Исследования и практика в медицине 2020, т.7, №4, с. 94-104

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. УРОЛОГИЯ
https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-8

ОСОБЕННОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ («TREAT TO TARGET»)

В.Б.Филимонов, Р.В.Васин*, В.Н.Панченко

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Резюме

Цель исследования. Улучшить результаты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной с симптомами нижних мочевых путей на фоне сопутствующего метаболического синдрома.
Материалы и методы. В исследование включено 103 пациента в возрасте от 42 до 75 лет с достоверным диагнозом ДГПЖ и признаками МС, согласно критериям ВНОК (2009 г.). Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы: 1-я группа включала 52 мужчины, которым назначался тамсулозин в сочетании с целевой коррекцией метаболических нарушений; 2-я группа состояла из 51 мужчины, которым проводилась монотерапия тамсулозином. Через 6 и 12 мес. исследования в каждой группе пациентов оценивалась динамика метаболических показателей, объема предстательной железы, объема остаточной мочи, максимальной скорости потока мочи, суммарного балла IPSS и Qo L.
Результаты. Установлена прямая корреляция между выраженностью метаболических нарушений и прогрессированием ДГПЖ/СНМП по основным оцениваемым показателям. Применение комбинированной терапии метформином, иАПФ/АРА и статинами в сочетании с тамсулозином показало большую эффективность через 6 и 12 мес. исследования по сравнению с монотерапией тамсулозином. В основу лечения положен принцип T2T («Treat to Target» — лечение до достижения цели): поддерживание целевых уровней АД, глюкозы, липидных параметров крови, коррекция массы тела. На фоне коррекции МС у пациентов с ДГПЖ/СНМП отмечались достоверно лучшие показатели уменьшения объема предстательной железы, снижения объема остаточной мочи, увеличения максимальной скорости потока мочи и улучшения качества жизни, чем у таких же пациентов без коррекции метаболических расстройств.
Заключение. Избыточная масса тела, артериальная гипертензия, атерогенный профиль дислипидемии и гипергликемия являются факторами риска более выраженного прогрессирования ДГПЖ/СНМП и ухудшения качества жизни пациентов. Исследование IMSYPA показало эффективность патогенетически обоснованной комплексной терапии, направленной на устранение метаболического дисбаланса с целью лечения ДГПЖ/СНМП у пациентов с МС.

Ключевые слова:
доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, метаболический синдром, коморбидность, ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, лечение до достижения цели.

Оформление ссылки для цитирования статьи
Филимонов В.Б., Васин Р.В., Панченко В.Н. Особенности консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с метаболическим синдромом: лечение до достижения цели («Treat to Target»). Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 94-104. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-8

Для корреспонденции
Васин Роман Викторович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация.
Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
E-mail: www.rw@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0216-2375
SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 26.06.2020, Рецензия (1) 03.09.2020, Рецензия (2) 08.09.2020, Принята к печати 21.12.2020

Research and Practical Medicine Journal. 2020, v.7, №4, p. 94-104

ORIGINAL ARTICLE. UROLOGY

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-8

FEATURES OF CONSERVATIVE THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: "TREAT TO TARGET"

V.B.Filimonov, R.V.Vasin*, V.N.Panchenko

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University,
9 Vysokovoltnaya str., Ryazan 390026, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To improve the results of treatment of benign prostatic hyperplasia with symptoms of the lower urinary tract in the presence of concomitant metabolic syndrome.
Materials and methods. The investigation included 103 patients aged 42 to 75 years with a reliable diagnosis of BPH and signs of MS, according to the criteria of GFCF (2009). Patients were randomized into two comparable groups: Group 1 included 52 men who were prescribed tamsulosin in combination with targeted correction of metabolic disorders; Group 2 consisted of 51 men who were prescribed tamsulosin monotherapy. After 6 and 12 months of the study, the dynamics of metabolic parameters, prostate volume, residual urine volume, maximum urine flow rate, and total IPSS and QoL score were evaluated in each group of patients.
Results. A direct correlation was established between the severity of metabolic disorders and the progression of BPH / LUTS in the main assessed indicators. The use of combination therapy with metformin, ACE inhibitors / ARA and statins in combination with tamsulosin showed efficacy after 6 and 12 months of the study compared with tamsulosin monotherapy. The treatment is based on the principle of T2T ("Treat to Target"): maintaining target levels of blood pressure, glucose, blood lipid parameters, and body weight correction.
Conclusion. Overweight, arterial hypertension, the atherogenic profile of dyslipidemia and hyperglycemia are risk factors for more pronounced progression of BPH / LUTS and a deterioration in the quality of life of patients. The investigation IMSYPA showed the effectiveness of pathogenetically based complex therapy aimed at eliminating metabolic imbalance.

Keywords:
benign prostatic hyperplasia, low urinary tract symptoms, metabolic syndrome, comorbidity, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension, treat to target.

