

Концентрация основного фактора роста фибробластов в крови как предиктор изменения максимальной скорости мочетока при медикаментозном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Р.Р. Борян

МЦ "Сурб Григор Лусаворич"
375056, Ереван, ул. Гюрджяна, 10

Ключевые слова: основной фактор роста фибробластов, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, максимальная скорость мочетока

Результаты нескольких больших популяционных и продолжительных клинических исследований прогрессии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), позволили установить, что отчетливое представление о факторах риска прогрессии даст возможность вовремя распознать больных с повышенным риском и оптимизировать менеджмент СНМП/ДГПЖ в соответствии с индивидуальным профилем риска прогрессии.

Наиболее полную картину урологической прогрессии СНМП/ДГПЖ у пожилых мужчин раскрыли результаты двух популяционных исследований – Olmsted County Study и Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS).

По данным исследования Olmsted County Study и MTOPS, степень симптоматической прогрессии СНМП/ДГПЖ и риск развития острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) в определенной мере можно предсказать по некоторым исходным показателям. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях прогрессии СНМП/ДГПЖ (развитие ОЗМ и необходимость хирургического лечения) большой объем простаты (≥ 40 ml) и высокий уровень простатспецифического антигена (PSA) обозначены в качестве наиболее достоверных факторов прогноза, тогда как исходная величина максимальной скорости мочетока (Qmax) является второстепенным предиктором прогноза, в том числе и у пациентов с СНМП/ДГПЖ, получающих комбинированное медикаментозное лечение ингибитором 5 α -

редуктазы финастеридом и α_1 -адреноблокаторами [1, 4–8].

По результатам исследования MTOPS сделано заключение, согласно которому в режиме монотерапии при СНМП/ДГПЖ только применение ингибиторов 5 α -редуктазы (финастерид) способно значительно подавлять прогрессирование болезни и предупреждать острую задержку мочи и хирургическое вмешательство [11], однако предсказать степень эффективности медикаментозного лечения по обычным показателям (низкие значения Qmax, высокий уровень PSA, большой объем простаты, возраст и др.) практически невозможно [6, 10].

В исследовании Olmsted County Study выявлена зависимость прогрессирования СНМП от исходной величины Qmax и объема простаты [2, 9], причем корреляция установлена у мужчин в возрасте 50–60 лет. Тем не менее, по заключению авторов этого исследования, величина IPSS и объем простаты являются второстепенными факторами риска прогрессии СНМП/ДГПЖ [3, 9].

В связи с вышеизложенным многими урологами ведется поиск надежных факторов, по которым можно предсказать степень прогрессирования СНМП/ДГПЖ и эффективность назначенного пациенту медикаментозного лечения. Учитывая предполагаемую вовлеченность основного фактора роста фибробластов (bFGF) в патогенетические механизмы ДГПЖ [12], нами проведено исследование по изучению возможности применения этого показателя в качестве предиктора степени прогрессирования СНМП/ДГПЖ и эффективности

назначенного пациенту медикаментозного лечения.

Материал и методы

Исследования проведены на 208 пациентах с СНМП/ДГПЖ, проходивших лечение в МЦ «Сурб Григор Лусаворич» г. Еревана с 2000 по 2005 годы.

Помимо общеклинических исследований методом ультразвукографии у всех больных определялся объем простаты, объем переходной зоны, индекс переходной зоны (соотношение переходная зона/объем простаты). Урофлоуметрически у всех больных определялась максимальная скорость мочетока. Урофлоуметрия позволяет объективно оценить степень инфравезикальной обструкции. При инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ, снижается максимальная и средняя скорость потока мочи и увеличивается продолжительность акта мочеиспускания. Наиболее часто для оценки урофлоуметрической кривой используют показатель Q_{max} . Значения Q_{max} , превышающие 15 мл/с, считаются нормальными, от 10 до 15 мл/с – имеется легкая степень обструкции, от 5 до 10 мл/с – средняя степень, а при Q_{max} менее 5 мл/с – тяжелая степень нарушения мочеиспускания.

Симптоматика оценивалась по Международной шкале простатических симптомов (International Prostate Symptom Score – IPSS), определялся уровень простатспецифического антигена (PSA) в крови и количество остаточной мочи (трансабдоминальное ультразвуковое сканирование).

После установления диагноза всем пациентам назначалось комбинированное медикаментозное лечение (финастерид 5 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут). Исходные средние величины изучаемых показателей сравнивались с таковыми спустя 12 и 24 месяцев наблюдения.

