

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ, СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, СОФИЯ**  
**МИНИСТЕРСТВО НА ВЪТРЕШНИТЕ РАБОТИ**  
**МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ**

**Д-р Николай Ангелов Халачев**

**РОЛЯ НА УРОДИНАМИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В  
ДИАГНОСТИКАТА НА СДШ ПРИ МЪЖЕ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**За присъждане на научна и образователна степен  
“ДОКТОР”**

**Научни ръководители**

**Проф. д-р Д. Младенов, дмн**

**Доц. Д-р Кр. Янев, дм**

**София, 2016**



### **Най-често използвани съкращения:**

ДПХ – доброкачествена простатна хиперплазия

ДС – детрузорна свръхактивност

ДУ – дисфункционално уриниране

ИНД – изследване налягане-дебит

МПСИ – международен простатен симптоматичен индекс

МУД – максимален уринен дебит

МЦГ – микционна цистография

ОДПП – обструкция на долни пикочни пътища

ПСА – простатен специфичен антиген

СДПП – симптоми на долните пикочни пътища

СЛАМ – слабоактивен пикочен мехур

СПМ – свръхактивен пикочен мехур

УДИ – уродинамично изследване

УФМ – урофлоуметрия

ФКЗ – флоуконтролираща зона

BCI – bladder contractility index – индекс на мехурния контрактилитет

BOOI – bladder output obstruction index – индекс на обструкция на изхода на пикочния мехур

ICS - International Continence Society – Международна общност по континентност

LPURR linear passive urethral resistance ratio – линейно съотношение на пасивноуретрално съпротивление

PdetQmax – детрузорно налягане при максимален уринен дебит

Pdet close - детрузорно налягане при затваряне на ФКЗ

Pdet open – детрузорно налягане при отваряне на ФКЗ

Qmax – максимален уринен дебит (МУД)

Slope LPURR – наклон на линейнопасивно уретрално съпротивление



# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> .....	11
II.1. Морфологични и функционални характеристики на пикочния мехур и везико-простато-сфинктерния комплекс при мъжа .....	11
II.1.1. Анатомо-физиологични характеристики .....	11
II.1.1.1. Пикочен мехур .....	11
II.1.1.2. Простата .....	13
II.1.1.3. Мембранозна уретра и напречно набразден дистален сфинктерен комплекс .....	15
II.1.2. Инервация на везико-сфинктерния апарат .....	17
II.1.2.1. Нервни центрове .....	17
II.1.2.2. Нервни пътища .....	18
II.1.3. Неврологичен контрол на везикосфинктерната функция .....	20
II.1.3.1. Везикосфинктерен автоматизъм .....	21
II.1.3.2. Волеви контрол на микцията .....	23
II.2. Биофизични основи на функцията на пикочния мехур и везикосфинктерния апарат .....	24
II.2.1. Основни понятия .....	24
II.2.2. Изследване на мехурния контрактилитет .....	26
II.2.3. Изследване на уретралното съпротивление .....	29
II.3. Уродинамични изследвания .....	31
II.3.1. Общи данни .....	31
II.3.2. Урофлоуметрия .....	32
II.3.3. Индикации за уродинамично изследване .....	36
II.3.4. Подготовка за изследването .....	37
II.3.5. Инвазивни измервания на интравезикалното и интраабдоминалното налягане .....	37
II.3.5.1. Апаратура .....	38
II.3.5.1.1. Трансдюсер за регистриране за налягането .....	38
II.3.5.1.2. Катетри .....	39
II.3.5.2. Цистометрично изследване .....	40
II.3.5.2.1. Среди за пълнене на мехура .....	40
II.3.5.2.2. Подготовка на системата за измерване .....	41
II.3.5.2.3. Провеждане на изследването .....	41
II.3.5.2.4. Резултати от цистометричното изследване .....	42
II.3.5.2.5. Проблеми при цистометрията .....	44
II.3.5.2.6. Специални тестове .....	44
II.3.5.3. Анализ на изследването налягане/дебит .....	44
II.3.5.3.1. Провеждане на изследването .....	44
II.3.5.3.2. Номограми налягане/дебит и модел на уретралното съпротивление .....	46
II.3.5.3.2.1. Номограма на Abrams-Griffiths .....	47
II.3.5.3.2.2. Номограма на Schäfer .....	48
II.3.5.3.2.3. Групово специфичен фактор на уретрална резистентност (URA) .....	51
II.3.5.3.2.4. ICS номограма .....	50
II.3.5.3.2.5. Сравнение между методите .....	52
II.3.6. Видеоуродинамика .....	52
II.4. Характеристики на причините за СДПП при мъжете .....	53
II.4.1. Анатомична обструкция на ДПП .....	54
II.4.1.1. Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) .....	55

II.4.1.2. Простатен карцином.....	60
II.4.1.3. Стриктурa на уретрата .....	60
II.4.2. Функционална обструкция .....	61
II.4.2.1. Първична обструкция на мехурната шийка.....	61
II.4.2.2. Дисфункционално уриниране.....	63
II.4.3. Слабост на детрузорния мускул.....	67
II.4.3.1. Слабоактивен мехур (хипоконтрактилен мехур) .....	67
II.4.4. Нарушение в съхранението на урината .....	71
II.4.4.1. Свърхактивен пикочен мехур .....	71
<b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....</b>	<b>80</b>
III.1. Цел на научната работа.....	80
III.2. Задачи.....	80
<b>IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....</b>	<b>81</b>
IV.1. Материал.....	81
IV.1.1. Подбор на пациенти.....	81
IV.2. Метод .....	81
IV.2.1. Стандартизиран протокол за регистрация на данните .....	81
IV.3. Статистическа обработка и анализи.....	90
<b>V. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>92</b>
V.1. Общи резултати.....	92
V.2. Получени резултати при мъжете на възраст до 50 години .....	98
V.2.1. Общи данни .....	98
V.2.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания .....	100
V.2.2.1. МПСИ .....	101
V.2.2.2. Простатен обем.....	101
V.2.2.3. Максимален уринен дебит (МУД) .....	102
V.2.2.4. Обем отделена урина .....	102
V.2.2.5. Обем остатъчната урина .....	103
V.2.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели .....	103
V.2.4. Параметри за определяне на обструкцията.....	106
V.2.5. Резултати относно окончателното лечебно поведение при мъже до 50 г. ....	109
V.3. Резултати при мъжете на възраст 51 - 70 години .....	111
V.3.1. Общи данни .....	111
V.3.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания .....	113
V.3.2.1. Възраст.....	115
V.3.2.2. МПСИ .....	115
V.3.2.3. Обем на простатата .....	116
V.3.2.4. Остатъчна урина.....	117
V.3.2.5. МУД .....	117
V.3.3. Дискриминантен анализ на неинвазивните показатели .....	118
V.3.4. Лечебно поведение при мъже на възраст между 51-70 години .....	121
V.4. Резултати при мъжете на възраст над 70 години.....	122
V.4.1. Общи данни .....	122
V.4.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания .....	124
V.4.2.1. МПСИ .....	124
V.4.2.2. Простатен обем.....	125
V.4.2.3. Максимален уринен дебит (МУД) .....	126
V.4.2.4. Обем отделена урина .....	126

V.4.2.5. Обем остатъчната урина.....	127
V.4.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели .....	127
V.4.4. Лечебно поведение при мъжете над 70 г. ....	132
V.5. Алгоритъм за диагностика на СДПП при мъжете според възрастовата група.....	132
<b>VI. ОБСЪЖДАНЕ</b> .....	140
VI.1. Общи характеристики на методиката .....	140
VI.2. Обсъждане на резултатите от общата извадка .....	140
VI.3. Обсъждане на резултатите във възрастовата група 18 – 50 години.....	144
VI.3.1. Общи данни .....	144
VI.3.2. Анализ на неинвазивните параметри.....	149
VI.3.2.1. МПСИ.....	149
VI.3.2.2. Простатен обем.....	149
VI.3.2.3. Максимален уринен дебит (МУД) .....	149
VI.3.2.4. Обем отделена урина .....	150
VI.3.2.5. Обем остатъчната урина .....	150
VI.3.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели.....	150
VI.3.4. Параметри за определяне на обструкцията .....	151
VI.3.5. Обсъждане на лечебното поведение при мъжете до 50 години .....	152
VI.4. Възрастова група 51-70 години .....	153
VI.4.1. Общи данни .....	153
VI.4.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания .....	156
VI.4.2.1. Възраст.....	157
VI.4.2.2. МПСИ.....	157
VI.4.2.3. Обем на простатата .....	157
VI.4.2.4. Остатъчна урина.....	158
VI.4.2.5. МУД .....	158
VI.4.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели.....	159
VI.4.4. Обсъждане на лечението при мъжете на средна възраст .....	161
VI.5. Обсъждане на резултатите при мъжете над 70 г.....	161
VI.5.1. Общи данни .....	161
VI.5.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания .....	163
VI.5.2.1. МПСИ.....	164
VI.5.2.2. Простатен обем.....	164
VI.5.2.3. Максимален уринен дебит (МУД) .....	164
VI.5.2.4. Обем отделена урина .....	165
VI.5.2.5. Обем остатъчната урина .....	165
VI.5.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели.....	165
VI.5.4. Обсъждане на лечението при мъжете над 70 г.....	168
<b>VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	171
<b>VIII. ИЗВОДИ</b> .....	172
VIII.1. Общи изводи.....	172
VIII.2. СДПП при млади мъже (18 – 50 г.) .....	172
VIII.3. СДПП при мъже в средна възраст (51-70 г.).....	173
VIII.4. СДПП при възрастни мъже (над 70г.).....	174
<b>IX. ПРИНОСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....	174
<b>X. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....	175
<b>XI. БИБЛИОГРАФИЯ</b> .....	176

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на долните пикочни пътища при мъжете представлява клиничен проблем, познат отдавна на медицинската общност. В продължение на десетилетия той е обект на многочислени научни изследвания и въпреки непрекъснато разширяващия се обем познания, продължава да крие предизвикателства, касаещи диагностиката и последващото лечение.

В исторически план микционните смущения на мъжете над 40 години почти винаги са свързвани пряко или непряко с увеличаването на размерите на простатната жлеза. В днешно време тази концепция се счита остаряла и неточна поради няколко причини:

- Установено е, че не всички оплаквания, свързани с напълването и изпразването на пикочния мехур при възрастните мъже, са етиологично свързани с простатната жлеза (35, 126). В голяма степен те биха могли да се дължат на нарушения в пикочния мехур (свързактивен пикочен мехур, хипоконтрактилен мехур) или в бъбрека (нощна полиурия) (68).
- Подобна по характеристиките си симптоматика е наблюдавана при млади мъже на възраст под 40 години, при които липсват морфологични данни за простатна хиперплазия (169). При много жени, а и при пациенти с неврологични заболявания, са описани микционни смущения с типичната за ДПХ характеристика.

Abrams P. (1994) и Holtgrewe H. (1998) препоръчват систематизирането на оплакванията, свързани със съхранението и евакуацията на урината в клиничния „Синдром на долните пикочни пътища” (СДПП), поради наличието на сравнително голям брой еднотипни симптомокомплекси, свързани с различни етиологични единици (36, 126).

Според Международната Общност по Континентност (ICS) СДПП представлява клиничен комплекс, който се проявява с три различни групи симптоми (40):

- Симптоми на съхранение на урината: повишена дневна честота на уриниране, никтурия, неудържим позив за уриниране, инконтиненция.
- Симптоми на изпразване на урината: тънка и вяла струя, разделяне или разпръскване на струята, колебливост, нужда от напъване
- След-микционни симптоми: чувство за непълно изпразване на мехура, следмикционно изтичане на капки.

Етиологичните причини, водещи до развитието на този комплекс, са разнообразни (69, 110):

## **1.Първични нарушения в пикочния мехур или изхода на мехура:**

- 1.1 Обструкция на изходния тракт на пикочния мехур (везикосфинктерен комплекс)
  - Анатомична – ДПХ, склероза на мехурна шийка (постоперативна)
  - Функционална:
    - първична обструкция (дисфункция) на мехурната шийка
    - дисфункция на външния уретрален сфинктер
- 1.2 Дисфункция на пикочния мехур:
  - Свързактивен пикочен мехур
  - Хипоконтрактилен (слабоактивен) пикочен мехур

## **2.Урологични/хирургични заболявания на ДПП, подлежащи на специфично лечение**

- 2.1 Стриктура на уретрата
- 2.2 Инфекции на долните пикочни пътища
- 2.3 Конкременти в долните пикочни пътища – дистална трета на уретера, пикочен мехур, уретра
- 2.4 Неопластични заболявания:
  - Долни пикочни пътища
  - Съседни органи в малкия таз

## **3. Нарушения, свързани с общи или неврологични заболявания на организма или метаболитни нарушения**

- 3.1 Бъбречни нарушения - полиурия
- 3.2 Неврогенни /неврологични увреди
- 3.3 Застойна сърдечна недостатъчност
- 3.4 Метаболитни нарушения
- 3.5 Психогенни нарушения
- 3.6 Медикаменти с отношение към функцията на ДПП

Ниската диагностична стойност на клиничната симптоматика е характерна за СДПП (15). Повечето пациенти съобщават за оплаквания, които са подвеждащи в някаква степен. Abrams P. (1978) и Andersen J. (1979) доказват, че от многото симптоми, единствено слабата струя и колебливостта имат някаква корелация с уродинамичните данни за обструкция(42). Анализът на резултатите от резекции на простатата, индицирани въз основа само на клиничната картина и „визуализирането“ на увеличената простатна жлеза (цистоскопия, ЕхоГ, ЕУГ) отчита излекуване само при 72% от пациентите. Това е нисък резултат за планова оперативна интервенция (42). Причината за това е голямата съвкупност от етиологични фактори за оплакванията. Част от тези фактори са резултат на различни патологични механизми и често пъти изискват

различно лечение. Така например, в около 30% от случаите с ДПХ има съпровождаща детрузорна свръхактивност (103), която допълнително модифицира клиничната картина и изисква специфично поведение. Всичко това подчертава нуждата от диагностична методика, изучаваща функционалното състояние на долните пикочни пътища.

В миналото уролозите основно обръщат внимание на акта на уриниране и силата на струята, за да получат информация за функцията на мехура. Rehfishe E. (1897) е един от пионерите, въвеждащи инструментално изследване на физиологията на пикочния мехур. През 1927 г. Rose D. за първи път въвежда цистотонетрията. По-късно се появява урофлоуметъра на Drake W. (1948). За първи път терминът „уродинамика” е използван от Davis D. през 1953 г., за да опише проведено изследване на напълващата и изпразващата функция на пикочния мехур (179).

Наборът от съвременни функционални изследвания, с които разполагаме, включва различни неинвазивни (урофлоуметрия) и инвазивни методики. От тях единствено уродинамиката (цистометрия с последващо изследване налягане/дебит) позволява оценка на нарушенията в напълването на мехура, степента на субвезикална обструкция, компенсаторните механизми на мехурната стена и разграничаването на евентуалната придружаваща патология. Значението ѝ е голямо при неясните клинични случаи с комплексна симптоматика от ДПП и позволява алтернативно обяснение на много от оплакванията или диференцирането им, с оглед насочено и етиологично лечение. В дадения по-горе пример за оперативно лечение на ДПХ, когато към критериите за оперативно лечение се добавят и резултатите от уродинамичните изследвания, резултатите от хирургичното лечение се подобряват до 88% (42).

Диагнозата може да бъде поставена с голям процент сигурност чрез неинвазивни методи при т.нар. „чисти форми” на ОДПП с характерна клинична картина, ехографска и урофлоуметрична находка. Това позволява да се започне адекватно лечение. Съществуват обаче неясни случаи с наслагване на допълнителна симптоматика, съмнение за дисфункция на компенсаторните механизми и неясна клинична находка. В тези случаи поставянето на категорична и ясна диагноза е от основно значение с оглед правилното лечение. Ето защо инвазивното уродинамично изследване заема важна роля в диагностиката на СДПП като метод за уточняване на патофизиологичните механизми на болестния процес, а също така и за предвиждане на изхода от приложената терапия, включително и възможните странични ефекти (28).

Настоящото изследване е насочено към проучване на ролята на инвазивните уродинамични изследвания в диагностиката на СДПП при мъже над 18 години със симптоми, дължащи се на обструкция или на функционални нарушения на пикочния мехур и везикосфинктерния комплекс. Анализът на СДПП при деца, жени и тези, дължащи се на други причини (неврологично заболяване, тумори на пикочоотделителната система, камъни, инконтиненция) са извън целите на настоящата разработка.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### II.1. Морфологични и функционални характеристики на пикочния мехур и везико-простато-сфинктерния комплекс при мъжа

#### II.1.1. Анатомо-физиологични характеристики (1,8,65,250,251)

Нормалното функциониране на пикочния мехур и везико-простато-сфинктерния комплекс осигурява стабилно и сигурно съхранение на урината. Това позволява пълно изпразване на мехура, без увреда на горните пикочни пътища. Гаранция за нормалното протичане на тези функции е реципрочното променяне на налягането в уретрата и мехура по време на двете фази на мехурната дейност – напълване и изпразване

Везико-простато-сфинктерния комплекс е единна функционална структура, която интегрира две различни физиологични прояви при мъжа– пикочотделителна (събирането и евакуация на урината) и полова (формиране и евакуация на семенната течност). Изхождайки от целта на настоящето научнопроучване, нашето изложение е фокусирано върху осъществяването на пикочотделителната функция.

#### II.1.1.1. Пикочен мехур

Пикочният мехур е разположен в малкия таз. Той има две основни функции: 1. резервоар, в който се събира урината в интервала между микциите и 2. активно съкращаващ се орган, осигуряващ евакуиране на урината.

Той е изграден от лигавица, подлигавичен слой и мускулатура. Мускулните влакна са разположени сред колагенна тъкан, която представлява нормално около 15-20% от теглото. Те се разпределят в няколко слоя – различно представени в различните зони на мехура. Функционално и анатомично се обособяват две различни зони в пикочния мехур:

**Мехурен купол** – мобилна и разтеглива част, функционално пригодена последователно да задържа и евакуира урината. Мускулатурата му е разделена в три слоя: вътрешен – надлъжен, среден – циркулярен и външен – спираловиден. Липсва ясно разграничаване между слоевете и всяка от фибрите може да преминава между различните слоеве. Тази структура е плоска при изпразен мехур и се увеличава при изпълване. Тя придобива сферична форма и при възрастния човек може да задържи около 500 ml урина. От биофизична гледна точка мрежата от преплетени детрузорни влакна е идеалната структура за изпразване на изпълнения сферичен мехур.

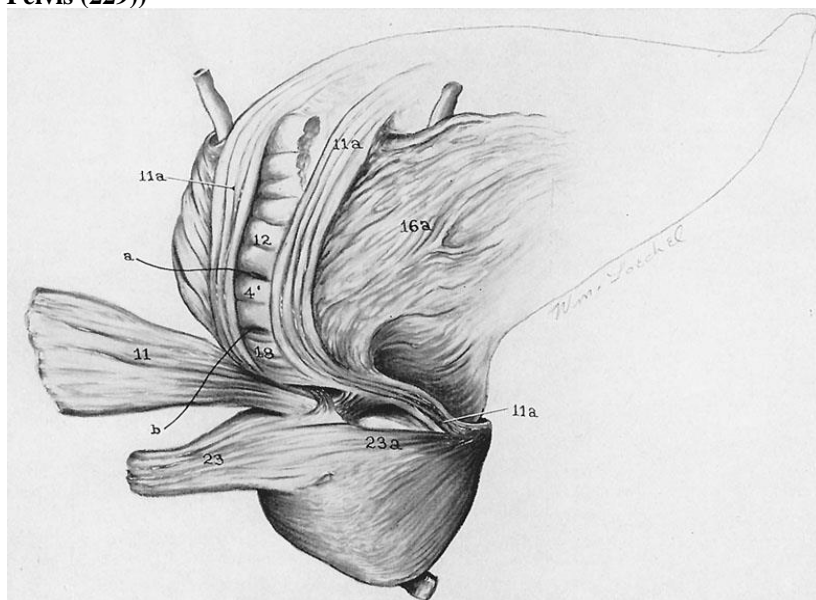
**Мехурна основа** (базална част) - компактна структура, в която се вливат двата уретера. Дистално тя е фиксирана от мехурната шийка.

В този участък детрузорът е представен от ясно различими три слоя: външен - надлъжен, среден – циркулярен и вътрешен – надлъжен. Триъгълното пространство между двата уретерални остиума и вътрешния уретрален меатус се нарича тригонум. Гладката мускулатура в тази зона показва морфологични и фармакологични различия от останалата част на мехура. И при двата пола се оформя един хоризонтален плосък диск в

покой, който се променя непосредствено преди микция. Той оформя тригоналния канал - фуниеобразна структура, която позволява на силите на евакуиране на урината да се насочат към мехурната шийка. Богатството на колагенната тъкан придава на мехурната основа компактност и не ѝ позволява да се деформира по време на силните микционни налягания.

Мехурната шийка е зоната, обхващаща изхода на пикочния мехур и има специфичен строеж, различно представен при мъжете и жените. При мъжете мускулните влакна от тригонума взаимодействат с мускулната строма на простатната жлеза като оформят един от механизмите на континентността при мъжа – вътрешния сфинктер (Фиг.1). Вътрешните надлъжни фибри от тригоналната зона се насочват през вътрешния уретрален отвор и продължават във вътрешния лонгитудинален слой на гладката мускулатура на уретрата.

**Фигура 1. Пикочен мехур при мъжа: (по Uhlenhuth E (1958): Problems in the Anatomy of the Pelvis (229))**



**11 - външен лонгитудинален слой**

**11a - заднолатерална част от външния лонгитудинален мускул, формираща примка около предната част на мехурната шийка**

**4, 12, 18 - среден циркулярен слой в зоната на тригонума**

**23 и 23a - латерален педикул на простатата**

Средният слой взаимодейства с предната фибромускуларна строма на простатата и оформя продължителна плоскостна пръстеновидна структура на нивото на мехурната шийка (64). Външните лонгитудинални влакна задебеляват назад към мехурната основа (фиг.1). В срединната линия те се захващат към апекса на тригонума и се смесват с гладката мускулатура на простатата като оформят стабилна тригонална опора. Част от влакната на този заден слой се излъчват латерално напред и се сливат със срещуположните. Те оформят примка около мехурната шийка, като по този начин подпомагат континентния ѝ механизъм (фиг.1) (229, 247).