For citation
Filimonov V.B., Vasin R.V., Panchenko V.N. Features of conservative therapy of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: "Treat to Target". Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 94-104. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-8

For correspondence
Roman V. Vasin – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
Address: 9 Vysokovoltnaya str., Ryazan 390026, Russian Federation
E-mail: www.rw@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0216-2375
SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 26.06.2020, Review (1) 03.09.2020, Review (2) 08.09.2020, Accepted 21.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространённых урологических заболеваний, которое при отсутствии эффективной терапии приводит к прогрессированию инфравезикальной обструкции, развитию осложнений и значительному ухудшению качества жизни пациентов.

Гистологически доказанная ДГПЖ выявляется у мужчин 31–40 лет в 8%; в более старших возрастных группах этот показатель увеличивается до 40–50% у мужчин 51–60 лет и свыше 80% — старше 60 лет [1]. По данным выполненного в 2017 г. систематического и мета-анализа распространённости ДГПЖ в различных странах мира в среднем заболеваемость ДГПЖ в общей популяции составляет 26,2% [2], что, безусловно, определяет социально-экономическую значимость этой патологии.

Так как предстательная железа является гормонально-зависимым органом, находящимся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, её рост, развитие и функция непосредственно зависят от уровня тестостерона плазмы крови. Морфологическая дифференцировка простатического эпителия находится в строго определённой зависимости от обмена тестостерона. Нарушение механизмов регуляции в функциональной системе гипоталамус-гипофиз-гонады-предстательная железа, влекущее за собой изменения гормональных соотношений, нарушение активности фермента 5-альфа-редуктазы, переводящей тестостерон в биологически более активный метаболит — дигидротестостерон, рассматривается как основное триггерное звено в патогенезе ДГПЖ [3, 4].

На развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы оказывают влияние не только андрогены, но и эстрогены, которые способны стимулировать в мужском организме клетки половых желез, гладкие миоциты, соединительную ткань и клетки железистого эпителия [5, 6].

На развитие гиперплазии предстательной железы способно оказывать влияние нарушение баланса факторов роста. Эпидермальный фактор, трансформирующий фактор роста альфа и основной фактор роста фибробластов стимулируют пролиферацию стромальных элементов и эпителиальных клеток; трансформирующий фактор роста бета оказывает ингибирующее действие [5, 7]. Сбой в системе регуляции нормального роста и апоптоза ведёт к гиперплазии железистой ткани [5, 7, 8].

В настоящее время сформировался новый подход к пониманию этио-патогенеза ДГПЖ, основанный на доказательной междисциплинарной медицине [9, 10].

Результаты мировых исследований последних лет свидетельствуют о влиянии на динамику роста предстательной железы и выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) комплекса изменений состояния организма и его метаболизма, входящих в современное понятие «Метаболический синдром» (МС) [11].

По современным представлениям, МС рассматривается как каскад метаболически взаимосвязанных нарушений в системе транспорта липидов и липопротеидов крови, а также в обмене углеводов, ассоциированных с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией (АГ) [12].

Распространённость МС в популяции достигает 30–40% и увеличивается с возрастом, чаще он встречается у мужчин. В его развитии играют роль низкая физическая активность, нерациональная диета, генетическая предрасположенность (гены инсулинового рецептора, белков-транспортёров глюкозы, ангиотензин-превращающего фермента) [12, 13, 14]. Ведущим фактором ожирения и других проявлений МС является инсулинорезистентность (ИР), т.е. нарушение (снижение) нормальной реакции инсулиночувствительных тканей (мышечной, жировой тканей и гепатоцитов) на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной базальной гиперинсулинемии [11, 12].

Помимо прямого митогенного действия инсулин способен стимулировать пролиферацию клеток предстательной железы опосредованно через другие метаболиты, например, стимулируя синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, который также ведёт к увеличению размеров предстательной железы [15, 16].

Имеются данные, что инсулин может усиливать пролиферативное действие тестостерона на предстательную железу [17].

Отечественные и зарубежные исследования подтверждают, что такие компоненты МС как ожирение, ИР и андрогенный дефицит ускоряют развитие клинических проявлений ДГПЖ/СНМП, и их действие [15, 18, 19].

Жировая ткань, по современным представлениям, обладает эндокринными свойствами и способна продуцировать не только огромное количество цитокинов и адипоцитокинов, но и эстрогенов [13, 20]. При ожирении возникает дисбаланс между андрогенами и эстрогенами, что приводит к снижению уровня общего и свободного тестостерона, что рассматривается как один из ключевых патофизиологических механизмов реализации негативного влияния различных компонентов МС на предстательную железу [18].

Нельзя исключить в развитии и прогрессировании ДГПЖ такой фактор, как ухудшение кровоснабжения тазовых органов на фоне артериальной гипертензии,

атеросклероза магистральных артерий (в результате атерогенной дислипидемии) и эндотелиальной дисфункции, приводящих к усилению вазоконстрикторных воздействий [19].

С другой стороны, снижение концентрации тестостерона в крови, обладающего прямым вазодилатирующим эффектом [21, 22], может повышать тонус артериол, снабжающих тазовые органы [23].

Хроническая ишемия не только стимулирует пролиферацию клеток, в т.ч. элементов стромы предстательной железы, но и является причиной повышения активности 5-альфа-редуктазы, т.к. кофактором этого фермента является НАФН+, концентрация которого при ишемии повышается.