Определение содержания bFGF в крови больных проводилось высокочувствительным иммуноферментным анализом с использованием системы Quantikine HS ELISA Kits (R&D Systems, UK and USA). По результатам определения концентрации bFGF в сыворотке крови пациенты условно были подразделены на 6 групп: I группа – средняя концентрация bFGF в сыворотке крови равна $1,54 \pm 0,6$ пг/мл; II – $2,8 \pm 0,3$; III – $4,2 \pm 0,5$; IV –

$5,9 \pm 1,6$; V – $16,4 \pm 4,2$; VI – $44,0 \pm 10,8$ пг/мл.

Коэффициент корреляции (r) между сравниваемыми показателями определялся по формуле, Браве-Пирсона. Согласно этой формуле, между двумя признаками X и Y существует корреляционная зависимость (взаимосвязь), при которой с изменением одного признака изменяется и другой, но каждому значению признака X могут соответствовать разные, заранее непредсказуемые значения признака Y, и наоборот. Для различия направленности влияния одного признака на другой введены понятия положительной и отрицательной связи, причем если с увеличением (уменьшением) одного признака в основном увеличиваются (уменьшаются) значения другого, то такая корреляционная связь называется прямой, или положительной, а если с увеличением (уменьшением) одного признака в основном уменьшаются (увеличиваются) значения другого, то такая корреляционная связь называется обратной, или отрицательной.

Полученные нами результаты обработаны статистически по методу Стьюдента с использованием критерия t , причем значения P , меньшие чем 0,05, принимались в качестве статистически значимой разницы между сравниваемыми величинами.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований позволили установить, что концентрация bFGF в сыворотке крови здоровых молодых мужчин составляет $1,61 \pm$ пг/мл. Эти данные совпадают с данными многих авторов, установивших, что концентрация bFGF в сыворотке крови здоровых людей колеблется в пределах от 0,05 до 2,2 пг/мл [12]. Следует отметить, что результаты определения концентрации bFGF в сыворотке крови здоровых людей отличаются достаточно большой вариабельностью, что, по-видимому, обусловлено различиями примененных методов исследования, отличающихся степенью их чувствительности и точности. В настоящее время является общепризнанным, что наиболее точным и высокочувствительным методом определения концентрации bFGF в биологических жидкостях, в том числе и в сыворотке крови, является примененный в наших исследованиях метод иммуноферментного анализа с помощью

системы Quantikine HS FGF basic immunoassay kit (Rand D Systems Inc, ASA and United Kingdom).

У исследованных нами пациентов, у которых на основании комплексного обследования была выявлена ДГПЖ, концентрация bFGF в сыворотке крови варьировала в достаточно больших пределах – от 0,9 до 68,96 пг/мл.

Обращает на себя внимание факт, свидетельствующий о том, что не у всех пациентов с ДГПЖ уровень bFGF в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (здоровые мужчины) оказывается повышенным (I группа пациентов), однако у большинства пациентов уровень bFGF в сыворотке крови, по сравнению с контролем, оказался повышенным – у пациентов II группы на 73,9% ($P < 0,001$), III – на 160% ($P < 0,001$), IV – примерно в четыре раза ($P < 0,001$), V – примерно в 10 раз ($P < 0,001$), у пациентов VI группы – примерно в 30 раз ($P < 0,001$).

Возрастание концентрации bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ не всегда коррелирует с выявленными у этих пациентов изменениями показателей Q_{max} . Так в I группе пациентов в основном выявлена обратная корреляция между изменениями уровня bFGF в сыворотке крови и величиной Q_{max} ($r = -0,3$). Во II группе выявлена обратная корреляция между возрастанием уровня bFGF в сыворотке крови и уменьшением величины Q_{max} ($r = -0,7$), в III группе выявлена отрицательная корреляция между возрастанием уровня bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ и уменьшением величины Q_{max} ($r = -0,5$), в IV группе выявлена прямая положительная корреляция между повышением уровня bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ и изменением величины Q_{max} ($r = 0,05$), в V и VI группах пациентов с СНМП/ДГПЖ выявлена отрицательная корреляция между повышением уровня bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ и уменьшением величины Q_{max} ($r = -0,1$).

Результаты проведенных нами исследований позволили установить, что исходная максимальная

скорость потока мочи (Q_{max}) у пациентов с СНМП/ДГПЖ во всех шести группах низкая и не превышает 13 мл/с (таблица).