По латералната и предната повърхност на шийката лонгитудиналните фибри не са добре развити. Някои предни влакна се насочват напред към пубопростатните лигаменти при мъжа и пубоуретралните лигаменти при жената. Според някои автори тези фибри спомагат за отварянето на мехурната шийка по време на микция (83).

### II.1.1.2.Простата

Простатата е жлеза с външна секреция, чиято основна функция е участие в образуването на семенната течност. Тя е разположена е непосредствено между основата на пикочния мехур и напречно набраздения уретрален сфинктер и обхваща простатната част на уретрата. Съставена е от жлезиста и стромна тъкан. Натрупването на фибромускулна строма по външната повърхност оформя т.нар. „простатна капсула”. Тя покрива цялата жлеза, освен зоната на апикалната уретра, основата и входните места на еякулаторните канали. Стромата е съставена от гладка мускулатура, колаген и еластин. Септите в нея разделят жлезата на лобули, всеки от които съдържа жлезна тъкан(8).

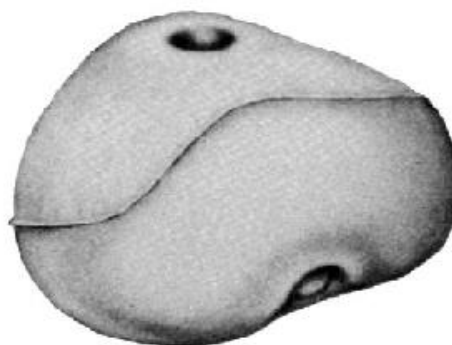
Простатата се разделя на предна, задна, латерални повърхности, апекс, разположен каудално и широка основа краниално, която е в пряко продължение с основата на пикочния мехур. Простатата е обвита от тънка фиброзна фасция (простатна фасция ПФ), която е продължение на фасцията покриваща набраздения сфинктер. По предната и преднолатералната повърхност на простатата тази фасция се слива с висцералното продължение на ендопелвисната фасция. Постеролатерално между двете фасциални повърхности се намира съдовонервния сноп на простатата и кавернозните тела (8).

Апексът на простатата е в съседствос набраздения уретрален сфинктер. Морфологично в апикалната си част жлезата може да бъде оприличена на две основни форми - кестенообразна и с форма на полумесец. Предната част на простатата е изкривена краниално така, че пред коликулус семиналис е разположена вентралната част на набраздения уретрален сфинктер (31) (фиг.2).

#### Фигура 2. Анатомични варианти на апекса на простатата



А. дъговидна форма на апекса



Б. нормална морфология на апекса

В основата на простатата външните надлъжни влакна на детрузора се сливат и слепват с фибромускулната тъкан на капсулата (31). Както вече споменахме, средният циркулярен и вътрешният надлъжен (лонгитудинални) мускули на детрузора се разпространяват дистално в простатната уретра и оформят препростатния сфинктер. Както и при апекса, в основата на простатата липсва истинска капсула, която да разделя простатата от пикочния мехур.

## Структура на простатата

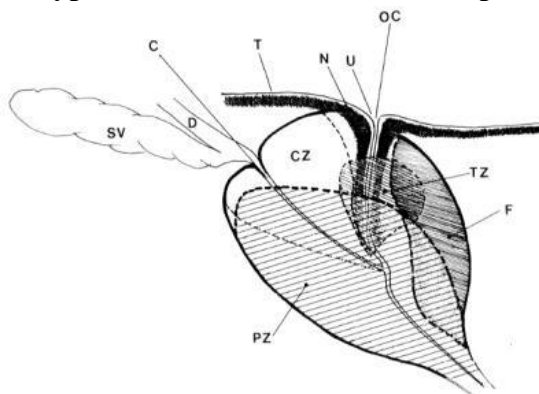
Жлезата е съставена от около 70% жлезни елементи и 30% фибромускулна строма. Стромата заобикаля и обхваща glandуларната част на простатата и се съкращава по време на еякулация, за да се отдели простатния секрет в уретрата.

Уретрата минава през цялата дължина на простатата, като обичайно е разположена по-близо до предната ѝ повърхност (фиг.3). Тя е покрита с преходен епител, който може да премине и в простатните канали. Уротелът е заобиколен от вътрешен надлъжен външен циркулярен слой на гладката мускулатура. В средната си част уретрата прави завой напред на около 35°. Така оформеният ъгъл разделя простатната част на уретрата на проксимален (препростатен) и дистален (простатен) сегмент, които са функционално и анатомично обособени. В проксималната си част циркулярният гладък мускул на уретрата е задебелен и допринася за оформянето на неволевия вътрешен сфинктер (препростатен сфинктер на McNeal). Той представлява гладкомускулен цилиндър, обхващащ проксималната уретра от мехурната шийка до основата на верумонтанум. Контракцията на циркулярния гладък мускул на мехурната шийка и препростатния сфинктер спомага за елиминирането на секретите от простатната уретра. Той участва в поддържането на континентността при мъжа. Гладкомускулният сфинктер е богато инервиран от адренергични влакна, които при стимулиране затварят мехурната шийка (64).

Между влакната на надлъжния гладък мускул се разполагат периуретралните жлези, като по този начин те са обхванати от препростатния сфинктер. Те представляват по-малко от 1% от секреторните елементи на простатата и могат значително да увеличат простатния обем при възрастните мъже - среден дял.

Дистално от уретралния ъгъл се разполага зоната, в която се дренират всички основни жлезни секрети. Простатната жлеза е тубулоалвеоларна. Между секреторните клетки се установяват както невроендокринни клетки с неизвестна функция, така и базални клетки с възможност за регенерация. Жлезните елементи в простатата са разделени на дискретни зони. Те се разграничават по локализацията на каналчетата им в уретрата, по най-честите им патологични промени и в някои случаи по ембрионалния им произход (фиг. 3)

**Фигура 3. Зонална анатомия на простатата**



- TZ** - преходна зона;
- F** - предна фибромускуларна зона;
- PZ** - периферна зона;
- CZ** - централна зона;
- SV** - семенно мехурче;
- D** - дуктус

Преходната зона е разположена в задната и латералната част на препростатната зона. Отводящите ѝ канали преминават през препростатния сфинктер и се отварят в зоната на ъгъла, разделящ препростатната и простатната част на уретрата. Нормално преходната зона заема между 5–10% от жлезната тъкан на простатата. Дискретна фибромускулна тъкан разделя транзиторната зона от останалата жлезна (гландуларна) тъкан. Преходната зона обикновено е мястото, откъдето започва развитието (на възникване) на ДПХ. Тя постепенно нараства и притиска фибромускулния слой, при което се образува хирургичната капсула, видима при енуклеацията на жлезата. Счита се, че около 20% от аденокарциномите на простата произхождат от транзиторната зона.

Централната зона обхваща около 25% от жлезната тъкан на простатата и се разпространява като конус между еякулаторните канали в основата на простатата. Отводящите ѝ канали се разполагат около остиумите на еякулаторните канали.

Периферната зона изгражда основната част от простатната жлеза (около 70%) и покрива задната и латералната част на жлезата. Каналчетата ѝ се дренират в простатния синус по цялото протежение на простатната уретра.

До 30% от простатната тъкан се състои от фибромускулна строма. Тази област нормално се разпростира от мехурната шийка до набраздения сфинктер. Тя представлява директно продължение на простатната капсула, предната висцерална фасция и предната част на препростатния сфинктер и е изградена от еластин, колаген, гладка и набраздена мускулатура.

### **П.1.1.3. Мембранозна уретра и напречно набразден дистален сфинктерен комплекс**

Осигуряването на континентността при мъжа се дължи на съществуването на комплексен сфинктерен механизъм. В миналото при изследвания върху човешки фетуси на различна гестационна възраст е било прието, че целият сфинктерен комплекс от детрузорния мускул има общ ембрионален произход. В своите проучвания от 2004 г. Yucel S. и Baskin L. описват независим произход на сфинктерния комплекс от три различни мускулни структури – детрузор, тригонум и уретрален сфинктер(247). Днес, на основата на онтогенетични данни и анатомичната локализация, сфинктерният комплекс на мъжа се разделя на две части. Първият е описван като вътрешен гладкомускулен слой в проксималната уретра и мехурната шийка и е функционално и анатомично свързан с детрузорния мускул (вж. по-горе). Вторият е представен от комплекса на външния набразден сфинктерен мускул и мембранозната уретра (247).

Комплексът на напречно набраздения сфинктер обхваща мембранозната уретра по протежението ѝ от перинеалната мембрана до простатната жлеза на дължина около 1,5 - 2,0 cm. Компонентите, взимащи участие, в този комплекс са:

1. Псевдо многослоен кубичен епител, който се контрахира в радиални гънки, затварящи лумена

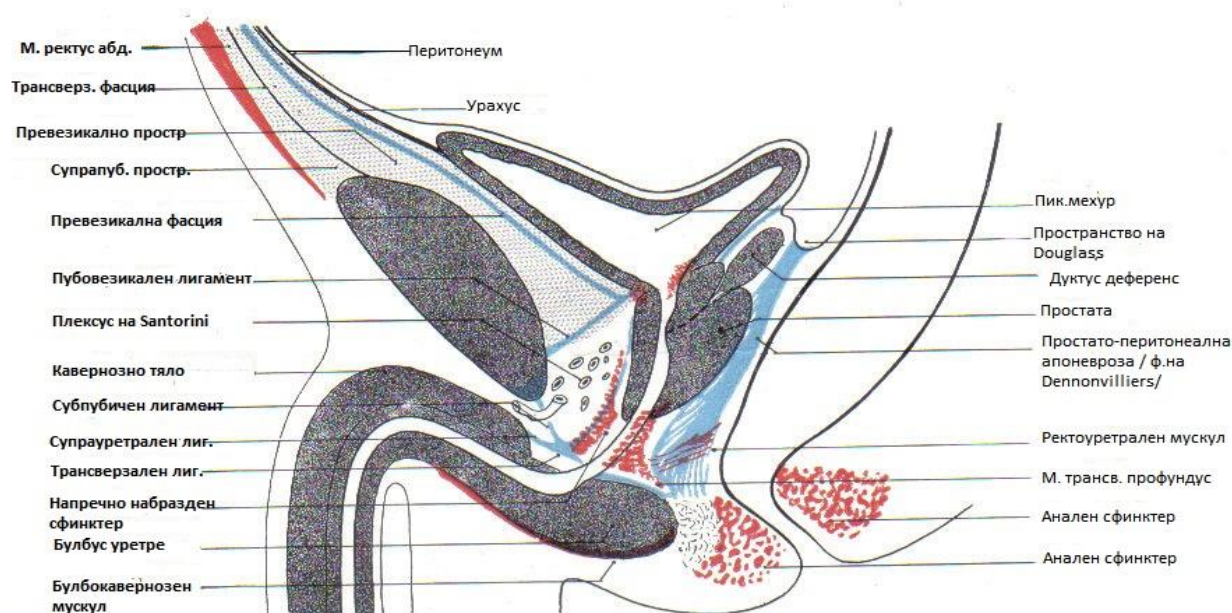
2. Субмукоза, която е богата на кръвоносни съдове и мека съединителна тъкан, допринасяща за слепването на уретралните стени
3. Собствена гладка мускулатура на уретралната стена – надлъжна и циркулярна (вътрешният компонент на външния сфинктер). Тя има холинергична инервация и се отпуска от азотен оксид
4. Напречно набразден сфинктер на уретрата
5. Пубоуретралният компонент на *m. levator ani*, който оформя най-външната част от набраздения сфинктерен комплекс. Той се инервира от пудендалния нерв (S2-S4) и се активира в състояние на стрес, като увеличава уретралното оклузионно налягане

Основна роля за поддържане на оклузионното налягане на уретрата в тази зона играе напречно набразденият уретрален сфинктер. Той е описван в миналото като плоскостна циркулярна формация. Днес се счита, че мускулът е по-скоро тубуларна структура с пръстеновидна форма. In utero сфинктерът първоначално възниква като вертикално разположена мускулна тръба, която се простира между перинеалната мембрана и мехурната шийка (172). С нарастването на простатата задните и латералните части на мускула, покриващи жлезата, атрофират. Напречните сфинктерни влакна персистират по предната повърхност на простатата при възрастните мъже. В литературата съществува противоречие по отношение на точната рабдосфинктерна конфигурация на нивото на мембранозната уретра. Според Gontero P. (2007) рабдосфинктерът е концентрична мускулатура, заобикаляща простато-мембранозната уретра (108). Според други автори обаче, влакната не се събират назад, а по-скоро придобиват формата на обърната подкова (гръцката буква омега). Те се насочват странично (излъчват латерално) и назад към перинеалната мембрана с минимално или дори липсващо развитие на мускула дорзално (Yucel S. и Baskin L.(2004) (247)). Dorschener W. (1999) установява съединителна тъкан, изпълваща задната част на външния сфинктер, който не е изцяло затворен(84).

При съкращението на сфинктера стените на уретрата се придърпват назад към перинеалното тяло в резултат на разположението и формата си. За разлика от *m. levator ani* сфинктерът е изграден само от фини, тип I (бавно контрахиращи се) влакна. Това обуславя неговата постоянна контракция. Рабдосфинктерът е покрит от ясно дефинирани фасциални структури (фиг. 4.).

Набразденият сфинктер се инервира от пудендалния нерв. Въпреки това, лезиите на пудендалния нерв не блокират сфинктерната активност. Доказан е допълнителен, втори източник за соматична инервация на сфинктера – клон на сакралния плексус, който преминава по тазовата повърхност на *m. levator ani* (108, 249).

**Фигура 4. Схема на органите в малкия таз при мъжа (по Rouvier, 253)**



Автономната инервация на вътрешния гладък мускул на мембранозната уретра най-вероятно се осъществява посредством кавернозните нерви, които минават отстрани. Въпреки това, прекъсването на тези нерви изглежда не повлиява значимо континентността (31, 206). До момента не са установени аферентни влакна от набраздения сфинктер, но със сигурност те имат важна функционална роля (108).

### **II.1.2. Инервация на везико-сфинктерния апарат (186, 251)**

Нормалното функциониране на пикочния мехур се обуславя както от високоеластичните му свойства, така и от неговата инервация. Микцията е рефлекторен акт, с волеви контрол, позволяващ периодично и пълно евакуиране на урината. Рефлексната дъга се осъществява на нивото на сакралните и тораколумбалните центрове на гръбначния мозък. Тя е обект на постоянен контрол от нервните центрове в главния мозък.

#### **II.1.2.1. Нервни центрове**

Клиничните наблюдения и екпериментите с животни са довели до идентифицирането на центрoвете, отговорни за везико-сфинктерната функция:

- Гръбначномозъчни центрове - гръбначният мозък функционира като връзка между мозъчния ствол и сакралния отдел, а също така и като място за локализиране на ядрата на основните рефлексни на мехурната функция
- Вегетативните центрове на симпатикусовата верига са разположени в латералния рог на T11 до L2, а парасимпатиковите – в латералния рог на ниво S2-S4

- Соматичният център, отговорен за напречноабраздения сфинктер, е разположен в предния рог на S2-S4 (ядро на Onuf)
- Сакралният рефлексен център е примитивен. При новородените и малките деца контролът на уринирането се намира в тази зона. При получаване на информация за напълване на мехура, спиналният рефлексен център автоматично предизвиква детрузорна контракция с координирана сфинктерна релаксация. С развитието на ЦНС на детето, постепенно (до 3-4 годишна възраст), възниква волевият контрол над пикочния мехур и над уринарния сфинктер
- Супрамедуларните центрове са разположени в мозъчния ствол и мезенцефалона и оказват различни инхибиращи или възбуждащи влияния върху детрузора. На нивото на ствола (в предната част на пръстеновидното възвишение) са локализиращи зони, които имат важно значение в микционния рефлекс и везико-сфинктерната координация. Те се означават общо като „понтинен микционен център” (ПМЦ, ядро на Barrington). ПМЦ е основна връзка между главния мозък и пикочния мехур. Той е отговорен за координирането на активността на уринарните сфинктери и пикочния мехур. Понтинният микционен център е обект на множество инхибиторни и възбудни импулси, идващи от лимбичната система (мезенцефалон) или от главния мозък. Стимулирането му предизвиква отпускане на уретралните сфинктери, като същевременно детрузорът се съкращава и урината се отделя навън. Способността на мозъка да контролира ПМЦ е част от социалното трениране на децата по време на тяхното развитие.
- Кортикалните и подкортикалните центрове вземат участие във волевия контрол на микционния рефлекс. Детрузорният център е разположен на нивото на вътрешната част на фронталния лоб, а соматичният център, контролиращ абраздения сфинктер, е разположен в основата на фронталния лоб. Първичната активност на тази област осъществява подтискането на детрузора с цел предпазване на мехура от контракция, докато се намери социално приемливо време и място за уриниране.

Някои лезии или заболявания на главния мозък (мозъчен инсулт, тумор, деменция) водят до (имат като резултат) загуба на волевия контрол на нормалния микционен рефлекс.

### **II.1.2.2. Нервни пътища**

Периферните нерви оформят сложна мрежа за изпращане и получаване на информация през тялото.

#### **Соматична инервация**

Тя регулира действието на мускулите под волеви контрол – външния абразден сфинктер, мускулите от тазовото дъно (*m. levator ani* и *m. ischiococcygeus*) и на перинеума.

Кръстосаните пирамидни пътища (tr. corticospinalis) свързват кортикалния команден център със соматичния сакрален център (ядро на Onuf) в предния рог на S2-S4. Мотоневроните, които изхождат от сакралния център, достигат до сфинктера основно по пътя на n. pudendus int. (няколко нервни снопчета придружават еректилните нерви и минават през долния хипогастричен плексус, други – по тазовата повърхност на m. levator ani).

### **Вегетативна инервация**

Вегетативната инервация на гладката везико-сфинктерна мускулатура включва:

- Парасимпатикусова нервна верига – преганглионарните влакна изхождат от латералния рог на 2, 3 и 4 сакрален сегмент. Първоначално те съпровождат вентралните коренчета на съответните спинални нерви и попадат с тях в кухината на малкия таз. Тук те се отделят и образуват nn. splanchnici pelvici. Част от тях се включват и в n.pudendus. Спланхникусовите нерви достигат параорганните ганглии в чифтния plexus hypogastricus inferior, разположен в задната част на сакро-ректо-генито-пубисните ламели. На това ниво се свързват с постганглионарните неврони, които в последствие оформят еферентните нерви, от които посредством висцерални клончета достигат до съответните органи (1, 8).
- Симпатикусова нервна верига – преганглионарните влакна изхождат от латералните ядра, разположени между T11 и L2. Те достигат ганглиите в симпатикусовата верига, разположена латерално от гръбначния стълб. Те оформят гръдните и лумбални спланхникусови нерви, които участват в образуването на различни вегетативни плексуси. Pl. hypogastricus superior има основно отношение към долните пикочни пътища и е разположен пресакрално на входа на таза. Той е свързан и с долните хипогастрични плексуси посредством хипогастричните нерви.

По този начин съществува контакт между симпатикуса и парасимпатикуса на нивото на долния хипогастричен плексус. Той позволява допълнително прецизиране на контрола на двете системи извън нивото на мозъчните центрове.

Непосредственото активиране на човешките органи се осъществява чрез стимулиране на съответните рецептори. Холинергичните рецептори, разположени на нивото на долните пикочни пътища, са от мускаринов тип (с действие, блокирано от атропин). Адренергичните рецептори са класифицирани в два типа в зависимост от това дали провокират контракция или релаксация на мускулната клетка (алфа и бета рецептори). Разпределението на рецепторите е неравномерно:

- детрузорът е снабден основно с мускаринови рецептори и в по-малка степен с бета-адренергични рецептори

- мехурната шийка и уретрата съдържат мускаринови рецептори, но основното количество са адренергични рецептори от типа алфа-рецептори (при жените количеството на алфа рецептори е значително по-ниско). В шийката са установени и неврони, отделящи азотен оксид.

Симпатикусовата система играе роля по време на фазата на мехурното пълнене. Тя отпуска детрузора (бета рецептори) и контрахира мехурната шийка и уретрата (алфа рецептори). Парасимпатикусът взема участие по време на микция, провокирайки холинергична контракция на детрузора.

### **Сетивни пътища**

Установено е, че в детрузора и уретрата има множество рецептори с различно разположение (апарат на Golgi, телца на Pacini, свободни нервни окончания). Те са чувствителни към различни дразнения: болка, температура, допир (екстероцептивна чувствителност) и разтегляне (проприоцептивна чувствителност).

Сетивните пътища започват от нивото на рецепторите, присъединяват се към еферентните нерви и/или пудендалните нерви и достигат до нивото на гръбначния мозък. Единствено екстероцептивната чувствителност от тригонума достига до гръбначния мозък посредством хипогастричните нерви.

Асцендентните пътища в гръбначния мозък и ствола не са добре проучени. Като цяло е известно, че силният позив за уриниране и сетивността от уретрата се разпространяват през задните снопове, а термо-алгичната чувствителност и по-слабо изразеният позив за уриниране - през спиноталамичния сноп.

Освен това в перитонеума, покриващ мехура, съществуват рецептори, чувствителни на разтягане. Те предават една особена чувствителност, възприемана като еквивалент на позив за уриниране чрез хипогастричните нерви до тораколумбалния отдел.

### **II.1.3. Неврологичен контрол на везикосфинктерната функция (186, 250,251)**

Ефективният микционен цикъл изисква детрузорът и сфинктерния комплекс да работят заедно като координирана единица за съхранение и изпразване на урината. По време на фазата на съхранение, мехурът реагира като резервоар с ниско налягане, а сфинктерът поддържа високо съпротивление. По време на изпразването на урината, мехурът се контрахира, а сфинктерът се отваря.