Таким образом, в развитии ДГПЖ при МС участвуют как минимум 3 фактора: хроническая ишемия, усиление тканевых андрогенных воздействий и гиперинсулинемия.

Мультифакторный характер ДГПЖ и МС, проблема коморбидности диктуют необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению таких пациентов.

С целью оптимизации консервативной терапии пациентов, страдающих ДГПЖ/СНМП в сочетании с МС, и улучшения качества их жизни проведено исследование IMSYPA (Influence of Metabolic Syndrome on Prostate Adenoma).

Цель исследования: улучшить результаты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной с симптомами нижних мочевых путей на фоне сопутствующего метаболического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 103 пациента в возрасте от 42 до 75 лет с достоверным диагнозом ДГПЖ. У всех пациентов имелись признаки МС, согласно установленным критериям ВНОК (2009 г.).

Критериями исключения являлись: возраст старше 75 лет; тяжёлые хронические заболевания, ХСН III–IV ФК по NYHA, инфаркт миокарда давностью до 6 мес., клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады 2-й и 3-й степени и другие жизнеугрожающие аритмии, почечная и печёночная недостаточность, болезни системы крови; сахарный диабет 1-го типа и сахарный диабет 2-го типа, не поддающийся коррекции метформином; заболевания паращитовидных и щитовидной желёз; психические и неврологические заболевания, сопровождающиеся когнитивными нарушениями.

Всем больным до начала лечения и в процессе наблюдения проводилась стандартное клиническое, лабораторное (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови) и инструментальное обследование (ТРУЗИ предстательной железы, урофлоуметрия).

Клинические методы обследования включали антропометрические данные: вес, рост, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ); измерение АД методом Короткова, пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

У всех пациентов определяли уровень гликемии натощак, показатели липидного спектра: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛПВП и ЛПНП, креатинина крови и мочевой кислоты.

МС диагностировали на основании критериев ВНОК (2009 г.) [24]. Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см для мужчин) рассматривали как главный компонент МС. К остальным признакам относились гипергликемия > 5,6 ммоль/л, гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л, низкий уровень ХС ЛПВП < 1 ммоль/л, АГ >130/85 мм рт. ст..

Уровень гликемии определялся глюкозооксидазным методом. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился для уточнения степени нарушения углеводного обмена по современным правилам и критериям.

Концентрации ОХС, ХС ЛПВП, ТГ определяли стандартными ферментативными методами. ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: ХС ЛПНП = ХС — ТГ/5 — ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле Климова: (ОХС — ЛПВП) / ЛПВП.

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг)/ рост (м)^2

Биохимические показатели исследовались с помощью биохимического автоматического анализатора Sapphire-400 (Япония).

Ультразвуковое исследование предстательной железы и остаточной мочи проводилось на аппарате Esaote MyLab™ ClassC (Италия).

Для определения максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) использовался метод урофлоуметрии на урофлоуанализаторе MMS Flowstar (Нидерланды).

Для оценки выраженности симптомов нарушения мочеиспускания и оценки качества жизни применялись Международная шкала IPSS (International Prostate Symptom Score) и QoL (Quality of Life).

При выявлении симптомов хронического простатита в предстательной железе проводился курс противовоспалительной терапии минимум за 3 недели до начала исследования IMSYPA.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование было выполнено до начала лечения, а затем через 6 и 12 мес. терапии. Все показатели регистрировались при каждом обследовании больных в специально разработанных картах (анкетах).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ TIBCO Statistica™ Trial for Windows (США) и Microsoft Excel 2010. Результаты представлены в виде медианы, средних значе-

ний и стандартных отклонений. Для оценки средних значений совокупностей использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$ во всех случаях.

Пациенты с достоверным диагнозом ДГПЖ и сопутствующим МС были рандомизированы на 2 равнозначные группы (табл. 1)

1-я группа (основная) — пациенты, которым был назначен тамсулозин в сочетании с комплексной терапией пероральным сахароснижающим средством группы бигуанидов — метформином, иАПФ/АРА и статинами, им были обозначены целевые значения АД, уровня гликемии и липидов крови; снижение массы тела не менее 7% от исходной и 2-я группа (сравнение) — пациенты, которым назначалась монотерапия тамсулозином без коррекции метаболических расстройств. Однако пациенты 2-й группы получали ранее назначенную гипотензивную терапию. Длительность наблюдения за пациентами в каждой из групп составила 12 мес.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что исследуемые группы были сопоставимы по всем показателям; статистически значимых различий между ними не зарегистрировано.

1-я группа (основная) включала 52 мужчин в возрасте от 59,44 ± 8,14 лет. 2-ю группу составили 51 человек в возрасте 60,90 ± 8,33 лет.

Из всех пациентов, включенных в исследование, I стадию имели 56 (54,3%) мужчин II стадию — 47 (45,7%) человек. В основной группе количество пациентов с I стадией — 26 (50%) человек, со II стадией — 26 (50%) человек. В группе сравнения I стадия выявлена у 28 (53,8%) мужчин, II стадия — у 23 (46,2%) мужчин.

Уровни общего ПСА плазмы крови определялись однократно в начале исследования и были в пределах нормы (до 4 нг/мл).

