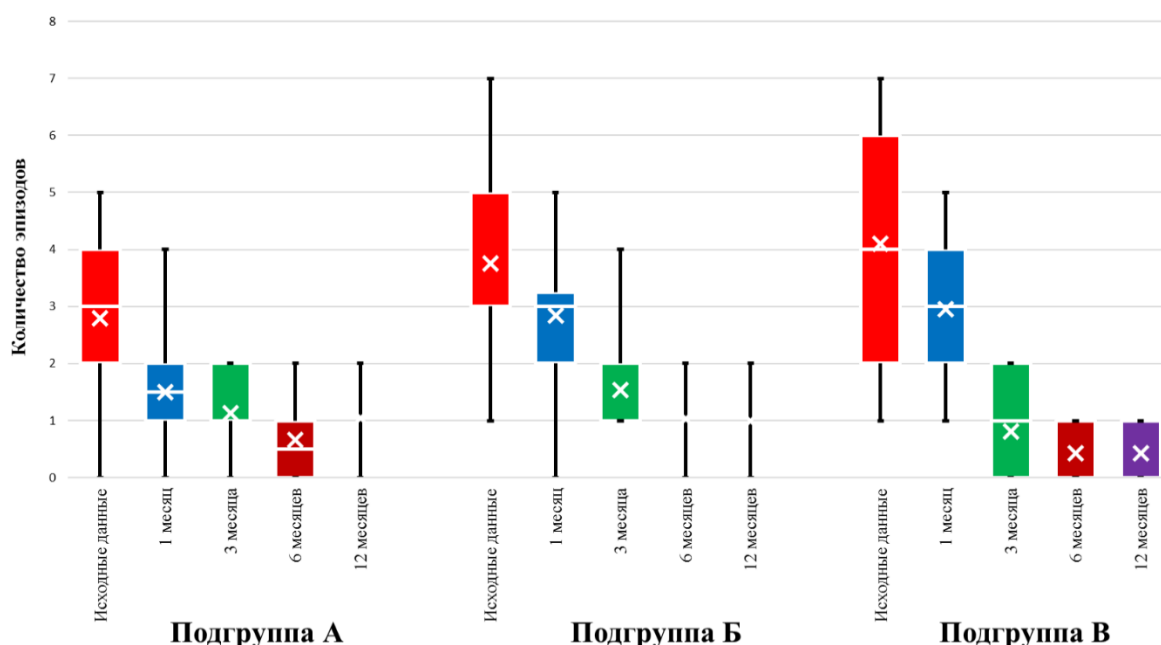


Рисунок 4.2 – Частота ноктурии у исследуемых пациентов

Максимальный и минимальный объемы мочеиспускания – важные параметры, характеризующие накопительную функцию мочевого пузыря. Результаты оценки ДМ, определяющие максимальную емкость мочевого пузыря ($V_{\max}$), представлены в таблице 4.3 и на рисунке 4.3.

Таблица 4.3 – Результаты оценки максимального объема мочеиспускания у пациентов наблюдаемых групп

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	240,0 [229,2; 251,6]	195,0 [173,8; 209,6]	160,0 [154,9; 179,1]
1	280,0 [260,3; 281,3]	190,0 [188,1; 214,7]	270,0 [260,4; 279,3]
3	300,0 [293,7; 308,7]	245,0 [237,3; 252,1]	310,0 [301,7; 318,2]
6	300,0 [300,0; 315,6]	260,0 [246,7; 270,1]	305,0 [303,6; 315,4]
12	350,0 [329,1; 350,1]	280,0 [276,6; 292,8]	315,0 [308,8; 321,2]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=39,0$; p<0,001	$\chi^2=69,32$; p<0,001	$\chi^2=57,77$; p<0,001

В подгруппе А происходило увеличение $V_{\max}$ на протяжении всего периода, при этом нормативный показатель для мужчин достигнут к 1 месяцу наблюдения. В подгруппах Б и В имела место такая же тенденция. К концу исследования значение $V_{\max}$ приблизилось к нормативному в подгруппе Б и стало нормативными в подгруппе В, в которой отмечено фактически двукратное увеличение показателя к концу года.

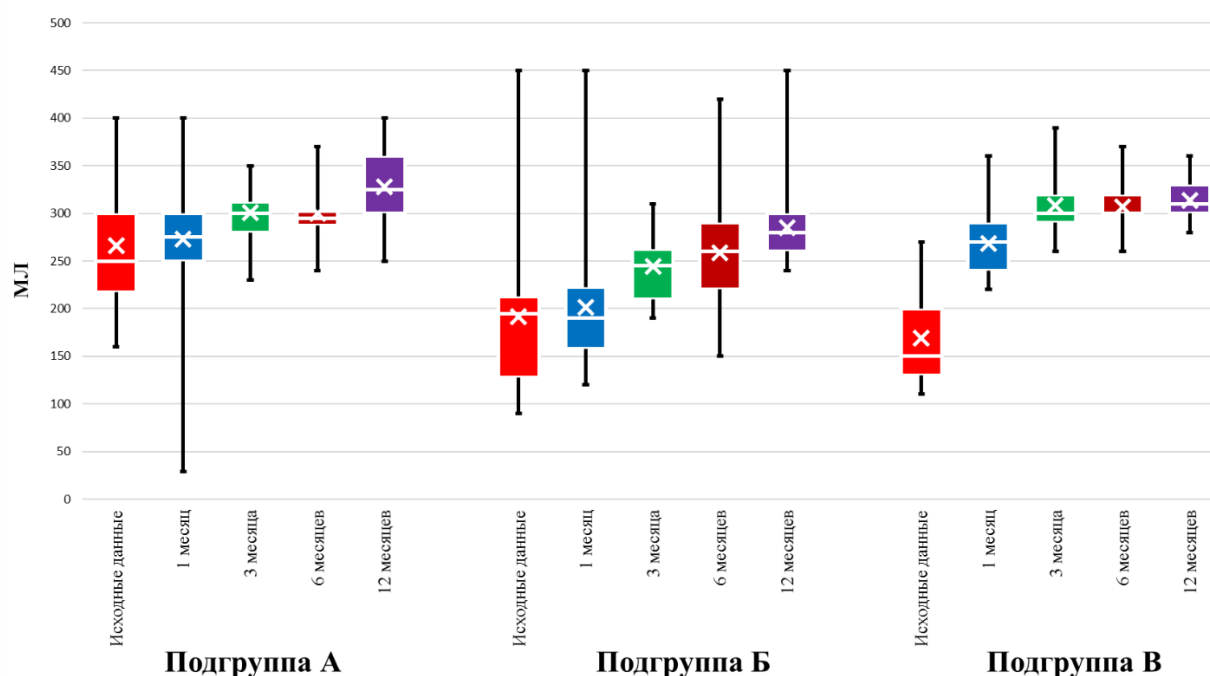


Рисунок 4.3 – Максимальный объем мочеиспускания

В таблице 4.4 представлены показатели минимальной емкости мочевого пузыря ($V_{\min}$), зарегистрированные по данным ДМ.

Таблица 4.4 – Динамика минимального объема мочеиспускания

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл		
	A (n=48)	B (n=32)	C (n=21)
Исходно	100,0 [100,0; 122,8]	70,0 [66,9; 79,6]	75,0 [74,8; 90,1]
1	150,0 [145,9; 170,7]	100,0 [92,4; 102,6]	165,0 [164,7; 178,3]
3	140,0 [137,6; 161,6]	120,0 [107,7; 121,7]	190,0 [185,4; 199,6]
6	140,0 [135,9; 162,3]	125,0 [115,1; 127,4]	200,0 [188,6; 200,0]
12	120,0 [111,4; 141,5]	130,0 [126,5; 134,2]	200,0 [187,1; 200,0]
Сравнение динамики $\chi^2=93,78$; $p<0,001$	$\chi^2=93,78$; $p<0,001$	$\chi^2=59,03$; $p<0,001$	$\chi^2=50,02$; $p<0,001$

В подгруппе А $V_{\min}$ увеличился на 20 %, в то время как в подгруппе Б вырос на 85,7 %, а в подгруппе В – на 166,7 %. Более значимые изменения показателя зарегистрированы в подгруппе В, что свидетельствует о выраженной накопительной способности МП у пациентов этой подгруппы (рис. 4.4).

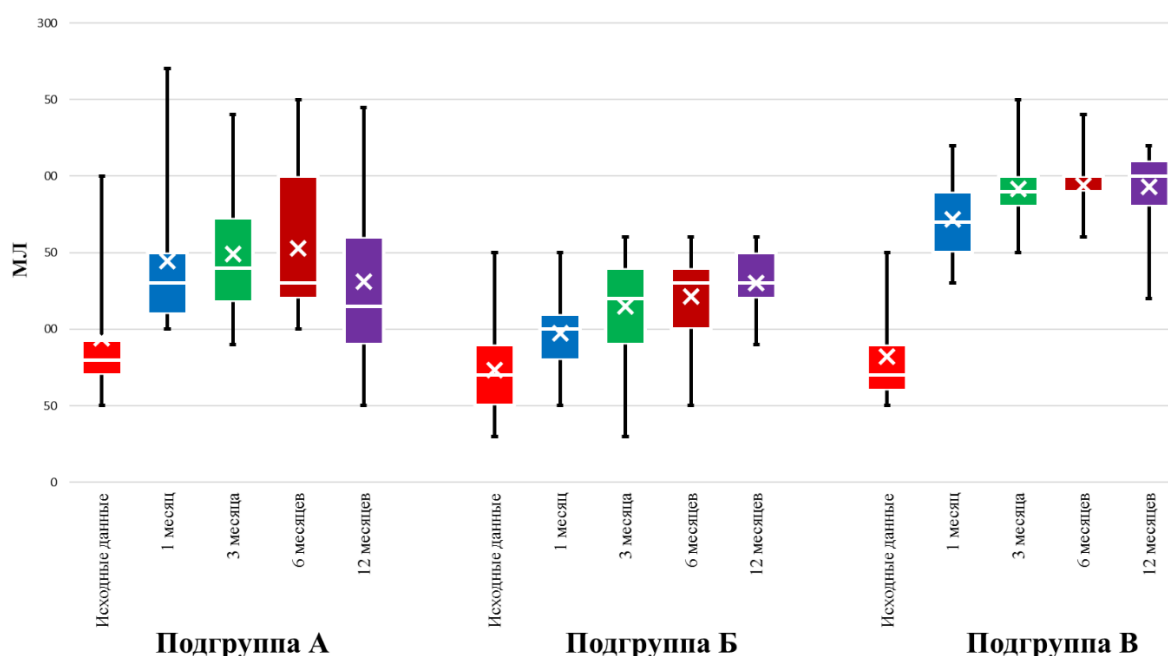


Рисунок 4.4 – Минимальный объем мочеиспускания

Повелительные (ургентные) позывы к мочеиспусканию относятся к группе выраженных ирритативных СНМП, значительно снижающих качество жизни пациентов. В таблице 4.5 и на рисунке 4.5 представлена динамика количества эпизодов ургентности. Фармакотерапия в подгруппе А ликвидировала эпизоды ургентности к третьему месяцу лечения. В подгруппах Б и В этот процесс происходил на протяжении всего периода наблюдения. В подгруппе В происходило достоверное уменьшение эпизодов ургентности, однако они сохранялись и через год после операции. При этом в подгруппе В эпизоды ургентности с 6 месяцев практически не регистрировались.

Таблица 4.5 – Частота проявлений эпизодов ургентности за сутки

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, абс. число		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	1,0 [1,0; 2,1]	4,0 [3,8; 4,8]	5,0 [4,6; 5,8]
1	1,0 [0,8; 1,3]	3,0 [2,9; 3,8]	3,0 [2,7; 3,4]
3	0,0 [0,0; 0,5]	2,0 [1,9; 2,3]	1,0 [0,6; 1,0]
6	0,0 [0,0; 0,1]	2,0 [1,2; 2,0]	0,0 [0,0; 0,6]
12	0,0 [0,0; 0,4]	1,0 [0,9; 1,3]	0,0 [0,0; 0,4]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=113,1$; p<0,001	$\chi^2=68,79$; p<0,001	$\chi^2=73,52$; p<0,001

Продолжительная ургентная симптоматика, наблюдавшаяся у пациентов, выработала у них вариант адаптивного поведения, проявлявшийся эпизодами «мочеиспускания по требованию» (МТ). Данное явление характеризовалось тем, что больной, во избежание возникновения ургентности (в том числе недержания), мочился до возникновения позыва на мочеиспускание, самостоятельно индуцируя акт.

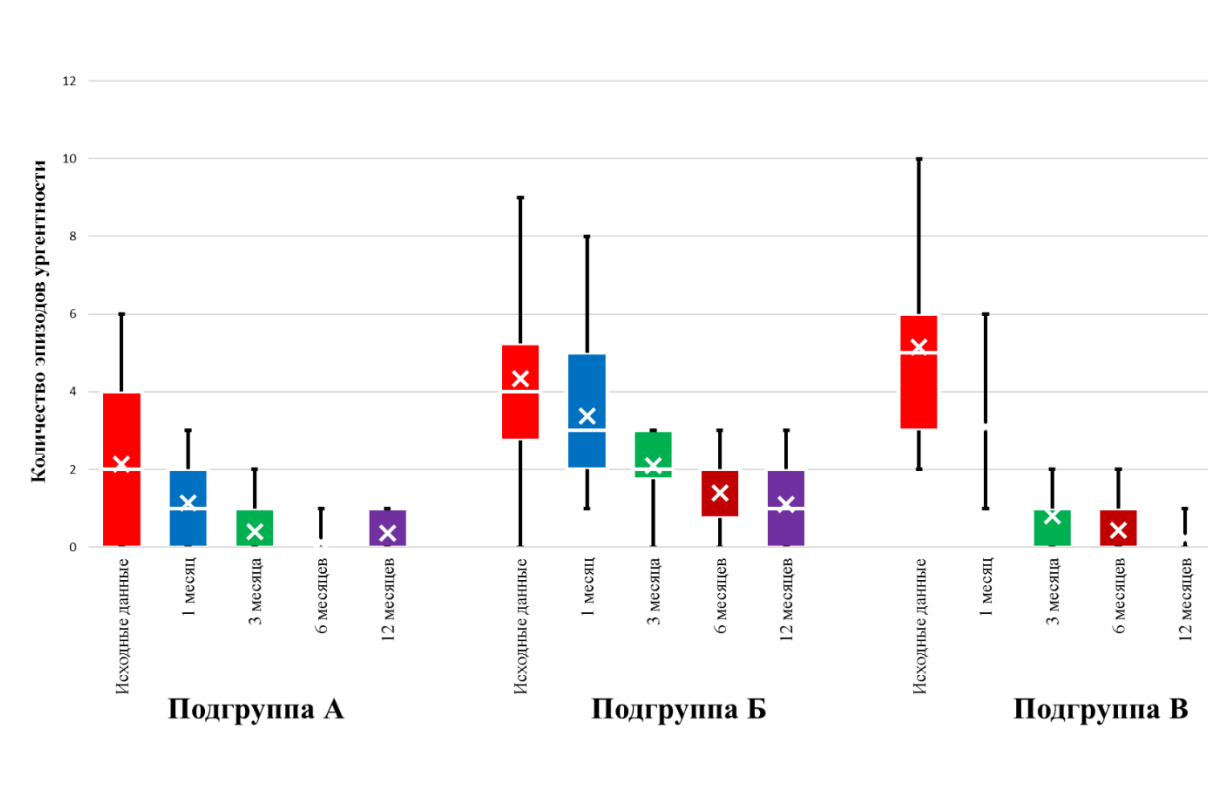


Рисунок 4.5 – Частота ургентности

Частота встречаемости МТ у пациентов подгруппы А до лечения составила 54,2 % (26/48), после проведенной консервативной терапии уменьшилась до 6,3 % (3/48). В подгруппах оперированных больных Б и В при исходных значениях, равных 84,4 % (27/32) и 80,9 % (17/21), после проведенного лечения частота МТ также снизилась до 12,5 % (4/32) и 9,5 % (2/21) соответственно (рис. 4.6). Результаты свидетельствуют о довольно распространенном МТ у пациентов с СНМП, что требует учитывать данный вид адаптивного поведения больных при оценке данных ДМ.

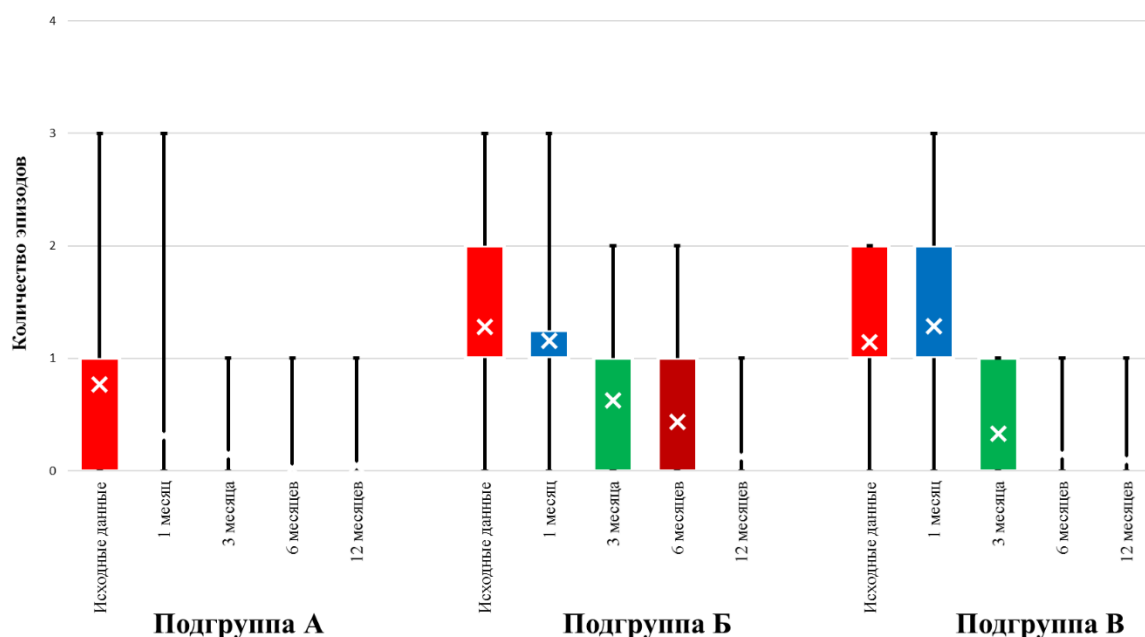


Рисунок 4.6 – Частота мочеиспускания по требованию

Индекс ноктурии (ИН) – это расчетный показатель, который позволяет оценить функциональное состояние мочевого пузыря в ночное время, а также говорит о степени выраженности ночной полиурии. Вычисление ИН осуществлялось на основе данных, полученных из ДМ, с использованием следующей формулы:

$$ИН = НД / V_{max},$$

где НД – ночной диурез;

V_{max} – максимальный объем мочи, выделенный за одно мочеиспускание (табл. 4.6, рис. 4.7).

Из данных таблицы 4.6 следует, что снижение ИН отмечалось во всех подгруппах наблюдения. Исходно у пациентов подгруппы А констатировано наименьшее значение ИН, к окончанию периода исследования показатель достоверно снижался. В подгруппе В с наибольшими исходными значениями ИН (3,4 [3,0; 3,5]) среднее значение к 12 месяцам наблюдения (1,1 [1,1; 1,3]) было сопоставимо с подобным уровнем у пациентов подгруппы А.

Таблица 4.6 – Изменение индекса ноктурии у пациентов

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	1,8 [1,8; 2,1]	2,4 [2,4; 2,9]	3,4 [3,0; 3,5]
1	1,5 [1,5; 1,6]	2,2 [2,1; 2,4]	1,4 [1,4; 1,6]
3	1,2 [1,2; 1,3]	1,5 [1,5; 1,8]	1,1 [1,1; 1,3]
6	1,3 [1,2; 1,3]	1,5 [1,5; 1,7]	1,0 [1,0; 1,2]
12	1,1 [1,1; 1,2]	1,3 [1,3; 1,5]	1,1 [1,1; 1,3]
Сравнение динамики $\chi^2=78,53$; p<0,001		$\chi^2=43,44$; p<0,001	$\chi^2=51,78$; p<0,001

В подгруппе Б отмечена наименее выраженная динамика снижения ИН (табл. 4.6, рис. 4.7).

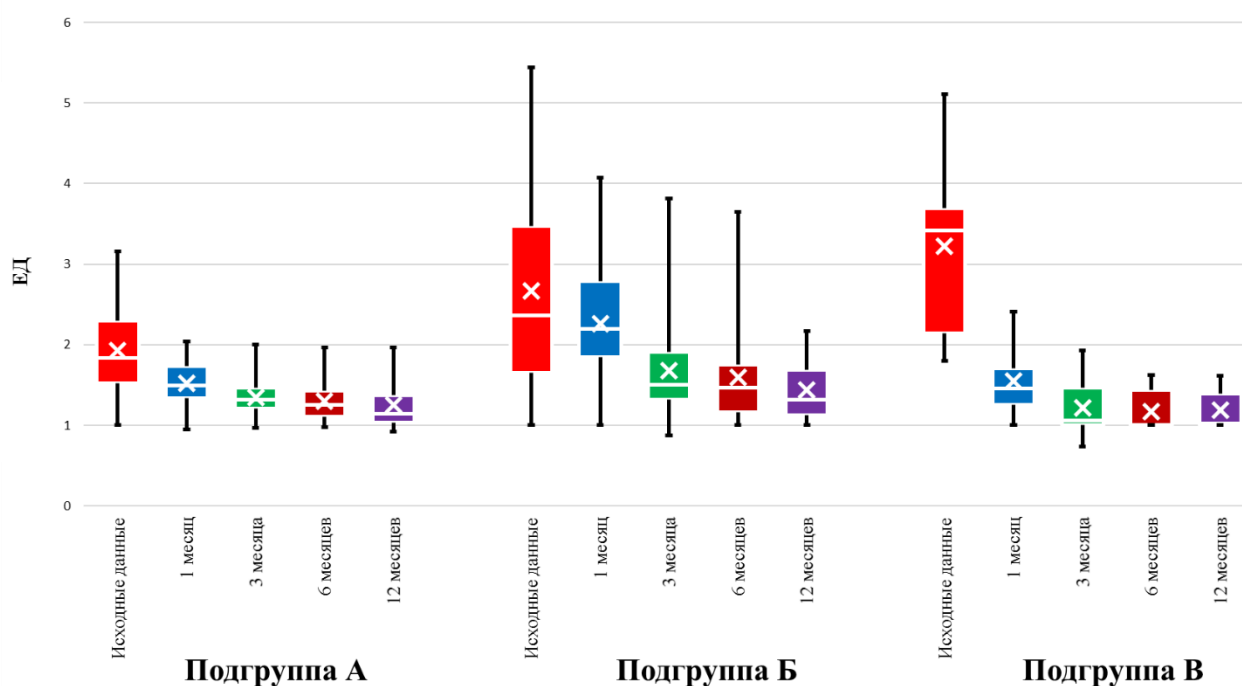


Рисунок 4.7 – Индекс ноктурии

На основании представленных данных предполагаем положительное влияние ТЗТ на СНМП посредством повышения ночной емкости мочевого пузыря и снижения ночной полиурии у больных после оперативного лечения по поводу ГПЖ. Величина ИН>1 свидетельствует о сочетании или изолированном

присутствии таких факторов, как снижение ночной емкости мочевого пузыря и выраженности ноктурии.

Проведен анализ промежутков времени между актами мочеиспускания у исследуемых пациентов в дневной и ночной периоды. Динамика изменения величины максимального времени, зафиксированного между мочеиспусканиями в дневной период ($t_{\max\text{ДН}}$), представлена в таблице 4.7.

Как следует из таблицы 4.7, увеличение $t_{\max\text{ДН}}$ у пациентов подгруппы А произошло в течение месяца после начала лечения (от 270,0 [260,6; 297,7] до 320,0 [299,9; 326,7] мин; $p<0,001$), и в последующий период наблюдения данный показатель менялся незначительно (на 4,8–6,2 %). В подгруппе Б за 12 месяцев показатель увеличился от 160,0 [149,0; 166,6] мин до 237,5 [230,1; 240,8] мин ($p<0,001$), в подгруппе В – от 135,0 [123,1; 140,9] мин до 240,0 [229,1; 240,9] мин ($p<0,001$) соответственно (рис. 4.8).