Неврологичния контрол на този физиологичен цикъл е осъществяван на две нива :

- Автономен контрол, регулиращ редуването на фазите на пълнене и изпразване, както и везико-сфинктерната координация.
- Волеви контрол, който позволява да започне или да се отложи микцията.

### **II.1.3.1. Везикосфинктерен автоматизъм**

#### **А. Фаза на пълнене:**

През тази фаза мехурът поема увеличаващи се обеми урина при ниско везикално налягане (по-ниско от стойността на уретралното налягане). При нормални условия мехурът и вътрешния уретрален сфинктер са първично и постоянно под симпатикусов контрол. При това влиянието на симпатикуса е различно в зависимост от различните етапи на мехурното пълнене

Ниските интравезикални налягания в началото се дължат както на еластичните свойства на съединителната тъкан в мехура, така и на способността на мускулната клетка да увеличава дължината си без съответно увеличение в напрежението. Ролята на симпатикусовата активност в тази фаза е да инхибира действието на парасимпатикуса на нивото на нервните плексуси. В допълнение инхибиторна интерневронна активност в гръбначния мозък препятства предаването на аферентните импулси от сензорните пътища по време на пълненето. В същото време интрауретралното налягане е почти изцяло поддържано от активността на гладките (алфа рецептори-симпатикусова активност) и набраздени мускулни влакна (n. pudendus) – холинергична активност).

В края на мехурното пълнене се наблюдава активиране на допълнителен симпатикусов рефлекс, който води до активна релаксация на детрузора посредством бета рецепторите и допълнителна контракция на шийката и уретрата. Причина за този рефлекс е стимулацията на рецепторите за напрежение на детрузора.

#### **Б. Микционна фаза**

Рефлексът за уриниране се активира от стимулацията на парасимпатикуса, когато сумата от възбудните импулси надхвърли тази на инхибиращите импулси. Парасимпатикусовата активност е обичайно подтисната от симпатикуса и соматичните нерви. Съществуват също така и инхибиторни висцеро-висцерални рефлексии. Аналната дилатация, контракцията на ректалната ампула по време на дефекация и ерекцията при мъжа блокират мехурната контракция.

Микционният рефлекс е сложна спино-булбо-спинална взаимовръзка, координирана в понтинния микционен център на мозъчния ствол. Рецепторите, локализиращи в мехурната стена, реагират на увеличеното напрежение при мехурното пълнене, а не толкова на разтягане на мехурната стена. Посредством аферентните неврони информацията достига до дорзалния рог на гръбначния мозък. Следващото предавателно ядро се явява периакведукталното сиво мозъчно вещество в понса (РАG). РАG и други области от мозъка (лимбична система, орбитофронтален кортекс) влияят върху ПМЦ и определят кога е възможно да започне микцията. Съществуват и други активиращи рефлексии, иницирани от стимулацията на кожно-лигавичните рецептори. Става въпрос за гръбначномозъчни рефлексии, налични при децата, които изчезват при възрастния с развитието на супраемдуларните центрове. Съществуването или появата наново на тези центрове характеризира състоянието на мехурна хиперрефлексия.

Микционният рефлекс включва две фази:

- Симпатиковата стимулация на вътрешния сфинктер и активността на пудендалния нерв се инхибират непосредствено преди активирането на парасимпатикуса. В резултат на това настъпва падане на уретралното налягане и подтискане на електромиографската активност на уретралния набразден сфинктер. Те предхождат с няколко секунди мехурната контракция (допълнителен стимул за релаксация на външния сфинктер е навлизането на първата порция урина в проксималната-препростатна уретра). Първата порция урина навлиза в задната уретра и това, комбинирано с релаксацията на тазовото дъно, активира аферентните неврони. Това води до стимулацията на ПМЦ.
- Активирането на ПМЦ отключва съкращаване на цялата детрузорна мускулатура, с последваща инфундибулизация на тригонума. Уринният поток се насочва към изхода на мехура и външния сфинктер се релаксира активно допълнително. Активирането на парасимпатикуса е резултат от директно взаимодействие между невроните на ПМЦ и клетъчните тела на парасимпатиковите преганглионарни мотоневрони, локализирани в интеромедиалните зони на S2-S4. По време на детрузорната контракция външният сфинктер се релаксира активно допълнително. Тази релаксация е опосредствена от GABA и глицин-съдържащи инхибиторни неврони, разположени в интеромедиалната колона на гръбначния мозък. Инхибиторните неврони са в директна комуникация с невроните от ПМЦ, а от друга страна - с невроните от ядрото на Onuf (център на соматичните неврони, активиращи външния сфинктер).

Микцията е пример за позитивна обратна връзка, чиято цел е да се поддържа мехурната контракция, докато се изпразни мехура. Докато детрузорът се контрахира, напрежението в мехурната стена се увеличава. Рецепторите за напрежение в мехурната стена се стимулират и детрузорната контракция става по-силна.

Един от проблемите на рефлексните дъги с позитивна обратна връзка е тяхната нестабилност. Съществуват няколко механизма за стабилизиране на рефлексната дъга:

- Тензионните рецептори активират аферентните нерви от мехура, които посредством пудендални и хипогастричните нерви инхибират S2-S4 парасимпатиковия център. По този начин не може да бъде надградена повторна детрузорна контракция.
- Аферентните нерви в аналната и гениталната област и нерви, разположени в n. tibialis posterior стимулират инхибиторни неврони в сакралния отдел. Тези неврони инхибират S2-S4 парасимпатиковата моторна активност. Този механизъм може да преодолее предстоящата детрузорна контракция. Предполага се, че тази система предпазва от нежелана мехурна контракция по време на сексуална активност, дефекация, както и по време на ходене, тичане или скачане.

Възбудната невротрансмисия в нормалния детрузор е изключително холинергична, а реципрочната релаксация на уретралния сфинктер и мехурната шийка е медирана от NO<sub>2</sub>, освобождаван от постганглионарните парасимпатикови неврони.

### **II.1.3.2. Волеви контрол на микцията**

Волевият контрол на микцията се свежда до способността да се отложи или да се започне микцията. Като цяло тя не влияе върху автоматизмите (например върху везикосфинктерната координация).

#### **А. Позив за уриниране**

Изходна точка е активирането на рецепторите за напрежение в детрузора. Информацията попада в париеталния кортекс, по всяка вероятност посредством екстралемнисковата система. Тя представлява особена форма на сетивност, възприемана като болезнено напрежение в хипогастриума и трябва да бъде разпозната, интерпретирана, интегрирана с останалата информация, за да се възприеме накрая като „позив за уриниране“.

#### **Б. Отлагане и инхибиране на уринирането**

При здравия мъж ПМЦ функционира като реле, което се активира от рецепторите за напрежение и разтягане(в по-малка степен) в мехурната стена. Той се модулира от инхибиторни и възбудни влияния от главния мозък. При липса на приемливи условия за уриниране, мозъкът изпраща към ПМЦ множество инхибиторни сигнали за предпазване от детрузорни контракции. В същото време човек може да контрахира активно леваторния мускул (*m. pubouretralis*) за запазване на външния сфинктер затворен или започва разтягащи техники за увеличаване на интрауретралното налягане и затрудняване на уринирането.

Микцията може да бъде прекъсната във всеки момент при нормални условия. Прекъсването се активира в командния моторен център, свързан със соматичния център посредством пирамидалната система. Активността му води до контракция на уретралния набразден сфинктер и на останалите перинеални мускули. Те провокират за няколко секунди рефлекторно инхибиране на парасимпатиковия рефлекс и спиране на мехурната контракция.

#### **В. Волева микция**

При определени условия различни външни фактори позволяват включване на микционния рефлекс, за да се осъществи ефективно уриниране без наличие на позив за уриниране (контракция на абдоминалните мускули и диафрагмата, отпускане на перинеалните мускули, възможна волева контракция на детрузора). По същия начин определен брой психологични фактори са способни по чисто психологичен механизъм да повлияят на везикосфинктерния контрол (лимбична система).

## II.2. Биофизични основи на функцията на пикочния мехур и везикосфинктерния апарат (166, 199, 251, 245)

Изучаването на функцията на долните пикочни пътища и описанието ѝ посредством съвременните компютъризирани диагностични методики позволява изграждане на модел, опиращ се на биофизични и математически закономерности. С оглед описване на физиологичните процеси на мехура чрез класическите уравнения на биофизиката приемаме опростена ситуация. При нея пикочният мехур е разглеждан като сферичен херметически затворен резервоар, изпълен с течност. По такъв начин биомеханиката на целия комплекс се подчинява на физичните закономерности на хидродинамиката.

### II.2.1. Основни понятия

Представяме някои от основните понятия, използвани в биомеханиката на пикочния мехур и уродинамичните изследвания:

#### Дебит

Дебитът (Q) се дефинира като преминал обем течност за единица време. Изразява се чрез формулата

$$Q = dV/dT \text{ [ml/sec]}$$

#### Налягане

Във физиката на флуидите налягането (p) се дефинира като съотношението на силата, която една течност упражнява върху дадена повърхност, отнесена към площта на тази повърхност:

$$P = F/S \text{ [Ps]}$$

Налягането се изразява според системата SI (Standart International) в паскали [Ps], но може да бъде изразена в сантиметри воден стълб [cm H<sub>2</sub>O].

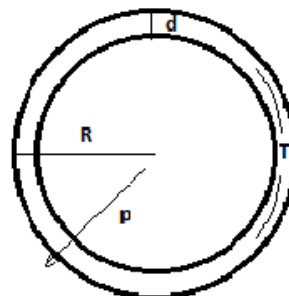
Когато стените на един резервоар са флексибилни (кръвоносен съд, пикочен мехур, мембрана), резервоарът се разтяга под влиянието на налягането вътре в него и заобикалящото налягане отвън. В този случай силата, упражнявана върху стената, се нарича **напрежение** (T) [Pa]. Законът на Laplace описва връзката между трансмуралния градиент на налягането, радиуса на резервоара и дебелината на стената му(245).

За един сферичен резервоар:

$$T = P_{ves} \cdot R / 2d, \text{ където}$$

- T= напрежение на стената
- P= интралуменно налягане
- R= радиус на резервоара
- d = дебелина на стената

Фигура 5. Принцип на закона на Laplace



По време на мехурното пълнене  $P_{ves}$  е релативно постоянно. При максимално изпълнен мехур дебелината на стената ( $d$ ) се приема за единица (поради относителното изтъняване на стената) и се игнорира спрямо останалите параметри, освен ако не е налична хипертрофия на стената. Тогава  $T = P_{ves} \cdot R / 2$  приближава описването на напрежението в изпълнения нормален пикочен мехур (245). При някои състояния пикочният мехур хипертрофира и дебелината на стената му се отразява сигнификантно върху равенството.

Основна характеристика на биологичните системи е стремежът за поддържане на стабилно (постоянно) напрежение на стените на съответния орган (увеличеното напрежение води до намалено хранене на стената, нарушаване на бариерните и механичните ѝ свойства). От тук следват два съществени патофизиологични механизма:

- за дадено постоянно налягане, поради стремежа да се поддържа стабилно напрежение, увеличаването на обема на мехура ( $R$ ), води до увеличаване на дебелината на стената;
- увеличеното везикално налягане също води до увеличена дебелина на стената, за да се поддържа стабилно напрежение на стената (245).

Във времето обаче увеличаване на дебелината на стената води до намаляване на разтегливостта ѝ. Това от своя страна води до увеличаване на пълнещите налягания, рязко увеличаване на напрежението на мехурната стена и евентуалната ѝ декомпенсация. Увеличеното напрежение на мехурната стена активира аферентните нерви на мехура, което възбужда усещането за пълнота на мехура и също така може да предизвика нежелани мехурни контракции.

### **Работа**

В хидродинамиката работата обозначава отделената енергия от външни сили за насочването на всичките молекули на даден флуид в една посока (251). Ако течност с определен обем ( $V$ ) е подложена на външно налягане ( $p$ ) и обемът ѝ се промени с  $dV$ , то работата, извършена от системата е:

$$A = p \cdot dV \text{ [Joule]}$$

В уродинамиката работата за микцията е пропорционална на обема и на налягането, с което урината е евакуирана.

### **Мощност**

Мощността се определя от съотношението между извършената работа и времето, за което е извършена (199):

$$P = A/t \text{ [Watt]}$$

Приемайки, че дебитът отговаря на обема, отделен за единица време следва, че мощността е пропорционална на дебита ( $Q$ ) и детрузорното налягане ( $p$ ):

$$P = p \cdot Q$$

## Механизъм на мехурното пълнене

Както споменахме по-горе, пълненето на пикочния мехур в основната си част е резултат от високо еластичните характеристики на мехурната стена. Те от своя страна зависят от невромускулните особености и тъканната структура на стената. Освен гладката мускулатура, човешкият пикочен мехур е съставен от около 50% колаген и 2% еластин. Съдържанието на тези съставки се променя значимо, когато тъканите са подложени на стрес (сила/единица площ). При лезия, исхемия, обструкция или денервация колагеновото съдържание нараства (150, 245). Увеличаването на контрактилния протеин води до повишена разтегливост на стената. Обратно, при нарастване на колагеновото съдържание, разтегливостта намалява. Величината, която характеризира мехурната разтегливост, се нарича комплайънс.

**Мехурният комплайънс** се дефинира като промяната в обема на мехура, отнесена към съответната промяна в интравезикалното налягане  $p$ :

$$C = dV/dp$$

Намаляването на комплайънса (намаляването на разтегливостта на мехура) или промени в еферентния неврогенен контрол могат да повлияят напрежението в стената, да модулират аферентната стимулация и от там да изменят усещанията на мехура и обемния праг за микция (245).

### II.2.2. Изследване на мехурния контрактилитет

Налягането, измервано в пикочния мехур (интравезикално налягане) представлява математическа съвкупност от абдоминалното ( $P_{abd}$ ) и детрузорното ( $P_{det}$ ) налягане (166):

$$P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$$

Както споменахме по-горе, микцията е резултат от детрузорна контракция, която води до повишаване на  $P_{det}$  без значимо повишаване на  $P_{abd}$ . Предлагани са различни методики за определяне на мехурния контрактилитет чрез използване на един показател ( $p$ ), два показателя (равенство на Hill), стоп тест, фактор на мощност (Power factor PF, WF) и др. Най-често представата за контрактилната сила на мехурната стена се получава от анализа на детрузорното налягане и съотношението му към уринния поток.

### Използване на един параметър - детрузорно налягане ( $P_{det}$ )

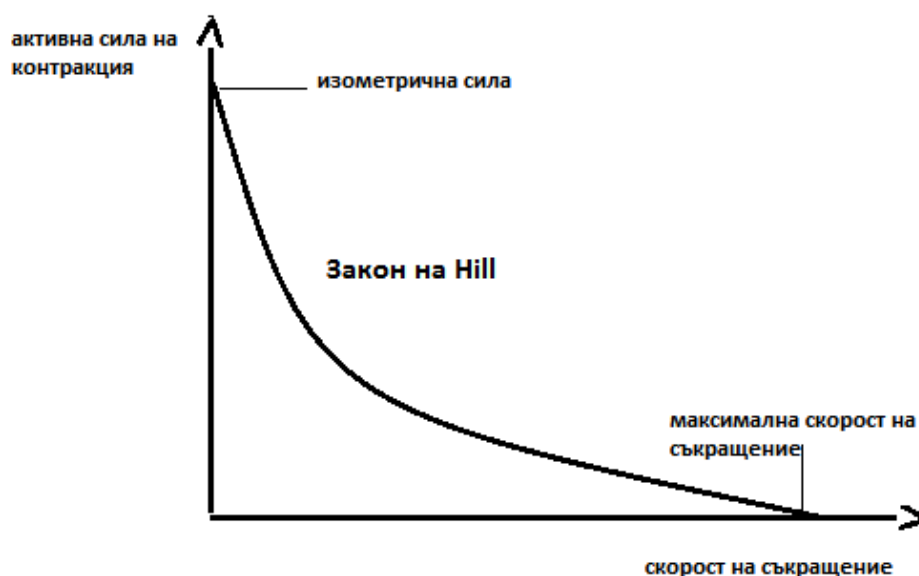
Силата на контракцията на детрузора може да бъде представена чрез налягането, което той генерира. Това е приложимо само в случаите, при които липсва дебит (изоволуметрична контракция). Един мускул може да използва енергия и както да генерира сила (изоволуметрично съкращение), така и да скъсява дължината си. Мехурът е кух орган. Силата, която той развива, допринася за  $P_{det}$ , докато скоростта на скъсяване е свързана с уринния поток ( $Q$ ). На практика силната мехурна контракция ще доведе по-скоро до висок дебит, отколкото до увеличено детрузорно налягане, ако уретрата не е

стеснена и е добре релаксирана. По този начин високо детрузорно налягане логично се свързва с увеличена контрактилност, докато ниското налягане не означава задължително слаба контракция и може да показва, че съпротивлението на уретрата е нормално (112).

### Уравнение на Хил (Hill) и крива на мехурната функция (BOR)

Основната част от методите за изследване на контрактилитета се основават на равенството на Hill. То осъществява връзката между силата, генерирана от активната контракция на даден мускул и скоростта на съкращаване на неговите фибри (фиг. 6).

**Фигура 6. Закон на Hill – за всеки набразден мускул с определена дължина скоростта на съкращение и силата на контракция са свързани -  $P = \text{const}$**



Като изхождаме от този модел ние можем да определим два основни параметъра, определящи свойствата на мускула:

- Изометрична сила  $F_{iso}$  - над определено натоварване мускулът не може повече да се свива, което води до контракция на мускула без движение.
- Максимална скорост на съкращение  $V_{max}$  (когато натоварването е нулево).

Равенството на Хил важи за набраздените мускули. Същите закономерности се констатираат и при гладката мускулатура и в модела на цялостен орган (пикочен мехур) (112,245). От равенството на Хил може да се стигне до сходно уравнение, свързващо налягането на детрузора и уринния дебит за нивото на пикочния мехур. Това равенство е наречено крива на мехурната функция („Bladder Output Relation – BOR”)(112). Кривата характеризира контрактилните възможности на мехура в зависимост от уретралното съпротивление. При контрахиране на мехура може да се наблюдава или увеличен дебит и слабо детрузорно налягане или увеличено налягане и слаб дебит. В тези случаи всички точки от кривата имат една и съща стойност на контрактилни възможности на детрузора (251).

От анализа на BOR кривата (фиг.7) могат да бъдат дефинирани два показателя:

- Изоволуметрично детрузорно налягане ( $P_{iso}$ ), когато липсва дебит (състояние, получено при стоп-тест или механична субвезикална обструкция).
- Максимален теоритичен дебит ( $Q_{max}$ ) - получен при пълна липса на съпротивление на изхода на мехура и нулева стойност на детрузорното налягане. Това състояние не може да бъде постигнато в нормални клинични условия.

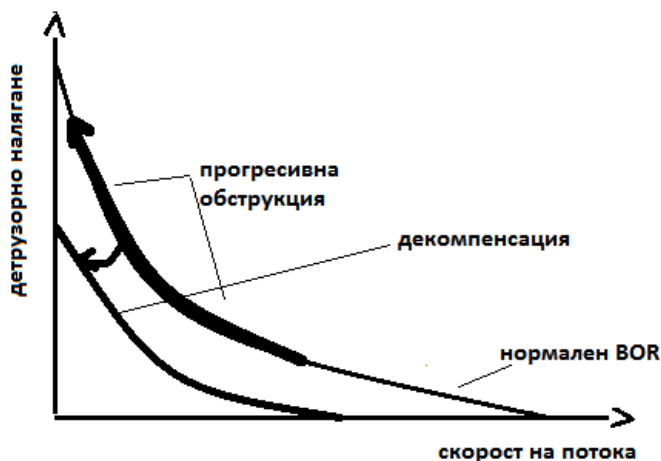
**Фигура 7. Крива на мехурната функция (BOR)**



Максималният теоритичен дебит може да се определи чрез графично изобразяване или с математически изчисления по формулата:  $(P/P_{iso} + 1/4)(Q + Q_{max}) = 5Q_{max}$ , като изхождаме от стойностите на изоволуметричното налягане и стойностите на налягането и микционните дебита, измерени преди прекъсването на потока.

Детрузорът чрез физиологична адаптация ще увеличи силата на контракция (тук – детрузорното налягане) и ще намали скоростта на контракция (дебита), когато по време на микция изходът на пикочния мехур се запуши внезапно. Стойността на генерираното детрузорно налягане ще се измести наляво върху BOR кривата (фиг. 7, фиг. 8).

**Фигура 8. Изменения на BOR кривата при обструкция**



При всеки пациент настъпва специфична декомпенсация с формиране на нова крива при съответно по-слаби параметри за поток и налягане, когато натоварването премине определена критична граница (фиг.8). Принципът на BOR- кривата е залегнал в основата на уродинамичните изследвания, но все пак и тази методика не позволява директно измерване на детрузорната контракция.

### **II.2.3. Изследване на уретралното съпротивление**

Изтичането на урината през изхода на пикочния мехур (везико-простато-сфинктерен комплекс и уретра) също следва закономерностите на динамиката на течностите.

#### **Биофизични свойства на уретрата**

Биофизичните проучвания върху микцията от последните десетилетия се основават на аналогия с дебита на течност с непостоянно движение в разтеглива тръба (199). Генерираното от пикочния мехур налягане се използва едновременно за придвижване на урината и разтегляне на стените на уретрата. С увеличаването на диаметъра на уретрата съпротивлението на уринния поток намалява. Диаметърът ѝ се увеличава много бързо и пропорционално на повърхността на сечението ѝ, когато уретрата се отваря под ефекта на уринния поток. Съпротивлението на урината, което в началото е много увеличено, намалява много бързо.