Средний показатель объёма предстательной железы в начале исследования составил в основной группе пациентов 52,86 ± 10,14 см^3, в группе сравнения — 52,93 ± 11,69 см^3.

Средний показатель Q_{max} в основной группе — 13,35 ± 1,73 мл/сек. В группе сравнения мл/сек — 13,28 ± 2,25 мл/сек.

Средний балл IPSS к началу исследования в основной группе — 13,8± 2,69; в группе сравнения — 13,41 ± 3,31. Средний балл QoL составил 3,96 ± 0,86 в 1-й группе и 3,86 ± 0,87 во второй.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп на начало исследования
Table 1. Clinical characteristics of groups at the beginning of the study

Контролируемые параметры (M±δ) / Controlled parameters (M±δ)	1-я группа (основная)/ 1st group (main)	2-я группа (сравнение) / 2nd group (comparison)
Число пациентов (n) / Patients' number (n)	52	51
Возраст (лет) / Age (years old)	59,44 ± 8,14	60,90 ± 8,33
ИМТ (кг/м^2) / BMI (kg/ m^2)	35,71 ± 3,91	34,62 ± 5,16
САД (мм рт. ст.) / SBP (mm Hg)	154,4 ± 23,67	158,43 ± 15,24
ДАД (мм рт. ст.) / DBP (mm Hg)	95 ± 10,47	98,13 ± 11,57
Гликемия (ммоль/л) / Blood glucose (mmol/l)	6,79 ± 0,63	6,54 ± 0,40
Общий ХС (ммоль/л) / Total CS	6,44 ± 0,93	6,03 ± 0,89
ХС ЛПНП (ммоль/л) / LDL cholesterol (mmol/l)	4,16 ± 0,88	3,90 ± 0,88
ХС ЛПВП (ммоль/л) / HDL cholesterol (mmol/l)	1,37 ± 0,23	1,34 ± 0,17
Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides (mmol/l)	1,92 ± 0,40	1,8 ± 0,4
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	3,78 ± 0,96	3,61 ± 0,93
V простаты (см^3) / Prostatic V (cm^3)	52,86 ± 10,14	52,93 ± 11,69
V остаточной мочи (см^3) / Residual urine V (cm^3)	45,9 ± 22,21	44,7 ± 28,13
Qmax (мл/сек) / Qmax (ml/sec)	13,35 ± 1,73	13,28 ± 2,25
IPSS (баллы) / IPSS (points)	13,8 ± 2,69	13,41 ± 3,31
QoL (баллы) / QoL (points)	3,96 ± 0,86	3,86 ± 0,87

Примечание: Достоверность различий – $p<0,05$. Note: The significance of differences – $p<0.05$

Пациентам обеих групп была рекомендована диета с ограничением жиров, углеводов, пуринов и физические упражнения/лечебная физкультура не менее 30 минут в день.

Все включённые в исследование пациенты не принимали ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холинолитики и ингибиторы фосфодиэстеразы на протяжении всего наблюдения.

В обеих группах пациентам был назначен блокатор альфа1 А-адренорецепторов тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут на весь период наблюдения.

Пациенты основной группы также получали метформин в дозе от 1000 мг до 2000 мг/сут в зависимости от уровня гликемии (целевые значения < 5,6 ммоль/л); ингибитор АПФ (лизиноприл или периндоприл); дозы подбирались индивидуально в зависимости от уровня АД; целевые значения АД < 130/85 мм рт.ст.; при непереносимости иАПФ назначался антагонист рецепторов ангиотензина-2 (АРА) — лозартан или валсартан, так же с подбором дозы препарата в зависимости от уровня АД. С целью коррекции дислипидемии назначен ингибитор ГМГ-Ко-А-редуктазы — аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут в зависимости от значения ХС ЛПНП и КА (целевые значения <2,5 ммоль/л и <3 соответственно) [25]. Применялся принцип Т2Т («Treat to Target» — лечение до достижения цели). Целью терапии являлась коррекция выявленных метаболических нарушений и улучшение урологических показателей у больных с ДГПЖ/СНМП и МС.

Главным требованием к пациентам основной группы было строгое выполнение лечебных рекомендаций, что было достигнуто персонализированным подходом к каждому больному.

По окончании исследования IMSYPA второй группе пациентов из этических соображений назначалась такая же патогенетическая терапия с коррекцией МС, как и в первой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты завершили 12-месячное исследование IMSYPA. Результаты наблюдения приведены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2.

По среднестатистической оценке в 1-й группе пациентов на фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение ИМТ через 6 мес.— на 10,2% (Примечание: здесь и далее показатели сравниваются с исходными величинами), через 12 мес.— на 11,5%; снижение САД через 6 мес.— на 7%, через 12 мес.— на 17%; снижение ДАД на 11,12% через 6 и 12 мес.; снижение уровня гликемии через 6 мес.— на 12,69%, через 12 мес.— на 19,41%; снижение уровня ОХС через 6 мес.— на 11,5%, через 12 мес.— на 19,48%; снижение уровней ХС ЛПНП через 6 мес.— на 21,31%, через 12 мес.— на 34,15%; коэффициент атерогенности снизился через 6 мес.— на 31,67%, через 12 мес.— на 50,67%.