Таблица 4.7 – Динамика максимального времени накопления мочевого пузыря в дневной период

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мин		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	270,0 [260,6; 297,7]	160,0 [149,0; 166,6]	135,0 [123,1; 140,9]
1	320,0 [299,9; 326,7]	150,0 [150,0; 162,3]	172,5 [166,2; 178,8]
3	315,0 [299,5; 322,9]	192,5 [182,3; 200,1]	210,0 [205,7; 218,8]
6	300,0 [289,5; 315,4]	197,5 [181,5; 200,1]	230,0 [223,5; 237,4]
12	310,0 [307,3; 318,5]	237,5 [230,1; 240,8]	240,0 [229,1; 240,9]
Сравнение динамики χ^2 в	$\chi^2=61,29$; $p<0,001$	$\chi^2=65,85$; $p<0,001$	$\chi^2=67,71$; $p<0,001$

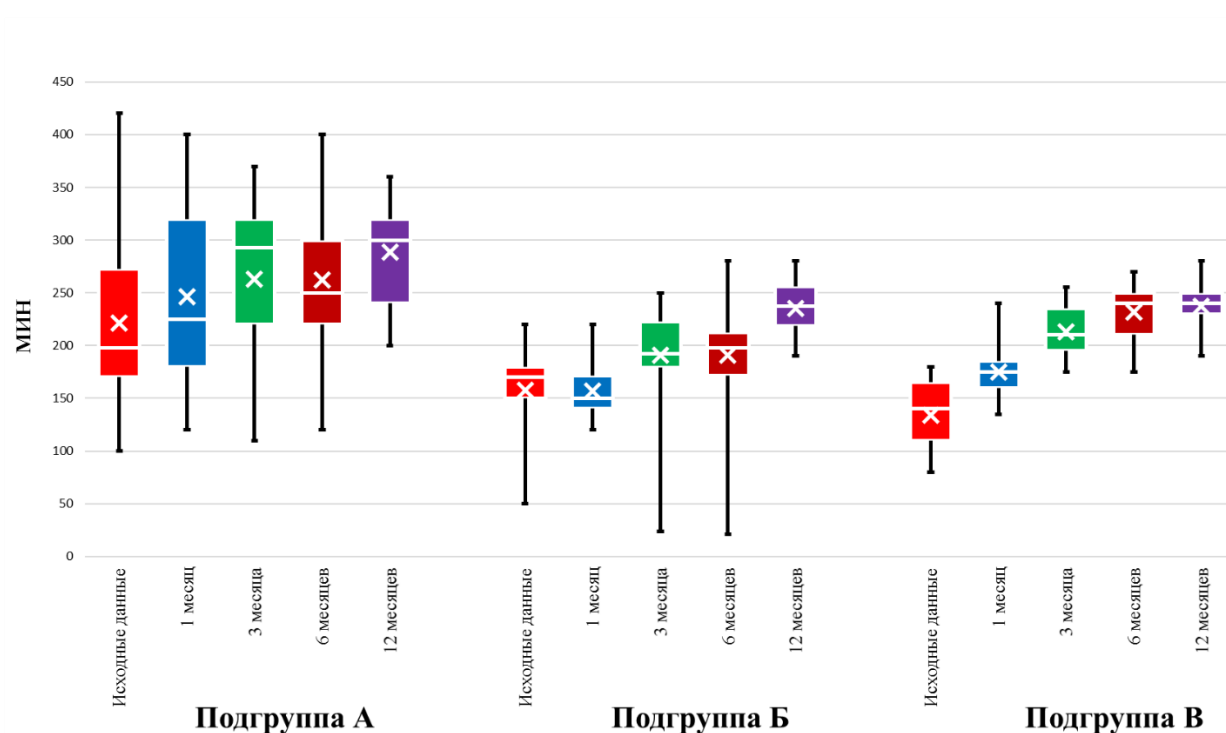


Рисунок 4.8 – Показатели времени максимального накопления мочевого пузыря в дневной период

Показатели минимального времени наполнения мочевого пузыря в дневной период ($t_{\min \text{ДН}}$) представлены в таблице 4.8 и на рисунке 4.9.

Таблица 4.8 – Минимальное время накопления мочевого пузыря в дневной период

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мин		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	87,5 [80,4; 102,1]	50,0 [47,5; 53,0]	55,0 [55,2; 63,2]
1	97,5 [95,1; 112,8]	57,5 [56,3; 66,2]	87,5 [81,1; 90,9]
3	110,0 [103,3; 116,7]	80,0 [76,6; 88,7]	120,0 [113,3; 123,6]
6	105,0 [99,2; 107,5]	85,0 [83,5; 95,2]	120,0 [116,8; 126,1]
12	80,0 [80,0; 95,8]	100,0 [98,0; 104,1]	127,5 [122,7; 131,7]
Сравнение динамики $\chi^2=35,04; p<0,001$ В		$\chi^2=77,63; p<0,001$	$\chi^2=59,82; p<0,001$

У пациентов подгруппы А средний показатель $t_{\min\text{ДН}}$ исходно составил 87,5 [80,4; 102,1] мин, к 3 месяцам наблюдения достиг 110,0 [103,3; 116,7] мин ($p<0,001$), но постепенно снизился до значения 80,0 [80,0; 95,8] мин. В подгруппе Б отмечена тенденция двукратного увеличения данного показателя (с 50,0 [47,5; 53,0] мин до 100,0 [98,0; 104,1] мин; $p<0,001$), в подгруппе В – подобная тенденция (повышение от 55,0 [55,2; 63,2] мин до 127,5 [122,7; 131,7] мин; $p<0,001$) (рис. 4.9).

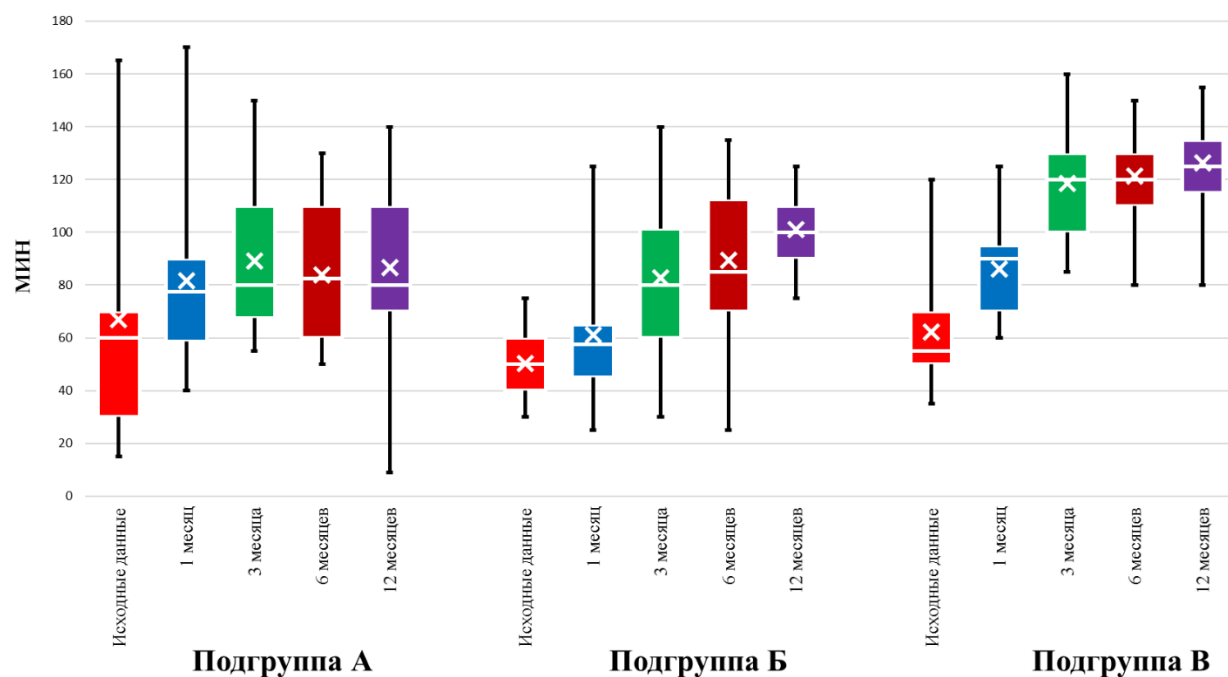


Рисунок 4.9 – Показатели минимального времени накопления мочевого пузыря в дневной период

Приведенные результаты (табл. 4.7, 4.8) свидетельствуют о положительном влиянии лечения пациентов на показатели $t_{\max\text{ДН}}$ и $t_{\min\text{ДН}}$. Наиболее значимое повышение максимального времени было обнаружено у пациентов подгруппы А, при этом показатель $t_{\min\text{ДН}}$ к 12-му месяцу наблюдения уменьшился по сравнению с исходным. Как следует из рисунка 4.9, наиболее значительное увеличение показателя $t_{\min\text{ДН}}$ наблюдалось у пациентов подгруппы В, что, по нашему мнению, может являться свидетельством благоприятного воздействия препаратов тестостерона на способность мочевого пузыря к накоплению.

Была произведена оценка времени наполнения мочевого пузыря в ночное время. Максимальные промежутки времени ($t_{\max}H$) между мочеиспусканиями в ночной период представлены в таблице 4.9 (и на рис. 4.10), значения минимального ($t_{\min}H$) периода – в таблице 4.10 (и на рис. 4.11).

Таблица 4.9 – Изменение показателя максимального времени накопления мочевого пузыря в ночной период

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мин		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	220,0 [200,8; 244,5]	170,0 [151,1; 181,6]	110,0 [110,0; 140,9]
1	262,5 [246,2; 288,8]	175,0 [158,5; 178,9]	185,0 [163,1; 188,9]
3	305,0 [284,9; 325,0]	275,0 [243,5; 269,0]	325,5 [296,9; 340,6]
6	340,0 [303,7; 355,0]	290,0 [290,0; 322,8]	370,0 [341,7; 374,4]
12	305,0 [274,4; 311,8]	312,5 [304,5; 333,8]	372,5 [352,7; 381,7]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=82,27$; $p<0,001$	$\chi^2=87,0$; $p<0,001$	$\chi^2=64,96$; $p<0,001$

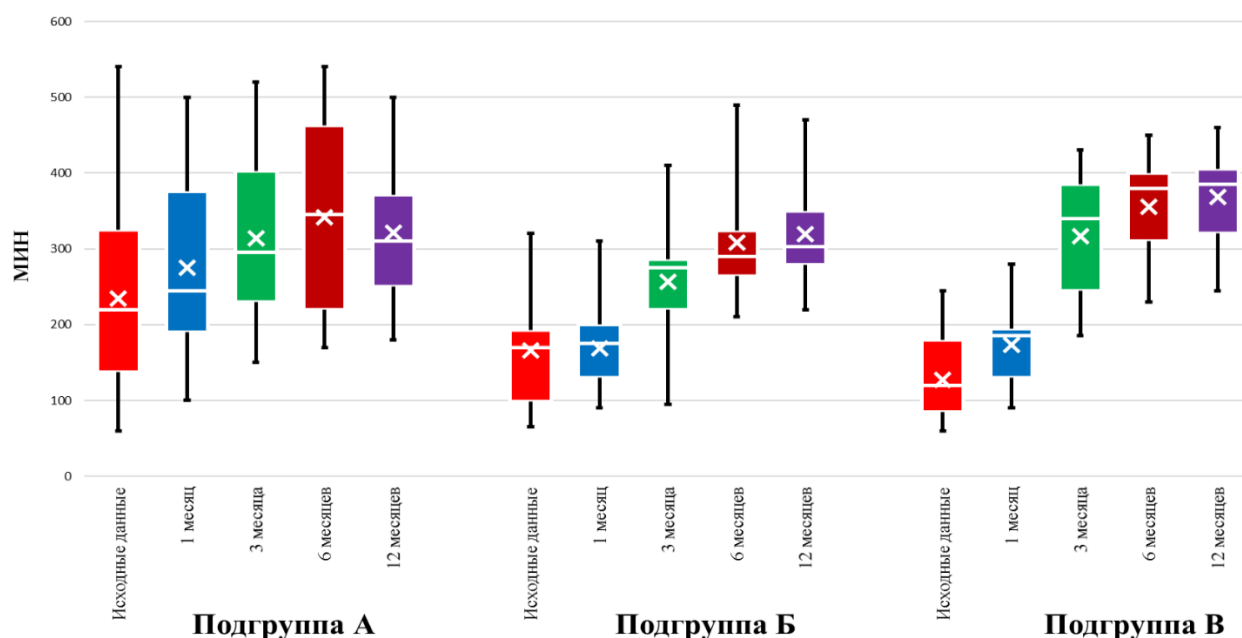


Рисунок 4.10 – Показатели максимального времени накопления мочевого пузыря в ночной период

У пациентов подгруппы А $t_{\max}H$ увеличилось за 6 месяцев (с 220,0 [200,8; 244,5] мин до 340,0 [303,7; 355,0] мин), но к концу наблюдения сократилось до 305,0 [274,4; 311,8] мин ($p<0,001$) (табл. 4.9). В подгруппе Б показатель повышался – за 6 месяцев (от 170,0 [151,1; 181,6] мин до 290,0 [290,0; 322,8] мин) и далее до 312,5 [304,5; 333,8] мин ($p<0,001$). В подгруппе В уровень $t_{\max}H$ возрос за 6 месяцев (от 110,0 [110,0; 140,9] мин до 370,0 [341,7; 374,4] мин), составив к 12 месяцам 372,5 [352,7; 381,7] мин ($p<0,001$).

Таблица 4.10 – Показатели минимального времени накопления мочевого пузыря в ночной период у исследуемых пациентов

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мин		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	157,5 [136,0; 175,6]	72,5 [70,7; 89,6]	70,0 [63,4; 83,1]
1	182,5 [177,3; 208,1]	95,0 [93,5; 113,4]	120,0 [111,3; 125,7]
3	230,0 [212,3; 237,0]	170,0 [153,8; 178,3]	315,0 [263,2; 320,3]
6	237,5 [237,5; 291,2]	207,5 [204,8; 215,2]	340,0 [312,4; 358,1]
12	210,0 [184,7; 213,6]	210,0 [206,7; 254,2]	332,5 [308,9; 356,1]
Сравнение динамики χ^2 в	$\chi^2=62,1$; $p<0,001$	$\chi^2=85,97$ $p<0,001$	$\chi^2=64,57$; $p<0,001$

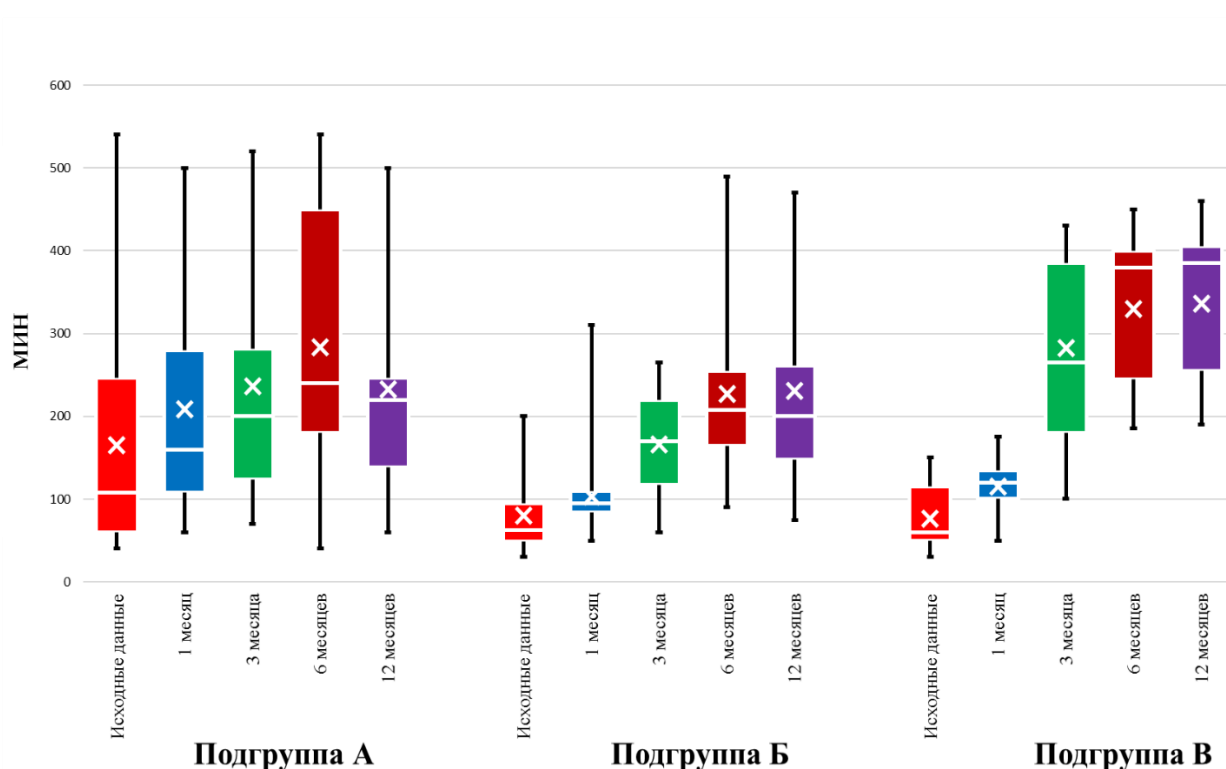


Рисунок 4.11 – Показатели минимального времени накопления мочи в мочевом пузыре в ночной период

Значение минимального времени накопления мочевого пузыря в ночной период ($t_{\min H}$) за 6 месяцев в подгруппе А увеличилось (составило с 157,5 [136,0; 175,6] до 237,5 [237,5; 291,2] мин; $p < 0,001$), сократившись к 12 месяцам до 210,0 [184,7; 213,6] мин (табл. 4.10). В подгруппе Б за 6 месяцев $t_{\min H}$ возросло (с 72,5 [70,7; 89,6] до 170,0 [153,8; 178,3] мин), к году наблюдения достигло 210,0 [206,7; 254,2] мин ($p < 0,001$). В подгруппе В за аналогичные периоды времени отмечены показатели: 70,0 [63,4; 83,1] мин; 340,0 [312,4; 358,1] мин; 332,5 [308,9; 356,1] мин ($p < 0,001$).

Анализ полученных данных после заполнения ДМ показал, что у всех пациентов изучаемых подгрупп количество мочеиспусканий в течение суток значительно ($p < 0,001$) снизилось после лечения. Наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов подгрупп Б и В. Также наблюдалось увеличение функциональной емкости мочевого пузыря. Более выраженные значения

максимального объема мочеиспускания по окончании наблюдения были выявлены у пациентов подгруппы А, минимальные – в подгруппе В.

Во всех подгруппах объем мочи, выделяемой в ночное время, статистически не отличался, при этом самое заметное снижение эпизодов ноктурии отмечено в подгруппе В. Наибольшие значения ключевого индекса ноктурии, а также его постепенное снижение к концу периода наблюдения были зарегистрированы у пациентов подгруппы В.

Результаты оценки максимального и минимального промежутков времени ночного мочеиспускания свидетельствуют о более выраженной положительной динамике эвакуационной функции нижних мочевых путей у пациентов подгруппы В относительно других групп. Это проявилось в увеличении периодов времени между мочеиспусканиями. Количество эпизодов ургентности достоверно снижалось во всех группах больных, а минимальные значения показателя в конце исследования зарегистрированы у пациентов подгрупп А и В. Таким образом, применение ТЗТ позволило повысить эффективность оперативных вмешательств по поводу СНМП/ГПЖ у больных с дефицитом тестостерона и способствовало более быстрой регрессии СНМП.

4.2. Результаты оценки изменений проявлений СНМП у пациентов по данным «Международного индекса симптомов заболеваний простаты»

Исходные показатели и динамические изменения СНМП представлены в таблице 4.11.

К трем месяцам в подгруппе А отмечается достоверное снижение (более чем в два раза) баллов IPSS, однако к 6 и 12 месяцам наблюдения имеет место слабоотрицательная динамика, возрастание суммы баллов на 23 %. В подгруппах Б и В зафиксировано высоко достоверное ($p < 0,001$) снижение баллов IPSS уже к

первому месяцу после операции: в подгруппе Б – на 53,6 %, в подгруппе В – на 66,1 %. Впоследствии в обеих подгруппах продолжилось достоверное снижение количества баллов к 6 месяцам и сокращение показателей к 12-му месяцу. Вместе с тем баллы в подгруппе В на период 6 и 12 месяцев в 2 раза ниже, чем в группе Б, что также высоко достоверно ($p<0,001$). Аналогичная тенденция отмечается и по показателю качества жизни.

Таблица 4.11 – Показатели шкалы IPSS (общий балл) у пациентов трех подгрупп

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, баллы		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	14,0 [13,1; 15,0]	28,0 [27,5; 29,0]	28,0 [27,5; 29,3]
1	9,5 [8,0; 9,8]	13,0 [12,2; 13,4]	9,5 [8,4; 9,5]
3	6,5 [6,8; 8,2]	10,0 [9,6; 10,4]	5,0 [4,9; 5,5]
6	7,5 [6,7; 8,1]	9,0 [8,9; 9,6]	4,5 [4,3; 4,9]
12	8,0 [6,8; 8,3]	9,0 [9,0; 9,8]	4,5 [4,4; 4,8]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=130,5$; $p<0,001$	$\chi^2=107,74$; $p<0,001$	$\chi^2=73,83$; $p<0,001$
QoL исходно	4,5 [4,0; 4,6]	6,0 [5,5; 5,8]	6,0 [5,5; 6,0]
QoL 12 мес.	2,5 [2,4; 2,7]	3,0 [2,6; 3,0]	1,0 [0,9; 1,4]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=117,54$; $p<0,001$	$\chi^2=82,78$; $p<0,001$	$\chi^2=71,2$; $p<0,001$

Проведена дифференцированная оценка симптомов опорожнения и накопления у всех пациентов. Результаты оценки симптомов опорожнения представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Изменения баллов по шкале IPSS (симптомы опорожнения)

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, баллы		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	7,0 [6,9; 7,9]	17,0 [16,2; 17,2]	17,0 [16,7; 18,0]
1	5,0 [4,0; 5,2]	3,0 [2,9; 3,4]	3,0 [2,8; 3,5]
3	3,5 [3,5; 4,3]	1,0 [1,0; 1,6]	1,0 [1,0; 1,4]
6	4,0 [3,5; 4,4]	1,0 [1,0; 1,5]	1,0 [1,0; 1,3]
12	3,0 [3,0; 4,2]	1,0 [1,0; 1,4]	2,0 [1,4; 2,0]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=113,75$; $p<0,001$	$\chi^2=109,91$; $p<0,001$	$\chi^2=70,17$; $p<0,001$

Как видно, в подгруппах Б и В имеет место одинаковая динамика снижения симптомов опорожнения, что свидетельствует об эффективности ТУР простаты в ликвидации обструктивных симптомов. В подгруппе А фармакотерапия также оказалась высокоэффективной в снижении баллов симптомов опорожнения.

Результаты оценки симптомов накопления представлены в таблице 4.13.

Констатировано достоверное ($p<0,001$) снижение суммарного балла ирритативных симптомов: у пациентов группы А – с 7,0 [6,2; 7,1] до 4,0 [3,4; 4,1] баллов, Б – с 11,0 [11,0; 11,9] до 8,0 [7,8; 8,4], В – с 11,0 [9,9; 11,4] до 3,0 [2,8; 3,2] (табл. 4.13). При этом обращает на себя внимание то, что количество баллов в подгруппе В было меньше в 2,7 раза, чем в группе Б к окончанию периода исследования (при исходно сопоставимых показателях).

Таблица 4.13 – Изменения баллов симптомов накопления по шкале IPSS

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, баллы		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	7,0 [6,2; 7,1]	11,0 [11,0; 11,9]	11,0 [9,9; 11,4]
1	4,0 [3,8; 4,6]	10,0 [9,1; 10,1]	6,0 [5,5; 6,2]
3	3,5 [3,3; 3,9]	9,0 [8,4; 9,0]	4,0 [3,6; 4,6]
6	3,0 [3,0; 3,7]	8,0 [7,7; 8,3]	3,0 [3,0; 3,9]
12	4,0 [3,4; 4,1]	8,0 [7,8; 8,4]	3,0 [2,8; 3,2]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=115,82$; $p<0,001$	$\chi^2=64,81$; $p<0,001$	$\chi^2=68,41$; $p<0,001$

Согласно опроснику IPSS, в течение всего периода исследования у пациентов всех подгрупп наблюдается уменьшение тяжести СНМП. Через год пациенты подгруппы Б демонстрировали более значительные проявления нарушений мочеиспускания по сравнению с пациентами подгрупп А и В.

4.3. Анализ изменения ряда клинико-лабораторных признаков на фоне проводимого лечения пациентов

В ходе наблюдения пациентам выполняли ТРУЗИ с оценкой длины, ширины, переднезаднего размера, объема предстательной железы и длины простатического отдела уретры. Динамика длины предстательной железы представлена в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Показатели длины предстательной железы

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	47,8 [47,2; 48,7]	53,5 [52,3; 53,8]	53,0 [52,4; 54,2]
1	47,5 [47,5; 48,7]	39,0 [38,4; 40,0]	40,0 [38,7; 40,4]
3	46,5 [45,7; 47,7]	39,0 [38,7; 40,1]	40,0 [38,6; 40,3]
6	47,5 [47,0; 49,0]	39,0 [38,8; 40,3]	40,0 [39,0; 40,7]
12	50,5 [49,6; 51,1]	40,0 [39,5; 41,1]	40,5 [39,2; 41,0]
Сравнение динамики $\chi^2=26,58; p<0,001$		$\chi^2=79,77; p<0,001$	$\chi^2=51,22; p<0,001$

У пациентов подгруппы А к окончанию наблюдения среднее значение длины простаты возросло до 50,5 [49,6; 51,1] мм ($p<0,001$).

У пациентов подгруппы Б после операции показатель уменьшился и при контрольных исследованиях значимо не менялся в течение всего периода наблюдения. В подгруппе В исходный показатель составил 53,0 [52,4; 54,2] мм, и

через месяц он достоверно ($p<0,001$) уменьшился до 40,0 [38,7; 40,4] мм, а затем это значение изменялось недостоверно.

