

УДК 616.65-002-006.55-085

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИНГИБИТОРАМИ 5-АЛЬФАРЕДУКТАЗЫ. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© *Кульченко Н.Г.*

Кафедра гистологии и эмбриологии

Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
Москва

E-mail: [kle-kni@mail.ru](mailto:k1e-kni@mail.ru)

Данное исследование позволит лучше понимать клинико-патоморфологические процессы в предстательной железе, улучшить результаты лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне терапии препаратами ингибиторов 5-альфаредуктазы (финастерид, растительные экстракты). Обследовано 65 больных с аденомой простаты. На основании выявленных клинико-морфологических изменений у исследуемых пациентов были выработаны показания к назначению монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы (финастерид, растительные экстракты).

Ключевые слова: аденома предстательной железы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, растительные экстракты.

OPTIMIZING THE CONSERVATIVE THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA BY INHIBITORS OF 5-ALFAREDUCTASE. CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

Kulchenko N.G.

Histology & Embryology Department of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

This study will help to have a better understanding of clinical and pathologic processes in prostate, and to improve the results of therapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the course of treatment with 5-alpha-reductase inhibitors (finasteride, herbal drugs). 65 patients with prostatic hyperplasia were examined. According to the clinical and morphological changes revealed in the patients the indications for monotherapy with inhibitors of 5-alfareductase (finasteride, herbal drugs) were developed.

Keywords: prostate adenoma, inhibitors of 5-alfareductase, finasteride, herbal drugs.

Согласно Клиническому руководству по аденоме предстательной железы, регулярно издаваемому Европейской ассоциацией урологов, данное заболевание признано прогрессирующим [3, 7]. Поэтому пациенты с выявленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) подвергаются той или иной терапии.

Существует два основных метода лечения ДГПЖ: хирургический и медикаментозный. Несмотря на то что существуют четкие показания к хирургическому методу лечения ДГПЖ, 20-30% пациентов после оперативного лечения испытывают дискомфорт со стороны мочевого пузыря в виде синдрома нижних мочевых путей, что требует дальнейшего урологического лечения [1, 4]. Поэтому медикаментозная терапия расстройств мочеиспускания, обусловленных аденомой предстательной железы, в последние годы находит все более широкое применение [2].

На сегодняшний день, как известно, существует 3 группы препаратов, используемых в терапии пациентов с гиперплазией предстательной железы: альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы и растительные экстракты [6].

Из всей группы перечисленных препаратов патогенетически обоснованным в консервативной терапии ДГПЖ являются препараты ингибиторы 5 альфа-редуктазы. К ним относятся:

- синтетические ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутостерид),
- препараты растительного происхождения (растительные экстракты).

Механизм действия финастерида и дутостерида заключается в блокаде фермента 5-альфа-редуктазы, вследствие чего происходит угнетение превращения тестостерона в дегидротестостерон-андроген, который считают основным фактором, влияющим на гиперпластический рост ткани предстательной железы [5].

Препараты растительного происхождения содержат фитостеролы, которые не только ингибируют 5-альфа-редуктазу, следовательно, наблюдается угнетение превращения тестостерона в дегидротестостерон и подавление пролиферации эпителиальных клеток, стромальных элементов, но и влияют на синтез простагландинов, за счет чего достигается противовоспалительный и противоотечный эффект.

Некоторые авторы в последнее время предлагают пациентам, не имеющим клинических проявлений ДГПЖ, или когда симптомы минимальные, применять тактику активного наблюдения [1]. Применение подобной тактики приводит к назначению лекарственных препаратов уже в тот момент, когда симптомы ДГПЖ очевидны. Актуальным в настоящее время становится вопрос начала медикаментозной терапии пациентам с минимальными проявлениями ДГПЖ (а возможно, и без таковых), так как патогенетическое лечение данного заболевания должно замедлить или предотвратить его прогрессирование [3].