Соответственно, по всем исследуемым урологическим показателям также отмечается положительная динамика (по оценке среднестатистических данных): уменьшение объёма предстательной железы через 6 мес.— на 5,77%, через 12 мес.— на 15,39%; уменьшение объёма остаточной мочи через 6 мес.— на 37,50%, через 12 мес.— на 72,92%; увеличение максимальной скорости потока мочи через 6 мес.— на 15,38%, через 12 мес.— на 30,76%; снижение суммарного балла IPSS через 6 мес.— на 29,57%, через 12 мес.— на 53,57% (рис. 1).

Во 2-й группе пациентов по среднестатистическим данным за 12 мес. исследования были зафиксированы следующие результаты: ИМТ практически не изменился; отмечается снижение САД на 6,25% за весь период исследования; ДАД через 6 мес. снизилось на 10%, через 12 мес. показатель остался прежним, в течение всего периода наблюдения АД сохранялось выше целевых значений; уровень глюкозы крови через 6 мес. снизился на 0,16%, а через 12 мес. увеличился на 5,90%; ОХС за первые 6 мес. увеличился на 3,46%, через 12 мес.— на 7,42%; уровень ЛПНП увеличился к 6-му месяцу — на 6,23%, к 12-му месяцу — на 8,05%; рост коэффициента атерогенности через 6 мес. составил 2,70%, а к концу исследования 13,51%.

Соответственно, по всем исследуемым урологическим показателям во 2-й группе пациентов также отмечается отрицательная динамика (среднестатистические данные): увеличение объёма предстательной железы за 6 мес. на 1,69%, за 12 мес.— на 4,90%; увеличение объёма остаточной мочи за 6 мес. на 2,22%, за 12 мес.— на 6,66%; уменьшение максимальной скорости потока мочи к концу исследования на 7,15%; повышение среднего суммарного балла IPSS через 6 мес.— на 7,14%, через 12 мес.— на 14,28% (рис. 2, 3).

Средний показатель оценки качества жизни QoL пациентов в 1-й группе на момент включения в исследование составил 4 балла, через 6 мес.— 3 балла, через 12 мес.— 2 балла.

Средний показатель оценки качества жизни QoL пациентов во 2-й группе на начало исследования составил 4 балла, через 6 мес.— 4 балла, через 12 мес.— 5 баллов (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование IMSYPA показало преимущество комплексной терапии пациентов, страдающих симптоматической ДГПЖ в сочетании с метаболическим синдромом, которая включала метформин, иАПФ/АРА, препарат из группы статинов и альфа-1 адре-

ноблокатор (тамсулозин). В основу лечения данной группы пациентов был положен принцип T2T («Treat to Target» — лечение до достижения цели): снижение АД < 130/85 мм рт.ст., уменьшение массы тела не менее 7% от исходного уровня, снижение уровня гликемии < 5,6 ммоль/л и улучшение липидного спектра (ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, КА < 3).

Медиана снижения объёма предстательной железы в этой группе пациентов составила 8 см^3/год (15,3%), снижение объёма остаточной мочи на 35 мл/год (73%), увеличение максимальной скорости потока мочи на 4 мл/сек за год (31%), снижение показателей IPSS и QoL на 7,5 и 2 балла/год соответственно. У 52 пациентов (98%) основной группы к концу исследования установлена I стадия ДГПЖ/СНМП, у 1 пациента (2%) — II стадия, в то время как на момент начала исследования эти показатели составляли 50% с I стадией и 50% со II стадией заболевания.

Таблица 2. Динамика основных показателей в группах сравнения через 6 и 12 мес. исследования IMSYPA
Table 2. Dynamics of the main indicators in the comparison groups in 6 and 12 months of the IMSYPA study

Контролируемые параметры (M±δ) / Controlled parameters (M±δ)	Через 6 мес. / In 6 months		Через 12 мес. / In 12 months	
	1-я группа (основная) (*n*=52) / 1st group (main) (n=52)	2-я группа (сравнение) (*n*=51) / 2nd group (Comparison) (n=51)	1-я группа (основная) (*n*=52) / 1st group (main) (*n*=52)	1-я группа (основная) (*n*=51) / 1st group (main) (*n*=51)
ИМТ (кг/м^2) / BMI (kg/ m^2)	33,54 ± 3,65	34,78 ± 5,13	31,76 ± 3,36	34,72 ± 5,58
САД (мм рт. ст.) / SBP (mm Hg)	138,92 ± 19,77	148,33 ± 14,44	124,62 ± 15,10	147,55 ±14,36
ДАД (мм рт. ст.) / DBP (mm Hg)	86,82 ± 6,71	92,15 ± 6,72	80,86 ± 4,04	91,6 ± 8,64
Гликемия (ммоль/л) / Blood glucose (mmol/l)	6,01 ± 0,59	6,63 ± 0,42	5,36 ± 0,37	6,88 ± 0,61
Общий ХС (ммоль/л) / total CS (mmol/l)	5,50 ± 0,84	6,27 ± 0,75	4,90 ± 0,67	6,28 ± 0,83
ХС ЛПНП (ммоль/л)/ LDL cholesterol (mmol/l)	3,19 ± 0,77	4,03 ± 0,79	2,58 ± 0,70	4,15 ± 0,83
ХС ЛПВП (ммоль/л)/ HDL cholesterol (mmol/l)	1,56 ± 0,19	1,29 ± 1,19	1,72 ± 0,22	1,23 ± 0,19
Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides (mmol/l)	1,7 ± 0,3	1,75 ± 0,44	1,51 ± 0,27	1,87 ± 0,50
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	2,53 ± 1,63	3,90 ± 1,04	1,82 ± 0,56	4,11 ± 1,11
V простаты (см^3) / Prostatic V (cm^3)	48,53 ± 10,11	54,45 ± 12,13	44,60 ± 9,91	56,04 ± 12,85
V остаточной мочи (см^3) / residual urine V (cm^3)	28,5 ± 19,1	49,3 ± 29,2	13,5 ± 14,03	54,55 ± 28,7
Qmax (мл/сек) / Qmax (ml/sec)	14,98 ± 1,57	12,86 ± 2,2	16,61 ± 1,64	12,52 ± 2,09
IPSS (баллы) / IPSS (points)	10,28 ± 2,65	14,39 ± 3,51	7,01 ± 3,04	15,47 ± 3,60
QoL (баллы) / QoL (points)	2,94 ± 0,66	4,01 ± 0,9	2,15 ± 0,69	4,35 ± 1,05