#### **Измерване на уретралното съпротивление**

Първите проучвания върху уретралната функция разглеждат уретрата като ригидна тръба, а уринният поток е приеман за турбулентен. При този модел, състоянието на изхода на пикочния мехур се описва с термина „Фактор на уретралното съпротивление“ - URF. За тази цел се използва едновременното измерване на интравезикалното налягане и силата на потока на нивото на външния отвор на уретрата (която отразява остатъчната енергия за единица обем на отделената струя) за математическото определяне на енергийната загуба в уретрата (250):

$$R=P/Q^2$$

Представената формула дефинира съпротивлението в определен момент от микцията. P отговаря на мехурното налягане - начална енергия на потока, а Q – дебитът, отразява енергията на изхода. Срещу този начин на изчисление можем да приведем два аргумента. Първо не се отчита еластичността на уретрата и второ микцията следва да се приеме като последователност от почти постоянни състояния.

В своите експериментални разработки Glemain, P. (1993) е доказал, че представената формула може да бъде използвана и при свиваемите кондуити, ако приемем потока като постоянен (104). Второто възражение подчертава необходимостта да се приеме, че потокът е постоянен по време на измерванията на налягането и дебита. Прието е, че ако течност навлиза в деформираща се тръба не е възможно количествено да се определи съпротивлението в нея. Единствено допустим е качествения анализ посредством

наблюдаване на кривите на налягане/дебит (фиг. 9). Въпреки това, ако потокът е постоянен и се установи за кратко някакво равновесие, е възможно да се изчисли моментното съпротивление. Обичайно се счита, че тези условия се обединяват около максималния дебит (251). Тази хипотеза е потвърдена допълнително и в разработка на Glemain P. (1996) и позволява приложението на формулата за изчисление на моментното уретрално съпротивление(105):

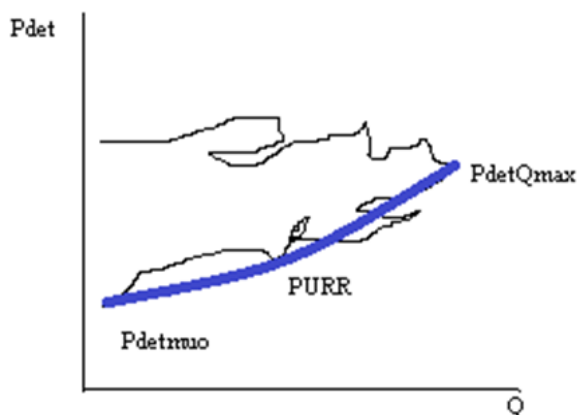
$$RU = P_{ves}/Q_{max}^2, \text{ където } P_{ves} \text{ е мехурното налягане при максималния дебит}$$

Границата за обструкция е фиксирана на 0,5 за мъжа. Над тази стойност наличието на обструкция от простатна хиперплазия се счита достоверно в над 80%. При жената, стойността на уретралното съпротивление е лимитирана на 0,3. Надеждността на показателя обаче е по-ниска, отколкото при мъжа (252).

### Крива на уретралната функция(URR)

Математическото определяне на уретралното съпротивление изисква значително опростяване на тестваните променливи. Ето защо е предложен графичен модел, който описва необходимото налягане за задвижване на определен дебит през уретрата за всеки момент от микцията (114). Получената крива се нарича крива на уретралната функция или URR (urethral resistance relation) (фиг.9), която е предложена от Griffiths, D.(1995), Тя е независима от детрузорната функция и описва повече или по-малко обструктивния характер на уретрата, в зависимост от формата и позицията ѝ (113, 219).

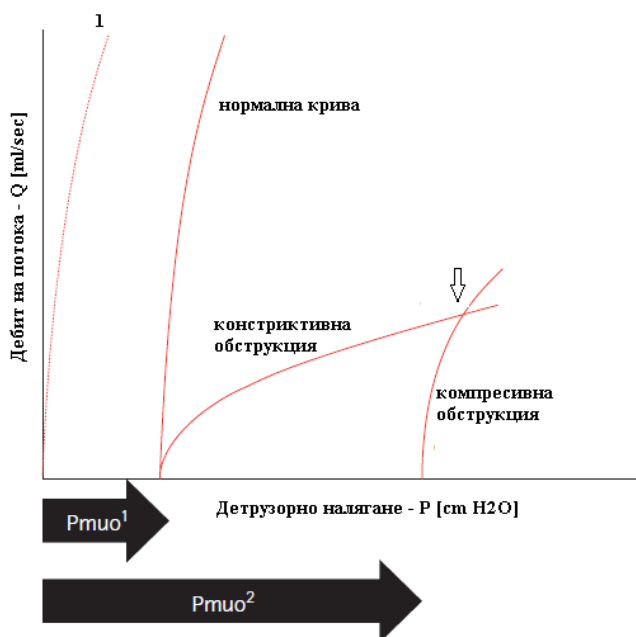
**Фигура 9. Крива на уретралната функция (URR) и пасивно уретрално съпротивление (PURR)**



В идеалния случай уретрата трябва напълно да се отпусне по време на микцията. Уретралното съпротивление и налягането на детрузора би следвало да са в най-ниските си стойности за даден дебит след регистрирането на максималния уринен дебит. Графичното изобразяване на уретралното съпротивление при тези условия се нарича връзка на пасивното уретрално съпротивление (PURR = passive urthral resistance relation) (126,220). Тя може да се изведе от кривата налягане/дебит и представлява най-ниската част, отговаряща на предполагаемото пълно отваряне на сфинктерите (фиг.9). Позицията

и формата на PURR ни дава информация за налягането на отварянето на уретрата ( $P_{m10}$ ) и за типа на евентуалната обструкция (компресивна или констриктивна). Фиг.10 представя основните концепции за PURR. Линия 1 представя PURR при ригидна тръба, където единствено напречното сечение на тръбата (A) определя съпротивлението и не се изисква начално налягане за отваряне на тръбата. Другите три криви представят PURR при разтегливи тръби. В тези случаи се въвежда параметъра налягане за начално отваряне -  $P_{m10}$ , необходим за първоначалното отваряне на тръбата. Показателите, характеризиращи съпротивлението при еластичните тръби, са  $P_{m10}$  и напречното сечение (A) на флоуконтролиращата зона. При редуциране на A (уретрална стриктура) кривата става по-плоска (констриктивна обструкция).  $P_{m10}$  се повишава от  $P_{m101}$  до  $P_{m102}$  и кривата се измества към стойностите на високо детрузорно налягане (компресивна обструкция) при обструкция на флоуконтролиращата зона от процес, изискващ увеличено отварящо налягане (напр. ДПХ).  $P_{m10}$  определя силата на детрузорната контракция. Ето защо тя е необходима за инициране и поддържане на уринирането. Компресивната обструкция е по-вероятно да доведе до ретенция и значима остатъчна урина, отколкото констриктивната обструкция, дори при едно и също  $P_{detQmax}$ .

**Фигура 10. URR - модифицирана по Schafer W. (1990) (199)**



Представените теоритични разработки са залегнали в принципите на инвазивното уродинамично изследване, които са дискутирани в подробности в следващата глава.

### II.3. Уродинамични изследвания

#### II.3.1. Общи данни

В началните етапи от развитието на урологията основа за изследване на физиологията на микцията е прякото наблюдение на уринирането и субективното

оценяване на силата на струята. Първите инструменти, предназначени за определяне функцията на пикочния мехур са описани през 1897 г. от Rehfish, E. (179). В следващото столетие настъпва рязко подобряване на техническите възможности и познанията за физиологичните основи на функцията на ДПП. В днешно време възможностите за оценка на функцията на пикочния мехур са силно увеличени. Те включват както урофлоуметрия и цистометрия, така и по сложни изследвания като определяне отношението налягане/поток, електрофизиологични изследвания, изследвания на уретралното налягане и видеоуродинамични изследвания. През 1977 г. ICS препоръчва изследването налягане/поток за оценка на наличието на обструкция на ДПП и утвърждава графичното изобразяване на резултатите във формата на диаграма с отбелязване на налягането върху ординатата и дебита върху абсцисата (125).

В практически аспект урофлоуметрията се използва като самостоятелен термин за неинвазивно изследване. То описва промяната на уринния дебит по време на микция, докато терминът уродинамично изследване е утвърден за изразяване на комбинираното изследване на промените в детрузорното налягане по време на мехурното изпълване (цистометрия) и последващото изследване налягане/дебит по време на мехурното изпразване. По своята същност уродинамичното изследване представлява динамично изследване на функцията на долните пикочни пътища – везико-сфинктеро-уретрален комплекс. При провеждането му се търси отговор на специфични въпроси, свързани със съхранението и отделянето на урината от пикочния мехур (13,203). Изключително важно е по време на изследването да се възпроизведат наличните оплаквания. В тази връзка Nitti, V. (1998) отбелязва 3 важни принципа на уродинамиката:

1. Изследване, което не възпроизвежда симптомите на пациента не е диагностично
2. Неуспехът да се запише патологичното отклонение не изключва наличието му
3. Не всички уловени аномалии са клинично значими (167).

Добрата уродинамична практика включва три важни елемента. Това са наличието на ясни индикации за изследването, прецизни измервания със съблюдаване на качествен контрол и пълна документация и акуратен анализ и критична оценка на резултатите (203).

### **II.3.2. Урофлоуметрия**

Урофлоуметричното изследване представлява важна и неотменна част от функционалното изследване на долните пикочни пътища. То предхожда уродинамичното изследване и дава ценна информация, допълваща данните от уродинамиката. Ето защо е важно да се представят основните принципи, на които то се опира, както и диагностичните му възможности и ограничения. Урофлоуметрията е неинвазивна методика, която графично изобразява и позволява да се измери обема урина, отделен при микция за единица време (уринен поток, дебит) (9). Регистрираният уринен дебит характеризира предимно динамичните свойства на детрузора. Той се влияе от сфинктерния апарат, уретрата, мускулатурата на тазовото дъно и интраабдоминалното

налягане (11). Съществуват множество урофлоуметри, като в основата им стои един от изброените по-долу принципи (44,166):

- Измерване нарастването на теглото на колекторен съд посредством датчик за маса или за хидростатично налягане (гравиметрични флоуметри): кривата дебит/време се получава с електронно преработване на кривата обем/време.
- Поддържане на постоянна скорост на въртящ се диск (ротаторни флоуметри). Урината на изхода на една фуния достига вертикално централната зона на хоризонтално разположен въртящ се диск. Урината се изхвърля след като придобие кръгова траектория на движение. Въртенето на диска се забавя, пропорционално на скоростта на уринния дебит. Апаратът измерва енергията, необходима да се поддържа постоянната скорост на въртене на диска.
- Електромагнитна индукция: урината преминава през фуния, около която се намира бобина, разпръскваща магнитно поле. Преминавайки през полето, електролитите в урината водят до модификации в него, пропорционални на дебита.
- Трансформация на уринния дебит в еквивалентен газов дебит, след това измерване на последния въз основа на принципа на анемометрия при постоянна температура: дебитът на въздуха охлажда съответния електрод (който може да бъде титаниева нишка затоплена на 300°C или терморезистор, поддържан на 180°C).

Последните два метода са разработени за научни цели. Те са високо прецизни, но високата им себестойност ги прави неприложими в рутинната практика.

Необходимо е да се съблюдават две основни правила при провеждането на урофлоуметрията:

А. Апаратът трябва да е разположен в изолирано пространство с оглед максимално имитиране на физиологична микция;

Б. Пикочният мехур трябва да е достатъчно пълен. Само отделени обеми с най-малко 150 ml трябва да се интерпретират, тъй като малките отделени обеми повлияват на вида на кривата и на  $Q_{max}$  (87). От друга страна трябва да се избягва препълването, защото мощността на детрузора отслабва при прераздуване поради раздалечаване на мускулните влакна. Нещо повече, при този случай може да се наблюдава и спазъм на набраздения сфинктер, тъй като пациентът се е сдържал прекалено много преди да уринира.

Скоростта на уринния дебит се измерва в SI системата в кубически метри за секунда ( $m^3/sec$ ) или за тегловните флоуметри в  $kg/sec$ . Съвременните флоуметри електронно преработват измервателните единици и информацията се изразява в милилитри за секунда ( $ml/sec$ ) (195).

Уринният поток може да е описан количествено с математически показатели и качествено в зависимост от характера на графичното изобразяване. Основната

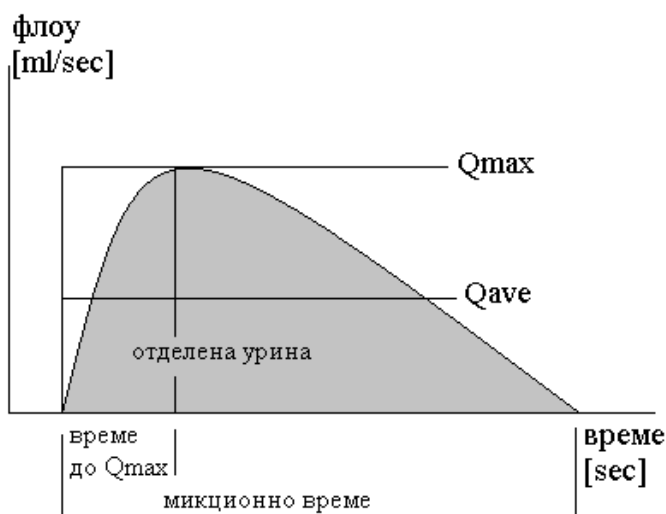
информация, необходима за интерпретиране на кривата на уринния дебит, включва: отделения обем урина, обстановката, в която се провежда изследването и позицията (сещан, изправен, лежащ) на пациента. Необходимо е да се уточни дали мехурът е изпълнен по естествен начин (или диурезата е стимулирана с диуретик) или мехурът е изпълнен посредством катетър. При напълване с катетър трябва да се опише типа на използваната течност и дали изследването е в рамките на друго изследване (42). Според продължителността си уринният ток може да бъде постоянен или интермитентен.

Основните отчитани параметри на урофлоуметрията са (9):

- **Скорост на уринния поток (Flow rate)** – обем на урината отделена през уретрата за единица време, изразена в милилитри за секунда (ml/sec).
- **Максимален уринен дебит (МУД) ( $Q_{max}$ )** – максималната измерена стойност на скоростта на уринния поток.
- **Микционно време (Flow time)** - времето, през което се регистрира уринен поток. Микционното време е равно на времето на потока, когато потокът е постоянен. В случаите на интермитентен поток времето за уриниране се дефинира като цялата продължителност на микцията, включително прекъсванията.
- **Отделен обем урина (VV-voiding volume)** - общото количество урина, отделено през уретрата. Графично се изразява с областта под кривата или кривите (интермитентен поток).
- **Средна скорост на потока ( $Q_{ave}$ )** - отделеният обем урина, разделен на времетраенето на уриниране.
- **Време за постигане на максимален дебит** – времето от началото на уринирането до достигане на максималната скорост на потока.
- **Остатъчна урина** – показва обема урина, оставащ в мехура след приключване на микцията.

Нормалното уриниране включва контракция на детрузора, което е координирано с релаксация на изхода на пикочния мехур. То се изразява с гладка, камбановидна крива на уринния поток с бързо нарастваща скорост на потока (203) (фиг.11). Видът на кривата понякога може да бъде използван за поставяне на вероятна диагноза. В тези случаи кривата на интермитентния поток има един или няколко епизода на нарастване или намаляване на скоростта (появява се прекъсване) и е честа проява на повишено абдоминално налягане или спазъм на външния сфинктер (детрузор – сфинктерна дисинергия) (9). Типичната крива на компресивна обструкция (напр. стриктура на уретрата) има платовидна форма с продължително време за микция, ниска скорост и увеличено време за достигане на максималната скорост. Ето защо окончателната диагноза и адекватно лечение не може да се осъществи само въз основа на вида на урофлоуметричната крива (32,42).

## Фигура 11. Урофлоуметрия



Съществува разработен стандарт на ICS, съобразно който единствено електронно или мануално обработените стойности могат да бъдат приемани и анализирани (203). Електронните анализи може да доведат до грешки в интерпретацията, поради отчитане на отделни пикове на кривата, които не представляват истински уринен поток. От друга страна е доказано, че визуално определяни показатели на уринния поток могат да бъдат сигнификантно по-ниски от електронно определените (117, 231).

### Нормални стойности при мъже

Младите мъже под 40 г. обичайно уринират с МУД около 25 ml/sec. Уринният дебит намалява с възрастта (средно 1-2 ml/sec) и мъжете около 60 г. без данни за ОДПП обикновено имат стойности на МУД около 15 ml/sec (69). Според Mundi, A. (1984) минимално допустимите стойности на МУД при различните възрасти са: мъже под 45 г. – 21ml/sec, мъже на възраст 46–55г. – 12ml/sec, 56–80 г. – 9 ml/sec (при наличие на минимален отделен обем 200 ml) (166).

### Урофлоуметрия при жени

Жените имат много къса уретра с минимално съпротивление на изхода на пикочния мехур. При тях нормалното  $Q_{max}$  може да бъде над 30 ml/sec, формата на кривата е камбановидна, както при мъжете и времето на микция е по-късо. Максималният уринен дебит при жените не зависи от възрастта (9,62).

Установено е че, урофлоуметрията самостоятелно не може да постави диагнозата за обструкция на пикочния мехур, тъй като изследването не може да отграничи истинската обструкция от слаба детрузорна контрактилност (67).

### II.3.3. Индикации за уродинамично изследване

Смилов, Н. и Младенов, Д. (2013) посочват следните индикации за провеждане на уродинамичните изследвания (28):

1. Да се установят закономерностите и факторите, допринасящи за дисфункцията на долните пикочни пътища и да се получи информация за други причини за дисфункция на долните пикочни пътища.
2. Да се предвидят последствията от дисфункцията на долните пикочни пътища върху горния уринарен тракт.
3. Да се предвиди изхода и неблагоприятните странични ефекти от лечението.
4. Да се проследи ефекта от лечението и да се установи механизма на действие на определен тип лечение.
5. Да се установят причините за липса на положителни резултати от предходното лечение на инконтиненция на урината или за дисфункцията на долните пикочни пътища като цяло.

Пациентите, показани за уродинамични изследвания, могат да се обособят в няколко групи (203):

1. Пациенти с неврологични оплаквания, включващи долните пикочни пътища – неврогенен пикочен мехур.
2. Мъже със СДПП - обструктивни или иритативни оплаквания.
3. Деца с налични микционни оплаквания и прояви на дневна инконтиненция.
4. Жени със смесена стрес и императивна инконтиненция, жени с предстоящи оперативни намеси по повод инконтиненция, жени с оплаквания от страна на ДПП, които персистират на фона на адекватното лечение.

При някои групи пациенти (неврогенен мехур, деца) уродинамичното изследване е задължително. От друга страна не всеки мъж със СДПП подлежи задължително на уродинамично изследване. Показания за такава процедура има само при групите пациенти с неясна диагноза от неинвазивните изследвания, при персистиращи СДПП, независимо от адекватното лечение, и при пациенти с адекватно лечение и значими странични ефекти от него (203). Според критериите на Европейската Асоциация по Урология от 2009 г. мъжете с неневрогенни СДПП подлежат на уродинамични изследвания в следните случаи (192):

- Урофлоуметия – препоръчително изследване при оценката на СДПП, но задължително преди хирургична намеса
- Изследване на отношението налягане/поток – задължително при следните подгрупи:
  - Млади мъже (под 50 годишна възраст, със СДПП)
  - Възрастни пациенти (над 80 годишна възраст)

- Остатъчен обем урина над 300 ml
- $Q_{\max}$  по-голям от 15 ml/sec
- Съмнение за неврогенна мехурна дисфункция
- Състояние след радикална тазова хирургия
- Предшестващо неуспешно инвазивно лечение
- Обем на отделената урина след урофлоуметрията под 150 ml или  $Q_{\max}$  над 10 ml/sec при предстояща хирургична намеса

### **II.3.4. Подготовка за изследването**

Уродинамичните изследвания са инвазивни и могат да бъдат свързани със значим морбидитет като ретенция на урината, хематурия, инфекция на пикочните пътища и болка (142). Ето защо е необходима внимателна преценка на показанията и обсъждане с пациента за необходимостта от изследването, очакваната информация и възможните усложнения. Трябва да се уточни вида на приеманите медикаменти с ефект върху ДПП. Приемът на антихолинергични, психотропни медикаменти, алфabloкери или миорелаксанти може да повлияе на резултатите. Подобни медикаменти следва да бъдат спряни няколко дена преди изследването в зависимост от периода им на елиминация.

Изследването трябва се провежда в среда, в която пациентът да се чувства максимално близко до нормалните си микционни навици. Попълването на микционен дневник от пациента в продължение на 3-5 дни преди изследването позволява да се определи функционалния капацитет, дневния уринен дебит и приблизителния обем на пълнене на мехура. Повечето автори не препоръчват антибактериална профилактика преди изследването, но се изисква стриктно спазване стерилността на процедурата (179). При специфични рискови групи все пак може да се наложи включване на парентерални антибиотици: пациенти със сърдечни клапни аномалии, наличие на ортопедични или генитоуринарни протези, сърдечни стимулатори или други имплантирани електрически устройства (80). При пациенти с ортопедични протези се препоръчва антибиотична профилактика само в случаите с увеличен риск от хематогенно инфектиране. Това са пациенти с тотално ставно протезиране в рамките на 2 години след операцията, имунокомпроментирани пациенти, както и такива с предхождащи инфекции на имплантите (47).

### **II.3.5. Инвазивни измервания на интравезикалното и интраабдоминалното налягане**

Измерванията на интравезикалното и интраабдоминалното налягане се извършват по време на пълненето на мехура (цистотометрия) за определяне на функцията му за съхранение на урината и по време на микция (изследване налягане/дебит) за анализ на евакуацията ѝ. И двете изследвания са свързани с въвеждане на измерващи катетри в мехура на пациента и обикновено следват едно след друго в рамките на цялостното уродинамично изследване.

### II.3.5.1. Апаратура

Уродинамичният апарат трябва да разполага минимално с два канала за измерване на налягането и с урофлоуметър за едновременното измерване на абдоминалното и мехурното налягане (необходимо условие за определяне на детрузорното налягане  $P_{det}=P_{ves}-P_{abd}$ ) и максималния дебит (125). Съвременните апарати позволяват бърза обработка на получените данни и компютъризиран анализ на резултатите (фиг.12). Всички съвременни апарати са конструирани около компютърна система, която регистрира данните и ги обработва като евентуално отчита възможните артефакти (232). Въпреки това не трябва да се забравя съществуващия риск от грешки (232).