Динамика значений ширины предстательной железы (ШПЖ) представлена в таблице 4.15. ШПЖ у пациентов подгруппы А заметно не изменилась, хотя к 3 месяцам отмечено достоверное ($p<0,001$) снижение показателя. У пациентов подгруппы Б среднее значение ШПЖ исходно составило 56,5 [56,4; 59,3] мм и через месяц после операции уменьшилось до 43,0 [42,1; 43,5] мм ($p<0,001$). За 3, 6 и 12 месяцев показатель неизменно составил 44,0 [42,5; 44,0] мм. В подгруппе В среднее значение ШПЖ исходно было на уровне 56,5 [56,5; 59,7] мм, затем (месяц наблюдения) достоверно ($p<0,001$) уменьшилось до 43,0 [41,2; 43,6] мм и далее не изменялось.

Таблица 4.15 – Изменения ширины предстательной железы

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	53,5 [51,3; 57,0]	56,5 [56,4; 59,3]	56,5 [56,5; 59,7]
1	53,9 [51,9; 57,0]	43,0 [42,1; 43,5]	43,0 [41,2; 43,6]
3	44,5 [49,0; 50]	44,0 [42,5; 44,0]	42,5 [41,5; 43,2]
6	51,0 [50,0; 53,0]	44,0 [42,8; 44,2]	43,5 [41,9; 43,5]
12	54,0 [53,7; 56,2]	44,0 [43,4; 44,8]	43,0 [42,2; 43,9]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=26,68$; $p<0,001$	$\chi^2=84,30$; $p<0,001$	$\chi^2=56,54$; $p<0,001$

Динамика характеристики переднезаднего размера (ПЗР) предстательной железы представлена в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Динамика переднезаднего размера предстательной железы

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	43,0 [40,1; 47,9]	44,5 [44,3; 50,6]	44,0 [43,7; 51,3]
1	41,0 [40,2; 46,9]	26,5 [26,5; 28,7]	28,5 [27,1; 29,1]
3	38,0 [37,3; 42,9]	28,0 [26,9; 29,1]	29,0 [27,3; 29,7]
6	36,5 [36,5; 41,8]	28,0 [27,2; 29,4]	29,0 [27,7; 29,8]
12	39,5 [39,1; 43,5]	28,5 [27,6; 29,9]	29,5 [28,0; 30,2]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=27,59$; $p<0,001$	$\chi^2=80,37$; $p<0,001$	$\chi^2=55,57$; $p<0,001$

У пациентов подгруппы А показатель ПЗР уменьшился при наблюдении в течение 12 месяцев. В подгруппе Б исходный уровень ПЗР равнялся 44,5 [44,3; 50,6] мм, через месяц после операции достоверно ($p<0,001$) уменьшился до 26,5 [26,5; 28,7] мм. В контрольные периоды (3 и 6 месяцев) и по завершении календарного года наблюдения не выявлено существенных колебаний значения ПЗР (28,5 [27,6; 29,9] мм). У пациентов подгруппы В через месяц после оперативного пособия ПЗР уменьшился с 44,0 [43,7; 51,3] до 28,5 [27,1; 29,1] мм ($p<0,001$), при последующем наблюдении размер существенно не изменился, составив 29–29,5 [28,0; 30,2] мм.

В свою очередь, изменения объема предстательной железы ($V_{пр}$) представлены в таблице 4.17. Изначальный $V_{пр}$ у пациентов подгруппы А составил 60,5 [55,3; 76,4] см³, через 1, 3 и 6 месяцев – 55,5 [55,2; 73,2], 51,1 [48,4; 62,5] и 51,5 [46,9; 59,4] см³ соответственно (табл. 4.17). К окончанию периода наблюдения (через год) $V_{пр}$ вырос на 29,9 % до значения 61,8 [55,0; 65,6] см³ ($p=0,001$). Увеличение $V_{пр}$, по нашему мнению, является следствием прекращения приема (в период 6 мес.) патогенетического компонента фармакотерапии ГПЖ – 5-АРИ.

Таблица 4.17 – Изменения объема предстательной железы

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, см ³		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	60,5 [55,3; 76,4]	76,0 [71,5; 85,9]	70,5 [70,1; 87,3]
1	55,5 [55,2; 73,2]	24,0 [23,6; 26,4]	25,0 [23,6; 25,0]
3	51,1 [48,4; 62,5]	23,5 [23,2; 25,6]	25,0 [23,7; 25,3]
6	51,5 [46,9; 59,4]	24,0 [23,8; 26,3]	25,0 [24,2; 25,9]
12	61,8 [55,0; 65,6]	25,5 [24,8; 27,5]	26,5 [25,1; 26,7]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=19,92$; p=0,001	$\chi^2=81,34$; p<0,001	$\chi^2=57,88$; p<0,001

В подгруппе Б $V_{\text{пр}}$ изначально был равен 76,0 [71,5; 85,9] см³. Через месяц после ТУР простаты $V_{\text{пр}}$ достоверно (p<0,001) снизился на 68,4 % до нормативных значений и далее значимо не изменялся. У пациентов подгруппы В при исходных значениях показателя, равных 70,5 [70,1; 87,3] см³, спустя месяц после ТУР простаты $V_{\text{пр}}$ тоже снизился до нормативных значений на 64,5 % (до 25,0 [23,6; 25,0] см³). Данные изменения имеют достоверный характер (p<0,001). В остальные периоды наблюдения показатель в данной подгруппе изменялся незначительно (рис. 4.12).

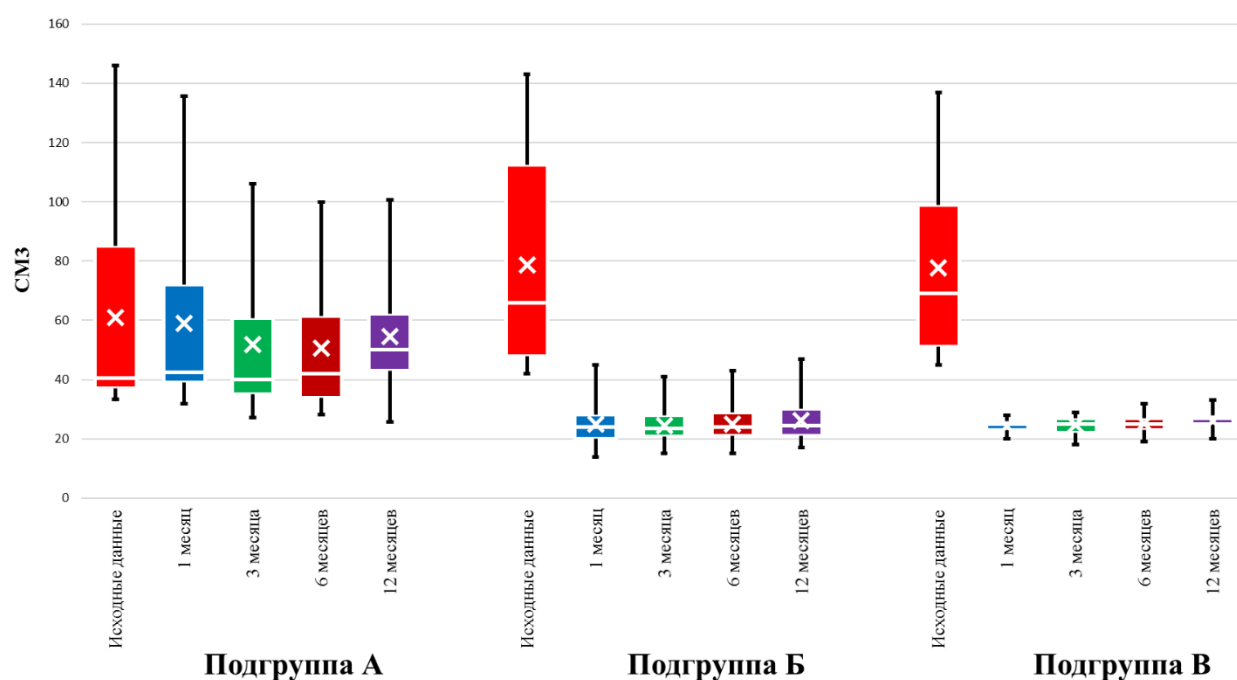


Рисунок 4.12 – Изменение объема предстательной железы

Показатели длины простатического отдела уретры (ДПУ) у пациентов подгрупп наблюдения представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Значения длины простатического отдела уретры

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	49,0 [45,8; 50,2]	56,0 [54,2; 56,3]	58,5 [53,4 ;58,6]
1	48,5 [46,2; 50,0]	38,5 [37,6; 39,6]	38,5 [38,1; 40,2]
3	46,0 [44,9; 48,0]	38,0 [37,9; 38,9]	41,0 [38,7; 41,0]
6	47,0 [45,6; 48,7]	38,5 [38,1; 40,2]	40,5 [38,7; 41,0]
12	50,0 [48,0; 50,5]	39,0 [38,3; 40,2]	41,0 [38,8; 41,3]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=16,84$; p=0,002	$\chi^2=74,26$; p<0,001	$\chi^2=42,2$; p<0,001

У пациентов подгруппы А ДПУ исходно составила 49,0 [45,8; 50,2] мм, через месяц после операции изменилась незначительно – 48,5 [46,2; 50,0] мм, но в течение 3 и 6 месяцев показатель уменьшился до 46,0 [44,9; 48,0] и 47,0 [45,6; 48,7] мм соответственно (табл. 4.18). По завершении наблюдения ДПУ равнялась 50,0 [48,0; 50,5] мм (p=0,002). У пациентов подгруппы Б ДПУ изначально составила 56,0 [54,2; 56,3] мм, через месяц после хирургического лечения данный показатель достоверно (p<0,001) снизился до 38,5 [37,6; 39,6] мм, в течение последующего наблюдения размеры ДПУ существенно не менялись (12 месяцев – 39,0 [38,3; 40,2] мм) (табл. 4.18). В подгруппе В при исходной ДПУ у пациентов в пределах 58,5 [53,4; 58,6] мм через месяц после операции уровень уменьшился до 38,5 [38,1; 40,2] мм (p<0,001) и за период наблюдения значимо не изменялся (12 месяцев – 41,0 [38,8; 41,3] мм).

У всех пациентов дополнительно изучен важный показатель – простатоспецифический антиген (ПСА) (сведения о его динамике представлены в табл. 4.19).

Таблица 4.19 – Изменение уровня простатоспецифического антигена

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, нг/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	2,7 [2,2; 2,8]	3,8 [3,8; 4,7]	3,8 [3,8; 4,8]
1	1,9 [1,6; 1,9]	1,7 [1,6; 2,0]	1,6 [1,6; 2,2]
3	1,8 [1,7; 1,9]	1,5 [1,5; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]
6	2,0 [1,7; 2,0]	1,7 [1,6; 1,8]	1,5 [1,4; 1,6]
12	1,8 [1,7; 1,9]	1,6 [1,5; 2,3]	1,4 [1,4; 1,6]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=46,76$; $p<0,001$	$\chi^2=62,67$; $p<0,001$	$\chi^2=48,6$; $p<0,001$

У пациентов подгруппы А отмечено снижение уровня ПСА с 2,7 [2,2; 2,8] нг/мл до 1,8 [1,7; 1,9] нг/мл ($p<0,001$) (табл. 4.19), в подгруппах Б и В показатель снизился с 3,8 [3,8; 4,7] и 3,8 [3,8; 4,8] нг/мл до 1,6 [1,5; 2,3] и 1,4 [1,4; 1,6] нг/мл соответственно ($p<0,001$), что, вероятно, связано с перенесенными операциями по поводу ГПЖ.

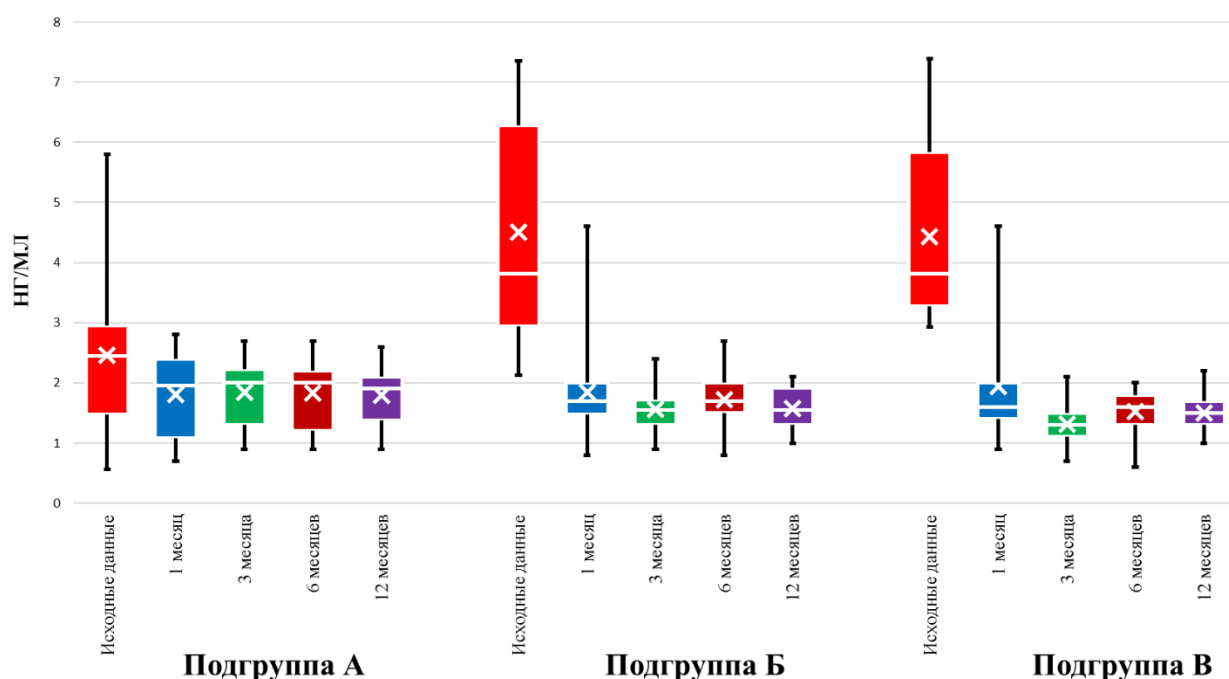


Рисунок 4.13 Изменение уровня простатоспецифического антигена у пациентов исследуемых подгрупп

В ходе исследования размеры предстательной железы у пациентов всех подгрупп наблюдения изменялись. Все пациенты подгруппы А принимали ААБ, часть пациентов ($n=16$; 33,2 %) получала 5-АРИ в течение 6 месяцев, что послужило причиной постепенного снижения объема предстательной железы за этот период (рис. 4.13). По окончании исследования в данной подгруппе не отмечено значимого изменения показателя. У пациентов подгрупп Б и В статистически значимо ($p<0,001$) изменился объем простаты после оперативного лечения, что коррелирует с постепенным изменением уровня сывороточного ПСА. К окончанию периода наблюдения значимых различий в размерах простаты у пациентов не отмечено, что свидетельствует об отсутствии влияния ТЗТ на рассматриваемые параметры за период исследования.

4.4. Результаты ультразвукографической оценки состояния мочевого пузыря при различных вариантах терапии нарушений мочеиспускания у мужчин

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с оценкой следующих параметров: объем мочевого пузыря до и после мочеиспускания, общая толщина стенки мочевого пузыря, толщина мышечного слоя стенки мочевого пузыря, степень протрузии простаты в полость мочевого пузыря. Ультрасонографическая оценка наполнения мочевого пузыря проводилась в момент возникновения первого позыва к мочеиспусканию. Данные об объеме наполнения мочевого пузыря (ОМП) приведены в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Показатели изменения объема наполнения мочевого пузыря

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	160,0 [148,5; 183,8]	325,5 [317,2; 357,3]	302,0 [296,2; 323,7]
1	210,0 [195,6; 210,2]	190,0 [177,8; 195,3]	260,5 [251,1; 268,3]
3	235,0 [222,3; 236,3]	205,0 [200,5; 243,2]	282,5 [274,8; 290,1]
6	210,0 [203,1; 222,9]	220,0 [214,6; 249,1]	282,5 [279,3; 292,5]
12	250,0 [245,5; 253,2]	255,0 [250,5; 277,9]	290,0 [289,9; 306,4]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=72,16$; p<0,002	$\chi^2=77,49$; p<0,001	$\chi^2=16,76$; p<0,001

В подгруппе А на фоне фармакотерапии происходило высокодостоверное увеличение (на 56,3 %) объема наполнения мочевого пузыря, определяемого при возникновении первого позыва на мочеиспускание. В подгруппах Б и В, напротив, произошло снижение ОМП, что отмечается на протяжении всего исследования. Однако в подгруппе В это было менее выражено. Снижение связано со снижением сенсорной функции МП в ответ на хирургическую травму.

Результаты оценки объема постмикционной мочи (PVR) представлены в таблице 4.21: у пациентов всех подгрупп наблюдения отмечалось динамическое снижение этого показателя. В подгруппе А достоверно уменьшился объем остаточной мочи, что отмечено уже через месяц. В подгруппах Б и В зарегистрировано различное во временных параметрах значимое снижение PVR. В подгруппе В отмечена более позитивная динамика.

Таблица 4.21 – Показатели объема остаточной мочи в мочевом пузыре

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	37,0 [32,6; 45,5]	217,5 [197,2; 224,4]	175,0 [162,3; 182,5]
1	10,0 [8,54; 15,6]	37,5 [32,7; 46,0]	0,0 [0,0; 9,5]
3	0,0 [0; 3,8]	20,0 [17,9; 27,9]	0,0 [0,0; 5,7]
6	0,0 [0,0; 8,1]	0,0 [0,0; 22,3]	0,0 [0,0; 4,8]
12	0,0 [0,0; 5,9]	5,0 [9,3; 15,8]	0,0 [0,0; 4,5]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=121,67$; p<0,001	$\chi^2=94,24$; p<0,001	$\chi^2=60,17$; p<0,001

Измерение толщины стенки мочевого пузыря (ТСМП) осуществлялось в процессе его наполнения, а именно во время появления позыва к акту микции. При оценке ТСМП получены сведения, представленные в таблице 4.22 и на рисунке 4.14.

Во всех подгруппах на фоне лечения отмечено уменьшение ТСМП, но в подгруппах Б и В динамика различна: в подгруппе Б толщина уменьшилась на 3,1 %, а в подгруппе В – на 18,2 %.

Таблица 4.22 – Результаты изменения толщины стенки мочевого пузыря

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	3,8 [3,7; 3,8]	3,2 [3,0; 3,3]	3,3 [3,2; 3,4]
1	3,8 [3,7; 3,9]	3,2 [3,1; 3,4]	3,3 [3,3; 3,4]
3	3,5 [3,5; 3,7]	3,1 [3,0; 3,3]	2,8 [2,8; 2,9]
6	3,5 [3,5; 3,8]	3,1 [3,0; 3,2]	2,7 [2,5; 2,7]
12	3,4 [3,3; 3,5]	3,1 [3,0; 3,2]	2,7 [2,6; 2,7]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=42,14$; p<0,001	$\chi^2=9,79$; p=0,044	$\chi^2=71,15$; p<0,001

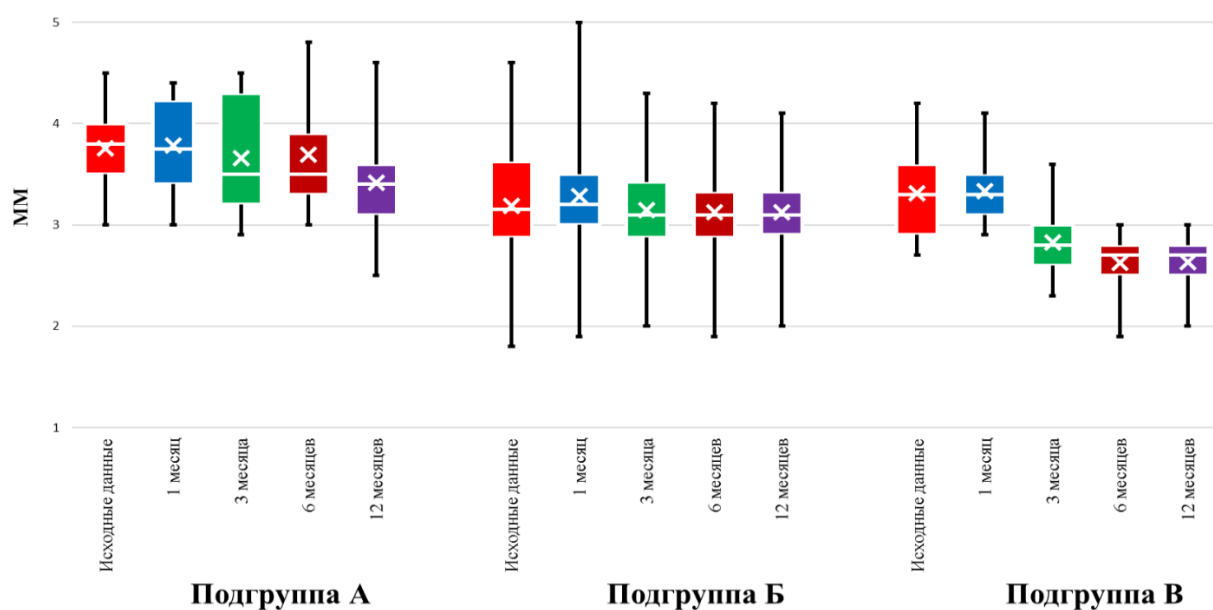


Рисунок 4.14 – Результаты изменения толщины стенки мочевого пузыря

При сравнении данных по критерию Уилкоксона статистически значимые различия ($p=0,44$) отмечаются только между отдельно взятыми исходными данными и результатами, полученными к окончанию периода наблюдения (12 мес.), между остальными последовательно оценёнными периодами достоверно значимых различий нет (табл. 4.23). В группе В исходный показатель ТСМП (3,3 [3,2; 3,4] мм) значительно ($p<0,001$) уменьшился к окончанию наблюдения (2,7 [2,6; 2,7] мм).

Таблица 4.23 – Результаты изменения толщины стенки мочевого пузыря у пациентов с СНМП

Подгруппы исследования	Показатели по периодам исследования, мм/период					Статистические данные по тестам	
	Исх одно	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	Индекс Фридмана	Критерий Уилкоксона
А (n=48)	3,8 [3,7; 3,8]	3,8 [3,7; 3,9]	3,5 [3,5; 3,7]	3,5 [3,5; 3,8]	3,4 [3,3; 3,5]	$\chi^2=42,14$, $p<0,001$	$Z_{1-2}=-1,92$, $p_{1-2}=0,055$; $Z_{2-3}=-3,74$, $p_{2-3}<0,001$; $Z_{3-4}=-0,14$, $p_{3-4}=0,89$; $Z_{4-5}=-2,09$, $p_{4-5}=0,037$; $Z_{1-5}=-3,1$, $p_{1-5}=0,002$
Б (n=32)	3,2 [3,0; 3,3]	3,2 [3,1; 3,4]	3,1 [3,0; 3,3]	3,1 [3,0; 3,2]	3,1 [3,0; 3,2]	$\chi^2=9,79$, $p=0,044$	$Z_{1-2}=-0,85$, $p_{1-2}=0,4$; $Z_{2-3}=-1,94$, $p_{2-3}=0,053$; $Z_{3-4}=-0,3$, $p_{3-4}=0,76$; $Z_{4-5}=-0,32$, $p_{4-5}=0,75$; $Z_{1-5}=-0,78$, $p_{1-5}=0,44$
В (n=21)	3,3 [3,2; 3,4]	3,3 [3,3; 3,4]	2,8 [2,8; 2,9]	2,7 [2,5; 2,7]	2,7 [2,6; 2,7]	$\chi^2=71,15$, $p<0,001$	$Z_{1-2}=-0,6$, $p_{1-2}=0,55$; $Z_{2-3}=-4,03$, $p_{2-3}<0,001$; $Z_{3-4}=-3,37$, $p_{3-4}=0,001$; $Z_{4-5}=-0,3$, $p_{4-5}=0,76$; $Z_{1-5}=-4,02$, $p_{1-5}<0,001$

Результаты исследования изменения толщины мышечного слоя стенки мочевого пузыря (ТмМП) представлены в таблице 4.24 и на рисунке 4.15.

В терапевтической подгруппе А отмечено постепенное увеличение ТмМП на протяжении всего периода, в то время как в подгруппах Б и В имела место тенденция к снижению этого показателя. Причем в подгруппе В снижение имело более значимый характер: в подгруппе Б ТмМП уменьшилась на 21,1 %, а в подгруппе В – на 31,6 %.