Примечание: Достоверность различий – p<0,05. Note: The significance of differences – p<0.05

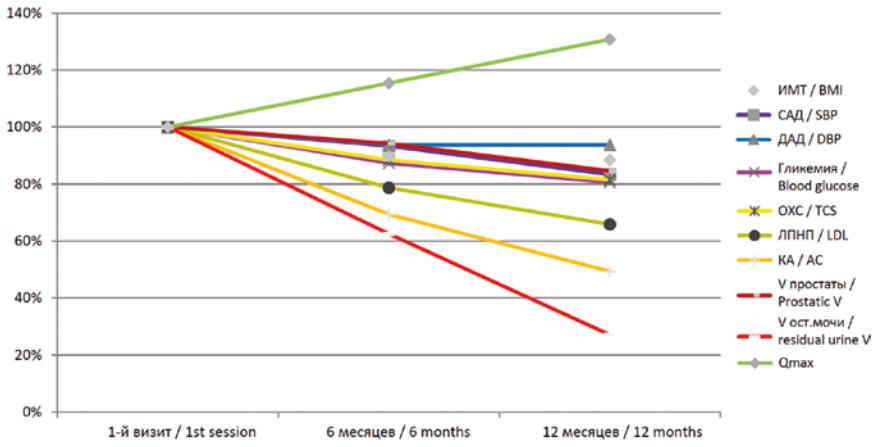

Рис. 1. Динамика основных показателей ДГПЖ/СНМП и МС в 1-й группе пациентов через 6 и 12 мес. исследования IMSYPA, %.

Fig. 1. Dynamics of the main indicators of BPH/LUTS and MS in the 1st group of patients after 6 and 12 months of IMSYPA study, %.

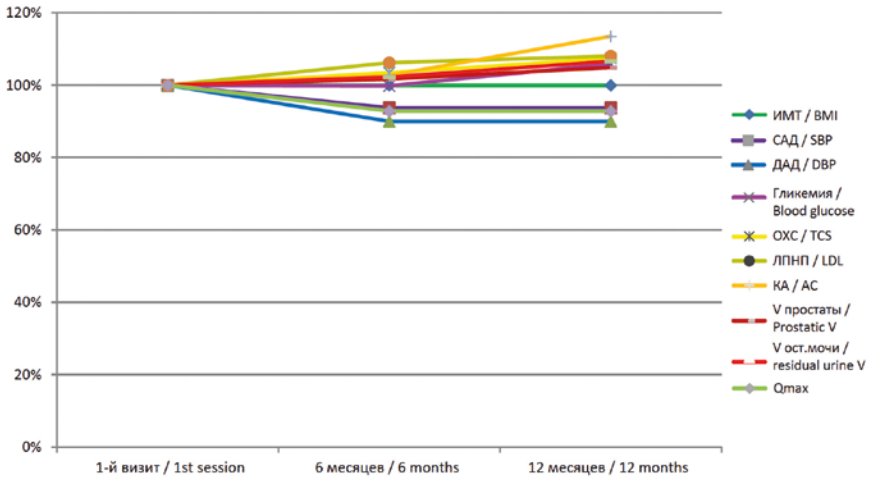

Рис. 2. Динамика основных показателей ДГПЖ/СНМП и МС во 2-й группе пациентов через 6 и 12 мес. исследования IMSYPA, %.

Fig. 2. Dynamics of the main indicators of BPH/LUTS and MS in the 2nd group of patients after 6 and 12 months of the IMSYPA study, %.