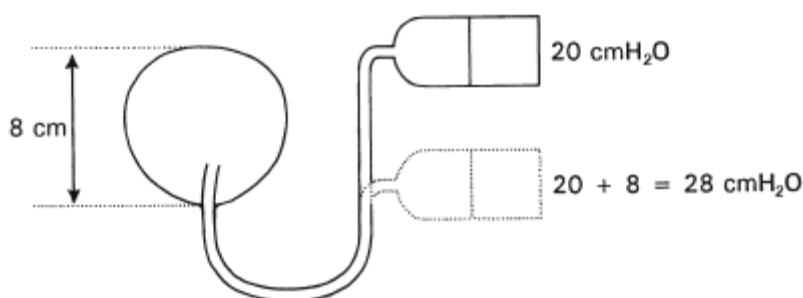
#### Фигура 12. Апарат за уродинамично изследване



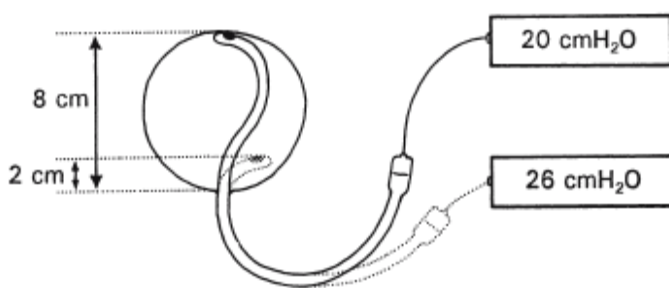
#### II.3.5.1.1. Трансдюсер за регистриране за налягането

Въведеният в мехура или ректума катетър спомага за предаване на колебанията на налягането им до съответния отчитащ датчик. Трансдюсерите са устройства, които преработват упражненото върху тях налягане в електрически сигнал (195). Налягането се предава до трансдюсера чрез катетър, изпълнен с течност или газ, или директно в случаите на микротрансдюсер, прикрепен към върха на везикалния катетер (микротип трансдюсер). Трансдюсерите са четири типа в зависимост от механизма на превръщане на налягането в електрически импулс: резистивни, капацитивни, индуктивни и оптоелектронни. Налягането се измерва в сантиметри воден стълб. Външният трансдюсер, използващ течна среда за предаване на налягането, се калибрира към атмосферното налягане с референтно нулево ниво на нивото на горния ръб на симфизата, съобразно изискванията на ICS (203). Микротип-катетрите са зависими от положението на катетъра в мехура (фиг.13, 14), докато външните трансдюсери са зависими от правилното нулиране към еталонната линия, а не от разположението на върха на катетъра в мехура. По тази причина външните трансдюсери дават по-прецизно и най-вече възпроизводимо измерване. При използване на въздушна среда за предаване на налягането не се налага специфично разположение на трансдюсерите с оглед физичните закони за еднаквост на налягането във всички точки на затворена система (135).

**Фигура 13. Стойността на измерваното налягане при използването на течна среда за трансмисия на налягането е функция на разположението на трансдюсера – предвидимост при нулирането**



**Фигура 14. Стойността на измерваното налягане при микро-тип трансдюсера е функция от разположението му в мехура – трудна възпроизводимост**



### П.3.5.1.2. Катетри

Измерването на интравезикалното налягане се извършва чрез трансуретрален или супрапубичен катетър. Последният позволява по-физиологична микция, но използването му е по-инвазивно. В повечето случаи се използва трансуретрален двулуменен катетър (203). Влиянието на катетъра не трябва да се пренебрегва поради обструктивния му ефект, както и поради рефлексното или психологичното му въздействие (42,125). Според някои автори трансуретралният катетър 8СН не оказва обструктивен ефект върху дебита (197, 220). Според други (Valentini, F., Besson, G. 1999) всеки катетър в някаква степен затруднява микцията. В резултат се получава намаляване на дебита и увеличаване на налягането на детрузора. Според тях значим обструктивен ефект се наблюдава при всеки катетър с дебелина над 3,5СН (230). Машината отчита неточен инфузионен обем, ако помпата се настрои за бърза инфузия, но се лимитира на малка скорост от лумена на катетъра. Това ще промени всички последващи показатели. Затова е важно катетрите да бъдат тествани с оглед определяне на максималния дебит, който могат да позволят. Съществуват и катетри с три лумена, позволяващи едновременно измерване на мехурно и уретрално налягане, съпроводени с мехурно пълнене. Някои автори (Peterson, A., Webster, G. 2007) препоръчват използването на техника с два катетъра за цистометрия и последващото микционно изследване. При нея в мехура се въвежда 10СН пълнещ катетър заедно с 4СН катетър за измерване на налягането. Пълнещият катетър се

изважда и пациентът се оставя да уринира при наличен 4 СН катетър без обструкция, когато мехурното пълнене приключи (179).

Абдоминалното налягане обикновено се измерва посредством интравектален катетър. Той се въвежда в изпразнената ампула на ректума на дълбочина около 15 cm. Може да се използва обикновен катетър, перфузиран с нисък дебит (2 ml/min), който се свързва с трансдучер изпълнен с вода или изпълнен с вода катетър с терминален балон. Използването на балонен катетър е най-добрият вариант за измерване на абдоминалното налягане. Извършва се с предварително обезвъздушен балонен катетър, въведен в ректума или във вагината при жените. Балонът трябва да се напълни само 10% до 20% от капацитета му, защото прераздуването води до високо налягане в балона и изкуствено повишени стойности на абдоминалното налягане (44, 203).

### **II.3.5.2. Цистометрично изследване**

#### **II.3.5.2.1. Среди за пълнене на мехура**

Уродинамичното изследване започва с постепенно изпълване на пикочния мехур. Съществуват две възможности за изпълване на мехура – с течност (стерилна вода, изотоничен разтвор) или газ (медицински въглероден двуокис с оглед избягване на газова емболия). Изборът на средата е от малко значение за интерпретацията на цистоманометрията. И двете среди имат както предимства, така и недостатъци.

Газ-цистометрията позволява по-бързо изпълване на мехура и е много точна. От друга страна въглеродният двуокис дразни лигавицата ( $\text{CO}_2$  се превръща с  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , който може да отключи прояви на мехурна нестабилност), води до еритем, който променя находката при евентуална цистоскопия и позволява да се изпуснат дискретни промени в налягането (44). Невъзможно е да се установи изтичане на газ т.е. не би могло да се докаже наличие на инконтиненция или да се намерят точките на абдоминалното налягане на изтичане (ALPP) при стрес инконтиненция. Газ цистометрията не е приложима при микционна фаза (44).

Използването на течност е по-физиологично и позволява по-прецизни изследвания. Използваните в момента среди са стерилна вода, нормален солеви разтвор или контрастна материя. Нещо повече, наличието в момента на бързи перфузионни помпи (до 100ml/min) позволява да се елиминира един от основните недостатъци на този метод в миналото – голямата му продължителност (44). Съвременните системи използват течност за изпълването на пикочния мехур и последващото ИНД. Физичните характеристики на течността могат да повлияят на пикочния мехур и уродинамичните измервания. Киселите разтвори могат изкуствено да провокират свръхактивност в мехури с нормално поведение при изпълване. Обратно, при наличие на алкален разтвор (рН 8.5) е възможно подтискане на налична детрузорна свръхактивност. Перфузионната течност трябва да е на стайна температура или леко затоплена ( $35^\circ\text{C}$ ) за избягване на евентуалните прояви на мехурна нестабилност, свързани с ниска температура на перфузата. Скоростта на пълнене се определя от популацията, която се изследва и от

специфичните задачи, на които трябва да се отговори. Бързата инфузия на течност може да провокира неволеви мехурни контракции или да разкрие случай на намален комплайънс. ICS въвежда критерии за стандартизиране на скоростта на мехурното пълнене (203):

- Бавна (физиологична) – под 10 ml/min (алтернативно мехурът може да се остави на физиологично пълнене т.е. нормалната диуреза сама да изпълни мехура)
- средна - 10-100 ml/min
- бърза - над 100 ml/min

Обичайната скорост на мехурното пълнене е между 30 и 50 ml/min с оглед очаквана продължителност на изследването от 10-15 минути. На практика скоростта на пълнене няма значение за резултатите, освен в някои патологични ситуации – при пациенти с параплегия с дисавтономни феномени. В повечето случаи скоростта на перфузията между 20 и 120 ml/min не променя съществено цистометричните параметри. Провокативно пълнене с висока скорост може да бъде използвано за доказване на мехурна свръхактивност при пациенти с императивност. В случаите на значима детрузорна свръхактивност при обичайната скорост на пълнене повторното изследване трябва да се проведе с бавна скорост.

#### **II.3.5.2.2. Подготовка на системата за измерване**

Изследването е силно зависимо от множество външни фактори, поради което е необходима стандартизирана техника на изследване с оглед получаване на достоверни резултати (114).

- Инсталация на трансдуцерите (най-често два трансдуцера, разположени извън тялото на пациента, на ниво горния ръб на симфизата), тръбните системи за връзка с мехурния и ректалния катетър, промиване на системата със стерилен серум, обезвъздушаване
- Инсталация на перфузионната система (перфузионният разтвор е разположен на 1 метър над симфизата в случаите на гравитационно изпълване на мехура (ICS, 203), съвременните апарати са свързани с перфузионни помпи), промиване на системата
- Нулиране на урофлоуметъра, на перфузионната помпа и на трансдуцерите на нивото на симфизата, съчленяване на пациентските катетри с тръбните системи
- Пациентът се инструктира да се закашля, за да се верифицира качеството на монтажа на системата
- Стартиране на изследването

#### **II.3.5.2.3. Провеждане на изследването**

В началото се потвърждават началните стойности на наляганията: абдоминалното и везикалното налягане трябва да се отчитат в рамките на 10 и 40 cm H<sub>2</sub>O и да са приблизително равни т.е. детрузорното налягане трябва да е почти нулево. След

началото на мехурното пълнене пациентът трябва да уведоми лекаря в момента, когато усети първия слаб позив за уриниране (или първото чувство за изпълване на мехура), момента, в който позивът стане добре изразен и постоянен и момента, в който позивът е императивен. След това пълненето спира и цистометричното изследване е приключило. В зависимост от целта на изследването може да се премине към микционната фаза на изследването налягане/дебит или да се свалят катетрите, пациентът да изпразни мехура и да се анализират получените данни. Последователността на провеждане на микционната фаза ще бъде представена по-долу в главата за изследване налягане/дебит.

#### II.3.5.2.4. Резултати от цистометричното изследване

В хода на цистометричното изследване се получава информация за четири мехурни характеристики: капацитет, чувствителност, комплайънс и възникване на неволеви контракции. Работният цикъл на пикочния мехур има четири фази – фиг.15 (212):

**Фигура 15. Фази на изпълването на мехура**



I. Бързо и рязко покачване на основното налягане на мехура, свързано с началното пълнене – отразява първоначалния отговор на високоеластичните елементи на мехурната стена към разтягането.

II. Тонус на мехура по време на пълненето, който отразява високоеластичните свойства на мехурната стена.

III. Точката, в която структурите на мехурната стена са осъществили максимална елонгация и скока на налягането е причинен от допълнителното пълнене (надхвърляйки границата на комплайънса). Този сегмент от кривата се определя от края на високоеластичната акомодация на мехурната стена и нормално цистометрията не трябва да стига тази зона.

IV. Микционна фаза, която представлява волевата мехурна контракция – зона, която се разглежда като част от микционното изследване.

От клинична гледна точка в цистометричното изследване могат да се обособят две фази. При първата се осъществява мехурното пълнене, а във втората пълненето е приключило и пациентът тества поведението на мехурната стена с различни провокативни прийоми – кашлица, прием на Valsalva, мокрене на ръцете или шум на течаща вода (166).

## **Капацитет**

Максималният цистометричен капацитет е обемът на мехура в края на цистометрията, когато пациентът има силно желание да уринира и усеща, че не би могъл да отложи микцията (40). Това включва както потенциалния евакуиран обем, така и евентуалната остатъчна урина. Функционален мехурен капацитет наричаме най-голямото отделено при микция количество урина, определено посредством микционен дневник. Цистометричният капацитет обикновено е малко по-голям от функционалния, като пациентите с нарушена сетивност често не могат да го определят. В този случай се приема точката, в която изследователят прекъсва изследването.

## **Сетивност**

Мехурната сетивност се определя посредством разпитването на пациента за усещанията по време на мехурното пълнене. Нормалната сетивност може да се дефинира посредством три определени точки – първото усещане за мехурно пълнене, усещането за нормален позив за уриниране и силния позив за уриниране (40). Императивността се дефинира като внезапен, завладяващ позив за уриниране, а болката е субективно отчетен термин описващ абнормално, неприятно усещане (40). Някои автори считат, че липсата или наличието на сетивност може да има по-голямо клинично значение от обемите, при които усещанията се появяват (215).

## **Комплайънс**

По време на мехурното пълнене увеличаването обема на пикочния мехур трябва да се осъществява за сметка на липсващо или минимално увеличение на интравезикалното налягане. Мехурният комплайънс е отношението между промяната в обема и промяната в налягането. Изчислява се чрез разделянето на промяната в обема  $dV$  на промяната в налягането  $dp$  и се измерва в  $ml/cm H_2O$  (40). Обичайно се измерва между две лесно дефинирани точки - детрузорното налягане на празния мехур в началото на пълненето и състоянието на максимален цистометричен капацитет или в началото на детрузорната контракция (40). Повечето автори приемат за нормални стойностите на мехурния комплайънс над 25 (42,85), докато Torrence, A. (1979) приема за долна граница 12,5  $ml/cm H_2O$  (226). Различни патологични състояния могат да увеличат интравезикалното налягане – надфизиологично, бързо мехурно пълнене, увеличено отлагане на колаген в стената вследствие на лъчева фиброза, детрузорна хипертрофия, наличен уретрален катетър, инфекции на ДПП (85).

## **Мехурна стабилност**

Нормално мехурното пълнене възниква с минимална или липсваща промяна в налягането, като не трябва да има неволеви контракции. Детрузорната свръхактивност, известна преди като нестабилност, представлява неволева детрузорна активност, възникваща спонтанно или след провокативни похвати. В миналото спонтанните пикове на налягането са приемани за нестабилни само, ако надхвърлят 15  $cm H_2O$ . В момента ICS приема, че няма горна граница за амплитудата и че всяка контракция по време на изследването, съпроводена с чувство на пациента за нужда от уриниране, следва да се приема за проява на детрузорна свръхактивност (40). Важно е да се отбележи, че невъзможността да се документира свръхактивност по време на цистометрията не

изключва наличието ѝ. До 40% от пациентките с императивна инконтиненция нямат прояви на свръхактивност на цистометрията. Най - вероятно това се дължи на способността да се подтиска съзнателно контракцията в условията на уродинамичната лаборатория или липса на отключваща причина за събитието (159).

#### **II.3.5.2.5. Проблеми при цистометрията**

Съществуват много артефакти, които могат да повлияят цистометричното изследване. Някои от тях са технически и влияят върху отчитането на налягането (въздушни балончета, прегънати свързващи тръби, неправилно поставяне, разместване на трансдуцерите), а други са свързани с инфузионната скорост (особено при неврогенния мехур) или с пациентите (липса на съдействие, везикоуретерален рефлукс, слабост на изходния тракт). Дори при нормален мехур може да бъде измерен нисък комплайънс, ако мехурът се пълни прекалено бързо. В тези случаи урината ще изтича покрай катетъра и евентуален нисък комплайънс може въобще да не се диагностицира, тъй като мехурът не може да се изпълни (спинален дисрафизъм, тежък сфинктерен дефицит при възрастни жени и др.). При пациенти с рефлукс големи количества от инфузионния разтвор може да се върнат в дилатирания горен тракт и може да се пропусне пикочен мехур с нисък капацитет и комплайънс (179).

#### **II.3.5.2.6. Специални тестове**

Съществуват специфични провокативни тестове за оценка на неврогенния пикочен мехур (подкожно инжектиране на бетанехолхлорид или инфузия с леден перфузионен разтвор). Тестът с леден перфузат е позитивен при 97% от пациентите с пълни супрасакрални лезии и при 91% от непълните супрасакрални лезии, докато за бетанехолхлоридната стимулация Blaivas, J.G. доказва само 70% сензитивност и 50% специфичност (179). Той почти никога не се позитивира при лезии на долния мотоневрон (101).

#### **II.3.5.3. Анализ на изследването налягане/дебит**

Изследването налягане/дебит (ИНД) позволява да се анализира едновременно мехурната контрактилност и уретралното съпротивление. То е насочено към разграничаване на пациентите със слаба скорост на уринния поток, поради наличие на обструкция или слаб контрактилитет. Изследването помага да се определят и пациенти с обструкция и високо мехурно налягане и нормален дебит (102).

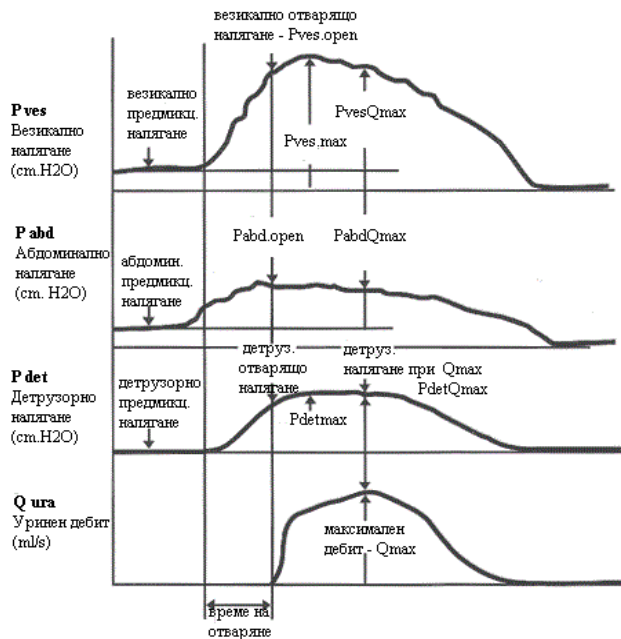
##### **II.3.5.3.1. Провеждане на изследването (44, 179)**

След завършване на мехурното пълнене се измерва комплайънсът на мехура и се извършва тестване за мехурна свръхактивност. Пациентът уринира в седнала позиция или се разполага над урофлоуметъра, при което трансдуцерите се репозиционират и се нулират. Пациентът уринира в спокойна обстановка с едновременно записване на наляганята. Евентуалният артефакт от наличието на уретрален катетър се елиминира при сравнението с урофлоуметрията в началото на процедурата. След това се измерва

остатъчната урина през наличния катетър. При нужда изследването се повтаря. Едновременно с микцията може да се извърши електромиографски запис на активността на набраздения сфинктер. Изследването може да се проведе под рентгенографски контрол при нужда от визуализиране на поведението на мехурната шийка, като за мехурната инфузия се използва разрежено рентгеноконтрастно вещество.

ICS дефинира следните термини при интерпретацията на ИДН (40, 203)(фиг.16):

**Фигура 16. Основни показатели при изследването налягане/дебит**



- Предмикционно налягане – интравезикалното налягане непосредствено преди началото на изоволуметричната контракция на детрузора.
- Налягане на отваряне на детрузора ( $P_{detopen}$ ) - детрузорното налягане, регистрирано в началото на измервания поток. То се увеличава при пациенти със субвезикална обструкция и наляганя над 80 cm воден стълб и може да индицира обструкция на изхода на мехура (179).
- Време на отваряне – времето между началното увеличение на детрузорното налягане до началото на потока през уретрата. Регистрирането му е леко забавено спрямо измерването на мехурното налягане, тъй като потокът се измерва в отдалечена позиция (флоуметърът е разположен извън уретрата). Забавянето на времето е обикновено между 0,5 и 1 секунда и следва да се включи в анализа (115).
- Детрузорно налягане при максималната уринна скорост ( $P_{detQmax}$ ) е магнитуда на детрузорната контракция по времето на максималната скорост на потока (40). Това означава наличие на обструкция на изхода на мехура, дори и скоростта на потока да е нормална, ако това налягане е по-високо от 100 cm воден стълб (102).

- Максималното детрузорно налягане е максималното регистрирано налягане, независимо от потока. Това налягане може да надхвърля налягането при максималния дебит, ако мехурът се съкращава изоволуметрично срещу затворен изходен тракт. Изометрична контракция се получава при механична обструкция на уретрата или при активна контракция на дисталния сфинктерен механизъм по време на микция. Микционното налягане се увеличава с изоволуметричната контракция и магнитуда на този пик отразява резервната сила на детрузора (179).
- Постмикционна контракция е повтарянето на детрузорната контракция след като потокът е прекъснат и магнитудът му е типично по-голям от този на микционното налягане при максималния поток. Постмикционните контракции не са добре изучени, но изглежда, че са по-чести при пациентите с нестабилни или хиперсензитивни мехури (168).
- Остатъчната урина след микция е обемът урина, останал в мехура непосредствено след микцията. Липсата на остатъчен обем не изключва субвезикална обструкция или мехурна дисфункция, въпреки че тестовата ситуация често води до неефикасно уриниране и фалшиво увеличен обем резидуална урина.

Все още липсва консенсус по отношение на критичната стойност на налягането и дебита, показателни за обструкция. Здравият мъж обикновено уринира с  $P_{det}$  между 40 – 60 cm воден стълб, докато жените нормално уринират при по-ниско налягане (168). Днес няма консенсус за поставяне на същата диагноза при  $P_{det}$  50 cm воден стълб и дебит от 10 ml/sec, въпреки че има малко аргументи срещу наличието на обструкция при пациент с  $P_{det}$  100 cm воден стълб при  $Q_{max}$  10 ml/sec. Mundy, A. 1984 предлага минимална прагова стойност на  $P_{det}Q_{max}$  75 cm воден стълб за дефиниране на обструкция при мъжа (166). Във връзка с тази дилема Blaivas, J. (1996) предлага да се подозира обструкция при ИНД, при което се установява ниска скорост на потока при налична детрузорна контракция с адекватна сила, продължителност и скорост, независимо от актуалните цифрови стойности (59, 179).