К сожалению, большинство научных работ [3, 8, 9] посвященных медикаментозной терапии ДГПЖ освещают клинико-фармакологическую сторону вопроса. Встречаются лишь единичные публикации о морфологических изменениях в предстательной железе, в которых не проводилась корреляция клинических и морфологических данных.

Цель работы: провести клинико-морфологическое исследование пациентов с ДГПЖ на фоне ее консервативной терапии ингибиторами 5-альфаредуктазы (финастерид, препараты растительного происхождения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследование включено 65 пациентов с ДГПЖ. Все пациенты были разделены на 2 группы. Все пациенты получали терапию ингибиторами 5-альфа-редуктазы. В первую группу включено 35 больных с ДГПЖ, которые получали консервативную терапию финастеридом 0,5 мг/сут не менее 6 месяцев. Вторую группу составили 30 мужчин с ДГПЖ, которые получали медикаментозную терапию не менее 6 месяцев препаратами растительного происхождения (экстракт *Serenoa repens* 320 мг/сут). Из исследования были исключены пациенты с подозрением на рак простаты (ПСА > 4 нг/мл), воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей, нейрогенные нарушения мочевого пузыря, рубцовый процесс в малом тазу, камни мочевого пузыря, объем остаточной мочи более 150 мл. Средний возраст больных составил 64 ± 7 лет.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее определение суммарного балла по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы по 35-балльной шкале (IPSS), оценку качества жизни по 6-балльной шкале (QOL), пальцевое ректальное исследование, лабораторные методы, определение уровня простат специфического антигена (ПСА).

Ультразвуковое исследование пациентов обеих групп проводилось на аппарате ALOKASSD 650 с использованием датчика 3,5 МГц. Первично проводилась оценка верхних и нижних мочевых путей. Далее исследовалась предстательная железа путем трансабдоминального ультразвукового сканирования. Надлобковый метод является более простым и безопасным и не требует сложных приспособлений. Он осуществляется с помощью ручного ультразвукового сканера стандартного типа в поперечной и продольной плоскостях при не опорожненном мочевом пузыре и после микции. Оценивается емкость мочевого пузыря, эхоструктура и объем простаты, анатомические особенности роста узлов ДГПЖ. Важно, что при определении размеров ДГПЖ хирургическая капсула служит ориентиром границы железистой и гиперплазированной тканей.

Мониторинг всех пациентов проводился в день первичного обращения, через 3 и 6 месяцев наблюдения.

Пациентам, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, усиливались ирритативные и обструктивные симптомы, по показаниям проводилось оперативное лечение: чреспузырная аденомэктомия. С последующим морфологическим исследованием ткани предстательной железы.

Производилось стандартное приготовление препарата с окраской гематоксилином и эозином. Для дифференцировки соединительнотканых структур (коллагеновые и эластические волокна) гистологические срезы окрашивались комбинированной методикой по Ван Гизону. Гистопрепараты исследовали под микроскопом LeikaDMLBc компьютерной видеоприставкой с помощью вычислительной системы обработки и анализа изображений LeikaQwin. Изучение препаратов проводилось при увеличении в 10 и 20 раз, с оценкой состояния железистого, стромального компонента предстательной железы, с верификацией кровеносных сосудов, четкой дифференцировкой и разделением их по гистологическому типу на артериальные, венозные сосуды и капилляры. Для измерения использовали только сосуды с четким поперечным срезом. При исследовании определяли следующие морфометрические параметры артерий: диаметр просвета сосуда, толщина стенки сосуда, площадь стенки сосуда.

Результаты клинико-морфометрических исследований были подвергнуты статистической обработке (программа Статистика 6,0) с соблюдением критерия Манна-Уитни. Достоверная разница составила 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического применения финастерида у первой группы пациентов и препарата растительного происхождения (Serenoa repens) у второй группы представлены в табл. 1. Очевидно, что к 3 месяцам лечения намечается положительная динамика как объективных, так и субъективных показателей мочеиспускания у обеих групп пациентов. А к 6 месяцам терапии получены статистически значимые динамические изменения клинических симптомов ($p < 0,001$).