Таблица
Величина Q_{max} у пациентов с СНМП/ДГПЖ ($M \pm m$)

Группа	До лечения	Через 1 год после начала лечения	Через 2 года после начала лечения
I	$11,7 \pm 1,5$	$16,5 \pm 1,7$	$19,1 \pm 0,9$
II	$12,4 \pm 1,1$	$13,9 \pm 1,2$	$15,0 \pm 1,6$
III	$13,0 \pm 1,0$	$15,0 \pm 0,8$	$16,0 \pm 0,86$
IV	$11,8 \pm 1,9$	$9,0 \pm 3,5$	-
V	$12,1 \pm 1,7$	$4,7 \pm 3,3$	-
VI	$9,7 \pm 1,8$	$10,2 \pm 2,0$	-

Через 1 год после начала лечения величина Q_{max} отчетливо возросла у пациентов I, II и III групп, у которых концентрация bFGF была низкой и не превышала 5 пг/мл (таблица), однако у пациентов IV, V и VI групп, у которых концентрация bFGF была высокой, через 1 год после начала лечения эффективность лекарств оказалась низкой и величина Q_{max} не возросла, а у пациентов IV и V групп даже уменьшилась (таблица). В связи с отсутствием эффективности лечения (финастерид 5 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут) и прогрессированием болезни пациенты IV, V и VI групп через 1 год после начала лечения подверглись оперативному лечению.

Таким образом, исходная величина концентрации bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ является надежным предиктором, позволяющим прогнозировать эффективность комбинированного лечения ингибитором 5 α -редуктазой (финастерид) и α_1 -адреноблокаторами (тамсулозин).

Поступила 13.02.07

Արյան ֆիբրոբլաստների աճի հիմնական գործոնի մակարդակը՝ որպես մեզի հոսքի մաքսիմալ արագության կանխորոշիչ, շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների դեղորայքային բուժման ժամանակ

Ռ.Ռ.Բորոյան

Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների արյան մեջ իմունոաֆերմենտային անալիզով որոշվել է ֆիբրոբլաստների աճի գործոնի մակարդակը: Հաստատվել է, որ այդ գործոնի սկզբնական բարձր խտություն-

ների (5 պգ/մլ) դեպքում հիվանդության զարգացումը առավել զգալի է, ինչն արտահայտվում է մեզի հոսքի մաքսիմալ արագության բարձրացմամբ:

Concentration of the basic fibroblast growth factor in blood as a predictor of the alteration of maximal flow rate under drug therapy of patients with benign prostatic hyperplasia

R.R.Boroyan

In patients with benign prostatic hyperplasia the fibroblasts growth factor (bFGF) in blood has been determined by immunofermentive assay. It has been established that in case of high initial levels of this factor

(more than 5 pg/ml) the disease progression is more expressed, which is manifested by the increase in the maximal flow rate (Q_{max}) of urine.

Литература

1. Djavan B., Barkin J. Novel therapeutic strategies for managing BPH progression, Eur.Urol., Suppl. 2, 2003: 20-26
2. Jacobsen S., Jacobson D., Roberts R., McGree M., Rhodes O., Girman C., Lieber M.M. Longitudinal changes in lower urinary tract symptoms< peak urinary flow rates and prostatic volume in a community-based cohort of men, BJU, International, 2004; 94 (Suppl 2): 83.
3. Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J., Roberts R.O. et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention, J. Urol., 1997 Aug; 158(2):481-7.
4. McConnell J.D., Miller G., Lieber M., Bain R., Kusek J. For the MTOPS Investigators. Baseline Patient Characteristics in the NIH BPH Trial, The Journal of Urology, 1997, 157:31.
5. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Eng. J. Med., 2003;349:2387-98.
6. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., Andriole G.L. J. et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Engl. J. Med., 2003 Dec. 18; 349(25):2387-98.
7. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Milam D., Lieber M., Burrows P.K. For the MTOPS Research Group. Relationship Between Serum PSA and TRUS measured total and Transition zone volume of the prostate in men with BPH in the MTOPS trial, The Journal of Urology, 1999, 159:360.
8. McConnell J.D. For the MTOPS Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Eng. J. Med., 2003;349:2385-96.
9. Meigs J.B., Barry M.J., Giovannucci E. et al. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals follow up study, J. Urol., 1999 Aug; 162(2):376-82.
10. Roehrborn C.G., Marks L.S., Fenter T. et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four year treatment of men with BPH, Urology, 2004;63:709-15.
11. The MTOPS Research Group The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: results of the MTOPS trial. Abstract presented at American Association Annual Meeting, 2002.
12. Бороан Р.Р. Симптомы нижних мочевых путей, обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенез, прогрессия и менеджмент – взгляд на будущее. Ереван, 2006.