Таблица 4.24 – Динамика толщины мышечной стенки мочевого пузыря

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	1,4 [1,4; 1,5]	1,9 [1,7; 1,9]	1,9 [1,8; 1,9]
1	1,5 [1,4; 1,5]	1,7 [1,5; 1,7]	1,9 [1,8; 1,9]
3	1,8 [1,7; 1,9]	1,5 [1,5; 1,6]	1,5 [1,4; 2,6]
6	1,6 [1,6; 1,8]	1,6 [1,5; 1,6]	1,3 [1,2; 1,3]
12	1,9 [1,8; 2,1]	1,5 [1,5; 1,6]	1,3 [1,2; 1,3]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=4,61$; p=0,33	$\chi^2=10,35$; p=0,035	$\chi^2=71,99$; p<0,001

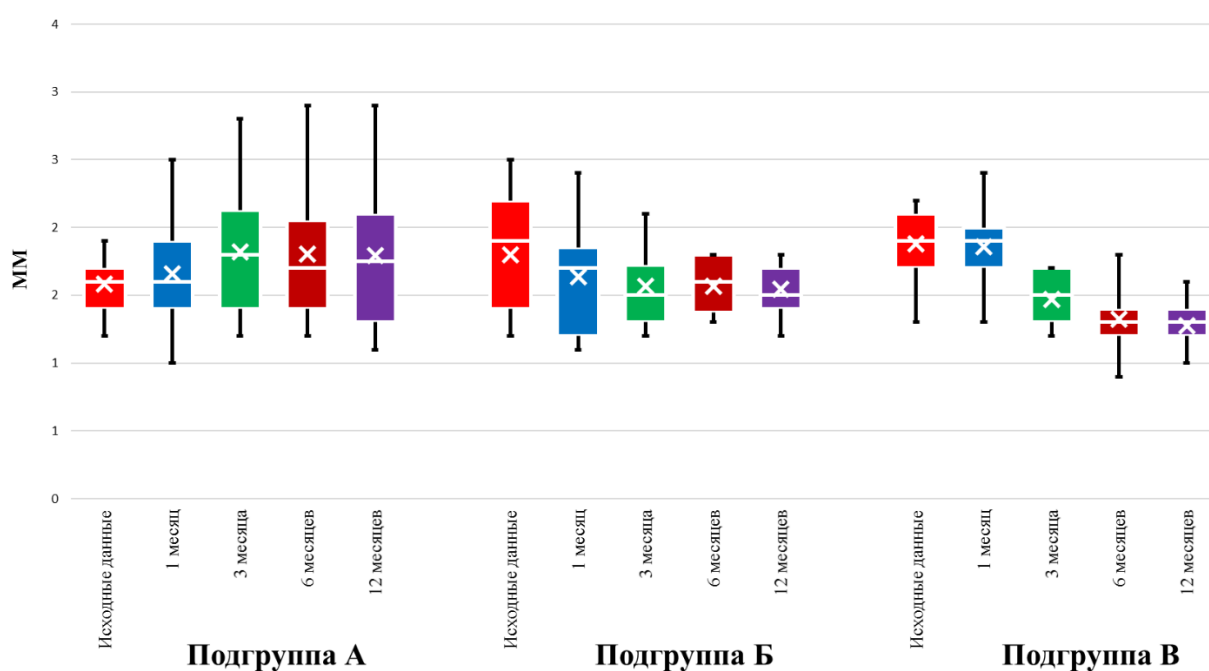


Рисунок 4.15 – Показатели толщины мышечного слоя стенки мочевого пузыря

Динамика изменения степени интравезикальной протрузии (ИВП) представлена в таблице 4.25. Совершенно естественно, что в подгруппах Б и В протрузия была ликвидирована. А вот в подгруппе А отмечено снижение ее величины на 12 %, что, скорее всего, связано с применением И5АР.

Таблица 4.25 – Изменения показателя интравезикальной протрузии простаты

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мм		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	12,5 [11,2; 13,6]	17,5 [16,2; 18,5]	19,0 [17,1; 20,4]
1	12,5 [10,5; 12,7]	0,0 [0,0; 0,8]	0,0 [0,0; 1,3]
3	10,0 [9,2; 11,4]	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,8]
6	10,0 [9,1; 11,4]	0,0 [0,0; 0,8]	0,0 [0,0; 0,8]
12	11,0 [9,5; 11,9]	0,0 [0,0; 0,9]	0,0 [0,0; 0,8]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=30,84$; $p<0,001$	$\chi^2=107,58$; $p<0,001$	$\chi^2=77,03$; $p<0,001$

В ходе настоящего исследования при проведении динамического УЗ-исследования мочевого пузыря у пациентов с СНМП отмечен ряд достоверных изменений. При появлении позыва к акту мочеиспускания у пациентов из подгруппы А было отмечено меньшее наполнение мочевого пузыря в сравнении с пациентами подгрупп Б и В. Как и предполагалось, наименьший объем постмикционной мочи изначально обнаружен у пациентов, входящих в подгруппу А. Наибольший объем остаточной мочи коррелировал с более выраженным ИВП в подгруппах Б и В. При изучении изменений характеристик стенки мочевого пузыря стоит отметить, что высокодостоверное ($p<0,001$) уменьшение степени гипертрофии детрузора произошло в подгруппе В.

По мнению ряда авторов, именно гипертрофия детрузора играет одну из ключевых ролей в нарушении функции мочевого пузыря, как следствие проявлений СНМП. Патогенез расстройств заключается в изменении процессов ишемии-реперфузии детрузора, индицировании процессов окислительного стресса и ряда других процессов, что в конечной степени ведет к развитию функциональных расстройств [60; 203]. При устранении ИВО наблюдается уменьшение выраженности гипертрофии мышечного слоя мочевого пузыря и восстановление его основных функций, хотя и не до конца ясно, насколько обратим этот процесс (здесь мы разделяем мнение R. Bosch с соавторами (2019) [76]). Согласно собственным данным, в подгруппе В отмечается статистически значимое уменьшение толщины мышечного слоя стенки МП: можно предположить, что

одним из патогенетических механизмов действия препаратов Т служит воздействие гормона на процессы регенерации тканей мышечного слоя стенки мочевого пузыря.

Учитывая приведенные данные, мы предполагаем, что применение ТЗТ способно привести к уменьшению гипертрофии тканей мочевого пузыря, что улучшает его функциональные способности и снижает выраженность СНМП у пациентов исследуемых групп.

4.5. Результаты использования урофлоуметрического исследования для оценки коррекции проявлений СНМП

Всем пациентам выполнялось урофлоуметрическое исследование для определения: потоковой скорости и времени мочеиспускания, объема микции. Данные об изменении максимальной скорости потока мочи ($Q_{\max}$) представлены в таблице 4.26, рисунке 4.16.

$Q_{\max}$ в подгруппе А показал высокодостоверную динамику на протяжении года. Наибольший прирост показателя отмечен к окончанию первого месяца фармакотерапии. В подгруппах Б и В произошло увеличение потока мочи до высоконормативных показателей (с повышением показателя в 3,2 раза).

Во всех подгруппах отмечено высокодостоверное снижение показателя времени мочеиспускания, причем в подгруппе Б снизилось в 2, а в подгруппе В – в 3 раза.

Таблица 4.26 – Показатели максимальной скорости мочеиспускания

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл/с		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	13,4 [13,2; 14,0]	6,9 [6,9; 7,7]	7,5 [7,2; 8,2]
1	17,6 [16,9; 17,6]	17,5 [16,2; 17,7]	19,2 [18,4; 19,5]
3	18,5 [17,9; 18,6]	22,0 [20,7; 22,1]	23,6 [23,5; 24,6]
6	19,0 [18,2; 19,2]	21,6 [19,7; 21,6]	24,3 [23,3; 24,6]
12	19,0 [18,1; 19,0]	21,8 [21,4; 22,7]	24,1 [23,7; 24,7]
Сравнение динамике df= 4 В	$\chi^2=96,56$; $p<0,001$	$\chi^2=86,6$; $p<0,001$	$\chi^2=67,69$; $p<0,001$

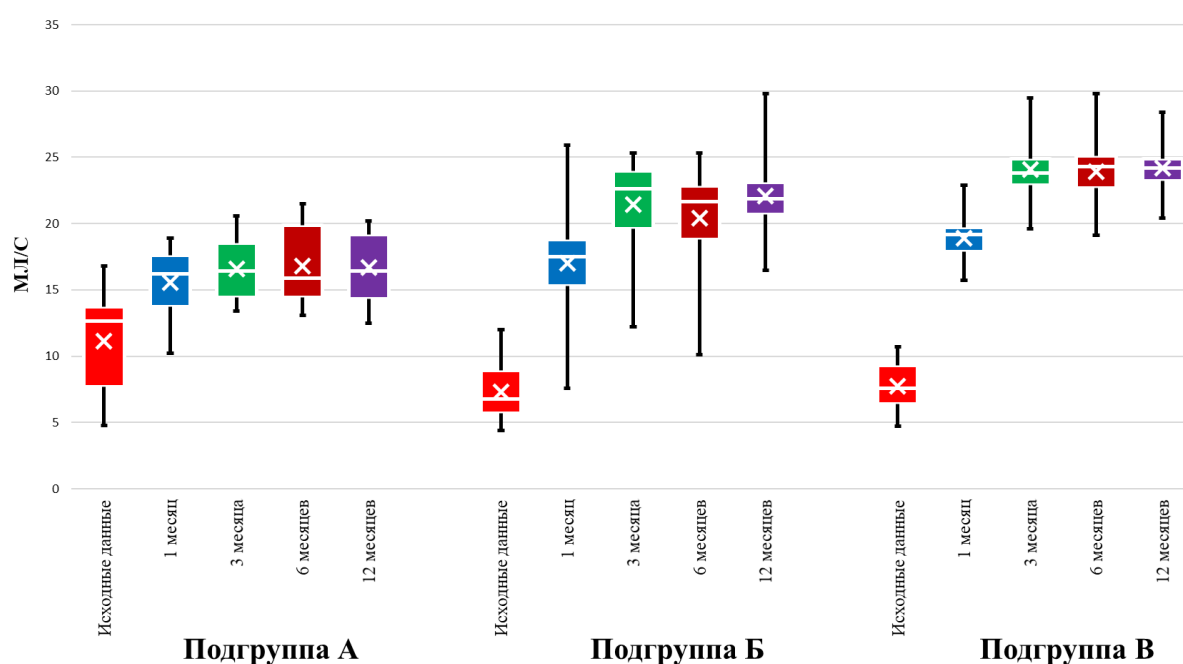


Рисунок 4.16 – Показатели максимальной скорости мочеиспускания

Урофлоуметрию выполняли пациентам при естественном наполнении мочевого пузыря после появления выраженного позыва к мочеиспусканию. Динамика изменения объема мочевого пузыря при урофлоуметрии ($V_{\text{уфм}}$) представлена в таблице 4.27 и на рисунке 4.17.

Показатель $V_{\text{уфм}}$ увеличился во всех подгруппах, однако в подгруппе Б и В этот прирост был более значительным.

Таблица 4.27 – Изменения объема мочеиспускания по данным урофлоуметрического исследования

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	250,0 [250,7; 279,5]	152,0 [149,7; 163,6]	145,0 [144,1; 160,9]
1	252,5 [258,8; 287,2]	185,5 [186,3; 209,1]	236,0 [226,2; 243,7]
3	274,0 [270,0; 278,8]	238,5 [229,2; 247,8]	257,0 [247,4; 264,5]
6	270,5 [272,1; 282,7]	263,5 [252,9; 265,9]	265,5 [255,3; 275,4]
12	290,5 [282,1; 293,2]	267,0 [265,5; 278,1]	265,5 [255,3; 275,4]
Сравнение динамики, df= 4	$\chi^2=3,76$; p=0,44	$\chi^2=75,55$; p<0,001	$\chi^2=46,08$; p<0,001

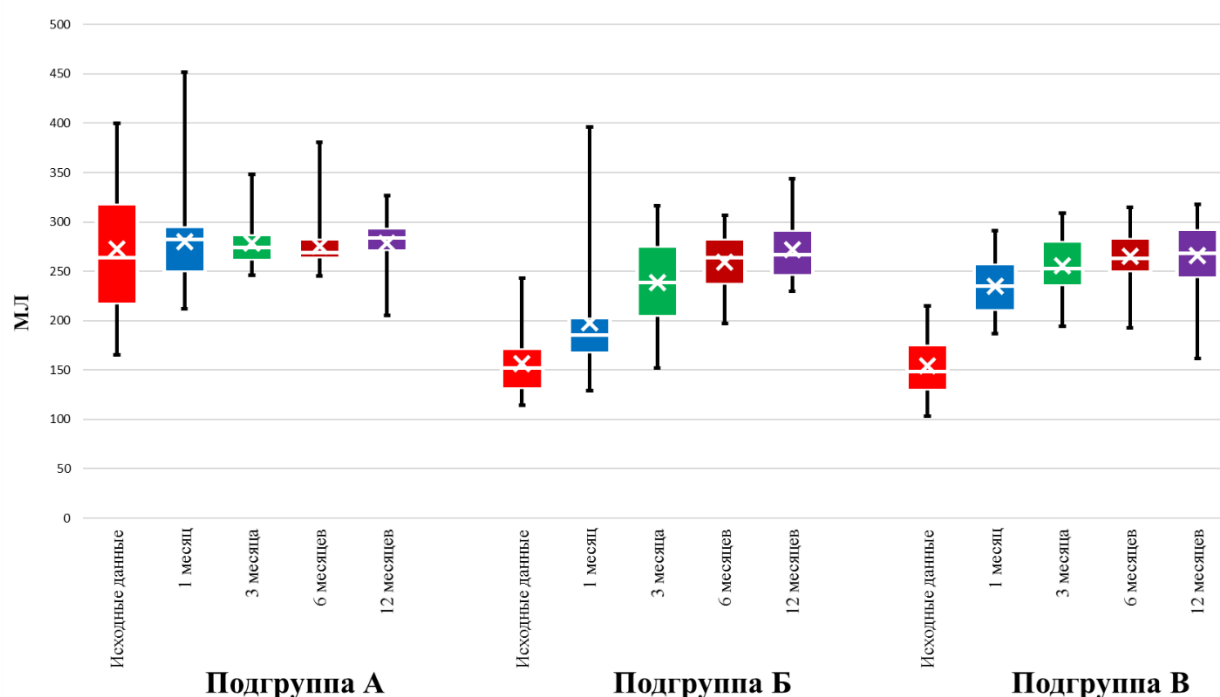


Рисунок 4.17 – Показатели объема мочеиспускания у исследуемых пациентов

Достигнутые наибольшие значения $Q_{\max}$ говорят о выраженном эффекте терапии СНМП у пациентов в подгруппе В (в сравнении с пациентами подгруппы Б). Это свидетельствует об эффективности комбинации хирургического лечения ГПЖ и ТЗТ у пациентов с дефицитом тестостерона.

4.6. Динамика изменений гормонального статуса пациентов с СНМП

Уровень половых гормонов оказывает влияние на работу различных тканей, органов и систем человека. Для исследования гормонального статуса больных проведена оценка сывороточных уровней общего тестостерона (ОТ), эстрадиола (Э), лютеинизирующего гормона (ЛГ) пациентов. Динамику данных показателей регистрировали в течение всего периода наблюдения. Уровни общего тестостерона представлены в таблице 4.28. В соответствии с представленными данными, наибольшая концентрация ОТ отмечена у пациентов подгруппы А: не зарегистрировано значительных колебаний уровня данного гормона со временем наблюдения (табл. 4.28).

Таблица 4.28 – Динамика изменения уровня общего тестостерона у пациентов с СНМП

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, нмоль/л		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	17,2 [16,7; 17,2]	10,4 [9,9; 10,4]	9,0 [8,4; 9,1]
1	15,1 [15,0; 15,3]	8,8 [8,4; 8,9]	14,1 [14,1; 14,7]
3	15,8 [15,8; 16,4]	9,5 [9,2; 9,7]	17,0 [16,7; 17,5]
6	16,5 [16,1; 16,7]	10,2 [10,0; 10,5]	17,5 [17,4; 17,9]
12	17,5 [17,2; 17,7]	10,4 [10,3; 10,8]	17,5 [17,3; 17,8]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=59,18$; $p<0,001$	$\chi^2=37,75$; $p<0,001$	$\chi^2=68,25$; $p<0,001$

У больных подгруппы Б к концу первого месяца наблюдения отмечено снижение уровня ОТ на 15 %. В последующем происходило медленное повышение уровня ОТ, и только к 12 месяцам был достигнут исходный показатель.

Что касается пациентов подгруппы В, то к концу первого месяца после операции уровень ОТ вырос на 56,7 %, до нижненормального уровня. На период

наблюдения, соответствующий 3, 6, 12 месяцам, уровень ОТ закрепился на уровне 17,0–17,5 нмоль/л, что наглядно представлено на рисунке 4.18.

Использование геля Т для наружного применения у пациентов подгруппы В способствовало увеличению уровня ОТ в сыворотке крови до нормативных показателей, сопоставимых с уровнем ОТ пациентов подгруппы А. У пациентов подгруппы Б с имеющимся, не корригируемым гипогонадизмом отмечались колебания уровня ОТ после операции и в дальнейшие периоды наблюдения в пределах ниже (12 нмоль/л) нормальных значений (рис. 4.18).

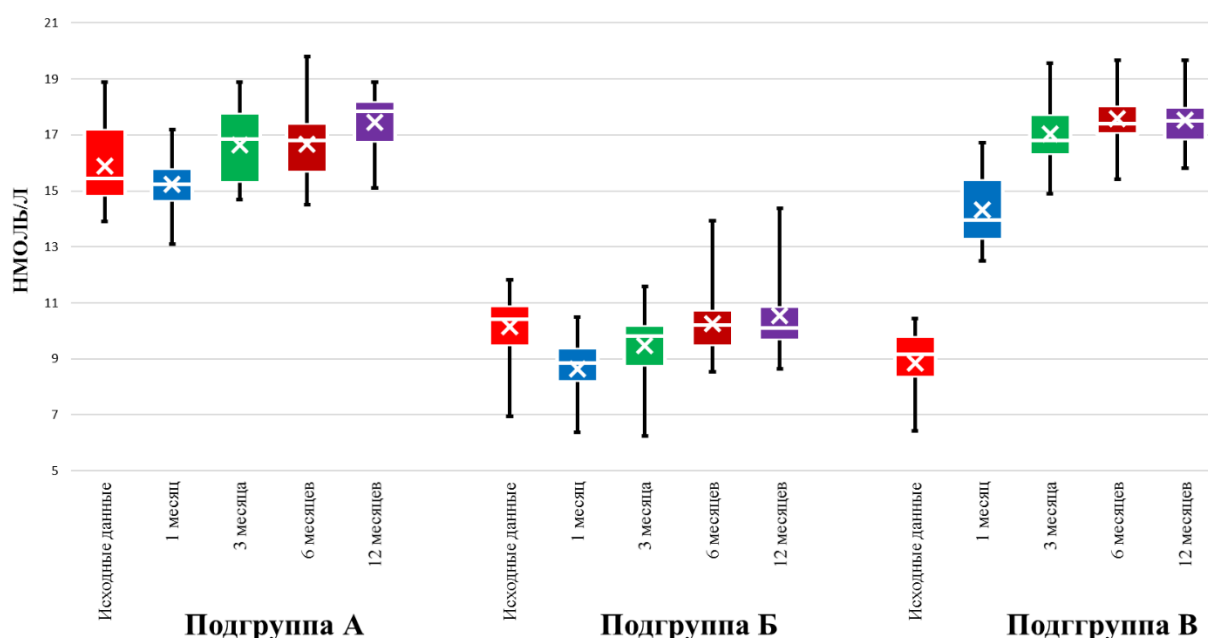


Рисунок 4.18 – Изменение уровня общего тестостерона у пациентов исследуемых групп

Динамика уровней ЛГ представлена в таблице 4.29 и рисунке 4.19.

Таблица 4.29 – Динамика изменения уровней ЛГ у пациентов с СНМП

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель ЛГ по подгруппам наблюдения, мМЕ/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	3,3 [3,3; 3,7]	5,3 [5,0; 5,5]	6,4 [6,1; 6,8]
1	3,6 [3,5; 3,9]	4,0 [3,8; 4,1]	1,9 [1,9; 3,1]
3	3,7 [3,6; 4,0]	3,5 [3,4; 3,8]	1,5 [1,4; 1,6]
6	4,0 [3,8; 4,2]	4,5 [4,4; 4,8]	1,5 [1,4; 1,6]
12	3,9 [3,9; 4,4]	6,1 [5,2; 6,1]	1,4 [1,3; 1,5]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=17,48$; p=0,002	$\chi^2=34,0$; p<0,001	$\chi^2=54,89$; p<0,001

В подгруппе А имеет место постепенное повышение уровня ЛГ. Через месяц после операции у пациентов подгруппы Б снижается ЛГ в крови, что сохраняется и к 6 месяцам и превосходит исходный показатель к 12 месяцам. В подгруппе В прослеживается иная динамика. Через месяц после операции ЛГ снижался в 2,96 раза, в дальнейшем (к 12 мес.) происходило постепенное снижение. Естественно, такая динамика связана с внешним введением в организм Т. Остается неясным, почему в подгруппе А на фармакотерапии уровень ЛГ регистрируется на низком уровне в течение года.

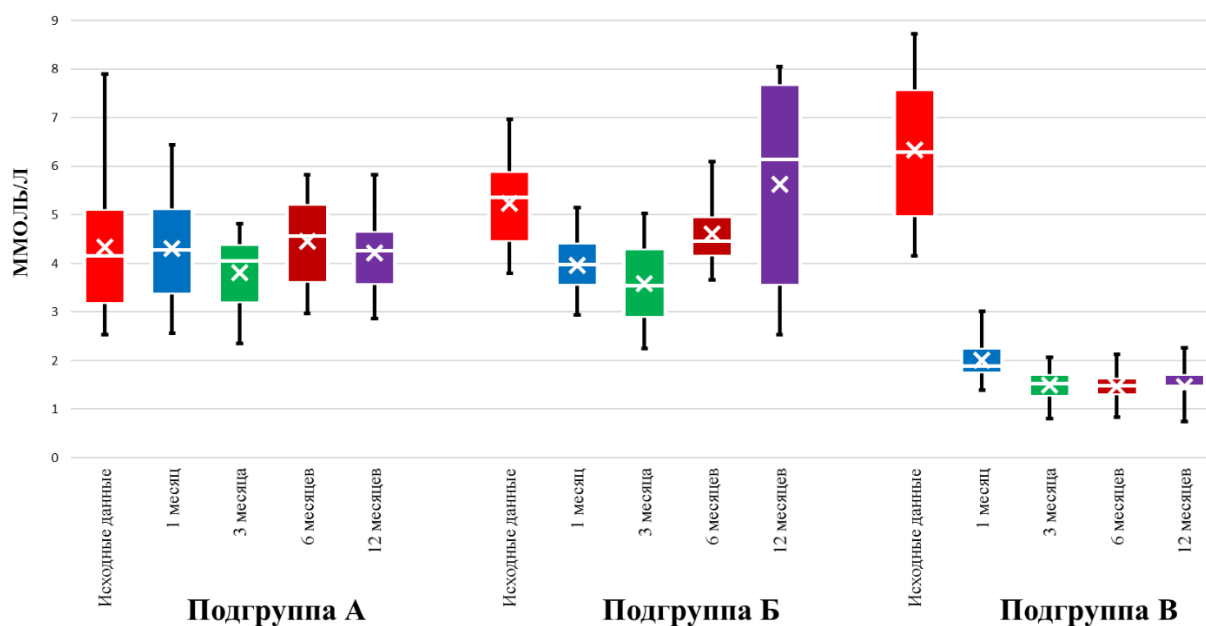


Рисунок 4.19 – Изменение уровня лютеинизирующего гормона у пациентов исследуемых подгрупп

Динамика уровней Э представлена в таблице 4.30, рисунке 4.20. У пациентов группы А не отмечено выраженных колебаний уровня Э: от 58,8 [56,2; 61,3] до 57,9 [57,4; 58,6] пг/мл (табл. 4.30). В группе Б также не отмечено существенных изменений концентрации Е. В группе В, напротив, через месяц после операции отмечается увеличение уровня Е на 67,3 %, к 12 месяцам показатель превышает исходный в 1,8 раз. Повышение уровня Т (как и ЛГ) расценивается как следствие применения препарата Т.