К концу 6-го месяца терапии финастеридом отмечается регресс суммарного балла IPSS на 22,2%, а QoL на 30,2%. Обращает на себя внимание, что объем предстательной железы при ультразвуковой диагностике прогрессивно уменьшался у основной группы пациентов на протяжении всего периода приема препарата. К концу 3-го месяца объем простаты по данным УЗИ сократился на 10,4%, а к концу 6-го месяца – на 18,7%, отмечается усиление эхогенности ткани простаты, утолщение хирургической капсулы.

К концу 6-го месяца терапии Serenoa repens отмечается регресс суммарного балла IPSS на 30%, а QoL на 18,7%. Объем предстательной железы при ультразвуковой диагностике прогрессивно уменьшался у данной группы пациентов на протяжении всего периода приема препарата. К концу 3-го месяца объем простаты по данным УЗИ сократился на 9,5%, а к концу 6-го месяца – на 18%.

Особое внимание уделялось безопасности консервативной терапии ДГПЖ. Все пациенты отметили хорошую переносимость препаратов, отсутствие побочных влияний на желудочно-кишечный тракт, на сердечно-сосудистую систему. Пациенты первой группы (3 человека - 8,5%), принимавшие финастерид, отметили ухудшение

половой функции. Причем из них, 2,8% отмечали снижение либидо, 5,7% - снижение эрекции (по результатам МИЭФ - международный индекс эректильной функции), нарушение эякуляции ни у кого не наблюдалось. Данные этого исследования о нарушениях половой функции у пациентов на фоне приема синтетического ингибитора 5-альфа-редуктазы совпадают с литературными данными [1, 3, 6, 7, 8]. Все пациенты с побочными эффектами находились в возрасте старше 70 лет и отмечали наличие сексуальных расстройств до начала лечения. Факт эректильных расстройств у этих больных носил временный характер, следовательно, повода для прекращения лечения финастеридом не было. Пациенты, принимавшие препараты растительного происхождения, не отмечали ухудшение эректильной функции. 22 пациента (73,3%) субъективно (по результатам МИЭФ) отметили улучшение качества эрекции. Очевидно, что по мере уменьшения выраженности симптомов нижних мочевыводящих путей и улучшения качества жизни пациенты данной категории начинают испытывать большую удовлетворенность в сексуальной жизни в целом.

На фоне шестимесячного наблюдения в связи с нарастанием ирритативной и обструктивной симптоматики: в первой группе выбыло из исследования 12 пациентов (34,2%), а в контрольной – 10 человек (33,3%). Ухудшение симптоматики у пациентов обеих групп можно объяснить тем, что не учитывался в качестве критерия исключения характер роста и объем средней доли предстательной железы. Всем 22 пациентам проведено хирургическое лечение – чреспузырная аденомэктомия, что позволило получить и изучить на клеточном уровне интраоперационный морфологический материал. Результаты гистологического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 1

Динамика средних клинико-инструментальных показателей у пациентов с ДГПЖ на фоне приема ингибиторов 5-альфаредуктазы (финастерид, препараты растительного происхождения)

Лечение	Терапия финастеридом			Терапия растительными препаратами	
	до лечения	3 мес.	6 мес.	до лечения	3 мес.
показатели					
Кол-во пациентов	35	35	35	30	30
Балл симптоматики IPSS (1-35)	$17,1 \pm 0,8$	$16,4 \pm 1,1$	$12,7 \pm 0,9$	$16,7 \pm 0,6$	$15,6 \pm 0,9$
Качество жизни QoL	$4,1 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,6$
Объем мочеиспускания	$184 \pm 9,3$	$189 \pm 7,9$	$193 \pm 10,1$	$198 \pm 10,3$	$204,8 \pm 8,2$
Объем простаты	$58,3 \pm 5,1$	$51,2 \pm 4$	$42,2 \pm 3,9$	$47,8 \pm 6,3$	$43,3 \pm 5,2$
Объем остаточной мочи	$48,2 \pm 3,9$	$40,2 \pm 2,1$	$36,4 \pm 2,8$	$46,8 \pm 4,1$	$41,5 \pm 3,2$
ПСА	$3,1 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,8$