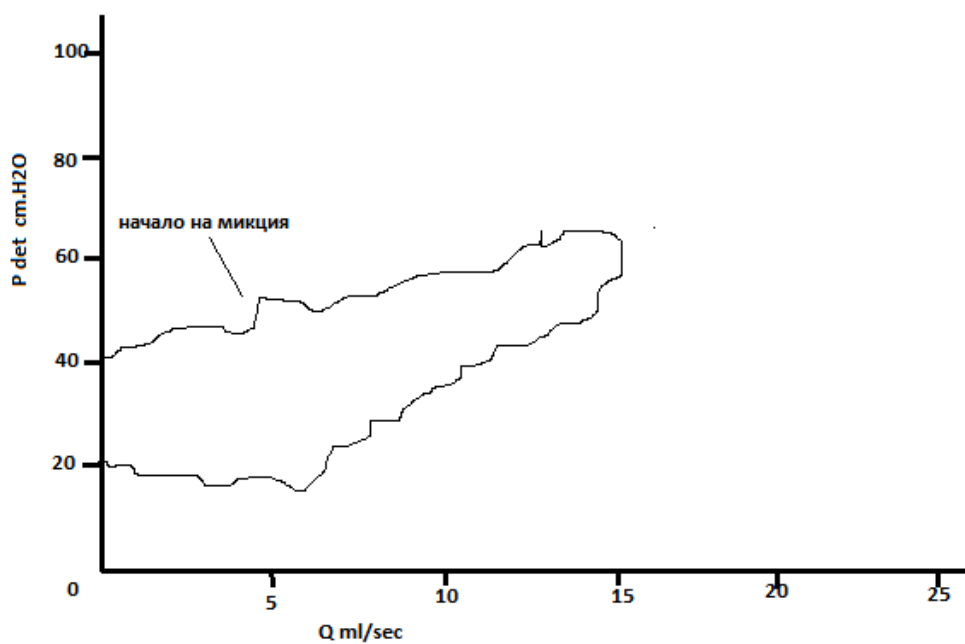
Микцията се характеризира с координирано намаляване на съпротивлението на изхода на мехура (отваряне на мехурната шийка) и едновременно повишаване на мехурното налягане (детрузорна контракция). В условията на ИНД някои пациенти може да не са способни да инициират самостоятелно уриниране. Това може да не е абнормална находка и да е свързано с обстановката на провеждане на изследването.

### **II.3.5.3.2. Номограми налягане/дебит и модел на уретралното съпротивление**

Основен постулат в уродинамиката е, че детрузорното налягане по време на микция отразява съпротивлението на изхода на пикочния мехур. Съществува обратна връзка между налягане и поток, така че за дадена мощност високо налягане може да възникне само в комбинация с нисък уринен дебит и обратното. Това е т.нар. връзка на изхода на мехура и се основава на модела на Hill, изобразяващ силата и скоростта на мускулната контракция (111, 199). По този начин центърът на уродинамичния анализ на обструкцията на ДПП е уретралното съпротивление. Основа на всички съвременни

техники за изследване на субвезикалната обструкция е съпоставянето на  $P_{det}$  и скоростта на потока за всеки момент от времето на микцията. Получава се т.нар. бримка налягане/поток или отношение на уретралното съпротивление (Urethral Resistance Relation (URR) (фиг.17). Тя описва налягането, необходимо за изтласкване на определен уринен дебит през уретрата. Най-важните измервания от бримката налягане/дебит включват отварящото налягане в началото на потока, детрузорното налягане при максималния поток ( $P_{detQmax}$ ), налягането на затваряне в края на потока и минималното микционно детрузорно налягане  $P_{detQmin}$ . Това е обикновено в края на уринирането, когато микционното налягане е минимално и изходът на мехура е в най-релаксираното си състояние (113).

**Фигура 17. Бримка налягане-поток URR**

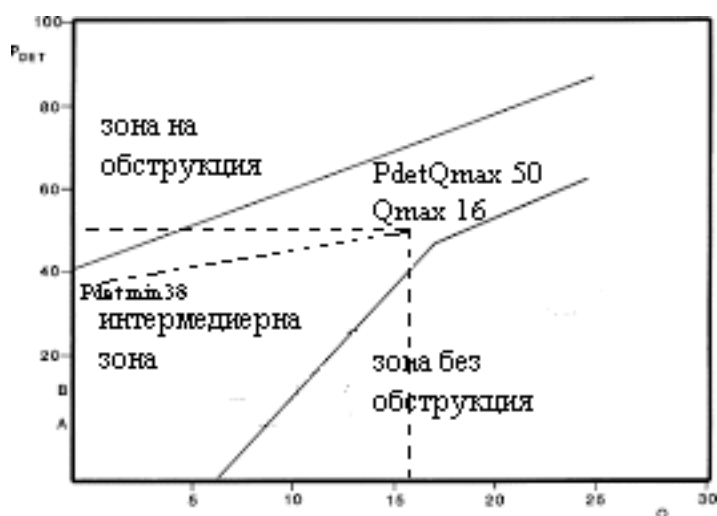


Въвеждането на математически дефиниции в описанието на функцията на пикочния мехур позволява изграждането на компютъризирани модели, които категоризират различните му нарушения. Създадени са номограми въз основа на стойностите на различните детрузорни налягания към потока, които подобряват диагностиката на мехурните дисфункции.

### **II.3.5.3.2.1. Номограма на Abrams-Griffiths (40,147)**

Номограмата на Abrams-Griffiths (AG) е базирана на теоретичния анализ и практическото наблюдение при мъже със симптоми на ДПХ, провеждащи изследване налягане/дебит (60). Тези номограми са конструирани като три области. Пациентът може да бъде диагностициран към една от трите групи: обструкция, междинна група (интермедиерна) и необструктирана група чрез наслагване на резултатите за  $Q_{max}$  и  $P_{detQmax}$  от изследването върху номограмата (фиг.18).

**Фигура 18. Номограма на Abrams-Griffiths**



Вече са направени допълнителни уточнения по отношение на пациентите в междинната група. Данните говорят за налична обструкция, ако минималното микционно налягане ( $P_{detQmin}$ ) е по-високо от 40 cm воден стълб. От друга страна приемаме налична обструкция, ако наклонът на кривата, свързваща локализацията на  $P_{detQmin}$  и  $P_{detQmax} \cdot Q_{max}$  точката, е повече от 2 cm  $H_2O/ml/sec$ . Степента на обструкция може да се определи и математически, използвайки т.нар. AG индекс. Той е изведен от равенството, описващо наклона на линията, която разделя групата с обструкция от интермедиерната група, на AG номограмата (147). Тя се изчислява по формулата:

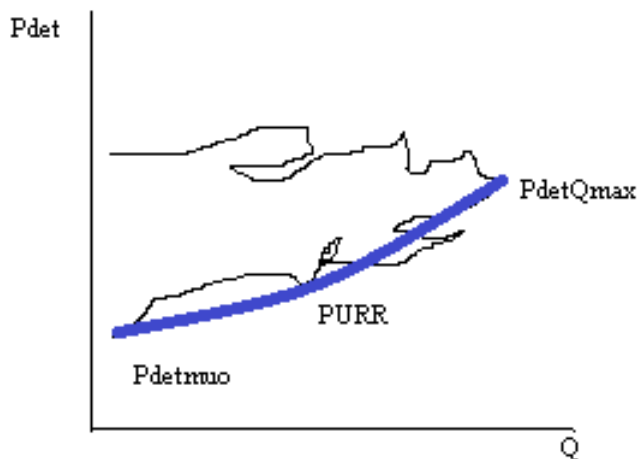
$$AG = P_{detQmax} - 2Q_{max}$$

AG индексът представлява стабилна променлива, позволяваща на изследвания да стадира обструкцията преди и след лечението (147). Стойност над 40 дефинира обструкция, а стойност под 20 - липса на обструкция. Стойности между 20 и 40 се приемат за интермедиерни.

### **II.3.5.3.2.2. Номограма на Schäfer (40,199)**

Schäfer, W.(1990) предлага метод за определяне на уретралното съпротивление, основан на концепцията, че уретрата е разтеглива тръба с флоу-контролираща зона, каквато е проксималната уретра (199). При този модел уретрата се разглежда като пасивна или еластична тръба, която изисква известно количество налягане, за да се отвори ( $P_{muo}$ ), което е еквивалент на  $P_{det} Q_{min}$  от AG номограмата. Schäfer въвежда концепцията за PURR, която е теоретична крива, разположена в долната част на URR, тъй като цялата скала налягане/дебит (URR) е прекалено сложна за детайлен анализ. (199, 201) (фиг.19). Кривата описва взаимоотношенията между налягане и поток по време на периода на най-слабо уретрално съпротивление. По този начин тя отразява пасивните анатомични фактори, отговорни за съпротивлението на изхода на пикочния мехур или флоу контролиращата зона, и минимизира ефекта от мускулната активност, като сфинктерната контракция (199,201, вж. II.2.3 Крива на уретралната функция).

**Фигура 19. PURR**



В своите разработки, Schäfer, W. 1993, 1995 трансформира графичния вид на номограмите, като разполага върху абсцисата детрузорното налягане, а върху ординатата уринният поток (фиг.20, фиг.21, фиг.22), (199, 201, 202).

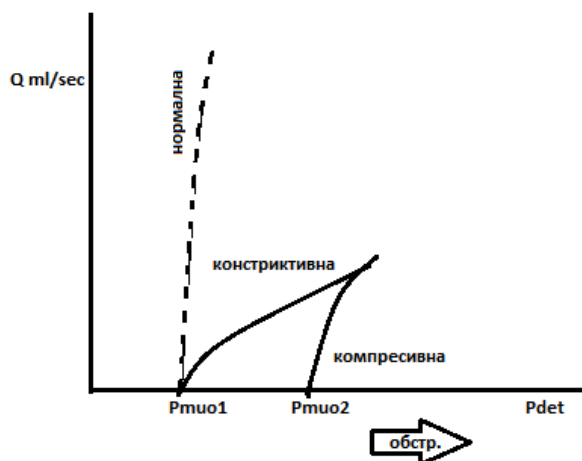
На базата на позицията и кривата на PURR се дефинират два параметъра на изхода на мехура:

- 1)  $P_{\mu 0}$  (мястото, където кривата пресича оста на налягането), което отразява способността на компресивност на уретрата и степента на компресивна обструкция
- 2) Напречното сечение на флоу-контролираната зона (изразена от кривата на PURR), която отразява разтегливостта на уретрата и степента на констриктивната обструкция

Въз основа на тези криви през 1993 г. Schäfer, W. описва два типа на обструкция (фиг.20) (201):

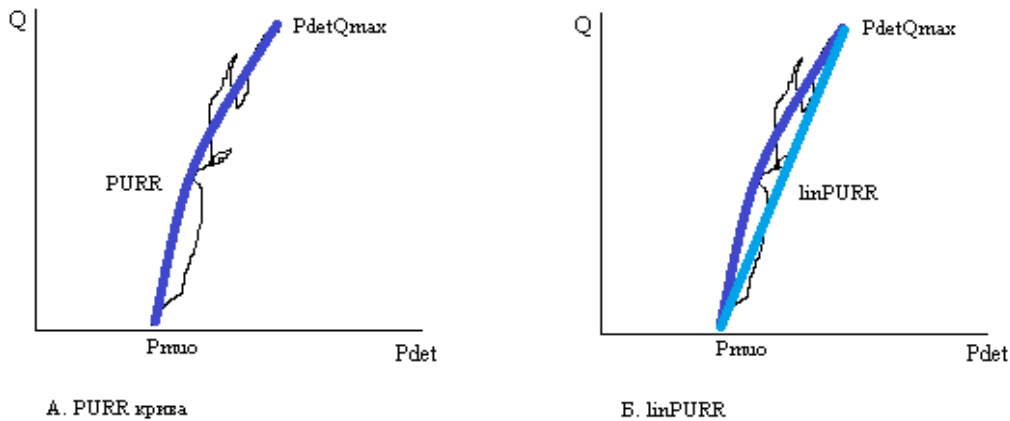
- Констриктивна (напр. стриктура на уретрата) – с  $P_{\mu 0}$  релативно по-ниско, но с по-изправена крива (високо К)
- Компресивна (напр. ДПХ) с по-високо  $P_{\mu 0}$ , но по-полегата крива (слабо К)

**Фиг.20. Типове обструкция - PURR**



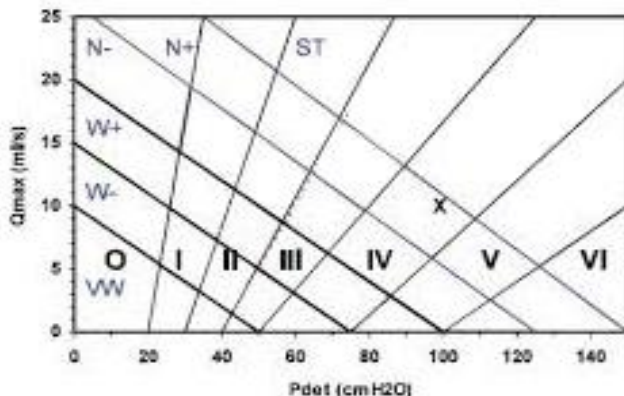
Кривата на PURR е високо информативна, но изисква компютърен анализ. През 1996 г. Schäfer, W., за да улесни измерването развива концепцията за линейния PURR (linPURR). Тя представлява линейно опростяване на модела PURR (фиг.21) (202). Позицията и формата на linPURR дава по-голямата част от клиничната информация, за да се дефинират индивидуалните условия на изхода на ДПП. LinPURR линията се конструира чрез свързване на  $P_{\text{muo}}$ , т.е най-ниската стойност на детрузорното налягане, при което уринният дебит започва и свършва с  $P_{\text{detQmax}}$  точката (202).

**Фигура 21. Номограма на Schäfer – пасивно уретрално съпротивление**



LinPURR се разполага върху номограмата, като локализацията ѝ определя степента на обструкцията. Достатъчно е  $P_{\text{detQmax}} \cdot Q_{\text{max}}$  точката да бъде разположена върху номограмата на Schäfer, за да може допълнително да се опрости разчитането и да се определи степента на обструкция. Така може да се получи  $P_{\text{muo}}$  и впоследствие да се използва за степенно характеризиране на обструкцията като се проектира линия от тази точка до линията на налягането, паралелна на статистическите linPURR линии (202). Като допълнение към linPURR номограмата Schäfer, W. 1996 добавя подгрупи, които характеризират детрузорната сила, определена при типичните пациенти с ДПХ (202). По този начин наличието на уретрално съпротивление се градира от 0 (липса) до VI (тежка обструкция), а мехурният контрактилитет от много слаб (VW) до силен (ST) (фиг. 22).

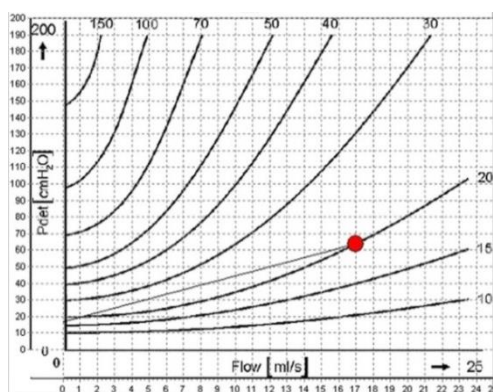
**Фигура 22. Номограма на Schäfer**



### П.3.5.3.2.3. Групово специфичен фактор на уретрална резистентност (URA)(34,60)

Номограмата за груповоспецифичния фактор на уретрална резистентност е конструирана след статистическа обработка на резултатите от голяма група възрастни пациенти с и без обструкция на изхода на пикочния мехур (111) (фиг. 23). URA е структурирана чрез разпознаването между минималното отварящо налягане  $P_{\text{mю}}$  и кривата на PURR. Това дава възможност да се използва параметъра URA за дефиниране на обструкция. Създадена е номограма със серия от параболични криви за различните стойности на  $P_{\text{mю}}$ . Всяка крива представлява различно уретрално съпротивление. Стойността на  $P_{\text{mю}}$  на кривата (там, където пресича оста на налягането) се приема като кореспондираща на URA. Чрез интерполиране на  $P_{\text{det}}Q_{\text{max}}*Q_{\text{max}}$  точката се получава кореспондиращата URA. Стойности на URA над 29 cm воден стълб се приемат като обструктивни. URA номограмата е групово специфична за пациенти с определен тип обструкция (напр. простатна обструкция) и не е приета за използване при пациенти с друг тип обструкция (напр. при деца) (111).

**Фигура 23. URA номограма**

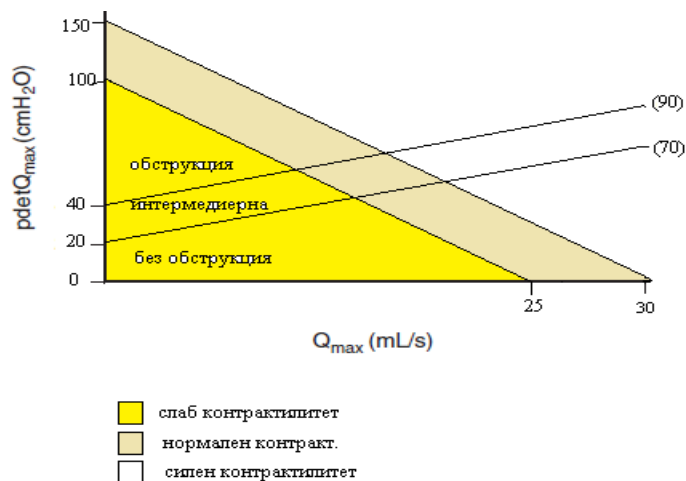


### П.3.5.3.2.4. ICS номограма

Международната Общност по Континентност (ICS) предлагат обединяваща стандартна номограма като приемат сходствата между различните модели и нуждата от стандартизиран анализ на данните от изследването налягане/дебит (фиг.24) (38, 115). Тя е сходна с AG номограмата с изключение на това, че границата между групата с обструкция и междинната група е изместена със стесняване на последната. Някои автори препоръчват използването на тази номограма в допълнение към метода на избор на изследвателя, когато се съобщават резултатите от изследването налягане/дебит (40). Съпротивлението на изхода на мехура (обструкция, липса на обструкция, междинна стойност) се определя чрез наслагване на  $P_{\text{det}}Q_{\text{max}}$  към стойността на  $Q_{\text{max}}$ , както при AG номограмата. Методиката позволява математическо определяне на степента на обструкция чрез калкулирането на индекса на обструкция на пикочния мехур (BOOI), който е идентичен с AG индекса и е получен по формулата  $BOOI = P_{\text{det}}Q_{\text{max}} - 2Q_{\text{max}}$ . Пациентът има обструкция, когато BOOI е над 40, без обструкция при BOOI под 20 и несигурен (или частично обструктиран), ако индексът е между 20 и 40. Междинната област на тази номограма е сходна с тази на AG номограмата и с областта, дефинирана

от Schäfer, като обструкция от II група (вж. фиг. 22). При микции с ниски и умерени дебита съвпада със стойностите, използвани да се дефинира обструкция при URA и CHES номограмите (115).

**Фигура 24. Номограма на ICS**



Номограмата на ICS позволява интерполиране на контрактилната сила на пикочния мехур. Математическото изчисление на индекса на мехурния контрактилитет (BCI) се получава по формулата  $BCI = PdetQ_{max} + 5Q_{max}$ . BCI над 150 е силен, BCI под 100 е слаб, а BCI между 100 и 150 е налице нормален контрактилитет (443). Графичното интерполиране на групите с обструкция и контрактилитет позволява разделянето на пациентите в 9 групи, съобразно степента на обструкция и мехурния контрактилитет (38).

### II.3.5.3.2.5. Сравнение между методите

Описаните различни методи в повечето случаи дават сходни резултати (114). Разликите в класификациите се проявяват само при малък брой пациенти. В едно проучване се установяват диагностични различия между номограмите URA и диаграмата на Abrams-Griffiths при около 10% от пациентите (60). Сравнението между номограмата на Abrams-Griffiths и LinPURR не показва сигнификантна разлика между двете методики (140). Предимството на метода на Schäfer е, че дава възможност да се определи степента на обструкция и силата на контракция. Различните методики се опират върху едни и същи теоретични основи, откъдето и произтичат сходните резултати в различните изследвания (60,147). Важно е да се разбере, че номограмите са полово специфични. В основната си част те са предложени в хода на изследването на мъже с обструкция и то предимно с ДПХ. Това ограничава приложението им както при жените, така и при мъже с обструкция, различна от ДПХ.

### II.3.6. Видеоуродинамика

Синхронното изследване на мехурните и уретралните налягания с флуороскопско изобразяване на долните пикочни пътища се нарича видеоуродинамика. Тя се използва, когато е необходимо едновременно изследване на структура и функция за поставянето

на диагноза и се счита за най-точната форма за изследване на пациенти с комплексни дисфункции на пикочните пътища (160). Видеоуродинамичното изследване се осъществява посредством различни рентгеноскопични апарати, снабдени с флуороскопска маса и рентгеново контрастна материя като среда за изпълване на мехура. Необходима е чупеща се рентгенова маса, защото позволява поставяне на катетрите в легнало положение, с бърза конверсия към седнало или изправено положение за провеждане на изследването. Рентгеновото време е ограничено в маркиране само на точките на интерес (Valsalva и кашличните провокативни моменти по време на пълненето и момента на микционната фаза) и трябва да бъде под 1 минута (160).

ВУД позволява едновременно с локализирането на обструкцията да се установяват и характеризират различните патологични процеси, свързани с микционната дисфункция – рефлукс на урината, дивертикули, фистули и камъни (205). При липса на апаратура за комплексно видеоуродинамично изследване е възможно двуетапно изследване с първоначално конвенционално уродинамично изследване и последваща микционна цистография (42, 235).