Таблица 4.30 – Динамика изменения уровня эстрадиола у пациентов с СНМП

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мМЕ/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	58,8 [56,2; 61,3]	48,0 [46,8; 53,9]	58,8 [53,2; 60,1]
1	57,2 [56,3; 58,6]	41,7 [41,4; 46,4]	97,4 [95,4; 104,6]
3	59,3 [55,8; 61,6]	47,8 [47,6; 51,4]	105,3 [103,5; 108,0]
6	59,7 [56,4; 59,8]	48,1 [46,5; 51,5]	106,6 [105,7; 111,6]
12	57,9 [57,4; 58,6]	49,9 [44,5; 52,8]	109,2 [107,8; 113,3]
Сравнение в динамике df= 4	$\chi^2=45,15$; $p<0,001$	$\chi^2=11,32$; $p<0,023$	$\chi^2=45,92$; $p<0,001$

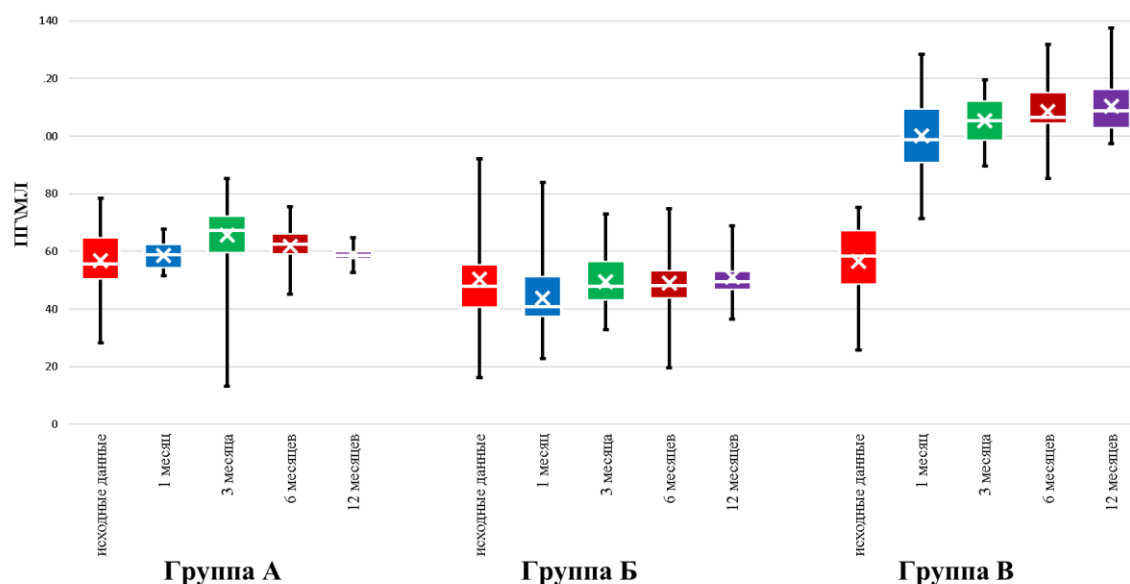


Рисунок 4.20 Изменение уровня эстрадиола у пациентов исследуемых подгрупп

У всех пациентов за период лечения и наблюдения изменения показателей андрогенного статуса имели различный характер. У пациентов подгруппы А при исходно нижненормальном уровне Т не установлено значимых различий уровней ОТ, ЛГ, Е. В подгруппе Б констатировано снижение уровня ОТ (при исходно низких значениях относительно физиологической нормы) и ЛГ через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства (с последующим восстановлением показателей к концу периода наблюдения, близких к исходным значениям). Данные изменения, вероятно, связаны с адаптивной реакцией органов эндокринной системы на оперативную травму. У пациентов подгруппы В на фоне применения ТЗТ возрос уровень ОТ до «физиологических» значений, снизился показатель ЛГ и возрос уровень Е, что можно расценить как следствие применения дериватов тестостерона в ходе ТЗТ.

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕННОСТИ НОВЫХ МАРКЕРОВ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ХИРУРГИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

Нами исследован ряд маркеров, связанных с нарушением функции почек. В качестве потенциальных диагностических субстратов сыворотки крови и мочи исследованы уровни: B-Cross Laps, IGFBP7, Cystatin C, OPN, TFF3, Uromodulin, Clusterin, ЛДГ. При исследовании показатели B-Cross Laps, OPN, Uromodulin, ЛДГ значимо не изменялись и не коррелировали с уровнем креатинина и СКФ. Напротив, изучение колебаний IGFBP7, Cystatin C, TFF3 в сыворотке крови, а также Clusterin в моче показало значимые изменения показателей в разные периоды наблюдения.

Динамика уровня IGFBP7 представлена в таблице 5.1 и рисунке 5.1.

Таблица 5.1 – Показатели протеина-7, связывающего инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7) в сыворотке крови

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, нг/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	64,0 [61,7; 67,2]	104,8 [101,6; 104,6]	108,9 [108,5; 116,3]
1	63,5 [62,4; 64,9]	110,0 [103,0; 113,2]	89,6 [88,7; 94,7]
3	62,7 [62,4; 64,7]	84,6 [83,0; 100,6]	71,7 [69,9; 73,4]
6	63,9 [63,1; 65,5]	81,1 [76,8; 85,7]	64,4 [68,1; 70,7]
12	62,8 [61,9; 63,9]	72,8 [70,5; 73,2]	67,5 [65,0; 67,5]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=31,08$; p<0,001	$\chi^2=58,32$; p<0,001	$\chi^2=66,54$; p<0,001

В подгруппе А отмечалось хотя и статистически значимое, но минимальное снижение (на 1,9 %) концентрации IGFBP7. В подгруппах Б и В имелась более выраженная тенденция к уменьшению показателя. Так, в подгруппе Б отмечается снижение IGFBP7 на 30,5 %, а в подгруппе В – на 38,6 %. Необходимо отметить,

что показатели к году наблюдения были сопоставимы в подгруппах А и В и несколько выше в подгруппе Б.

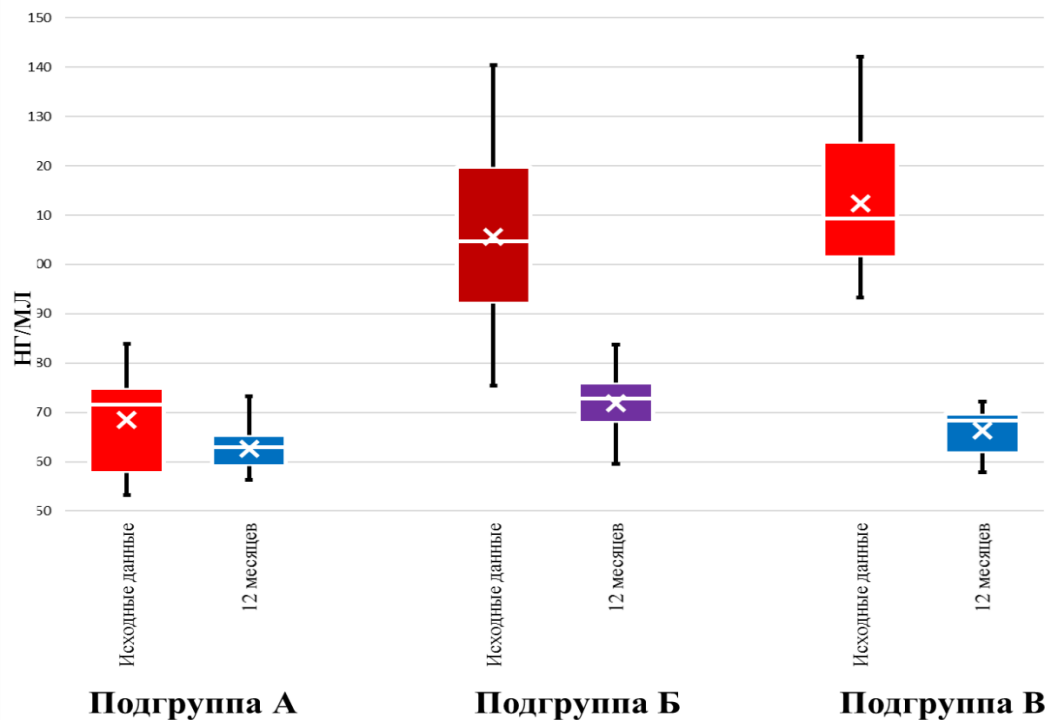


Рисунок 5.1 – Динамика изменений протеина-7, связывающего инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови

Динамика уровня Cystatin C в сыворотке крови больных показана в таблице 5.2 и на рисунке 5.2.

Таблица 5.2 – Динамика уровня Cystatin C (нг/мл)

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, нг/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	805,7 [778,4; 851,6]	1 287,9 [1264,8; 1361,3]	1 404,2 [1364,6; 1472,8]
1	785,0 [762,5; 786,8]	1 337,8 [1251,8; 1384,5]	1 001,8 [996,6; 1052,2]
3	758,4 [701,6; 758,8]	1 048,5 [1045,2; 1170,9]	757,5 [707,5; 757,8]
6	893,5 [817,4; 848,9]	925,3 [915,2; 1015,5]	772,6 [737,5; 773,8]
12	761,2 [733,5; 786,7]	889,7 [864,8; 897,7]	768,0 [760,1; 787,7]
Сравнение динамики, df= 4	$\chi^2=41,25$; p<0,001	$\chi^2=71,22$; p<0,001	$\chi^2=69,64$; p<0,001

В начале исследования у пациентов подгрупп Б и В уровень Cystatin С в крови был значительно выше, при этом наименьшие значения отмечались в подгруппе А, где этот показатель уменьшился на 5,5 % через 12 месяцев. В подгруппе Б наблюдался заметный рост уровня Cystatin С через месяц после операции, а с 6-го месяца и до окончания периода наблюдения этот показатель снизился на 33,5 %. В подгруппе В отмечается более значимая динамика, а именно уменьшение концентрации Cystatin С к первому месяцу наблюдения на 28,7 %, а через год – уже на 45,3 %.

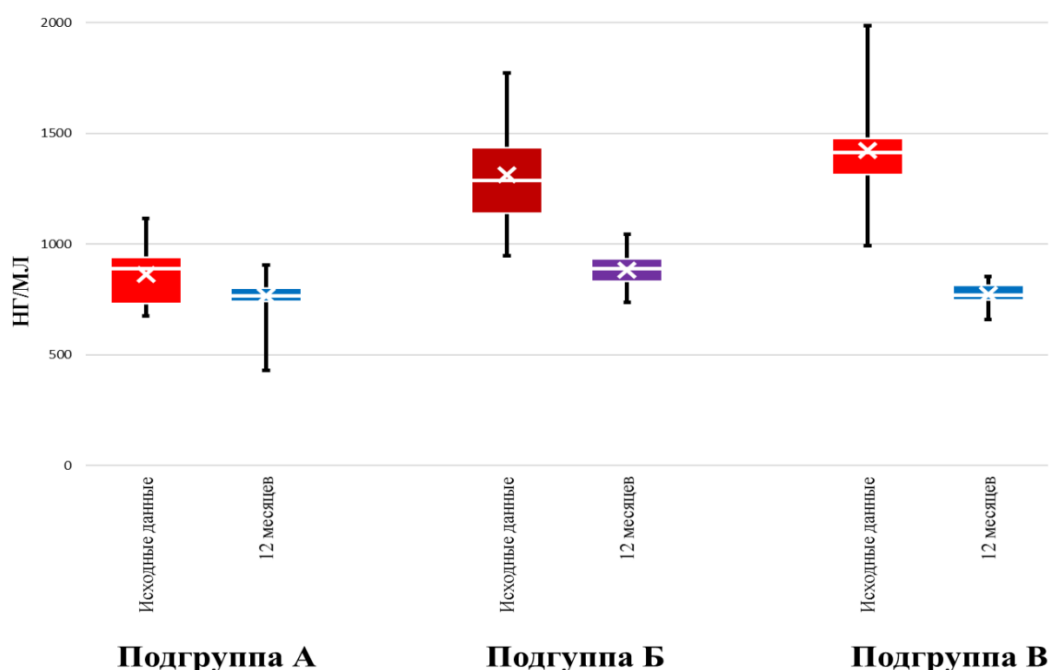


Рисунок 5.2. Динамика уровня Cistatin С в сыворотке крови

Динамика уровня TFF3 в сыворотке крови больных показана в таблице 5.3 и на рисунке 5.3. У пациентов подгруппы А в течение всего периода наблюдения отмечается наименьшее среди подгрупп, но статистически значимое изменение показателя и уменьшение уровня TFF3 к концу периода наблюдения. В подгруппе Б значения TFF3 в течение года снизились в 1,6 раза. В подгруппе В отмечена наиболее выраженная динамика, TFF3 стал ниже в сыворотке крови за год в 1,9 раз (рис. 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика уровня TFF3 (нг/мл)

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, нг/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	15,2 [15,0; 15,8]	28,6 [26,1; 28,7]	29,3 [26,5; 29,7]
1	15,5 [15,0; 15,8]	24,3 [23,9; 25,7]	20,7 [19,7; 21,2]
3	16,6 [16,0; 16,9]	19,1 [18,1; 20,5]	15,6 [14,5; 15,6]
6	16,1 [15,8; 16,5]	18,0 [17,2; 18,9]	14,8 [14,3; 15,3]
12	14,0 [13,8; 14,4]	18,5 [18,4; 20,2]	14,8 [14,0; 14,4]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=62,78$; p<0,001	$\chi^2=51,64$; p<0,001	$\chi^2=66,84$; p<0,001

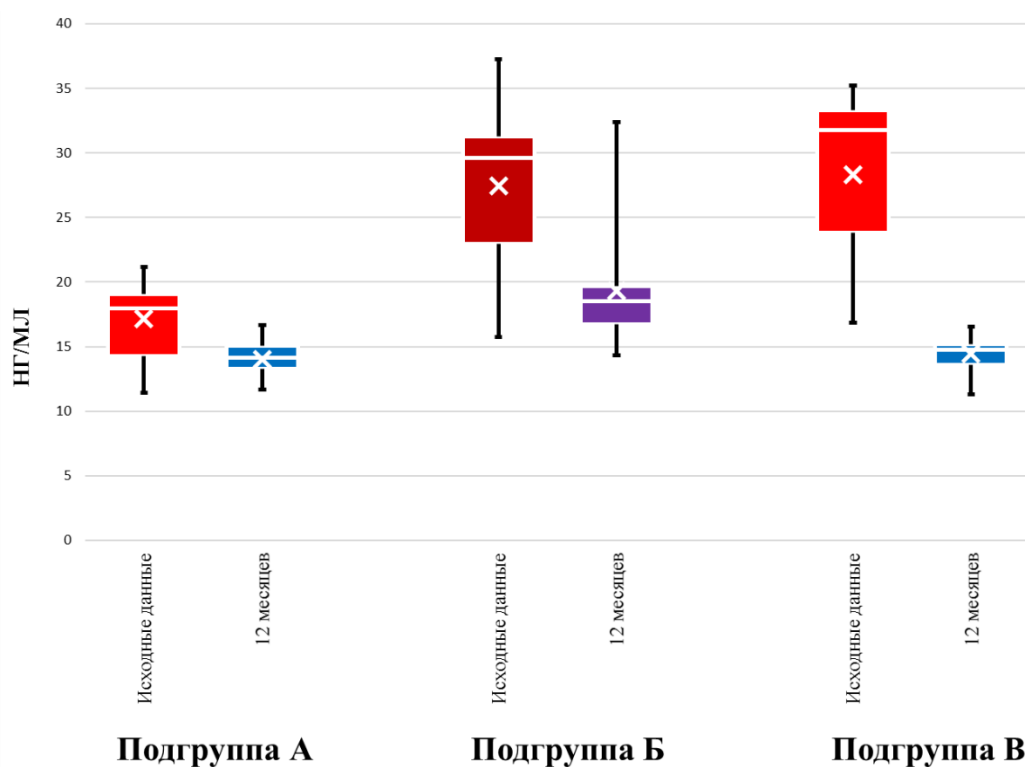


Рисунок 5.3 – Динамика уровня треоилового фактора 3 в сыворотке крови

Динамика уровня Clusterin в моче показана в таблице 5.4 и на рисунке 5.4. Во всех подгруппах отмечается высокодостоверное снижение уровня Clusterin в течение года. В подгруппе А показатель уменьшился на 73,7 %, в конце исследования отмечено его минимальное значение в сравнении с другими подгруппами. У больных после операции (при более высоких значениях Clusterin в

начале периода исследования) показатель уменьшился к 12 месяцам в подгруппе Б на 53,3 %, а в подгруппе В – на 66,7 %.

Таблица 5.4 – Динамика уровня Clusterin в моче (нг/мл) исследуемых пациентов

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, нг/мл		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	5,7 [5,1; 7,0]	6,2 [5,9; 6,6]	6,3 [6,2; 6,8]
1	4,8 [4,5; 5,6]	3,8 [3,6; 4,0]	3,2 [2,8; 3,3]
3	3,0 [2,7; 3,2]	4,1 [4,0; 4,4]	3,3 [2,9; 3,3]
6	2,2 [2,1; 2,7]	2,6 [2,4; 2,8]	2,5 [2,3; 2,6]
12	1,5 [1,4; 1,5]	2,9 [2,7; 3,3]	2,1 [2,0; 2,2]
Сравнение динамики, df= 4	$\chi^2=154,37$; p<0,001	$\chi^2=53,27$; p<0,001	$\chi^2=55,12$; p<0,001

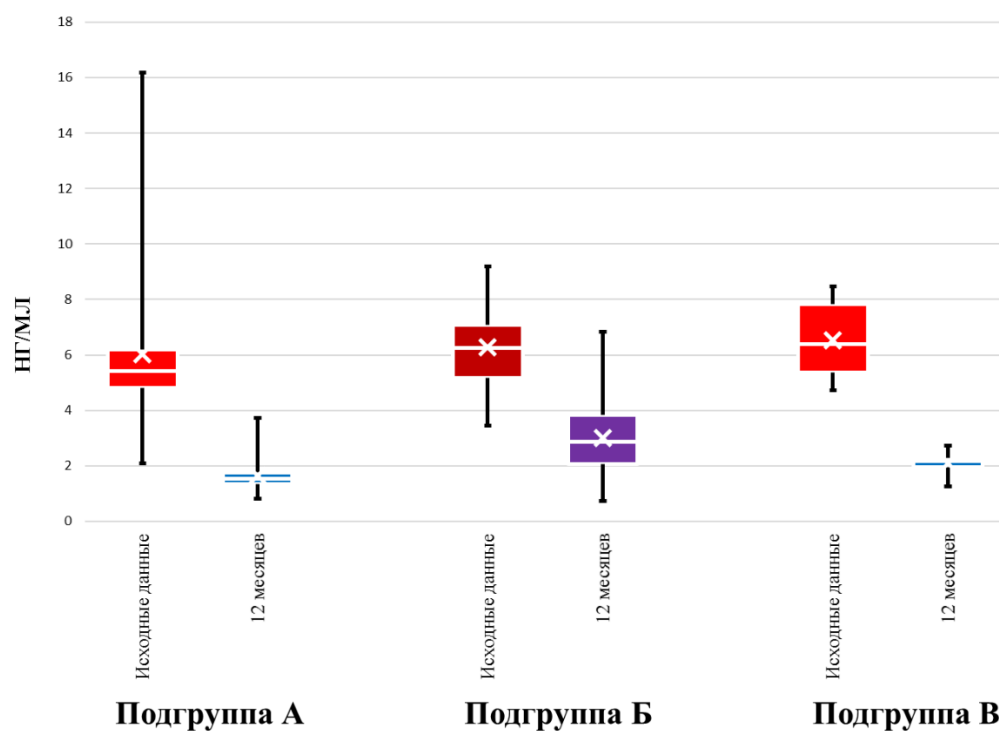


Рисунок 5.4 – Динамика уровня Clasterin мочи у исследуемых пациентов

Динамика уровня сывороточного креатинина (Кр) у пациентов представлена в таблице 5.5 и на рисунке 5.5. Во всех подгруппах уровень креатинина имел нормативные значения, хотя и был выше у пациентов подгруппы В относительно подгрупп А и Б. В течение года во всех подгруппах уровень Кр снижался: в подгруппе А – на 7,5 %, в подгруппе Б – на 5,3 %, в подгруппе В – на 9,5 %.

Таблица 5.5 – Динамика уровня креатинина (мкмоль/л) в сыворотке крови

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мкмоль/л		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	87,3 [79,1; 96,8]	87,1 [76,4; 94,2]	91,0 [83,8; 95,6]
1	85,3 [78,5; 93,2]	81,5 [74,6; 94,2]	90,4 [81,7; 96,4]
3	84,0 [75,5; 94,4]	81,6 [73,7; 92,9]	82,9 [77,0; 89,4]
6	82,4 [75,9; 88,7]	81,2 [76,0; 88,3]	82,6 [76,9; 86,4]
12	80,8 [77,0; 86,9]	82,5 [78,3; 87,5]	82,4 [77,4; 87,8]
Сравнение динамики $\chi^2=11,09$; p=0,026		$\chi^2=2,73$; p=0,6	$\chi^2=20,86$; p<0,001

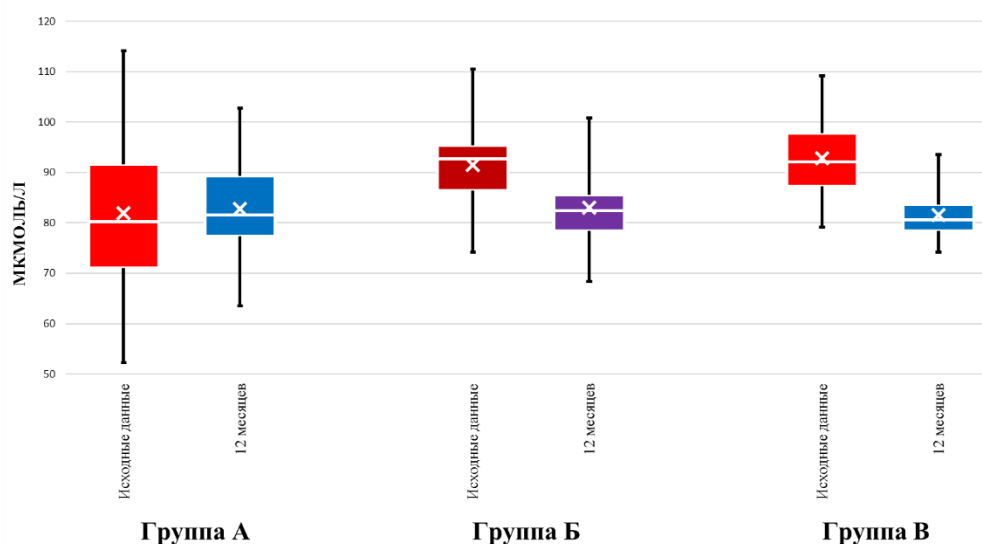


Рисунок 5.5 – Динамика уровня Кр в сыворотке крови

Динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представлена в таблице 5.6 и на рисунке 5.6. Начальные значения СКФ были выше у пациентов подгруппы А и достоверно не менялись в течение всего периода наблюдения. В подгруппах Б

и В (при исходно более низких показателях) в течение года отмечено достоверное повышение уровня СКФ: в подгруппе Б – на 11,1 %, в подгруппе В – на 16,3 %.

Таблица 5.6 – Изменения скорости клубочковой фильтрации, мл/мин

Параметры наблюдения по периодам, мес.	Показатель по подгруппам наблюдения, мл/мин		
	А (n=48)	Б (n=32)	В (n=21)
Исходно	92,1 [78,8; 113,5]	84,7 [79,0; 94,9]	81,8 [76,0; 89,1]
1	94,7 [83,8; 105,7]	88,9 [78,8; 99,7]	86,9 [76,2; 99,9]
3	90,9 [83,3; 115,0]	93,9 [82,5; 105,3]	88,6 [78,7; 103,4]
6	88,6 [82,9; 101,5]	97,6 [85,6; 103,8]	95,2 [83,7; 104,3]
12	90,8 [84,5; 109,2]	94,1 [85,0; 104,1]	95,1 [89,7; 101,4]
Сравнение динамики df= 4	$\chi^2=2,22$; p=0,7	$\chi^2=33,84$; p<0,001	$\chi^2=15,12$; p=0,004

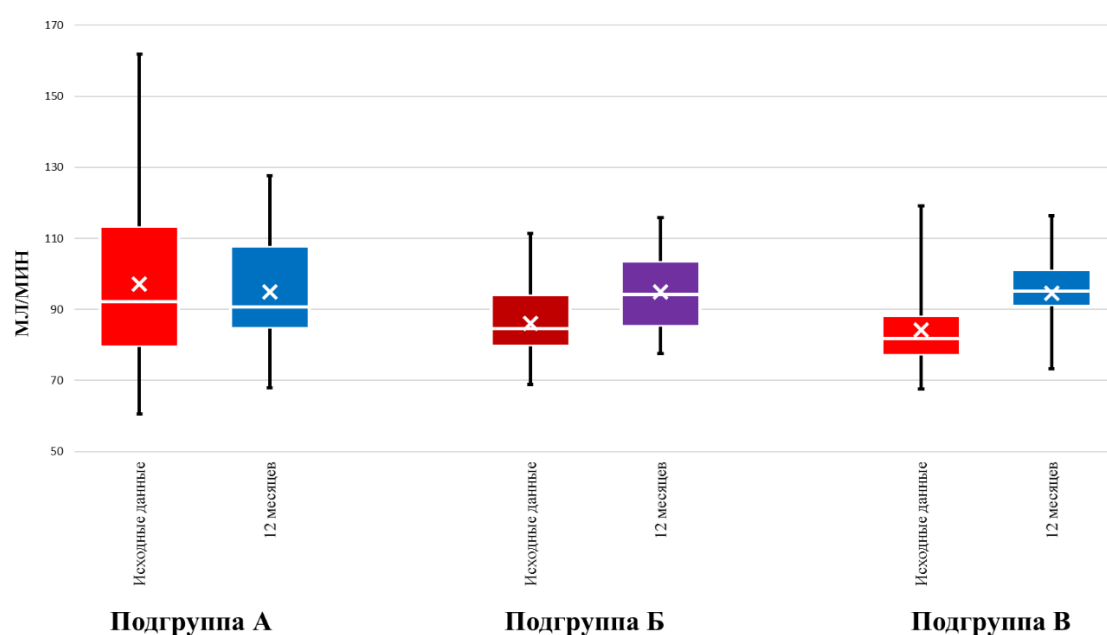


Рисунок 5.6 – Динамика скорости клубочковой фильтрации

Приведенные в Главе V данные демонстрируют влияние СНМП и главным образом ИВО на фоне ГПЖ на функцию почек. Для установления вероятности развития клинически значимых нарушений функции почек на фоне ИВО у пациентов с ГПЖ проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ.