Динамика морфометрических показателей ($p < 0,05$) у пациентов с ДГПЖ на фоне приема ингибиторов 5-альфаредуктазы (финастерид, препараты растительного происхождения)

Параметры морфологических исследований	Группы больных
	терапия финастеридом
Диаметр просвета артерии (D пра.)	$47,2 \pm 16,9$
толщина стенки артерии (Т ста.)	$37,6 \pm 12,3$
Диаметр просвета вены (D прв.)	$23,6 \pm 9,8$
толщина стенки вены (Т ств.)	$19,8 \pm 5,9$
Диаметр просвета капилляра (D прк.)	$16,9 \pm 2,4$

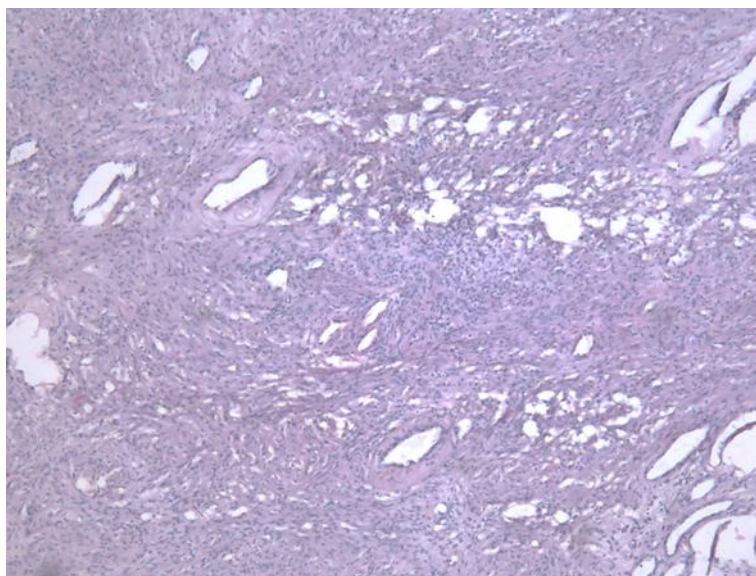


Рис. 1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы у пациента, получавшего лечение финастеридом. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 10$.

Таким образом, у больных основной группы, которым проводилась терапия финастеридом, при окраске гистопрепарата гематоксилином и эозином наблюдаются существенные изменения в строении: уменьшение количества волокнистой соединительной ткани и фибробластов, за счет чего отмечено уменьшение объема гиперплазированной предстательной железы. Направление гладких миоцитов разное, местами даже хаотичное. Видны признаки запустевания сосудов, утолщение всех оболочек артерий, особенно внутренней и средней. При дополнительной окраске по Ван Гизону отмечается усиленный фиброз стромы, за счет увеличения количества коллагеновых волокон, их отек и фрагментация, практически отсутствие эластических волокон (рис. 2). Интересно, что происходит гипоплазия стромы даже в отдаленных участках предстательной железы, склероз межалъвеолярных стромальных элементов, усиление коллагенизации базальной мембраны секреторного эпителия. При оценке сосудистого русла отмечается склероз внутренней и средней оболочек артериальных сосудов, что также свидетельствует о прогрессировании склеротических процессов. Следовательно, клинически мы полу-

чаем желаемый эффект: уменьшение объема предстательной железы, снижение обструктивных симптомов ДГПЖ, снижение общего уровня ПСА.