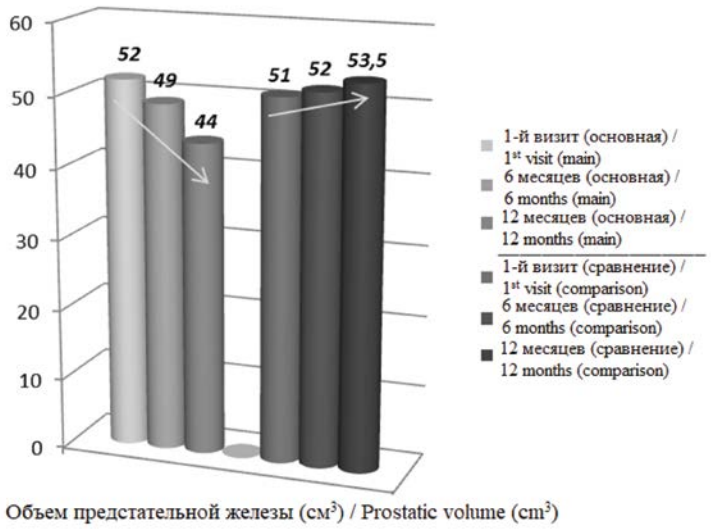

Рис. 3. Изменение объёма предстательной железы в 1-й и 2-й группах.

Fig. 3. changes in the volume of the prostate gland in the 1st and 2nd groups.

Анализ результатов 2-й группы пациентов, получавших лечение тамсулозином без коррекции метаболических расстройств, демонстрирует постепенное ухудшение урологических показателей через 6 и 12 мес.

У пациентов с I и II стадией ДГПЖ монотерапия тамсулозином оказывала лишь временный положительный эффект.

Снижая ИР и гиперинсулинемию, возможно достигнуть уменьшения стимулирующего действия инсулина на пролиферацию клеток предстательной железы и на инсулиноподобный и фибробластический факторы роста, что в итоге приводит к частичной регрессии объёма простаты или замедлению её роста [11, 19].

Нормализация липидного профиля и снижение артериального давления до целевого уровня способствует стабилизации эндотелия, предупреждению развития атеросклероза артерий, питающих предстательную железу, уменьшению вазоконстрикторных эффектов, и, как следствие, к улучшению кровоснабжения предстательной железы, устранению гипоксии и ишемии органа. Это способствует снижению активности 5-альфа-редуктазы и восстановлению нормальных процессов митоза и апоптоза клеток предстательной железы [11].

Уменьшение избыточной массы тела ведет к снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, уменьшению секреции эстрогенов жировой тканью и частичному восстановлению баланса андрогены/эстрогены, а также улучшению метаболизма и энергетики в клетках детрузора и улучшению сократительной функции мочевого пузыря, что в конечном итоге редуцирует выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики у такой группы больных [9–11].

При сравнении групп больных ДГПЖ в сочетании с МС в зависимости от методов лечения установлено, что при отсутствии адекватной коррекции метаболических нарушений наблюдается рост предстательной железы, увеличение объема остаточной мочи, прогрессирование СНМП и ухудшение качества жизни пациентов (рис. 4–6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления об этиопатогенезе ДГПЖ позволяют трактовать эту патологию как мультифакторное возраст-ассоциированное заболевание, характеризующееся высокой коморбидностью в особенности с метаболическим синдромом.

Избыточная масса тела, артериальная гипертензия, атерогенный профиль дислипидемии и гипергликемия являются факторами риска более выраженного прогрессирования ДГПЖ/СНМП и ухудшения качества жизни пациентов.

Исследование IMSYPA показало эффективность патогенетически обоснованной комплексной терапии, направленной на устранение метаболического дисбаланса. В качестве стратегии лечения таких пациентов мы использовали принцип T2T («Treat to Target» — лечение до достижения цели): поддерживание целевых уровней АД, глюкозы, липидных параметров крови, коррекция массы тела.

Лечение пациентов, страдающих ожирением, имеет определенные сложности. Важно понимать, что подход к лечению должен быть персонализированным и учитывать не только имеющиеся у пациента заболевания, но и его желание следовать всем врачебным предписаниям.

Участие авторов:

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Authors contribution:

All authors participated in the development of the research concept and plan and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Список литературы

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in america project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2008 May;179(5 Suppl):S75-80. https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.141

2. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017 11;7(1):7984. https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8

3. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике. М.: Издательский дом Видар-М, 2012, 288 с.

4. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdonà S, D'Armiento M, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. Eur Urol. 2007 Sep;52(3):648–657. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.016

5. Ablin RJ. The Great Prostate Mistake. New York Times. 2010 Jan 1.

6. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N, Stephenson RA. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. Am J Epidemiol. 1999 Oct 15;150(8):848–860. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010090

7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009 Aug;59(4):225–249. https://doi.org/10.3322/caac.20006