В ходе применения логистического регрессионного анализа определена значимость некоторых лабораторных показателей (инсулиноподобного фактора роста 7, цистатина С, треоилового фактора 3 в сыворотке крови и кластерина в моче) в структуре модели, служащей для прогнозирования наличия нарушений функции почек у больных ГПЖ, что представлено оригинальной формулой логистической регрессии:

$$K = \frac{1}{1 + e^{4,355 + 0,063 \times IGFBP7 - 0,016 \times CystC - 0,256 \times TFF3 + 0,169 \times Clust}},$$

$e = 2,72$;

IGFBP7 – инсулиноподобный фактор роста 7 (нг/мл);

CystC – цистатин С (нг/мл);

TFF3 – треоиловый фактор 3 (нг/мл);

Clust – кластерин (нг/мл);

ROC-AUC = 0,853 [95%; ДИ 0,78-0,927], $p < 0,001$.

где К – вероятность наличия нарушений функции почек; IGFBP7 – протеин-7, связывающий инсулиноподобные факторы роста (нг/мл); CystC – цистатин С (нг/мл); TFF3 – треоиловый фактор 3 (нг/мл); Clust – кластерин (нг/мл); 4,355 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,063, 0,016, 0,256 и 0,169 – нестандартизованные коэффициенты b ; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При значении $K \geq 0,54$ вероятно наличие нарушений функции почек (рис. 5.7). Данное заключение обладает относительной силой ($V=0,56$, $p < 0,001$).

Установлено, что разработанная модель обладает хорошей информативностью: чувствительность модели составляет 78%, специфичность – 81%, точность – 78%, ROC-AUC = 0,853 [95% ДИ 0,78-0,927], $p < 0,001$.

Определено, что при $K \geq 0,54$ вероятность диагностировать нарушение функции почек выше таковой, чем в группе контроля практически в 14 раз – RR=13,6 (95%, ДИ 5,1-36,0, $p < 0,001$).

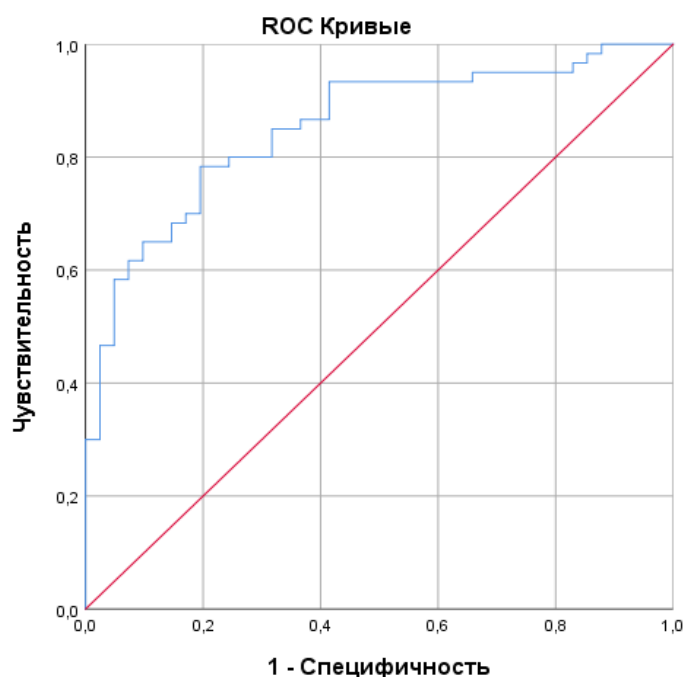


Рисунок 5.7 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели

Использование данного алгоритма позволит прогнозировать развитие клинически значимых нарушений функции почек у больных ГПЖ для предупреждения развития различных осложнений. Полученные результаты позволяют сделать утверждение о потенциальной диагностической ценности исследованных субстратов для оценки степени тяжести нарушения почечной функции. На основании представленной формулы была создана программа для ЭВМ: «Приложение для ранней диагностики нарушения функции почек при гиперплазии простаты» (Регистрационное свидетельство RU 2024685942 от 2 ноября 2024 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормональная регуляция человека служит механизмом поддержания его метаболизма и баланса обменных процессов. Одним из важнейших гормонов для обеспечения этих функций в организме мужчины служит тестостерон. Долгое время считалось, что данный гормон отвечает за развитие и поддержание сугубо половых признаков, либидо, репродуктивной функции. Сегодня известно о более широкой роли тестостерона: органы сердечно-сосудистой, нервной (центральной и периферической), опорно-двигательной систем, обмен белков и жиров, многие другие ткани и органы человеческого организма находятся под влиянием этого гормона. При оценке андрогенного статуса мужчины важно учитывать среднее физиологическое ежегодное снижение уровня Т (порядка 1,6 %). Уровни Т-сыворотки вариативны, но большинством экспертов доказан нижний клинически значимый референтный показатель уровня гормона – 12 ммоль/л.

Целью представленной диссертации является улучшение эффективности диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у пациентов с ГПЖ. В рамках данного исследования был выполнен анализ тяжести нарушений мочеиспускания через оценку функциональных способностей мочевого пузыря, анатомо-функциональных характеристик мочевых путей, а также некоторых лабораторных индикаторов. На основном этапе исследования осуществлялось наблюдение мужчин с ГПЖ и СНМП (группа 2). В данную группу исследования включен 101 пациент с распределением в три подгруппы.

Подгруппа А (контрольная) представлена 48 пациентами, которые получали консервативную терапию по поводу СНМП. В две основных подгруппы определены 53 пациента с СНМП тяжелой степени и сопутствующим дефицитом тестостерона (после ТУР простаты по поводу ГПЖ). В подгруппу Б включены 32 пациента без дополнительного применения ТЗТ. Подгруппа В представлена 21 пациентом, которым после хирургического лечения дополнительно назначены

препараты тестостерона для коррекции его уровня. Наблюдение проводилось в течение 12 месяцев.

Всем больным выполнялись общеклинические исследования, включенные в стандарт обследования ГПЖ, в том числе для оперативных пособий. Дополнительно исследовались: уровень половых гормонов (общий тестостерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, глобулин, связывающий половые стероиды). В качестве маркеров, потенциально оценивающих нарушение функции почек, изучены: В-Cross Laps, IGFBP7, Cystatin C, OPN, TFF3, Uromodulin, Clusterin, ЛДГ в сыворотке крови и моче. Для оценки мочеиспускания использованы: шкала IPSS, дневники мочеиспускания, методы лучевого (УЗИ мочевого пузыря с определением наполнения и количества постмикционной мочи, интрапузырной протрузии простаты, толщины стенки мочевого пузыря и его мышечного слоя и ТРУЗИ с определением линейных размеров, длины простатического отдела уретры и объема простаты) и уродинамического исследования.

У пациентов из подгруппы А (контрольная группа) уровень ОТ соответствовал нормативным значениям, в течение периода наблюдения существенных изменений не происходило. У пациентов подгруппы Б концентрация ОТ сыворотки крови как в начале, так и во время всего исследовательского периода была ниже стандартных референтных значений. При этом выполнение ТУРП способствовало снижению уровня ОТ в периоды 1 и 3 месяцев. В то же время у пациентов подгруппы В исходный уровень ОТ был снижен, как и в подгруппе Б, но в процессе проведения ТЗТ повысился до нижненормативных значений, сопоставимых с показателями для пациентов контрольной подгруппы А.

Использование валидизированного опросника IPSS позволяет дифференцированно оценивать качество мочеиспускания у пациентов в процессе лечения, селективно проводить коррекцию с учетом вида превалирующей симптоматики. В нашем исследовании показано, что достоверность анкетирования напрямую связана с когнитивным статусом пациента; на одном из этапов работы

(пациенты I группы) изучена возможность использования альтернативной шкалы VPSS. Согласно результатам исследования, данный опросник может быть использован в качестве альтернативного метода опроса, особенно у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями. Установлено, что наибольшая ценность анкеты IPSS достигается при совместном ее заполнении с медицинским работником.

Данный подход применялся в ходе основного этапа нашей научной работы. В динамике оценивалось количество баллов, набранных при заполнении опросника IPSS. Наиболее выраженные положительные изменения качества мочеиспускания к 12-му месяцу отмечены у пациентов подгруппы В (после ТУР простаты и ТЗТ). Дифференцированное разделение вопросов, отражающих разные проявления нарушенного мочеиспускания, показало, что симптомы опорожнения у пациентов исследуемых подгрупп к завершению наблюдения значимо не различались: показатель $Q_{\max}$ улучшился, что говорит о ликвидации обструктивного компонента нарушенного мочеиспускания. Напротив, количество баллов, полученных при ответах на вопросы, характеризующие ирритативные симптомы, достоверно различалось у пациентов наблюдаемых подгрупп: в конце исследования пациенты подгруппы В набрали меньшее количество баллов, в сравнении с подгруппой Б, что свидетельствует о сохранении симптомов накопления (без дополнительной коррекции андрогенодефицита).

Индекс качества жизни пациентов (QoI) с учетом выраженности ирритативной симптоматики прогнозируемо различался: в подгруппе Б индекс QoI был выше, чем в подгруппе В, что говорит о более выраженных СНМП, снижающих качество жизни. Подводя итог результатов IPSS, мы утверждаем, что у пациентов с андрогенодефицитом после оперативного лечения ГПЖ, без применения ТЗТ, СНМП сохранялись на более высоком уровне преимущественно за счет ирритативного компонента СНМП.

Для дальнейшей оценки качества микции у пациентов исследуемых подгрупп проанализированы показатели дневников мочеиспускания, заполненных непрерывно за 72 часа. Количество мочеиспусканий за сутки наиболее выражено

было снижено в подгруппах А и В, что коррелировало с данными опросника IPSS. Частота ургентных позывов в ходе лечения снижалась до минимальных значений в подгруппах А и В, сохраняясь с меньшей частотой в подгруппе Б.

Рассмотрены результаты изменения накопительной способности мочевого пузыря: эффективный объем (мочеиспускание в течение суток с максимальным объемом мочи) и минимальная емкость мочевого пузыря. Наиболее выраженное повышение эффективного объема мочевого пузыря отмечено у пациентов подгруппы А, в группах исследования – у пациентов подгруппы В (комбинированная ТЗТ). Наименьшее значение минимальной емкости мочевого пузыря в течение суток зарегистрировано у пациентов подгруппы А, получавших консервативное лечение. Более выраженное увеличение минимального объема отмечено в подгруппе В, что расценено как положительное влияние ТЗТ.

Согласно данным из дневников мочеиспускания, у пациентов исходно отмечен вариант т. н. «адаптивного поведения», что выражалось в инициации мочеиспускания без позыва – «по требованию». Это обусловлено определенными социальными условиями и наличием ирритативной симптоматики с эпизодами ургентности. В группе В значительное число пациентов отказались от такого варианта мочеиспусканий к 3-му месяцу наблюдения, в подгруппе Б – к 6-му месяцу. Данный показатель достаточно субъективен, но мы утверждаем, что наилучшая адаптивная способность отмечена именно у пациентов, получающих ТЗТ (подгруппы В).

Для анализа накопительной способности мочевого пузыря были изучены максимальные и минимальные интервалы времени между мочеиспусканиями (в рамках суточного заполнения ДМ). Самый длительный интервал времени между актами микции в течение дневного периода бодрствования, как на начальном этапе, так и по окончании периода наблюдения, был зафиксирован в подгруппе А. В то время как минимальный интервал времени был зарегистрирован в подгруппах Б и В на начальном этапе и заметно увеличился к концу исследования. В свою очередь, самый короткий минимальный период времени между актами мочеиспускания ($t_{\min \text{ДН}}$) к периоду 12 месяцев был обнаружен у пациентов подгруппы А. У

больных в группах исследования после операции значение $t_{min}ДН$ было выше относительно группы А, с максимальным значением показателя в подгруппе В.

Ноктурия – один из важных факторов, влияющих на снижение качества жизни пациентов. По мере наблюдения и лечения количество эпизодов ноктурии у пациентов достоверно снижалось относительно начальных показателей. К окончанию периода наблюдения у пациентов подгруппы В время ночного накопления мочевого пузыря значительно увеличилось, эпизоды ноктурии к 12 месяцам фактически прекратились. Однако ноктурия может быть связана с изменениями функции мочевого пузыря (гипер-, гипоактивность) или объема выделяемой мочи. Для дифференцировки этих показателей использован индекс ноктурии (ИН), который достоверно и более выражено снижался у пациентов подгруппы В, что свидетельствует об увеличении функциональной емкости мочевого пузыря в ночной период и снижении степени ночной полиурии. Этот факт дополнительно дает основание говорить о положительном влиянии ТЗТ.

Как следует из описанных выше данных, неудовлетворительные результаты лечения у пациентов с дефицитом тестостерона без коррекции андрогенного статуса проявлялись сохранением симптомов накопления. Главным образом данный факт заключался в снижении функциональной емкости мочевого пузыря в ночной период времени, эпизодами ноктурии, сохранением эпизодов ургентности в течение суток. Применение ТЗТ позволило эффективно снизить данные проявления.

Проведена оценка структурных изменений стенки мочевого пузыря, в частности, линейное измерение толщины его стенки (ТСМП) с дифференцированной оценкой размеров мышечного слоя, что дало возможность судить о динамике морфологических изменений. На фоне консервативной терапии общее значение ТСМП уменьшалось; в подгруппе Б изменения носили минимальный, но статистически значимый характер; в подгруппе В значения ТСМП снизились наиболее выражено. При селективной оценке толщины мышечного слоя в подгруппе А имела статистически незначимая ($p=0,33$) тенденция к гипертрофии волокон детрузора, в подгруппе Б – умеренное

уменьшение данного параметра, а в подгруппе В констатированы наиболее выраженные и значимые изменения показателя. Мы предположили, что применение ТЗТ повлияло на процессы метаболизма в стенке мочевого пузыря больных после хирургического лечения ГПЖ.

При проведении урофлоуметрического исследования мы установили повышение максимальной потоковой скорости мочеиспускания ($Q_{\max}$) у пациентов всех подгрупп наблюдения. В подгруппе контроля максимальная эффективность достигнута к 6 месяцам наблюдения при использовании альфа-1-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. В подгруппах Б и В явления инфравезикальной обструкции ликвидированы после выполнения ТУР простаты. В процессе обследования $Q_{\max}$ у пациентов подгруппы В был выше относительно мужчин из подгруппы Б, что указывает на благоприятное воздействие ТЗТ у мужчин с недостатком тестостерона.

В рамках исследования была выполнена оценка изменения объема предстательной железы во всех исследованных подгруппах в динамике. В подгруппе А наблюдалась тенденция к снижению некоторых линейных размеров и объема простаты, что, по нашему мнению, являлось следствием применения патогенетически оправданного варианта фармакотерапии – ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Однако при прекращении приема препаратов (через 6 месяцев) вновь было отмечено увеличение объема предстательной железы. Объем простаты у мужчин подгрупп Б и В после операции уменьшился и значимо не изменялся в течение года, на основании чего можно говорить о том, что применение препаратов Т не вызывает «рецидивного» роста гиперплазированной ткани простаты и ТЗТ у данной категории больных является безопасной.

Достижение удовлетворительного клинического эффекта коррекции нарушений мочеиспускания, ассоциированных с ГПЖ, обусловлено своевременной диагностикой степени СНМП. Алгоритм первичного обследования и дальнейшего контроля течения заболевания, рекомендованный официальными документами, соблюдается не всегда.

Осложнения, связанные с нарушением функции почек, довольно часто возникают у пациентов с ГПЖ.

Сегодня в рамках лабораторной диагностики у пациентов с ГПЖ преимущественно используются общеклинические методы исследования крови и мочи, определение уровня общего, свободного и других генераций ПСА, а также анализ биохимических параметров сыворотки крови для оценки функционального состояния почек (мочевина и креатинин). В работе проведена оценка изменений уровня биомаркеров, характеризующих изменения почечной функции в изучаемых подгруппах (эугонадных и гипогонадных мужчин). Из спектра определяемых субстратов были отобраны IGFBP7, Cystatin C, TFF3, Clusterin.

У пациентов подгрупп Б и В наблюдалось значительное снижение уровня IGFBP7 (протеин-7, связывающий инсулиноподобные факторы роста) в процессе лечения и уменьшения степени тяжести симптомов расстройств мочеиспускания. При этом у больных подгруппы А начальное значение IGFBP7 в начале периода исследования было ниже, в сравнении с пациентами подгрупп Б и В, что, по нашему мнению, может быть результатом менее выраженных СНМП и нарушений в работе мочевого пузыря.

Значение Cystatin C было значимо выше у пациентов подгрупп Б и В: после устранения инфравезикальной обструкции значение Cystatin C прогрессивно снижалось в течение периода наблюдения. У пациентов подгруппы А отмечено разнонаправленное колебание значений Cystatin C в течение периода исследования.

Уровень трефоилового фактора 3 (TFF3) был ниже у пациентов из подгруппы А, и в процессе проведения исследования его изменение было хотя и достоверным, но менее значимым относительно подгрупп Б и В. Максимальный показатель TFF3 в начале периода исследования отмечен у исследуемых больных в подгруппах Б и В (с прогрессивным снижением в динамике после выполнения ТУРП).

Биомаркеры мочи, по нашему мнению, представляют наибольший интерес для применения на амбулаторно-поликлиническом этапе. В качестве такого маркера выбран Clusterin. При исследовании динамики уровня Clusterin отмечено,

что концентрация маркера была повышена исходно и значительно уменьшилась во всех подгруппах больных к моменту окончания исследования. Наиболее выраженное снижение уровня Clusterin по завершении наблюдения зафиксировано у пациентов подгруппы А, наименее выраженное – у пациентов подгруппы Б.

Изменение уровня биомаркеров имеет прямую корреляционную связь с показателями уровня креатинина сыворотки крови и обратную корреляционную связь со скоростью клубочковой фильтрации. Приведенные данные, а также данные ряда авторов о роли описанных биомаркеров в ранней диагностике нарушения функции почек свидетельствуют о их возможной потенциальной ценности для диагностики нарушений почечной функции на фоне ИВО при ГПЖ.

Предложенная альтернативная схема использования диагностического алгоритма с помощью новых биомаркеров представлена на рисунке 6.1.

Использование биомаркеров для диагностики нарушений функции почек у больных ГПЖ имеет значение при значениях креатинина крови на уровне верхненормативных значений, что позволит прогнозировать и предотвратить в будущем явления прогрессирования почечной дисфункции для раннего выявления почечной дисфункции. С учетом особенностей оказания медицинской помощи в РФ и в отдельно взятых регионах использование новых диагностических маркеров нарушения функции почек позволит снизить количество осложнений, связанных с лечением случаев ГПЖ, и существенно улучшить качество оказания медицинской помощи в рассмотренной категории больных.

Для реализации представленного на рисунке 6.1 альтернативного алгоритма диагностики нарушений функции почек у больных ГПЖ, на основании полученных в ходе проведенного исследования данных об изменении концентраций биомаркеров, нами разработана программа-приложение ЭВМ: «Приложение для ранней диагностики нарушения функции почек при гиперплазии простаты». Использование данной программы позволит повысить точность диагностики на ранних этапах в тех случаях, когда имеются «скрытые» нарушения функции почек как результат дисфункции мочевых путей у пациентов с ГПЖ.

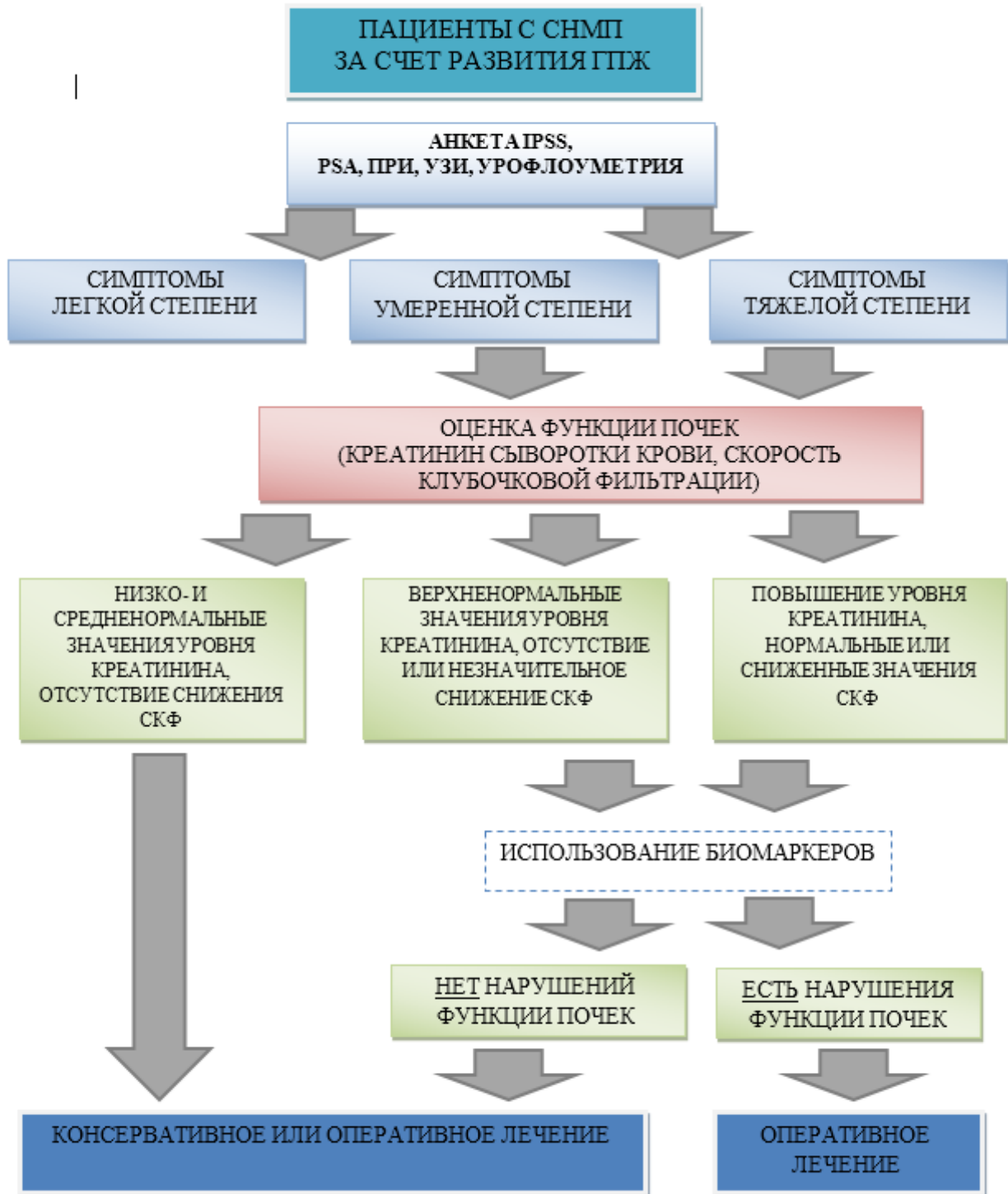


Рисунок 6.1 – Схема диагностического механизма с использованием новых биомаркеров

В течение длительного времени вопросы использования препаратов тестостерона у мужчин пожилого возраста принципиально не рассматривались по причине «наиболее вероятного развития карциномы предстательной железы», по

результатам известного открытия С. Huggins и С. Hodges (1941). Результаты исследований, проведенных в последующем, поставили под сомнение однозначность выводов данного исследования.

Приведенные данные собственных исследований свидетельствуют об эффективности коррекции андрогенного статуса у мужчин с нарушениями мочеиспускания на фоне развития ГПЖ, перенесших хирургическое вмешательство на предстательной железе. Применение ТЗТ позволяет ускорить реабилитацию пациентов, улучшить качество их жизни и снизить выраженность СНМП. Использование препаратов тестостерона, по результатам нашей научной работы, безопасно в отношении мочевых путей и не вызывает рецидивного роста гиперплазированной ткани предстательной железы.

ВЫВОДЫ

1. Использование русскоязычного варианта опросника VPSS позволяет оценить нарушения мочеиспускания аналогично валидизированному опроснику IPSS у мужчин с наличием или отсутствием когнитивных нарушений. Самостоятельные ответы по опроснику IPSS у мужчин с когнитивными нарушениями и деменцией достоверно отличаются в оценке нарушений мочеиспускания от результатов ответов, полученных с участием врача.

2. ТЗТ после ТУР простаты у гипогонадотропных мужчин способствует ускоренному и наиболее эффективному восстановлению анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей.

3. ТЗТ после ТУР простаты у гипогонадных мужчин не приводит к повреждению гипофизарно-гонадных взаимоотношений, но обеспечивает ликвидацию дефицита сывороточного тестостерона в течение месяца наблюдения и поддержание нормальных значений в течение 12 месяцев мониторинга. Напротив, проведение ТУРП у гипогонадных мужчин, не получающих ТЗТ, усугубляет тяжесть дефицита тестостерона.

4. Избирательное использование новых диагностических маркеров почечных функций целесообразно в силу более точной оценки степени почечного повреждения при хирургии простаты, в том числе у гипогонадных мужчин при верхненормативных значениях креатинина сыворотки крови и значениях СКФ ниже 90 мл/мин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике нарушений мочеиспускания на фоне ГПЖ у мужчин с высоким риском наличия деменции и когнитивных нарушений целесообразно наряду со стандартным валидным опросником IPSS применять шкалу VPSS.

2. При решении вопросов о выборе метода лечения ГПЖ показано исследование уровня тестостерона крови, и в случае выявления дефицита тестостерона следует обсудить с больным проведение ТЗТ с целью повышения эффективности лечения ГПЖ и качества жизни.