У больных второй группы, которым проводилась терапия препаратами растительного происхождения: при окраске препарата гематоксилином и эозином (рис. 3) тоже наблюдаются изменения в ткани предстательной железы. Как и у пациентов первой группы, во второй так же отмечается изменение соотношения стромы и паренхимы, в сторону увеличения соединительной ткани (т.е. стромального компонента). Но замечено расположение гладких миоцитов по ходу желез, причем объем гладкомышечных элементов сбалансирован с объемом соединительной ткани. Несмотря на уменьшение паренхимы предстательной железы, за счет уменьшения просвета ацинусов отмечается отсутствие гипоплазии эпителиальных клеток. При дополнительной окраске по Ван Гизону отмечается фиброз стромы за счет увеличения количества коллагеновых волокон, но архитектура их не меняется (рис. 4). При оценке сосудистого русла отмечается умеренный склероз (по сравнению с первой группой) внут-

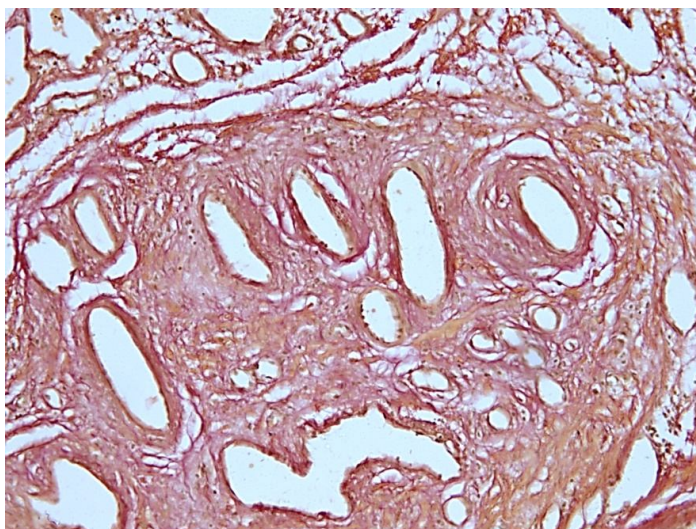


Рис. 2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы пациента, получавшего терапию финастеридом. Окраска комбинированной методикой по Ван Гизону. Увеличение x20.

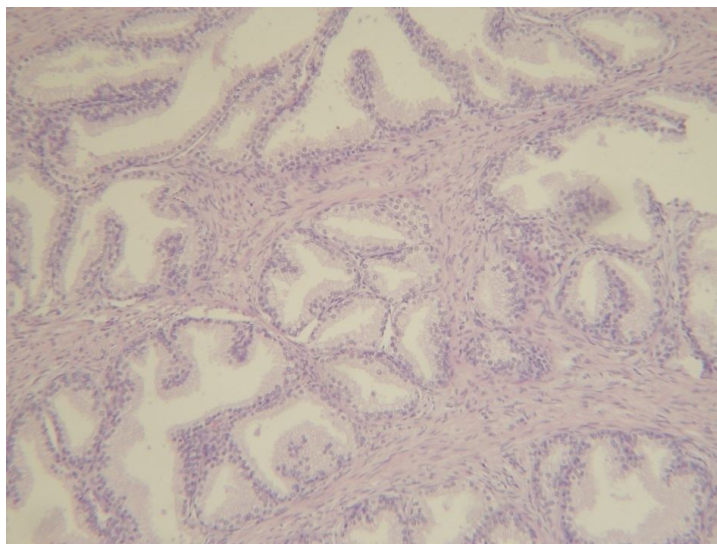


Рис. 3. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы пациента, получавшего терапию препаратами растительного происхождения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x20.