8. Godlee F. Milestones on the long road to knowledge. BMJ. 2007 Jan 6;334 Suppl 1:s2–3.
https://doi.org/10.1136/bmj.39062.570856.94
9. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. Consilium Medicum 2012;14(7):19–24.
10. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинченко С.Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. Урология. 2015;(5):66–69.
11. Севрюков Ф.А., Камаев И.А., Гриб М.Н., Перевезенцев Е.А., Малинина О.Ю., Елина Ю.А. Факторы риска и качество жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011;19(3):48–52.
12. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2013;51(3):302–312.
13. Метаболический синдром. Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга, М.: МЕДпресс-информ, 2007, 224 с.
14. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev 2008; 29: 777–822.
15. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. Differentiation. 2011 Dec;82(4–5):261–271.
https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.004
16. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armağan A, Yüksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. Urol J. 2014 Jan 4;10(4):1067–1071.
17. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. Eur J Pharmacol. 2010 Sep 1;641(2-3):75–81. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.042
18. Тюзиков И.А., Братчиков О.И., Михайлов Д.В., Шумакова Е.А., Чураев С.А. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. Тихоокеанский медицинский журнал 2016;(1):14–18.
19. Кирпатовский В.И., Чочуев О.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В. и др. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. Экспериментальная и клиническая урология 2016;(4):32–37.
20. Гольдшмид А.Е., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Ожирение: современная концепция диагностики и лечения. Терапия. 2017; 5(15):30-36.
21. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, et al. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. Urol Res. 2004 Feb;32(1):44–48.
https://doi.org/10.1007/s00240-003-0375-5
22. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. Life Sci. 2008 Oct 10;83(15-16):569–573. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.009
23. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. J Endocrinol. 2012 Jan;212(1):71–84. https://doi.org/10.1530/JOE-11-0289
24. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: 2009;1–32.
25. Небогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации), Спб.: 2017.

References

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in america project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2008 May;179(5 Suppl):S75-80. https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.141
2. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017 11;7(1):7984.
https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8
3. Nazarenko GI, Khitrova AN. Ultrasound diagnostics of the prostate gland in modern urological practice. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2012, 288 p. (In Russian).
4. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdonà S, D'Armiento M, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. Eur Urol. 2007 Sep;52(3):648–657.
https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.016
5. Ablin RJ. The Great Prostate Mistake. New York Times. 2010 Jan 1.
6. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N, Stephenson RA. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. Am J Epidemiol. 1999 Oct 15;150(8):848–860.
https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010090
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009 Aug;59(4):225–249. https://doi.org/10.3322/caac.20006
8. Godlee F. Milestones on the long road to knowledge. BMJ. 2007 Jan 6;334 Suppl 1:s2–3.
https://doi.org/10.1136/bmj.39062.570856.94
9. Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Grekov EA, Vorslov LO, Fomin AM, Tishova YuA. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: unity of pathophysiological mechanisms

and new perspectives of pathogenetic therapy. Consilium Medicum 2012;14(7):19–24. (In Russian).
10. Tyuzikov IA, Grekov EA, Kalinchenko SYu. Variants of the clinical course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency. Journal Urology. 2015;(5):66–69. (In Russian).
11. Sevryukov FA, Kamaev IA, Grib MN, Perevezentsev EA, Malinina OYu, Elina YuA. Risk factors and quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov. 2011;19(3):48–52. (In Russian).
12. Kondrateva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. Scientific and practical rheumatology 2013;51(3):302–312.
13. Metabolic syndrome. Ed. by member-correction of RAMS G.E.Roitberg, Moscow: Medpress-inform, 2007, 224 p. (In Russian).
14. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev 2008; 29: 777–822.
15. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. Differentiation. 2011 Dec;82(4–5):261–271. https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.004
16. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armağan A, Yüksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. Urol J. 2014 Jan 4;10(4):1067–1071.
17. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. Eur J Pharmacol. 2010 Sep 1;641(2-3):75–81. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.042
18. Tyuzikov IA, Bratchikov OI, Michajlov DV, Schumakova EA, Churaev SA. The role of age-related androgen deficiency in the pathogenesis of prostate adenoma. Pacific Medical Journal. 2016;(1):14–18. (In Russian).
20. Goldshmid AE, Martynova EYu, Poteshkin YuE. Obesity: modern concept of diagnosis and treatment. Therapy. 2017;5(15):30–36.
21. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, et al. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. Urol Res. 2004 Feb;32(1):44–48. https://doi.org/10.1007/s00240-003-0375-5
22. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. Life Sci. 2008 Oct 10;83(15-16):569–573. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.009
23. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. J Endocrinol. 2012 Jan;212(1):71–84. https://doi.org/10.1530/JOE-11-0289
24. Experimentally induced metabolic syndrome in rats: the pathogenesis of the development of benign prostatic hyperplasia and urination disorders (second revision). Moscow: 2009;1–32. (In Russian).
25. Nebogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National clinical guidelines), Saint Petersburg: 2017.

Информация об авторах:

Филимонов Виктор Борисович – д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2199-0715, SPIN: 7090-0428, AuthorID: 695390

Васин Роман Викторович* – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0216-2375, SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

Панченко Виталий Николаевич – аспирант кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2366-032X, SPIN: 5745-4772, AuthorID: 985658

Information about authors:

Viktor B. Filimonov – Dr. Sci. (Med.), headmaster of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2199-0715, SPIN: 7090-0428, AuthorID: 695390

Roman V. Vasin* – Cand. Sci. (Med.), assistant professor of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0216-2375, SPIN: 2212-3872, AuthorID: 763346

Vitaliy N. Panchenko – postgraduate student of urological department with a course of surgical diseases, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2366-032X, SPIN: 5745-4772, AuthorID: 985658