3. Мониторинг уровня тестостерона крови при проведении ТЗТ после ТУРП целесообразно проводить 1 раз в 3 месяца на протяжении первого года лечения.

4. При пограничных значениях уровня креатинина сыворотки крови и СКФ рекомендуется исследовать маркеры сыворотки крови (протеин-7, связывающий инсулиноподобные факторы роста, IGFBP7, цистатин С, Cystatin C, треоиловый фактор 3, TFF3) и мочи (кластерин, Clusterin) для уточнения нарушений почечных функций и для оценки их динамики в послеоперационном периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААБ	альфа-1-адреноблокаторы
ТЗТ	тестостеронозаместительная терапия
АФК	активные формы кислорода
ВАД	возрастной андрогенный дефицит
ГПЖ	гиперплазия предстательной железы
ДИ	доверительный интервал
ДН	дневники мочеиспускания
ИВП	интравезикальная протрузия предстательной железы
ИН	индекс ноктурии
И5АР	ингибиторы-5-альфа-редуктазы
КМ	количество мочеиспусканий за сутки
КУДИ	комплексное уродинамическое исследование
Кр	креатинин сыворотки крови
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МКБ 10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр
МПС	мочеполовая система
МТ	мочеиспускания по требованию
НД	ночной диурез
ОЗМ	острая задержка мочеиспускания
ОМП	объем наполнения мочевого пузыря
ПЗР	переднезадний размер предстательной железы
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь
ПСА	простатоспецифический антиген
СД	суточный диурез
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СНМП	симптомы нижних мочевых путей
МоСа	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
ОТ	общий тестостерон
Т	тестостерон
ТмМП	толщина мышечного слоя стенки мочевого пузыря
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ТСМП	толщина стенки мочевого пузыря
ТУРП	трансуретральная резекция предстательной железы
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХЗМ	хроническая задержка мочеиспускания
ШПЖ	ширина предстательной железы

Э	эстрадиол
IGFBP7	протеин-7, связывающий инсулиноподобные факторы роста
IPSS	международный индекс оценки симптомов заболеваний предстательной железы
PVR	количество остаточной мочи после мочеиспускания
Q _{max}	максимальная скорость мочеиспускания
Q _{max}	максимальная скорость потока мочи
QoL	индекс качества жизни
TFF3	трефоиловый фактор 3
t _{max} ДН	максимальное время между мочеиспусканиями в дневной период
t _{max} Н	максимальное время между мочеиспусканиями в ночной период
t _{min} ДН	минимальное время между мочеиспусканиями в дневной период
t _{min} Н	минимальное время между мочеиспусканиями в ночной период
t _{моч}	время мочеиспускания
V _{max}	максимальная емкость мочевого пузыря
V _{min}	минимальная емкость мочевого пузыря
VPSS	шкала визуальной оценки симптомов предстательной железы
V _{пр}	объем предстательной железы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю. Г. Оценка уродинамических показателей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Ю. Г. Аляев, К. Л. Локшин, З. К. Гаджиева и др. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. – Т. 6. - № 2. - С. 12-14.
2. Аляев, Ю.Г. Урология. Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь. - М.: Медфорум, 2018. – 465с.
3. Амдий, Р.Э. Связь между уродинамическими показателями и функцией почек у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Р.Э. Амдий, С.Х. Аль-Шукри // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. - № 1. – С. 12-15.
4. Амдий, Р.Э. Диагностика инфравезикальной обструкции на основе комплексной оценки результатов обследования больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Р.Э. Амдий, Т.Г. Гиоргобиани // Урологические ведомости. – 2012. – № 3. – С. 8-13.
5. Аполихин, О.И. Распространенность симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у мужчин по результатам популяционного исследования / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, О.В. Золотухин и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. - №1. – С. 4-12.
6. Белоусов, И.И. Симптомы нижних мочевых путей и эректильная дисфункция у мужчин при сахарном диабете 2 типа: что может изменить заместительная терапия тестостероном / И.И. Белоусов, М.И. Коган, Х.С. Ибишев // Тестостерон. От сексуальности к метаболическому контролю. - Р-н-Д.: «Феникс», 2017. – С. 215-234.
7. Белоусов, И.И. Клиническая роль гиперкинезов сфинктера уретры при лечении доброкачественной гиперплазии простаты / И.И. Белоусов // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6. - № 4. – С. 5-12.

8. Бутов, А.О. Динамика изменений уровня тестостерона в результате биполярной трансуретральной резекции простаты / А.О. Бутов, Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцов и др. // Фармакология & Фармакотерапия. – 2021. - №3. – С. 18-24.
9. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: Дисс. ... докт. мед. наук / З.К. Гаджиева. - Москва, 2009. – 238 с.
10. Забайкальский край в цифрах. 2021: Краткий статистический сборник. Забайкалкрайстат – Чита, 2021. – 83 с.
11. Заболеваемость населения Забайкальского края за 2017-2018 гг. (статистические материалы). – Чита, 2019. - 152 с.
12. Захарова, Н.Б. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы) / Н.Б. Захарова, Л.Х. Пастушкова, И.М. Ларина и др. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2017. - №1. – С. 22-29.
13. Земскова, С.С. Влияние консервативного и оперативного лечения заболеваний мочеполовых органов на иммунологическую реактивность пациентов / С.С. Земскова В.И. Шабунина, Л.В. Гертнер и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2010. - Т. 3. - № 4. - С. 408–414.
14. Золотухин О.В. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. / О.В. Золотухин, А.В. Есин, Ю.Ю. Мадыкин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. - № 3. - С. 94-101.
15. Кирпатовский, В.И. Ишемия тазовых органов как самостоятельный патогенетический фактор развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и дисфункции мочевого пузыря / В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, К.Г. Мкртчян и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. - №12. – С. 676-680.
16. Кирпатовский, В.И. Ферментурия как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи / В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, Р.П. Федяков и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. - №1. – С. 20-23.

17. Кирпатовский, В.И. Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи / В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблюмян, С.А. Голованов и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. - №1. – С. 28-35.
18. Кирпатовский, В.И. Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии / Кирпатовский В.И, Орлова Е.В., Харламова Л.А., и др. // Экспериментальная и клиническая урология – 2021. №4. – С. 20-29.
19. Кобалава Ж.Д. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы / Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., и др. // Терапевтический архив. – 2014. - №6. С. 88-93.
20. Коган, М.И. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю / М.И. Коган, С.В. Воробьев., И.А. Хрипун и др. - Р-н-Д.: «Феникс», 2017. – 239 с.
21. Котова, Е.Г. Заболеваемость взрослого населения России в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы/ Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов и др. - М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023.- 164 с.
22. Кривобородов, Г.Г. Интравезикальная простатическая протрузия в диагностике инфравезикальной обструкции мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Г.Г. Кривобородов., Н.С. Ефремов, А.Г. Болотов // Урология. – 2017. - № 2. – С.105-109.
23. Лопаткин, Н. А. Урология. Национальное руководство /Н. А Лопаткин - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
24. Мартов, А.Г. Возрастной андрогенный дефицит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: как улучшить реабилитацию пациентов после трансуретральных операций? / А.Г.Мартов, Д.В Ергаков // Урология. – 2016. - №6 – С. 110-117.

25. Прокопьева, Н. Э. Современные биомаркеры повреждения почек /Н. Э. Прокопьева, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2018. - № 3. – С. 29-35.
26. Просянкин, М.Ю. Результаты внедрения комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / М.Ю. Просянкин // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». - 2014. – № 40 (6) [Эл. ресурс]. – Режим доступа <http://vestnic.mtdnet.ru>. Ссылка активна на 03.12.2023.
27. Пушкар, Д.Ю. Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: методические рекомендации № 17 / Д.Ю. Пушкар, П. И. Раснер, А.В. Бартомин и др. - М.: ООО ИД АБВ-пресс, 2017. – 35 с.
28. Пушкар, Д.Ю. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы / Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер // Урология. – 2007. - №3. – С. 87-93.
29. Пушкар, Д.Ю. СНМП/ДГПЖ – Кто лечит? Результаты эпидемиологического исследования / Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер, И.А. Абоян и др. // Урология. – 2019. - №1. – С. 5-15.
30. Пушкар, Д.Ю. Лечение больных с симптомами нижних мочевыводящих путей в Москве / Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер, Д.В. Котенко и др. // Урология. – 2019. - № 3. – С. 7-12.
31. Раснер, П.И. Расстройства мочеиспускания у мужчин / П.И. Раснер, М.А. Газимиев, З.К. Гаджиева - М.: АБВ-пресс, 2017. – 42 с.
32. Раснер, П.И. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации. Российское общество урологов / П.И. Раснер, А.В. Сивков, Р.Р. Харчилава // Москва, 2019. – 74 с.
33. Севрюков, Ф.А. Комплексные медико-социальные и клинико-экономические аспекты профилактики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: Дисс. ... докт. мед. наук / Ф.А. Севрюков. - Москва, 2012. - 309 с.
34. Симченко, Н.И. Альтернативный подход в терапии острой задержки мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы /Н.И. Симченко, М.Б.

- Лемтюгов, О.О. Быкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – Т.1. - №51. – С. 54-57.
35. Сорокин, Д. А. Лечение и профилактика осложнений трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты / Д. А. Сорокин, Д. В. Семенычев, М. А. Володин // International Journal of Medicine and Psychology. – 2019. – Т. 2, № 4. – С. 118-125.
36. Спивак, Л.Г. Медикаментозная терапия ингибиторами 5 α -редуктазы пациентов с гиперплазией предстательной железы / Л.Г. Спивак, Д.В. Платонова, Д.Д. Ягудаев // Урология. – 2019. - № 4. – С. 175-179.
37. Ткачук, В. Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В. Н. Ткачук. - М.: Медицина, 2009. – 128 с.
38. Ткачук, В.Н. История урологии в Санкт-Петербурге / В.Н. Ткачук., И.Н. Ткачук // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. - №2. – С. 3–9.
39. Тюзиков, И. А. Эволюция взглядов на этиологию и патогенез симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин / И. А. Тюзиков, Ю.А. Тишова // Урология. – 2022. - №5. - С. 135-141.
40. Урология. Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Н.А. Лопаткина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 416 с.
41. Чибичян, М.Б. Ренин-ангиотензиновая и калликреин-кининовая системы простаты: роль в патогенезе гиперплазии простаты роль в патогенезе гиперплазии простаты / М.Б. Чибичян, Е.А. Черногубова, А.В. Аветян // Вестник урологии. – 2019. – Т.7. - № 2. – С. 66-73.
42. Шадеркин, И. А. Амбулаторный урофлоуметрический мониторинг: рекомендации по внедрению в клиническую практику / И. А. Шадеркин, В. А. Шадеркина // Урологические ведомости. - 2022. - Т. 12. - №3. – С. 203-210.
43. Шкодкин, С.В. Трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы и нарушения микции /С.В. Шкодкин, Ю.Б. Идашкин, И.А. Шадеркин и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. - №2. – С. 68-72.

44. Шорманов, И.С. Частота и характер симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у лиц старше 40 лет / И.С. Шорманов, А.С. Соловьев, С.А. Жигалов и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. - №2. – С. 10-15.
45. Шорманов, И.С. Функциональное состояние детрузора у пациентов с ДГПЖ, осложненной хронической задержкой мочи / И.С. Шорманов, А.В. Ухарский, А.И. Рыжков и др. // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. - № 1. – С. 85-86.
46. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - Спб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
47. Aaron, L. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia / L. Aaron, O.E. Franco, S.W. Hayward // Urol. Clin. North. Am. – 2016. – Vol. 43. – P. 279–288.
48. Abrams, P. International Scientific Committee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men / P. Abrams, C. Chapple, S. Khoury et al. // J. Urol. – 2009. – Vol. 181 (4). – P. 1779-1787.
49. Abreu-Mendes, P. Pharmacology of the lower urinary tract: update on LUTS treatment / P. Abreu-Mendes, J. Silva, F. Cruz // Ther. Adv. Urol. – 2020. – Vol. 12. – P. e1756287220922425.
50. Ahuizechukwu, O.E. Correlation Between Prostate Volume Measured by Ultrasound and Detrusor Wall Thickness in Men with Benign Prostatic Hypertrophy / O.E. Ahuizechukwu, N.A.M Ekwunife, O.C. Kinsley et al. // J. West. Afr. Coll. Surg. – 2020. – Vol. 10 (4). – P. 1-5.
51. Alawamlh, O. Al-H. Metabolic syndrome and voiding dysfunction / O. Al-H. Alawamlh, B. Al.-H. Awamlh, R.K. Lee // Curr. Opin. Urol. – 2017. – Vol. 27 (5). – P. 403-408.
52. Amano, T. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in lateonset hypogonadism patients / T. Amano, T. Imao, K. Takemae et al. // Aging. Male. – 2010. – Vol. 13. – P. 242–246.
53. Andersson, K.E. Oxidative stress and its relation to lower urinary tract symptoms. / K.E. Andersson // Int Neurourol J. – 2022. - Vol. 26(4). – P. 261-267.

54. Andersson, K.E. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction / K.E. Andersson, D.B. Boedtkjer, A. Forman // *Ther. Adv. Urol.* – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 11-27.
55. Antunes, A.A. Can we predict which patients will experience resolution of detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate? / A.A. Antunes, A. Iscaife, S.T. Reis et al. // *J. Urol.* - 2015. – Vol. 193 (6). – P. 2028-2032.
56. Apodaca, G. The uroepithelium: not just a passive barrier / G. Apodaca // *Traffic.* – 2004. – Vol. 5. – P. 117–128.
57. Atan, A. How should prostate specific antigen be interpreted? / A. Atan, Ö. Güzel // *Turk J Urol.* – 2013. - Vol. 39(3). – P. 188-193.
58. Baas, W. Testosterone replacement therapy and voiding dysfunction / W. Baas, T.S. Köhler // *Transl. Androl. Urol.* – 2016. – Vol. 5. – P. 890–897.
59. Bartsch, G. Consensus statement: The role of prostate-specific antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia / G. Bartsch, J.M. Fitzpatrick, J.A. Schalken et al. // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 93 (1). – P. 27–29.
60. Bauman, T.M. Characterization of fibrillar collagens and extracellular matrix of glandular benign prostatic hyperplasia nodules / T.M. Bauman, T.M. Nicholson, L.L. Abler et al. // *PLoS One.* - 2014. – 9 (10). – P. e109102.
61. Birder, L. Urothelial signaling / L. Birder, K.E. Andersson // *Physiol. Rev.* – 2013. – Vol. 93 (2). – P. 653–680.
62. Bishr, M. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study / M. Bishr, K. Boehm, V. Trudeau et al. // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2016. – Vol. 10 (1-2). – P. 55–59.
63. Bosch, R. Do functional changes occur in the bladder due to bladder outlet obstruction? - ICI-RS 2018 / R. Bosch, P. Abrams, M.A. Averbek et al. // *Neurourol. Urodyn.* – 2019. – Vol. 38 (5). – P. 56-65.
64. Bradley, C.S. Symptoms of lower urinary tract dysfunction research network (LURN). Evidence of the impact of diet, fluid intake, caffeine, alcohol and tobacco on lower urinary tract symptoms: A systematic review / C.S. Bradley, B.A. Erickson, E.E. Messersmith et al. // *J. Urol.* - 2017. – Vol. 198 (5). – P. 1010-1020.

65. Branten A.J. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome / A.J. Branten, G. Vervoort, J.F. Wetzels // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. – 20(4). – P. 707-711
66. Bygd, H.C. Poly-L-arginine based materials as instructive substrates for fibroblast synthesis of collagen / H.C. Bygd, D. Akilbekova, A. Muñoz et al. // *Biomaterials.* – 2015. – Vol. 63. – P. 47-57.
67. Cambroner, S.J. Prevalence of storage lower urinary tract symptoms in male patients attending Spanish urology office. Urinary urgency as predictor of quality of life / S.J. Cambroner, S.C. Errando // *Actas. Urol. Esp.* - 2016. – Vol. 40 (10). – P. 621-627.
68. Carson, C. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia / C. Carson, R. Rittmaster // *Urology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 2–7.
69. Carvalho-Dias, E. Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation / E. Carvalho-Dias, A. Miranda, O. Martinho et al. // *Sci. Rep.* - 2017. – Vol. 7 (1). – P. 15428.
70. Ceylan, Y. Is new Visual Prostate Symptom Score useful as International Prostate Symptom Score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms? A prospective comparison of 2 symptom scores in Turkish society / Y. Ceylan, B. Gunlusoy, T. Degirmenci et al. // *Urology.* – 2015. – Vol. 85. – P. 653-658.
71. Chawnshang, C. Androgens and androgen receptor: mechanisms, functions, and clinical applications / C. Chawnshang // USA: KluwerAcademicPublishers, 2002. – 503 p.
72. Cho, K.J. Changes in adenosine triphosphate and nitric oxide in the urothelium of patients with benign prostatic hyperplasia and detrusor underactivity / K.J. Cho, J.S. Koh, J. Choi et al. // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 198 (6). – P. 1392-1396.
73. Christ, G.J. Increased connexin43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo / G.J. Christ, N.S. Day, M. Day et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 1241–1248.
74. Cindolo, L. Drug adherence and clinical outcomes for patients under pharmacological therapy for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic

hyperplasia: population-based cohort study / L. Cindolo, L. Pirozzi, C. Fanizza et al. // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68 (3). – P. 418-425.

75. Cindolo, L. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? / L. Cindolo, L. Pirozzi, P. Sountoulides et al. // BMC Urology. – 2015. – Vol. 21. – P. 15-96.
76. Cohen P.G. Abdominal obesity and intra-abdominal pressure: a new paradigm for the pathogenesis of the hypogonadal-obesity-BPH-LUTS connection / P.G. Cohen // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2012. – Vol. 11. – P. 317–320.
77. Cook, M.B. Relationships between circulating and intraprostatic sex steroid hormone concentrations / M.B. Cook, F.Z. Stanczyk, S.N. Wood et al. // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2017. – Vol. 26 (11). – P. 1660–1666.
78. Crawford, E.D. Effects of testosterone level on lower urinary tract symptoms / E.D. Crawford, W. Poage, A. Nyhuis et al. // Am. J. Mens. Health. – 2016. - Vol. 10. – P. 440–442.
79. Cumpanas, A.A.. Intravesical prostatic protrusion can be a predicting factor for the treatment outcome in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction treated with tamsulosin / A.A. Cumpanas, M. Botoca, R. Minciu et al. // Urology. – 2013. – Vol. 81. – P. 859–863.
80. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease / P. Devarajan // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. - 2008. – Vol. 241. – P. 89-94.
81. Drake, M.J. Early surgical intervention may be more likely to cause complications in patients with male lower urinary tract symptoms than to prevent them / M.J. Drake // Eur. Urol. Focus. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 4-5.
82. Egan, K.B. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates / K.B. Egan // Urol. Clin. North. Am. – 2016. – Vol. 43. – P. 289–297.
83. European Association of Urology. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). - Published

online 2023 Nov. 18: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male>.

84. Fendereski, K. Hypogonadism and urologic surgeries: a narrative review / K. Fendereski, M.A. Ghaed., J.K. Calvert et al. // *Transl. Androl. Urol.* - 2022. – Vol. 11 (7). – P. 1045-1062.
85. Fernandes, V.S. Mechanisms involved in testosterone-induced relaxation to the pig urinary bladder neck / V.S. Fernandes, M.V. Barahona, P. Recio et al. // *Steroids*. – 2012. – Vol. 77. – P. 394–402.
86. Foster, H.E. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline / H.E. Foster, M.J. Barry, P. Dahm et al. // *J. Urol.* – 2018. – Vol. 200 (3). – P. 612-619.
87. Francomano D. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome / D. Francomano, A. Ilacqua, R. Bruzziches et al. // *Urology*. – 2014. – Vol. 83. – P. 167–173.
88. Franzen, C.A. Urinary exosomes: the potential for biomarker utility, intercellular signaling and therapeutics in urological malignancy / C.A. Franzen, R.H. Blackwell, K.E. Foreman et al. // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 195 (5). – P.1331-1339.
89. Fusco, F. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans / F. Fusco, M. Creta, C. De Nunzio et al. // *BMC Urol.* – 2018. - Vol. 18(1). - P. 15.
90. Gacci, M. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / M. Gacci, K.E. Andersson, C. Chapple et al. // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 70. – P. 124–133.
91. Gallo, C.B. Effects of castration and hormone replacement in the urinary bladder of rats: structural, ultrastructural, and biochemical analysis / C.B. Gallo, A.F. Miranda, B. Felix-Patricio et al. // *J. Androl.* – 2012. – Vol. 33. – P. 684–690.
92. Garden, E.B. Rezum therapy for patients with large prostates (≥ 80 g): initial clinical experience and postoperative outcomes / E.B. Garden, D. Shukla, K.T. Ravivarapu et al. // *W. J. Urol.* – 2021. – Vol. 3. – P. 1–8.

93. Geißer D. Questionable validity of creatinine-based egfr in elderly patients but cystatin c is helpful in first-line diagnostics / D. Geißer, L. Hetzel, R. Westenfeld et al. // *Geriatrics (Basel)*. – 2023. - Vol. - 8(6). – P. 120.
94. Geitona, M. Dutasteride plus tamsulosin fixed-dose combination first-line therapy versus tamsulosin monotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a budget impact analysis in the Greek healthcare setting / M. Geitona, P. Karabela, I.A. Katsoulis et al. // *BMC Urol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 14-78.
95. Gheinani, A.H. Characterization of miRNA-regulated networks, hubs of signaling, and biomarkers in obstruction-induced bladder dysfunction / A.H. Gheinani, B. Kiss, F. Moltzahn et al. // *JCI Insight*. - 2017. – Vol. 2 (2). – P. e89560.
96. Gilling, P. Water: a double-blind, randomized, controlled trial of aquablation® vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia / P. Gilling, N. Barber, M. Bidair et al. // *J. Urol.* – 2018. – Vol. 199 (5). – P. 1252-1261.
97. Gravas, S. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms, incl. benign prostatic obstruction / S. Gravas, T. Bach, A. Bachmann et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67 (6). – P. 1099-1109.
98. Haferkamp, A. Increased expression of connexin 43 in the overactive neurogenic detrusor / A. Haferkamp, J. Mundhenk, P.J. Bastian et al. // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 799–805.
99. Haider, K.S. Long-term testosterone therapy improves urinary and sexual function, and quality of life in men with hypogonadism: results from a propensity matched subgroup of a controlled registry study / K.S. Haider, A. Haider, G. Doros et al. // *J. Urol.* - 2018. – Vol. 199. – P. 257–265.
100. Hao, L. In-Depth Characterization and Validation of Human Urine Metabolomes Reveal Novel Metabolic Signatures of Lower Urinary Tract Symptoms / L. Hao, T. Greer, D. Page et al. // *Sci. Rep.* - 2016. – Vol. 9 (6). – P. 30869.
101. Hayashi, K. Effect of tadalafil that was additionally administered to patients receiving an alfa1-blocker in Japanese men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia / K. Hayashi, T. Fukagai, A. Koshikiya et al. // *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. – 2016. – Vol. – 107 (1). – P. 28-33.

102. Helfand, B.T. LURN Study Group. A novel proteomics approach to identify serum and urinary biomarkers and pathways that associate with lower urinary tract symptoms in men and women: Pilot results of the symptoms of lower urinary tract dysfunction research network (LURN) study / B.T. Helfand, V.P. Andreev, N.Y. Siddiqui et al. // *Urology*. – 2019. – Vol. 129. – P. 35-42.
103. Hirayama, A. Nocturia in men with lower urinary tract symptoms is associated with both nocturnal polyuria and detrusor overactivity with positive response to ice water test / A. Hirayama, K. Fujimoto, Y. Matsumoto et al. // *Urology*. - 2005. – Vol. 65. – P. 1064–1069.
104. Hristov, K.L. Testosterone decreases urinary bladder smooth muscle excitability via novel signaling mechanism involving direct activation of the BK channels / K.L. Hristov, S.P. Parajuli, A. Provence et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2016. – Vol. 311. – P. 1253–1259.
105. Hsu, Y.C. Economic evaluation study (cheer compliant) laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: Outcomes and cost-effectiveness / Y.C. Hsu, Y.H. Lin, C.Y. Chou et al. // *Med. (United States)*. – 2016. – Vol. 95. – P. 1–5.
106. Collins, M. A. Transurethral Resection of the Prostate / M. A. Collins // *Medscape*. – 2021. - Published online 2023 Sep. 21: <https://emedicine.medscape.com/article/449781-overview>.
107. Jairam, R. Affective symptoms and quality of life in patients with voiding or storage dysfunction: Results before and after sacral neuromodulation: A prospective follow-up study / R. Jairam, J. Drossaerts, D. Vrijens et al. // *Neurourol. Urodyn.* – 2018. – Vol. 37 (5). – P. 1801-1808.
108. Janssen, D.A.W. Struggle with pharmacotherapy for underactive bladder: could patients with detrusor underactivity benefit from transient receptor potential vanilloid 4 agonists? / D. A.W. Janssen // *Eur. Urol.* – 2018. – Vol. 74 (3). – P. 346-347.
109. Jeon, B.J. Analysis of Present Status for Surgery of Benign Prostatic Hyperplasia in Korea Using Nationwide Healthcare System Data / B.J. Jeon, H. Chung, J.H. Bae et al. // *Int. Neurourol. J.* – 2019. – Vol. 23 (1). – P. 22–29.