#### **II.4. Характеристики на причините за СДПП при мъжете**

Според Международното Дружество по Континенция (ICS) синдромът на долните пикочни пътища (СДПП) обхваща три различни групи симптоми (40):

- Симптоми на съхранение на урината: повишена дневна честота на уриниране, никтурия, неудържим позив за уриниране, инконтиненция.
- Симптоми на изпразване на урината: тънка и вяла струя, разделяне или разпръскване на струята, колебливост, нужда от напъване, терминално изтичане на капки.
- След-микционни симптоми: чувство за непълно изпразване на мехура, следмикционно изтичане на капки урина.

Според проучването MSAM-7 от 2003 г., изследващо връзката на СДПП със сексуалната дисфункция при мъжа, до 90 % от мъжете на възраст между 50 и 80 години съобщават за потенциално сериозни СДПП. От тях едва 19% търсят медицинска консултация, като медикаментозно лечение получават 11% (191). Проучване на Peters, T. и сътр. от 1997 г. върху 1271 мъже със СДПП установява, че оплакванията, свързани с евакуация на урината са най-честите прояви на СДПП при мъжа. От друга страна свързаните със съхранението на урината оплаквания са четири от петте най-притесняващи пациентите симптоми (178).

Според проучването EPIC Survey от 2005 г. около 62% от мъжете в общата популация имат поне един тип на СДПП (132). Близко половината от тях (51,3%) имат проблеми със съхранението на урината, една четвърт (25,7%) имат микционни проблеми, а останалите (16,9%) съобщават за след-микционни проблеми. Повечето от засегнатите мъже със СДПП (67%) имат оплаквания, свързани както с евакуацията, така и със съхранението на урината (132).

СДПП причиняват голяма емоционална тежест на засегнатите пациенти и са свързани със значителен икономически разход за цялото общество (96, 126). Честотата и тежестта на оплакванията нарастват с напредване на възрастта. Ето защо прогресивното увеличаване на възрастното население води до допълнителното разширяване на социалното значение на синдрома (191, 132).

Много често ДПХ се асоциира със СДПП, но наличието на СДПП само по себе си не е достатъчно, за да се постави окончателна диагноза ДПХ (40). На практика само 25–50% от мъжете с хистологично потвърдена ДПХ имат СДПП (248). Laniado, M. и сътр. 2004 г. в свое проучване във Великобритания и Италия съобщават за уродинамично потвърдена обструкция само при 48% от изследваните мъже със СДПП (144) т.е. не всеки пациент със СДПП има обструкция на ДПП, както и не всеки пациент с обструктивна симптоматика има ДПХ. Много често СДПП са резултат от комплексното взаимодействие между различни патофизиологични механизми, включващи както простатна, така и мехурна дисфункция с различна сила на проява.

Charple, R. (2009) представя следната класификация на СДПП, причинена от първични нарушения в пикочния мехур и везико-простато-сфинктерния комплекс (69):

#### I. Причини за затруднено уриниране:

1. Анатомична обструкция на изхода на ДПП
  - Обструкция на нивото на простатата
  - Обструкция на нивото на мехурната шийка (склероза)
  - Обструкция на уретрата (уретрална стриктура)
  - Външна компресия на пикочния мехур или уретрата (напр. тумор)
2. Функционална обструкция
  - Свръхактивност на мехурната шийка/уретралния мускул, предизвикваща дисинергия с мехурната контракция
3. Слабост на детрузорния мускул (слаб контрактилитет)
  - Първична
  - Вторична – вследствие на обструкция на ДПП или неврогенна увреда

#### II. Причини за затрудненото съхранение на урината

1. Свръхактивен пикочен мехур
2. Свръхсетивен пикочен мехур
3. Намален комплайънс на пикочния мехур

#### II.4.1. Анатомична обструкция на ДПП

Обструкцията на изхода на пикочния мехур е термин за описване на наличието на препятствие по време на уриниране. Уродинамично тя се характеризира с увеличено детрузорно налягане и редуциран (най-често) уринен поток. Категоричното доказване на обструкция изисква провеждането на уродинамично изследване, макар че най-често в клиничната практика се използват данните от симптомните въпросници, клиничния

преглед и различните неинвазивни тестове (ехография, определяне на остатъчна урина, урофлоуметрия) – самостоятелно или в комбинация. По-голямата част от пациентите не провеждат уродинамично изследване, освен ако началното лечение е без ефект или има други усложняващи фактори (69).

Клиничната симптоматика в повечето случаи се представя с различни симптоми на долните пикочни пътища, но все още има пациенти, при които първите оплаквания пред лекаря са усложнения от обструкцията:

- Остра ретенция на урината
- Хронична ретенция на урината с ишурия
- Хидронефроза
- Уроинфекция
- Камъни в пикочния мехур
- Хематурия
- Вторична детрузорна свръхактивност с инконтиненция

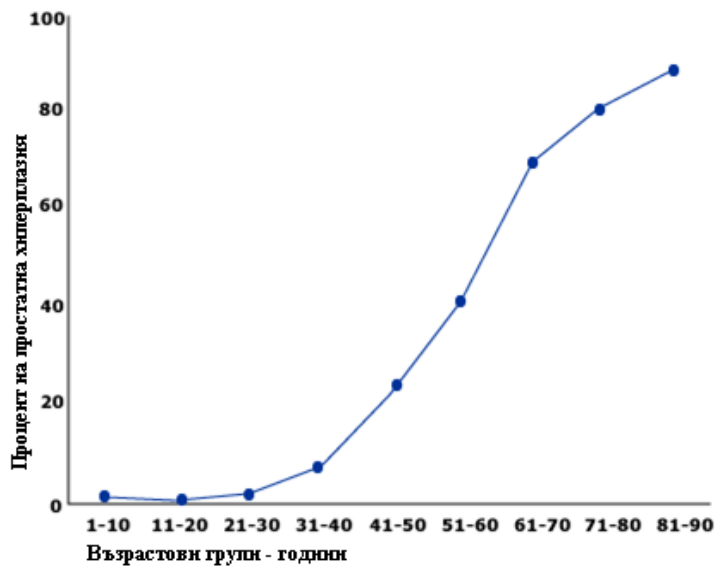
#### **II.4.1.1. Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ)**

Според съвременните схващания ДПХ представлява хронично, постепенно прогресиращо състояние. Тя се характеризира с умерени до тежки симптоми от долните пикочни пътища, увеличени стойности на международния простатен симптоматичен индекс (МПСИ), увеличен обем на простатата и намалена скорост на максималния уринен дебит (МУД) (18). Увеличаването на средната продължителност на живота в напредналите страни допринася за общото застаряване на населението и увеличаване на мъжете в абсолютен брой. Днес ДПХ е едно от най-често срещаните социално значими заболявания при мъжете над 50 години (18).

Основна характеристика на състоянието е увеличаване обема на простатната жлеза, което влияе негативно върху качеството на живот на пациентите (14). Основна причина за това уголемяване е жлезисто стромната хиперплазия на периуретралните жлези и преходната зона на простатата. При мъжете на възраст между 21-30 години обичайният размер на простатата е приблизително 20 грама (56).

Честотата на хистологично доказаната простатна хиперплазия нараства от средно 8% при мъжете на възраст 31 - 40 години до 40-50% във възрастовата група 51- 60 години и достига над 80% при мъжете на възраст над 80 години (фиг.25) (78). Според някои автори при 90% от мъжете на 85 години се установяват данни за ДПХ (14). Guess H. et al. (1990) анализират данните от Baltimor Longitudinal Study of Aging и установяват положителна корелация между клиничната изява и хистологичната честота при мъжете от всички възрастови групи (118). Честотата на клинично проявената ДПХ се увеличава с възрастта, като около 25% от мъжете с оплаквания достигат до оперативно лечение на заболяването (14).

**Фигура 25. Увеличаване на честотата на ДПХ с възрастта - Cunningham G. (2015)(78)**



Сериозен проблем при сравняване на честотата на клиничната ДПХ е липсата на обща дефиниция. Chute C. et al. (1993) използват данните от Olmstead County Study и установяват честота на умерени до тежки симптоми на долните пикочни пътища (индекс на AUA score > 7) при мъжете в 5-та, 6-та, 7-ма и 8-ма възрастова декада съответно в 26%, 33%, 41% и 46% (74). Друго проучване на 502 мъже на възраст между 55-74 години установява 19% честота на клинично проявената ДПХ при сравняване на следните диагностични критерии: простатен обем над 30 cc<sup>3</sup> и международен простатен симптоматен индекс (МПСИ) над 7 точки (61). Честотата на клинична ДПХ спада до 4%, ако към тези критерии се добавят и наличието на МУД под 10 ml/sec и остатъчна урина над 50 ml (61).

Хистологично ДПХ възниква първично в периуретралната или транзиторната зона на простатата. Хиперпластичните възли са изградени предимно от стромни и в по-малка степен от епителни клетки (188). Наличието на хиперплазия обаче не винаги води до доброкачествено простатно увеличение или до субвезикална обструкция. Нещо повече, повечето от мъжете със СДПП имат мултифакторна патофизиология, допринасяща за техните симптоми (215). Наличните допълнителни фактори отразяват силата и тонауса на детрузора, комплайънса на мехурната стена, гладкомускулната функция на мехурната шийка и простатната уретра, функцията на гладката мускулатура в простатната уретра и интерстициални фактори, както и наличието на еластин или типа колаген. Физиологичната дисфункция, водеща до оплакванията на пациентите, е резултат от взаимодействието на две компоненти – механична и динамична (18).

### **Механична (статична) обструкция**

Простатната хиперплазия започва от клетките на транзиторната зона в проксималната част на простатата. Образуваните възли постепенно се увеличават и

сливат помежду си в предната, задна и страничните части на простатата. При някои пациенти се установява хиперплазия само на периуретералните жлези, разположени в задната част на простатната уретра.

### **Гладкомускулна (динамична) обструкция**

В простатата е установено голямо количество алфа1 - адренергични рецептори, от които зависи контракцията на гладката мускулатура в простатната капсула и мехурната шийка. Стимулирането на тези рецептори предизвиква контракция на гладката мускулатура и обструкция на простатната уретра.

### **Патофизиологични основи на ДПХ и свързаните с нея промени в пикочния мехур**

По-голямата част от клиницистите приемат, че ДПХ се развива вследствие нарушеното равновесие между мъжките и женските полови хормони при стареенето на организма. През последните години определено значение се отдава на превръщането на тестостерона в ДНТ под влияние на 5-алфаредуктазата (18).

Нарастването на жлезата може да бъде резултат от комбинираното действие на свръхпродукция на стромни растежни фактори (79), намалена клетъчна апоптоза (75) или активирани потенциални стволови клетки в базалния епителен слой на жлезните структури (196). Счита се, че Т-лимфоцитите и макрофагите играят важна роля в стимулирането на стромалната пролиферация (236). Младенов, Д. и Михайлова, А. (2010) описват сигнификантно намаление на Т-лимфоцитите за сметка на супресорно – цитотоксична субпопулация при пациентите с ДПХ (17). Това би могло да се използва като критерий в диференциалната диагностика с другите заболявания на простатната жлеза (16). При прогресиране на състоянието се предполага и генетична предиспозиция с автозомно доминантен тип унаследяване особено при големи по обем простатни жлези (177).

Обструкцията на изхода на пикочния мехур води до увеличаване на работното му натоварване, което предизвиква различни промени в детрузора. Повишаването на интравезикалното налягане при микция може да доведе до периодично възникване на детрузорна исхемия, постепенно увреждане на невроните в мехурната стена и вторични промени в свойствата на гладкомускулните клетки (97). Частичната денервация на детрузора може да доведе до увеличаване на чувствителността му към различните невротрансмитери и в следствие увеличен отговор към стимулация (207). Установено е наличие на детрузорна свръхактивност при около 70% от мъжете с простатна обструкция на ДПП. При една трета от тях тя се нормализира след хирургичното отстраняване на обструкцията (42).

От патофизиологична гледна точка промените в мехура протичат на два етапа (207). Първоначално се наблюдава „компенсирано” състояние с увеличаване на мехурната маса. Генерираното по-високо детрузорно налягане успява да преодолее обструкцията на изхода на мехура и да отдели уринния обем. Увеличаването на мехурното налягане обаче води до обособяване на ограничени участъци в мехурната

стена с хипоксия и неоангиогенеза. При по-продължителна обструкция се стига до „декомпенсирано“ състояние. През този етап започва заместване на детрузорните миофибри с колагенна тъкан и намаляване на комплайънса, функционалния капацитет и силата на контракцията. Процесът на постепенното прогресиране започва без отключващ фактор. Днес е доказано, че с напредване на възрастта се увеличават ПСА и обема на простатата, намалява скоростта на максималния уринен дебит, влошава се МПСИ, увеличават се риска от остра задръжка на урината и необходимостта от оперативно лечение (16). При малък процент от мъжете нелекуваната ДПХ може да доведе до остра ретенция на урината, рецидивиращи инфекции, хидронефроза и дори бъбречна недостатъчност. Установено е, че при 60-годишен мъж с умерени до тежки симптоми, има 13,7% вероятност да се развие остра ретенция на урината през следващите 10 години.

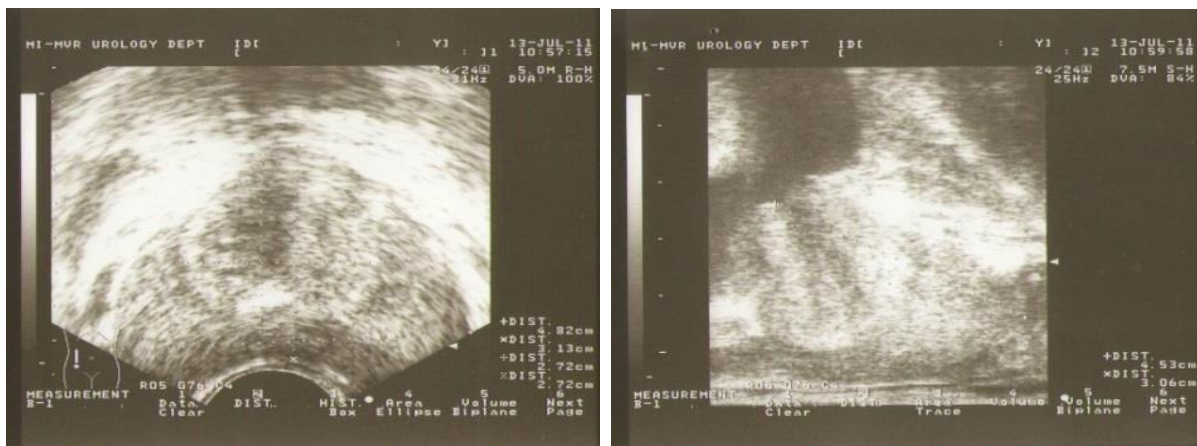
Прогностични критерии за прогресия на ДПХ са МПСИ, максималният уринен дебит – МУД (определен с урофлоуметрия), обемът на простатата, стойността на ПСА и на простатно свързания мембранен антиген (ПСМА) (7,15,16, 32). От тях МПСИ и МУД са прогностичните критерии с най-голяма динамика, докато обемът на простатата е с най-висока прогностична стойност (16). ПСА е друг прогностичен критерий за естественото биологично развитие на ДПХ при всички възрастови групи. Нивото му корелира положително с обема на простатната жлеза и риска от карцином на простатата. Стойности на ПСА над 1,4 ng/ml предвиждат по-голям риск от прогресивно развитие на ДПХ, а стойности на ПСА над 1,6 ng/ml прогнозираат обем на простатата над 40 cm<sup>3</sup> (16). Свързания простатен мембранен антиген (ПСМА) е установен в най-голяма степен в клетките на простатния карцином, в значително по-малко количество при ДПХ. Той липсва в нормалната простатна тъкан. Тази специфика в разпределението му позволява да бъде използван като критерий за диференциална диагноза между ДПХ и простатния карцином (16).

Диагностиката на ДПХ е обект на множество проучвания и като цяло съществува консенсус по отношение на диагностичния алгоритъм (7,29).

Приема се наличие на доброкачествено простатно увеличение (ДПУ) при общ обем на простатата над 30 cm<sup>3</sup> (фиг.26) (61). Счита се, че трансабдоминалното ултразвуково изследване дава достатъчно достоверна информация за определяне размерите на простатата и вида на оперативната интервенция.

Метод на избор е трансректалното ултразвуково изследване при гранични размери на простатата, неясни граници, предшестващи оперативни намеси или съмнение за карцином на жлезата (19). Наличието на ДПУ и стойности на МПСИ над 7 дава основание да се използва термина клинично значима ДПХ (61).

**Фигура 26. Трансректална ехография при ДПХ**



Уродинамичното изследване е прието като златен стандарт за доказване на субвезикална обструкция при мъжете (4, 5) (фиг.27).

**Фигура 27. Уродинамично изследване при ДПХ**



Съществуват две схващания относно абсолютната стойност на PdetQmax, доказваща обструкция при мъжете над 50 години. Повечето автори считат, че това са стойностите над 100 cm воден стълб (42,102), докато други приемат, че стойност на PdetQmax над 75 cm воден стълб е достатъчна за категорична диагностика на обструкцията при мъжа (166). Все пак при голяма част от пациентите измерените стойности са под цитираните граници (42). Не трябва да се забравя, че самостоятелното използване на максималното детрузорно налягане не винаги е достатъчен критерий и следва да се разглежда винаги в контекста на отделения уринен дебит. Ето защо в повечето случаи диагнозата обструкция при ДПХ се поставя след интерполиране на стойностите на МУД и PdetQmax в номограмите на ICS или Schäfer и определяне на BOOI (4,6). При стойности на BOOI над 40 приемаме категорично наличие на обструкция. При стойности под 20 липсва обструкция. Приема се, че пациентът със

стойности на BOOI в междинната група (20-40) е с обструкция, ако измереното налягане в края на уринния поток (Pdet.min.void) е над 40 cm воден стълб и наклонът на LPURR е над 2 (вж.глава II.3)(42). Цитираните данни не винаги позволяват точна диагностиката на обструкцията. Много често е трудно да се докаже обструкция при наличие на нарушен контрактилитет посредством определянето на BOOI. BOOI трябва да бъде най-малко 40 cm воден стълб, за да може да се постави диагнозата за категорична обструкция. Това означава, че трябва да се генерира Pdet от поне 40 cm воден стълб при липса на уринен поток. PdetQmax трябва да бъде поне 50 cm воден стълб, ако Qmax е 5 ml/sec. Следователно ICS номограмата може да изключи пациенти с обструкция, при които тя е довела до отслабване на контрактилитета. В тези случаи окончателната преценка следва да се базира на клиничните данни (168).

Лечението на клинично проявената ДПХ може да бъде консервативно или оперативно (13,29). Лечението им следва също да бъде съобразено с този риск, тъй като различните пациенти имат различен риск от прогресия на състоянието (23). Обемът на простатната жлеза е факторът, който определя вида на лечението. При простатни жлези с обем под 40cm<sup>3</sup> се препоръчва консервативно лечение, при обем между 40 и 80 cm<sup>3</sup> – трансуретрална резекция на жлезата, при обем на простатата над 80 cm<sup>3</sup> - метод на избор е отворената операция (16).

#### **II.4.1.2. Простатен карцином**

При мъжете в средна и напреднала възраст с оплаквания от ДПП, простатният карцином трябва да бъде отхвърлен (69). Скрининговото изследване по време на изследването на СДПП включва дигиталното ректално туширане, изследване на серумния ПСА, трансректална ехография и простатна биопсия при съмнение за крацином (18,26). Наличието на трайно високи нива на ПСА, хистологично доказана прекаncerоза (PIN III) или клинично съмнение за карцином изискват повтаряне на простатната биопсия в разширен протокол след интервал от 2-3 месеца (2,19, 27). При установяване на карцином, той трябва да се лекува в зависимост от степента на диференциация, стадия на заболяването и общото здравословно състояние на пациента.

#### **II.4.1.3. Стриктурна на уретрата**

Стриктурна на уретрата може да възникне при мъжете във всяка възраст. Симптомите на затрудненото уриниране се проявяват, когато диаметърът на уретрата стане под 11СН (69). Стриктурите пречат на уретрата да се разширява пасивно от уринния дебит и създават обструкция. Урофлоуметрията показва характерна обструктивна крива. Уродинамичното изследване е полезно за потвърждаване на ОДПП, но диагнозата изисква провеждането на уретрография или цистоскопия, които позволяват анатомично верифициране и локализиране на стриктурата (42). Лечението е хирургично – уретротомия или уретропластика.

## **II.4.2. Функционална обструкция**

### **II.4.2.1. Първична обструкция на мехурната шийка**

Първичната обструкция на мехурната шийка (ПОМШ) е състояние, при което мехурната шийка не се отваря достатъчно по време на микция при липса на други анатомични причини (40). Тя е описана за първи път през 1933 г. от Marion. По-късно през 1973 г. Turner-Warwick препоръчва използването на уродинамични изследвания и микционна цистография при мъже под 50 години и дълготрайни оплаквания от долните пикочни пътища (176). В днешно време ПОМШ се счита като една от важните причини за хроничната микционна дисфункция при млади мъже (22).

Точната патофизиология на ПОМШ не е достатъчно добре уточнена. Първоначалните теории обясняват заболяването със структурни промени в зоната на мехурната шийка (фиброзно стеснение или хиперплазия - теория на Marion), непълно отваряне на мехурната шийка и наличие на големи количества съединителна тъкан (Leadbetter) или неправилно подреждане на детрузорни/тригонални миофибри в зоната на мехурната шийка (Turner-Warwick)(176). В днешно време се приема, че причината за заболяването е комплексна, обусловена от симпатикуса и дисфункция на гладката мускулатура на мехурната шийка. Crowe, R. (1995) доказва увеличена плътност на невропептид – Y имунореактивните нерви (част от симпатикусовата контрактилна система) на нивото на мехурната шийка (77). Нарушената релаксация на набраздения сфинктер по време на уринирането също би могло да доведе до дисфункция на мехурната шийка (Nitti, V. 2005) (170). Морфологична основа на тази хипотеза е съобщението на Yalla, S. (1977), че при около 48% от мъжете с ПОМШ е налично краниално разпространение на външния уретрален сфинктер към мехурната шийка (238).