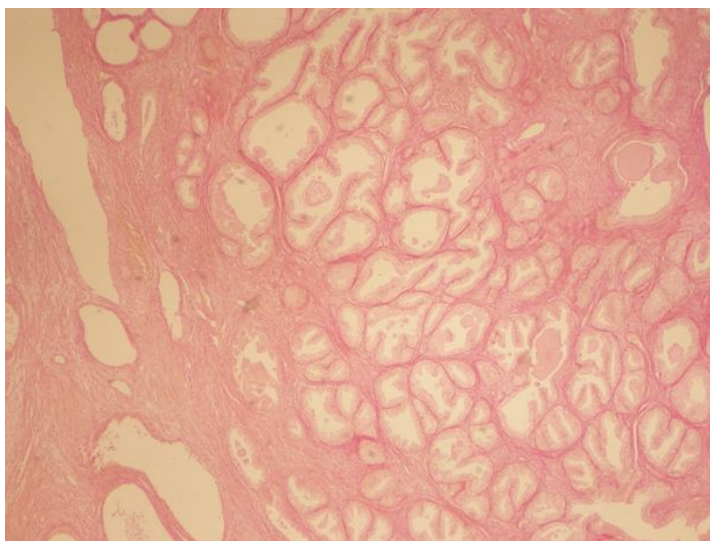


Рис. 4. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы пациента, получавшего терапию препаратами растительного происхождения. Окраска комбинированной методикой по Ван Гизону. Увеличение x20.

ренной и средней оболочки артериальных сосудов, что также свидетельствует о прогрессировании склеротических процессов. Следовательно, клинически мы получаем желаемый эффект: уменьшение объема предстательной железы, снижение обструктивных симптомов ДГПЖ.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Проведенное клинико-морфологическое исследование продемонстрировало, что терапия ДГПЖ препаратами ингибиторам 5-альфа-редуктазы (финастерид, препараты растительного происхождения) в качестве монотерапии оправдана.

2. Ингибитор 5-альфа-редуктазы синтетического происхождения (финастерид) можно использовать в качестве монотерапии ДГПЖ у пациентов с умеренно выраженной степенью клинических симптомов: инфравезикальной обструкцией (скорость потока мочи $Q_{max} > 10$ мл/сек), при умеренном увеличении предстательной железы в размерах (при УЗИ объем простаты > 50 см³).

3. Ингибитор 5-альфа-редуктазы растительного происхождения можно использовать в качестве монотерапии ДГПЖ у пациентов с отсутствием и незначительно выраженной степенью клинических симптомов: инфравезикальной обструкцией (скорость потока мочи $Q_{max} > 10$ мл/сек), при умеренном увеличении предстательной железы (при УЗИ объем простаты < 50 см³).

4. Ингибитор 5-альфа-редуктазы растительного происхождения можно использовать в качестве профилактики прогрессирования ДГПЖ, учитывая их мягкий безопасный терапевтический эффект.

5. Междисциплинарный подход к диагностике и подбору терапии ДГПЖ позволяет лучше заботиться о мужском здоровье населения

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локишин К.Л., Спивак Л.Г. Пятилетний опыт лечения пермиксоном (Serenoarepens, "PierreFabreMedicament") больных гиперплазией простаты // Урология. – 2002. – № 1. – С. 23-25.
2. Братчиков О.И., Шумакова Е.А., Шукри Мохаммед А.А. и др. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы / Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 34-41.
3. Винаров А.З., Аляев Ю.Г., Аполихин О.И., Мазо Е.Б., Даренков С.П. и др. Результаты трехлетнего клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Простамол Уно у больных с начальными проявлениями аденомы предстательной железы и риском прогрессирования // Урология. – 2010. – № 6. – С. 3-10.
4. Завестовская И.Н. Дифференцированный подход к выбору консервативного лечения симптомов нижних мочевых путей при ДГПЖ // Рус. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 2042-2046.
5. Мазо Е.Б. Финастерид в длительной терапии больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. – 2001. – № 3. – С. 20-22.
6. Пушкарь Д.Ю., Коско Д., Лоран О.Б. Опыт применения финастерида и теразозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология и нефрология. – 1995. – № 4. – С. 32-35.
7. de la Rosette J., Alivizatos C., Madersbacher S. et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. – European Association of Urology. – Brussels, Belgium, 2009.
8. Hayami S., Ushiyama T., Kurita Y. The value of power Doppler imaging to predict the histologic components of benign prostatic hyperplasia // Prostate. – 2002. – Vol. 53, N2. – P. 68-74.
9. Naslund M.J., Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate // ClinTher. – 2007. – Vol. 29, N1. – P. 17-25.