110. Khavari, R. Higher neural contribution underlying persistent lower urinary tract symptoms in men with Benign Prostatic Hyperplasia undergoing bladder outlet procedures / R. Khavari, N. Hernandez, C. Karmonik et al. // *Contemp Clin Trials Commun.* – 2019. - Vol. 17. – P. 100498.
111. Kim, B.S. Prostatic urethral length as a predictive factor for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, multiinstitutional study / B.S. Kim, Y.H. Ko, P.H. Song et al. // *Prostate Int.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 30-34.
112. Kim, D.K. Changes in diagnosis rate and treatment trends of benign prostatic hyperplasia in Korea: A nationwide population-based cohort study / D.K. Kim, J.J. Park, W.J. Yang, S.W. Doo et al. // *Prostate Int.* – 2021. - Vol. 9(4). P - 215-220.
113. Kim, J.H. Enhanced hypoxia-associated genes in impaired contractility from bladder outlet obstruction / J.H. Kim, H.J. Yang, H.J. Lee et al. // *J Korean Med Sci.* – 2022. – Vol. 37 (10). – P. 84.
114. Kim, S.O. Distribution of interstitial cells of Cajal and expression of nitric oxide synthase after experimental bladder outlet obstruction in a rat model of bladder overactivity / S.O. Kim, B.S. Oh, I.Y. Chang et al. // *Neurourol. Urodyn.* – 2011. – Vol. 30. – P. 1639–1645.
115. Ko, Y.H. Clinical implications of residual urine in Korean benign prostatic hyperplasia (BPH) patients: a prognostic factor for BPH-related clinical events / Y.H. Ko, J.Y. Chae, S.M. Jeong et al. // *Int. Neurourol. J.* – 2010. – Vol. 14 (4). – P. 238–244.
116. Launer, B.M. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia / B.M. Launer, K.T. McVary, W.A. Ricke et al. // *BJU Int.* – 2021. - Vol. 127(6). P. 722-728.
117. Lee, C.L. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts / C.L. Lee, H.C. Kuo // *CiJi Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 29. – P. 79-83.
118. Lee, M.H. Correlation Between testosterone replacement treatment and lower urinary tract symptoms. / M.H. Lee, Y.S. Shin, S.C. Kam // *Int Neurourol J.* – 2021. - Vol. 25(1). – P. 12-22.

119. Lewis, A.L. Urodynamics tests for the diagnosis and management of bladder outlet obstruction in men: the UPSTREAM non-inferiority RCT / A.L. Lewis, G.J. Young, L.E. Selman et al. // *Health Technol Assess.* – 2020. – Vol. 24 (42). – P. 1-122.
120. Li, X. Clinical evaluation of urine prostatic exosomal protein in the diagnosis of chronic prostatitis / X. Li, T. Jiang, F. Liu et al. // *Urol. Int.* – 2018. – Vol. 100 (1). – P. 112-118.
121. Liu, H.Y. Nocturia indicates a poor health status and increases mortality in male patients with type 2 diabetes mellitus / H.Y. Liu, M.S. Chung, H.J. Wang et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1209–1214.
122. Loeb, S. Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. Loeb, A. Kettermann, H.B. Carter et al. // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 182 (4). – P. 1458-1462.
123. Lu, C.-H. Is intravesical prostatic protrusion a risk factor for hydronephrosis and renal insufficiency in benign prostate hyperplasia patients? / C.-H. Lu, H.H. Wu, T.-P. Lin et al. // *J. Chin. Med. Assoc.* - 2019. – Vol. 82 (5). – P. 381-384.
124. Luis-Lima S. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. / S/ Luis-Lima, B. Escamilla-Cabrera, N. Negrín-Mena et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2019/ - Vol/ - 2/ - P 287-294.
125. Ma, J. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms / J. Ma, M. Gharaee-Kermani, L. Kunju et al. // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188 (4). – P. 1375-1381.
126. MacDiarmid, S.A. An assessment of the comprehension of the American Urological Association Symptom Index / S.A. MacDiarmid, T.C. Goodson, T.M. Holmes et al. // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159. – P. 873–874.
127. Madersbacher, S. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review / S. Madersbacher, N. Sampson, Z. Culig // *Gerontology* – 2019. - Vol. 65 (5). – P. 458-464.
128. Malde, S. Systematic review of the performance of noninvasive tests in diagnosing bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms / S. Malde, A.K. Nambiar, R. Umbach et al. // *Eur. Urol.* –2017. - Vol. 71 (3). – P. 391-402.

129. Mangera, A. Assessment of BPH/BOO / A. Mangera, N.I. Osman, C.R. Chapple // Indian J. Urol. – 2014. – Vol. 30 (2). – P. 177–180.
130. Marcus, J.D. Early surgical intervention may be more likely to cause complications in patients with male lower urinary tract symptoms than to prevent them/ J.D. Marcus // E. Urology Focus. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 4–5.
131. Matsukawa, Y. Effects of dutasteride on storage and voiding symptoms in male patients with lower urinary tract symptoms as a result of benign prostatic obstruction: the 1-year outcomes from a prospective urodynamic study / Y. Matsukawa, M. Gotoh, M. Kato et al. // Int. J. Urol. – 2014. – Vol. 21. – P. 826–830.
132. McVary, K.T. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary, C.G. Roehrborn, A.L. Avins Barry et al. // J. Urol. – 2011. – Vol. 185 (5). – P. 1793-1803.
133. Mello M.F. Evaluating TIMP-2 and IGFBP-7 as a predictive tool for kidney injury in ureteropelvic junction obstruction / M.F. Mello, J. Júnior de Bessa, S.T. Reis et al. // Int Braz J Urol. – 2022. – Vol. - 48(2). – P. 284-293.
134. Middleton, L.W. Genomic analysis of benign prostatic c hyperplasia implicates cellular re-landscaping in disease pathogenesis / L.W. Middleton, Z. Shen, S. Varma et al. // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4 (12). – P. e129749.
135. Miyata, Y. A review of oxidative stress and urinary dysfunction caused by bladder outlet obstruction and treatments using antioxidants / Y. Miyata, T. Matsuo, K. Mitsunari et al. // Antioxidants (Basel). – 2019. – Vol. 8 (5). – P. 132.
136. Miyazaki, N. Preventive Effect of Hydrogen Water on the Development of Detrusor Overactivity in a Rat Model of Bladder Outlet Obstruction / N. Miyazaki, O. Yamaguchi, M. Nomiya et al. // J. Urol. – 2016. – Vol. 195. – P. 780–787.
137. Mohamed, H.M. Genetic alterations in benign prostatic hyperplasia patients / H.M. Mohamed, M.S. Aly, T.D. Hussein // Ger. Med. Sci. – 2017. – Vol. 27. – P. 15-16.
138. Morelli, A. Testosterone and farnesoid X receptor agonist INT-747 counteract high fat diet-induced bladder alterations in a rabbit model of metabolic syndrome / A. Morelli, P. Comeglio, S. Filippi et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2012. – Vol. 132. – P. 80–92.

139. Morgentaler, A. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth / A. Morgentaler, A.M. Traish // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 55. – P. 310–320.
140. Morlock, R. Clinical progression, acute urinary retention, prostate-related surgeries, and costs in patients with benign prostatic hyperplasia taking early versus delayed combination 5 α -reductase inhibitor therapy and α -blocker therapy: a retrospective analysis / R. Morlock, B. Goodwin, R.G. Gomez et al. // *Clin. Ther.* – 2013. – Vol. 35. – P. 624–633.
141. Mostafa, F. The angiotensin converting enzyme inhibitor captopril attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats; a mechanistic approach / F. Mostafa, E.M. Mantawy, S. Azab et al. // *European Journal of Pharmacology.* – 2019. – Vol. 865. – P. e172729.
142. Nalesso F. Evaluating nephrocheck® as a predictive tool for acute kidney injury / F. Nalesso, L. Cattarin, L. Gobbi et al. // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* – 2020. – Vol. – 24. P. 85-96.
143. Netto, N.R. The influence of patient education level on the International Prostatic Symptom Score / N.R. Netto, M.L. de Lima // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 97–99.
144. Nicholson, T.M. Sex steroid receptor expression and localization in benign prostatic hyperplasia varies with tissue compartment / T.M. Nicholson, P.D. Sehgal, S.A. Drew et al. // *Differentiation.* – 2013. – Vol. 85 (4-5). – P. 140–149.
145. Nitti, V.W. Appropriate workup for lower urinary tract symptoms in men / V.W. Nitti // *Can. Urol. Assoc. J.* - 2012. – Vol. 6 (5). – P. 141-142.
146. Nomiya, M. The effect of atherosclerosis-induced chronic bladder ischemia on bladder function in the rat / M. Nomiya, O. Yamaguchi, K.E. Andersson et al. // *Neurourol. Urodyn.* – 2012. – Vol. 31 (1). – P. 195-200.
147. Nunzio, De C. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic enlargement: a possible link to storage symptoms / De C. Nunzio, L. Cindolo, M. Gacci et al. // *Urology.* – 2014. – Vol. 84 (5). – P. 1181-1187.

148. Oelke, M. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction / M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud et al. // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64 (1). – P. 118-140
149. Otsubo, A. Presurgical bladder wall thickness is a useful marker to predict the postsurgical improvement of symptoms in patients with pelvic organ prolapse-related overactive bladder / A. Otsubo, T. Matsuo, Y. Miyata et al. // *Low Urin. Tract. Symptoms.* – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 347-355.
150. Ozer, J.S. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function / J.S. Ozer, F. Dieterle, S. Troth, et al. // *Nature Biotechnology.* – 2010. – Vol. 28 (5). – P. 486–494.
151. Park, E. Ethanol extract of *evodiarutaecarpa* attenuates cell growth through caspase-dependent apoptosis in benign prostatic hyperplasia-1cells / E. Park, M.Y. Lee, C.S. Seo et al. // *Nutrients.* – 2018. - Vol. 10 (4). – P. 27-32
152. Patel, R.M. National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in Australia / R.M. Patel, S. Bariol // *ANZ J. Surg.* – 2019. – Vol. 89 (4). – P. 345-349.
153. Peinetti, N. The response of prostate smooth muscle cells to testosterone is determined by the subcellular distribution of the androgen receptor / N. Peinetti, M. V. Scalerandi, M. M. Cuello Rubio et al. // *Endocrinology.* – 2018. – Vol. 159 (2). – P. 945–956.
154. Pivonello, R. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. / R. Pivonello // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2019. - Vol. 10. P 345
155. Ponholzer, A. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes / A. Ponholzer, C. Temml, C. Wehrberger et al. // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50 (3). – P. 581-586.
156. Przydacz, M. Prevalence and bother of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in Poland, an Eastern European Study / T. Golabek, P. Dudek, M. Lipinski, P.Chlost. // *Sci Rep.* – 2020. - Vol. 10 (1). - P. 19819.
157. Ren, X. Frailty as a risk marker of adverse lower urinary symptom outcomes in patients with benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of prostate / X. Ren, J. Wang, Z. et al. // *Front Med (Lausanne).* – 2023. - Vol. 10. – P. 1185539.

158. Rex N. Cellular senescence and kidney aging / N. Rex, A. Melk, R. Schmitt // Clin Sci (Lond) – 2023. – Vol. 24/ - P. 1805-1821.
159. Roberts, R.O. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia / R.O. Roberts, D.J. Jacobson, T. Rhodes et al. // Prostate. – 2004. – Vol. 61. – P. 124–131.
160. Rodriguez-Nieves, J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH / J.A. Rodriguez-Nieves, J.A. Macoska // Nat. Rev. Urol. – 2013. – Vol. 10 (9). – P. 546-550.
161. Roumeguère, T. Oxidative stress and prostatic diseases / T. Roumeguère, J. Sfeir, E. El Rassy et al. // Mol. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 7 (5). – P. 723-728.
162. Sakalis, V. Detrusor overactivity may be a prognostic factor for better response to combination therapy over monotherapy in male patients with benign prostatic enlargement and storage lower urinary tract symptoms / V. Sakalis, V. Sfiggas, I. Vouros et al. // Int Neurourol J. - 2021. - Vol. 25(1). – P. 69-76.
163. Schlatmann, F.M. How do patients understand questions about lower urinary tract symptoms? A Qualitative study of problems in completing urological questionnaires. / F.M. Schlatmann, M.R. van Balken, A.F. de Winter et al. // Int J Environ Res Public Health. – 2022. Vol. 19 (15). – P. 9650.
164. Shigehara, K. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study) / K. Shigehara, H. Konaka, T. Nohara, et al. // Andrologia. - 2018. – Vol. 50 (1)
165. Shigehara, K. Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan / K. Shigehara, H. Konaka, E. Koh et al. // Aging. Male. – 2015. – Vol. 18. – P. 169–174.
166. Shih, H.J. Hyperlipidemia is associated with an increased risk of clinical benign prostatic hyperplasia / H.J. Shih, C.J. Huang, J.A. Lin et al. // Prostate. – 2018. – Vol. 78 (2). – P. 113-120.

167. Silvers, C.R. Characterization of urinary extracellular vesicle proteins in muscle-invasive bladder cancer / C.R. Silvers, H. Miyamoto, E.M. Messing et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8 (53). – P. 91199-91208.
168. Sipal, T. The relation between the storage symptoms before and after transurethral resection of the prostate, analysis of the risk factors and the prevention of the symptoms with solifenacin / T. Sipal, H. Akdere // *Int. Braz. J. Urol.* – 2020. – Vol. 46 (4). – P. 575–584.
169. Soler, R. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study / R. Soler, C.M. Gomes, M.A. Averbek et al. // *Neurourol. Urodyn.* – 2018. – Vol. 37 (4). – P. 1356-1364.
170. Sudeep, H.V. A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO₂ extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model / H.V. Sudeep, K. Venkatakrishna, B. Amrutharaj et al. // *BMC Complement Altern. Med.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 270.
171. Swavelly, N.R. New diagnostics for male lower urinary tract symptoms / N.R. Swavelly, J.E. Speich, L. Stothers et al. // *Curr. Bladder. Dysfunct. Rep.* – 2019. – Vol. 14. – P. 90-97.
172. Swerdloff, R.S. Dihydrotestosterone: biochemistry, physiology, and clinical implications of elevated blood levels / R.S. Swerdloff, R.E. Dudley, S.T. Page et al. // *Endocrine Reviews*. – 2017. – Vol. 38 (3). – P. 220–254.
173. Tae, B.S. α -blocker and risk of dementia in patients with benign prostatic hyperplasia: a nationwide population-based study using the national health insurance service database / B.S. Tae, B.J. Jeon, H. Choi et al. // *J. Urol.* – 2019. – Vol. 202 (2). – P. 362-368.
174. Tanaka K. Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy / K. Tanaka, H. Sugiyama, T. Yamanari et al // *Nephrology (Carlton)*. – 2018/ - Vol. - 23(9). – P. 855-862.
175. Tek, M. The effect of testosterone replacement therapy on bladder functions and histology in orchiectomized mature male rats / M. Tek, E. Balli, B. Cimen et al. // *Urology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 886–890.

176. Thirumalai, A. Stable intraprostatic dihydrotestosterone in healthy medically castrate men treated with exogenous testosterone / A. Thirumalai, L. A. Cooper, K. B. Rubinow et al. // *J. Clin. Endocr. Metabol.* – 2016. – Vol. 101 (7). – P. 2937–2944.
177. Tong, Y. Review of the roles and interaction of androgen and inflammation in benign prostatic hyperplasia / Y. Tong, R.Y. Zhou // *Mediators inflamm.* – 2020. – P. e7958316.
178. Traish, A.M. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model / A.M. Traish, K. Park, V. Dhir et al. // *Endocrinology.* – 1999. – Vol. 140. – P. 1861–1868.
179. Traish, A.M. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism: a real-life observational registry study setting comparing treated and untreated (control) groups / A.M. Traish, A. Haider, K.S. Haider et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 22. – P. 414–433.
180. Triffaux, F. L'évolution des traitements de l'adénome prostatique au cours des 10 dernières années [What the last 10 years have brought in the treatment of benign prostatic hyperplasia] / F. Triffaux, D. Waltregny, V. Nechifor // *Rev Med Liege.* – 2020. – Vol. 75 (5-6). P. 440-444.
181. Trifiro, M.D. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men / M.D. Trifiro, J.K. Parsons, K. Palazzi-Churas et al. // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1554–1559.
182. Vaidya V.S. Biomarkers of acute kidney injury / V.S. Vaidya, M.A. Ferguson, J.V. Bonventre // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2008. – Vol. – 48. P. 463-493.
183. Vignozzi, L. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation / L. Vignozzi, M. Gacci, I. Cellai et al. // *Prostate.* – 2013. – Vol. 73 (8). – P. 789-800.
184. Vignozzi, L. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome / L. Vignozzi, M. Gacci, M. Maggi // *Nat. Rev. Urol.* – 2016. – Vol. 13. – P. 108–119.

185. Walt, C.L.E. Prospective comparison of a new visual prostate symptom score vs. the international prostate symptom score in men with lower urinary tract symptoms / C.L.E. van der Walt, C.F. Heyns, A.E. Groeneveld et al. // *Urology*. – 2011. – Vol. 78. – P. 17–20.
186. Wang, Q. Correlation between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and renal function in elderly men aged 80 years and older / Q. Wang, B. Zhang, B. Li et al. // *Clin Interv Aging*. – 2023. - Vol. 18. – P. 61-69.
187. Wang, Z. Androgenic to oestrogenic switch in the human adult prostate gland is regulated by epigenetic silencing of steroid 5 α -reductase 2. / Z. Wang, L. Hu, K. Salari et al. // *J. Pathol.* – 2017. – Vol. 243 (4). – P. 457-467.
188. Wasserman, N.F. Use of MRI for lobar classification of benign prostatic hyperplasia: potential phenotypic biomarkers for research on treatment strategies / N.F. Wasserman, B. Spilseth, J. Golzarian at al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2015. – Vol. 205 (3). – P. 564-571.
189. Welliver, C. Trends in Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia, 2004-2013: The Urologic Diseases in America Project / C. Welliver, L. Feinstein, J.B. Ward et al. // *J. Urol.* – 2019. – Vol. 20. – P. e101097.
190. Xu, X.F. α 1-Blockers and 5 α -Reductase Inhibitors Are the Most Recommended Drugs in Treating Benign Prostatic Hyperplasia: An Evidence-Based Evaluation of Clinical Practice Guidelines / X.F. Xu, G.X. Liu, C. Zhu et al. // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 311.
191. Yassin, A. Effects of testosterone replacement the rapy with drawal and re-treatmentin hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters / A. Yassin, J.E. Nettleship, R.A. Talib et al. // *Aging. Male.* – 2016. – Vol. 19. – P. 64–69.
192. Yassin, A. Voiding function improves under long-term testosterone treatment (TTh) in hypogonadal men, independent of prostate size. / A. Yassin, M. Alwani, R.M. Al-Zoubi et al. // *Int Urol Nephrol.* – 2023. - Vol. 55(7). – P 1649-1658.

193. Yoshiki, H. Agonist pharmacology at recombinant $\alpha 1A$ - and $\alpha 1L$ -adrenoceptors and in lower urinary tract $\alpha 1$ -adrenoceptors / H. Yoshiki, J. Uwada, H. Umada et al. // Br J Pharmacol. – 2013. - Vol. 170(6). P. 1242-1252.
194. Yucel, C. The effect of transdermal testosterone administration on lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-controlled trial / C. Yucel, M.Z. Keskin, C.L. Peskircioglu // Curr. Urol. – 2017. – Vol. 11. – P. 4–8.
195. Zitoun, O.A. Management of benign prostate hyperplasia (BPH) by combinatorial approach using alpha-1-adrenergic antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors / O.A. Zitoun, A.M. Farhat, M.A. Mohamed et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2020. – Vol. 883. – P. e.173301.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Монреальская шкала оценки
когнитивных функций

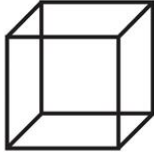
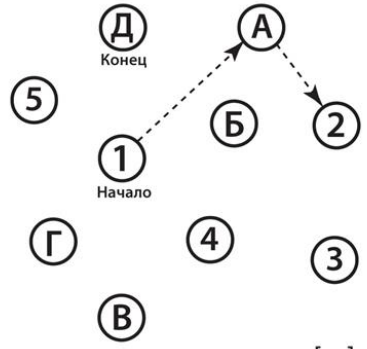
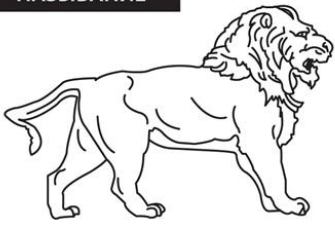
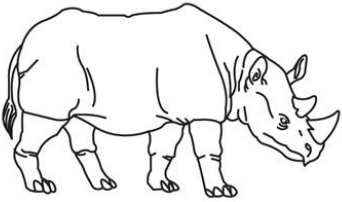
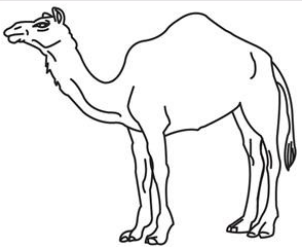
ИМЯ:

Образование:

Пол:

Дата рождения:

ДАТА:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		 Скопируйте куб []		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла) [] [] [] Контур Цифры Стрелки		БАЛЛЫ	
 []		[]		[] [] []		___/5	
НАЗЫВАНИЕ							
 []		 []		 []		___/3	
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
	Попытка 1						
	Попытка 2						
ВНИМАНИЕ	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2						___/2
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ					___/1
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []						___/2
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)					___/1
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты	[] поезд - велосипед		[] часы - линейка			___/2
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории						
	Множественный выбор						
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город						___/6
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30	
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12			

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

**Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной
железы (IPSS)**

	Никогда	Реже, чем 1 раз из 5	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более половины случаев	Практически всегда
СИМПТОМЫ ОПОРОЖНЕНИЯ						
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						
СИМПТОМЫ НАКОПЛЕНИЯ						
Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с						

постели, чтобы помочиться?						
Общий балл IPSS =						
	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Ужасно
8. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?						
Индекс качества жизни =						

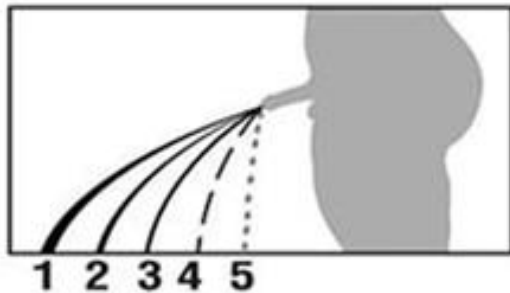
ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Анкета визуальной оценки симптомов простаты

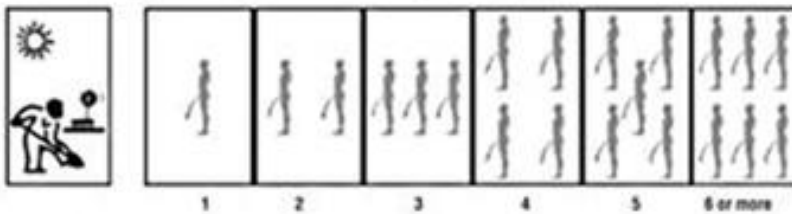
Фамилия _____ возраст _____

Симптомы опорожнения

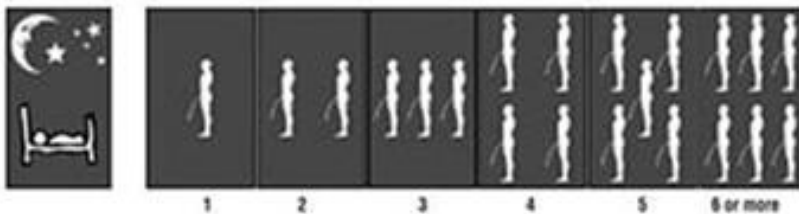
Оцените состояние струи при мочеиспускании

**Симптомы накопления**

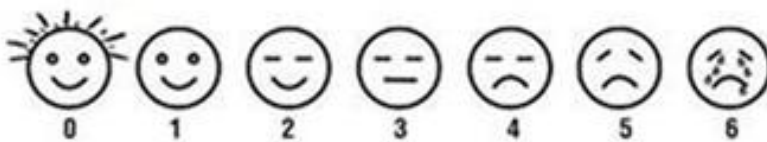
1. Выберите количество мочеиспусканий за день



2. Выберите количество мочеиспусканий за ночь

**Качество жизни вследствие нарушений мочеиспускания**

Оцените свое состояние на фоне имеющихся проблем



Общее количество баллов _____

1-3 балла – легкая симптоматика

4-9 баллов – умеренная симптоматика

10-17 баллов – тяжелая симптоматика

(ДЕНЬ)

Время пробуждения: _____ Время отхода ко сну: _____ Дата: _____

[illegible]

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2024685942

**ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ
ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Дударев Виктор Андреевич (RU), Старцев Владимир
Юрьевич (RU), Мудров Виктор Андреевич (RU), Терешков
Павел Петрович (RU)*

Заявка № **2024684861**
Дата поступления **22 октября 2024 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **02 ноября 2024 г.**


Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности
 **Ю.С. Zubov**