Истинската честота на ПОМШ при мъжете не е известна. Kaplan, S. (1996) съобщава за 54% честота на ПОМШ при ретроспективно изследване на 137 мъже под 50 години с хронична микционна дисфункция (137). Nitti, V. (2002) установява 47% честота на ПОМШ при 85 мъже на възраст между 18 - 45 години със СДПП (169). Wang, C.(2003) съобщава за 41% честота на ПОМШ сред млади мъже с микционни оплаквания и нисък уринен дебит (235).

Клиничната картина на заболяването е неспецифична и може да се представи с развитието на симптоми на съхранение, на изпразване или различна по степен комбинация от тях (22). В някои случаи първа проява на заболяването може да представлява възникнало усложнение. Wang, C. (2003) съобщава като първи симптом наличие на конкременти в мехура при 2 пациенти и остра ретенция на урината при 1 пациент от 37 болни с ПОМШ (235).

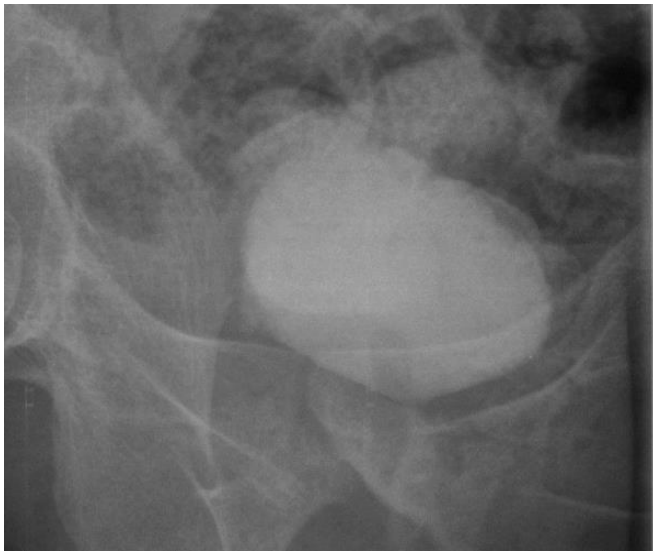
Често оплакванията на пациентите с ПОМШ имитират тези при хроничен простатит, простатодиния или психогенна микционна дисфункция, поради негативните данни от клиничното и лабораторното изследване (21, 170). В тази връзка Nitti, V.(2002) демонстрира, че ниската скорост на уринния дебит и високите резултати от микционните симптомни въпросници са полезни за уточняване кои пациенти да бъдат изследвани с

видеуродинамично изследване (169). Wang, C. et al. (2003) препоръчват метода за поставяне на точна диагноза при младите мъже с хронично СДПП и нисък МУД (235). В допълнение авторите стигат до извода, че уродинамично изследване и микционна цистография могат да бъдат извършени и поотделно за диагностика в болници без видеуродинамични възможности (235).

## Диагноза

Доказването на ПОМШ изисква видеуродинамично изследване (72,170). Критерий за диагнозата е установяването на стеснение само на мехурната шийка **чрез** микционната цистография, съпроводено с отпускане на външния сфинктер при ЕМГ изследване при микция и липса на дистална уретрална обструкция (72, 170)(Фиг.28).

### Фигура 28. ПОМШ–МЦГ (наши данни)



Допълнителни данни дава наличието на силна детрузорна контракция по време на уринирането, съпроводена с нисък дебит (72). Увеличението на детрузорното налягане не е задължителен елемент. Установено е, че максималното детрузорно налягане може да варира в широки граници - от 20 до 200 cm воден стълб в различните серии при пациенти с ПОМШ (137, 169, 227 ,235). Nitti, V. et al. (2002, 2005) предлагат категоризирането на ПОМШ в три групи:

- 1) класическа - с високо налягане и нисък МУД
- 2) нормално налягане с нисък МУД и цистографско доказано стеснение на мехурната шийка
- 3) забавено отваряне на мехурната шийка(169,170).

Цистоскопията има малка роля при потвърждаването на ПОМШ (170). В диференциалнодиагностичен аспект е важно отграничаването на ПОМШ от дисфункционалното уриниране, тъй като лечението им е различно (169, 235).

## Медикаментозно лечение

Известно е, че мехурната шийка и простатата са богати на алфа адренергични рецептори. Ето защо алфа блокерите се считат за основно лечебно средство. Резултатите от това лечение варират значително. Повечето проучвания са малки по обем и нерандомизирани, като вида на лекарството и дозировката им не са постоянни. Mishra, V. (1992) и Trockman, B. (1996) демонстрират ползата от алфа блокерите при ПОМШ (164, 227), докато Kaplan, S. (1996) и Norlen, L. (1986) не установяват повлияване от подобна терапия (137, 171). Nitti, V. (2002) съобщава, че 10 (58%) от 17 мъжете с ПОМШ са получили сигнификантно подобрение в IPSS при приемане на алфа блокери (169). В проспективно проучване Yang, S. et al. (2002) показват, че 54% от мъжете с ПОМШ, които приемат доксазозин за 3 месеца, имат положителен ефект от лечението. Мъжете с позитивен отговор са показали по-високи детрузорни налягания и по-нисък МУД в сравнение с пациентите без ефект от лечението. Изводът на авторите е, че при мъжете с уродинамични данни за обструкция е по-вероятно да се осъществи успешно лечение (241).

## Хирургично лечение

За младите мъже е необичайно да продължат медикаментозното лечение за дълъг период от време дори при наличие на добър ефект от тях (169). Най ефективното лечение на ПОМШ е трансуретралната инцизия на мехурната шийка (20,72). За първи път Turner-Warwick, R. през 1973 г. предлага извършването на инцизия на мехурната шийка (170). През 1994 г. Kaplan, S. демонстрира, че 34 пациенти с ПОМШ са диагностицирани погрешно като хроничен небактериален простатит. От тях 31 са приели извършване на трансуретрална инцизия на МШ. Само 30 от тях (97%) са показали значимо подобряване на микционните симптоми и МУД (137). През 1996 г. Trockman, B. съобщава за 87% подобрение в симптоматиката след трансуретрална инцизия на мехурната шийка (227). Nitti, V. (2002) съобщава, че 73% от младите мъже с функционална обструкция на мехурната шийка, с неуспех от лечението или непоносимост към алфаблокерите показват сигнификантно подобрение след инцизия на мехурната шийка (169).

Основното възражение срещу класическата инцизия е постоперативната ретроградна еякулация. Тя възниква при 27% - 100% от оперираните пациенти (227,171). Ретроградната еякулация е по-малко вероятно да възникне при едностранна инцизия или при запазване на част от супрамонтаналната тъкан при двустранна инцизия (241). Webster, G. (1980) и Kaplan, S. (1994) съобщават, че всички пациенти запазват антеградната еякулация след едностранна инцизия на мехурната шийка (237, 137).

### II.4.2.2. Дисфункционално уриниране

ICS дефинира дисфункционалното уриниране (ДУ) като „прекъсваща и/или непостоянна скорост на потока, дължаща се на периодични контракции на периуретралния набразден мускул по време на уриниране при неврологично нормални индивиди“ (40). Доказването на периуретралната сфинктерна активност изисква

интрамускулно въвеждане на иглени електроди, което не е широко застъпено в повечето уродинамични кабинети. Наличните повърхностни електроди дават комбиниран сигнал, който отразява общата активност от тазовото дъно, външния анален и външния уретрален сфинктер. От друга страна са събрани много доказателства, че ДУ може да възникне вследствие контракции на тазовото дъно, периуретралния сфинктер или и на двете. Ето защо ние предпочитаме дефиницията на Wang, C. (2005), че ДУ представлява проява на „влошена координация между детрузора и тазовото дъно/външния сфинктерен комплекс по време на уриниране при неврологично здрави индивиди“ (242).

За първи път през 1915 г. Beer, E. описва наличието на миционна затруднение, придружено от рецидивиращи инфекции и сфинктерна дискоординация (208). В последствие са използвани множество термини за обозначаване на това състояние - “повишен тонус на външния сфинктер”, “нерелаксиращ уретрален сфинктер”, “псевдодиссинергия” и “заучена микционна дисфункция”. Терминът „дисфункционално уриниране“ за първи път е използван от Allen, T. през 1977 г. (208). В последствие той е залегнал в различните стандартизирани протоколи. Синдромите, описани от Hinman, F. (1974) и Allen, T. (1977) се свързват с тежката форма на заболяването, при която обструкцията е клинично неразграничима от истинската неврогенна диссинергия и води до тежки изменения в пикочния мехур, двустранна хидронефроза и бъбречна недостатъчност (208).

## Патогенеза

В повечето случаи ДУ при децата се възприема като поведенчески проблем - приучена контракция на сфинктерния комплекс по време на микцията. Причината е или лошо изграден микционен навик (12) или проява на защитна реакция при императивен позив за уриниране. Императивността може да се дължи на детрузорна свръхактивност или уроинфекция (208). Активирането на перимикционния сфинктерен спазъм може да се дължи и на поведенческа реакция като форма на обща психологична лабилност (208). Причините за ДУ при възрастните понякога са трудни за откриване. Безспорно при част от пациентите анамнезата разкрива наличен от детската възраст, но не достатъчно манифестиран микционен проблем (11). Много от пациентите напълно отричат наличието на уринарни проблеми в детството си. При част от тях повишеният тонус на сфинктера е реакция на тазово-болеви синдром или на възпалителни заболявания на тазовото дъно – напр. уретрити, цистити или инфекции на периуретралните жлези (86). При част от пациентите с ДУ съществува скрит неврогенен проблем, който би се манифестирал при едно продължително проследяване (86, 208). Ето защо при всички пациенти с необяснена, тежка форма на ДУ трябва да се отхвърли неидентифицирана неврологична лезия. При млади жени с уринарна ретенция е описан увеличен уретрален тонус, който може да бъде хормонално провокиран (Fowler синдром) (208).

Някои изследователи се опитват да разграничат диссинергията на тазовото дъно от диссинергията на уретралния сфинктер. Deindl, F. (1998) изследва 15 жени с ДУ и ретенция (средна възраст 38,2 години). При 11 от тях той установява неадекватна релаксация на тазовото дъно, а при 4 от тях и активиране на външния сфинктер по време

на уриниране (81). Тренировката е била ефективна само при жените с активиране на тазовото дъно (м. пубококситеус). Според автора локализацията на патологичния процес има прогностично значение за успеха на лечението.

Най-вероятно ДУ представлява нехомогенна нозологична група, при която съществуват различни етиологични фактори със сходна изява (208). Крайният резултат е дисинергична сфинктерна активност по време на микция при липса на ясно определена неврологична причина.

## **Епидемиология**

Различните автори цитират различни епидемиологични данни в зависимост от възприетите критерии за диагнозата. Wang, C. et al. (2003) установяват, че дисфункционалното уриниране е най-честата диагноза (43%) при младите мъже със СДПП и нисък дебит (136). Техните данни се потвърждават от Jiang, Y. (2003) и Куо, Н. (2000). Според тях най-честата причина за обструкция на ДПП при младите мъже под 50 години е слабо релаксиращият уретрален сфинктер – 42,9% (136,143). Според Kaplan, S. (1996) при 24% от младите мъже под 50 години се установява псевдодисинергия на външния сфинктер (137). По данни на Nitti, V. (2002) дисфункционално уриниране се установява при 14%, а според Karami, H. (2011) - при 15% от мъжете със СДПП (181). Seong, Jin Jeong (2014) съобщава за 23,4% честота на ДУ при мъже на възраст под 50 години със СДПП (206).

## **Клинична картина**

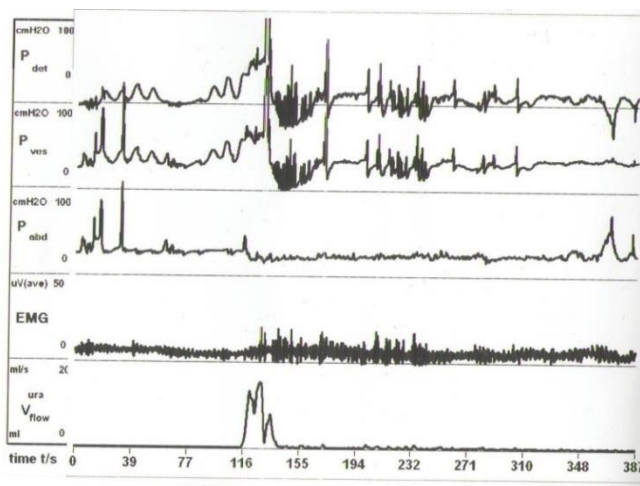
Клиничните симптоми при малки деца най-често са асоциирани с инконтиненция на урината, енуреза ноктурна или рецидивиращи инфекции (208). За разлика от тях при възрастните пациенти заболяването се характеризира със затруднено уриниране с широк спектър на проявление – от леко до тежко. Възможни са и оплаквания, свързани със съхранението на урината, както и терминално мокрене. При изследване на пациенти с ДУ Seong, J. (2014) установява изолирано микционен нарушен при 35% от тях. В останалите 65% те съобщават за придружаващо нарушение в съхранението на урината. Състоянието може да доведе до значимо влошаване на качеството на живот. Тежката форма на заболяването може да се представи като клинично неразличима от класическия неврогенен мехур. При тези пациенти е възможна прогресия до двустранна хидронефроза и терминална бъбречна недостатъчност (86, 137, 208). Диагностиката на заболяването изисква видеоуродинамично или електромиографско изследване. Критерий за диагнозата е цистографско визуализиране на периодично появяващо се стеснение на мембранозната уретра при флуороскопията (фиг.29) и/или периодично нарастване на сфинктерната електромиографска активност по време на продължаваща детрузорна контракция при липса на абдоминално напъване (235).

**Фигура 29. ДУ – МЦГ (наши данни)**



Резултатите от уродинамичните изследвания са сходни с тези при анатомичната ОДПП. Те се характеризират с високо детрузорно налягане и ниска скорост на уринния дебит. При ДСД сфинктерът може интермитентно да се отваря и затваря по време на уринирането. Детрузорното налягане може да бъде нормално или умерено високо, когато сфинктерът е отворен. Детрузорното налягане се покачва, ако сфинктерът внезапно се затвори по време на микция, тъй като тогава детрузорът се съкращава изоволуметрично срещу затворен сфинктер. Уринният дебит в този момент ще се редуцира или ще спре, докато сфинктерът е затворен. Детрузорното налягане пада отново и потокът урина се възстановява, когато сфинктерът се отвори отново. Този вид микция може да се повтори неколkokратно в акта на уринирането (фиг. 30).

**Фигура 30. Уродинамично изследване при ДУ (наши данни)**



Целта на лечението при ДУ е да бъде постигната релаксация на спастичната периуретрална мускулатура по време уриниране. Описани са множество методики, включително сугестия, хипноза, мехурно трениране, поведенческа терапия на базата на обратната връзка, комбинация между антихолинергична терапия за релаксиране на мехура и алфа-адреноблокери за релаксация на мехурната шийка (86). Пациентите с

висок риск от декомпенсация на мехура и увреда на горните пикочни пътища може да се нуждаят от рано включване на режим на интермитиращи самокатетеризации. Лечението на тези пациенти трябва да се провежда по алгоритмите за класическия неврогенен мехур. Те включват интермитиращи самокатетеризации и мерки за контрол на налягането при съхранението на урината (холинолитици). При въвеждането на ботулинов токсин в периуретралния сфинктер под ЕМГ или цистоскопски контрол резултатите са добри, макар и временни (208). Нова обещаваща методика представлява сакралната невромодуляция. Особено добри резултати от прилагането ѝ са описани при пациентките със синдрома на Fowler (42).

### **II.4.3. Слабост на детрузорния мускул**

#### **II.4.3.1. Слабоактивен мехур (хипоконтрактилен мехур)**

Според дефиницията на ICS от 2002 г. слабоактивен се нарича пикочния мехур, чиято контракция е недостатъчно силна или продължителна, за да доведе до пълно евакуиране на урината (40). Слабоактивният мехур (СЛАМ) е сравнително рядка, но постоянна причина за оплаквания от долните пикочни пътища (40). „Неконтрактилен детрузор“ е друг термин, с който се обозначава невъзможността за генериране на контракция (40). Това състояние е различно от невъзможността за уриниране по време на уродинамичното изследване, което е често срещано. Двете състояния могат лесно да бъдат разграничени анамнестично. Съгласно дефиницията най-важното следствие от СЛАМ е ретенцията на урината. Според Osman, N. (2913) наличието на остатъчна урина над 40% от функционалния обем на пикочния мехур може да се възприеме като потенциален индикатор за сигнификантно отслабена мехурна функция (175).

### **Клиника и епидемиология**

Клиничната картина на слабоактивния мехур е неспецифична и често е неразличима от другите дисфункции на ДПП. Колебливостта, слабата струя, интермитентността и напъването са основни симптоми както при пациенти с ОДПП, така и при тези с нарушен контрактилитет (68). МУД е показател, използван често за скрийнинг на ОДПП. Днес е доказано, че той не може да отграничи ОДПП от СЛАМ (32, 67). Увеличената остатъчна урина и ретенцията на урината могат бъдат резултат от СЛАМ или при ОДПП. Хроничната ретенция на урината се дефинирана като наличие на остатъчна урина над 300 ml. В терминологията на ICS се избягва определянето на прагов обем на урината. Хроничната ретенция на урината се описва като наличие на „неболезнен пикочен мехур, който остава палпируем и перкутабилен след като пациентът е уринирал“ (40).

Клиничните проучвания при пациенти с неневрогенни СДПП показват, че СЛАМ е наличен при 9% до 28% от мъжете под 50 години и нараства до близо 48% при мъжете над 70 години. При възрастните жени честотата варира от 12% до 45% като тя е най-висока при пациентки в домове за възрастни и хосписи. При тях честотата на детрузорната свръхактивност с нарушен контрактилитет (DNIC) е важна причина за инконтиненция (175). Thomas, A. et al. (2005) описват еволюцията на оплакванията при

10 годишно проследяване на мъже със СЛАМ (МУД под 15 ml/s, PdetQmax под 40 cm H<sub>2</sub>O) и без лечение. По време на проучването не е установено сигнификантно влошаване на симптоматиката или уродинамичните параметри. Заключение от това проучване е, че СЛАМ не е прогресивно заболяване при повечето не-неврогенни пациенти и първоначално може да бъде препоръчано консервативно поведение (224). В експерименталните разработки при животни е потвърдена причинно следствената връзка между ОДПП и СЛАМ (93), но при повечето от хората тази връзка не е сигурно доказана (175). Най-вероятно при някои мъже ОДПП е причина за СЛАМ, тъй като контрактилната функция на мехура се нарушава от структурните и неврофизиологични последици от продължителната обструкция на ДПП. При други СЛАМ може да бъде изцяло независим патологичен процес. Това се потвърждава от факта, че мъжете с хронична ретенция на урината обикновено нямат оплаквания до късните стадии и често като първи симптом може да се прояви нощната енуреза (175).

### Етиология

Слабоактивният пикочен мехур има полиетиологична патогенеза (163,175):

- миогенна увреда
- неврогенна увреда - нарушение в периферните аферентни или еферентни нервни пътища и/или нарушения в лумбосакралния отдел на гръбначния мозък

**Миогенна причина за СЛАМ** може да бъде всяка аномалия във вътрешните свойства на миоцитите за генериране на контрактилна активност. Като алтернатива проблемът може да бъде в екстрацелуларния матрикс (175). Много автори са на мнение, че **свръхактивният пикочен мехур** във времето може да доведе до развитието на хипоконтрактилитет. Съвременните проучвания показват, че мехурната стена се удебелява при СПМ (163) и се установява повишено количество на неврогенния растежен фактор (NGF) в урината (141). Това показва, че СПМ може да доведе до структурни промени в стената на мехура, променящи конфигурацията на мускулната и съединителната тъкан и отслабване на контракцията (163).

**Обструкцията на изхода на пикочния мехур** първоначално се компенсира от детрузорна хипертрофия. По-късно постепенно възниква патологично отлагане и заместване на детрузорните фибри с колаген. Във времето може да настъпи и денервационна хиперсензитивност на мехура – процес, който още не е получил достатъчно точно обяснение (163). Обратно становище изказват Науеки, Al. et al. (2004). Според тях липсват данни за намаляване на контрактилния индекс на пикочния мехур при нелекувана в продължение на 10 години обструкция на долните пикочни пътища (43).

В повечето проучвания възрастта се разглежда като важен рисков фактор за ретенция на урината. Установено е зависимо от възрастта нарастване на честотата на ретенцията – от 0,4/1000 пациенти на възраст 45-49 години до 7,9/1000 пациенти на възраст между 70 - 83 години (163). При наличие на диагностицирана ДПХ рискът от ретенция на урината нараства драматично с възрастта. Доказано е, че повече от 1/10 от

пациентите в 7-то десетилетие биха имали ретенция на урината през следващите 5 години. Този риск се увеличава до 3/10 при мъжете в 8-то десетилетие (163). При липсата на друг етиологичен рисков фактор се счита, че по-високата честота на ретенция на урината при възрастните мъже се дължи на слабата детрузорна функция. Ултраструктурните изменения, придружаващи нормалното остаряване, са описани от Elbadawi , A. (1993). Той установява разкъсвания на връзките между миоцитите, на самите миоцити и дегенерация на аксоните, които корелират с нарушената контрактилност (дефинирана като наличие на остатъчна урина над 50 ml) (93, 94, 95). Подобни промени са наблюдавани и при пациенти с ОДПП и големи обеми остатъчна урина над 150 ml (95). Според цитираното по-горе проучване на Науек, Al липсват уродинамични данни, доказващи прогресия на контрактилното увреждане с напредване на възрастта. Същият автор счита, че слабоактивният мехур е самостоятелна нозологична единица с възможно генетична предиспозиция (43).

**Идиопатичното увреждане** на контрактилния механизъм на мехура при липса на обструкция или неврологично увреждане е наблюдавано в чист вид при млади мъже. То е известно като синдром на ниския дебит/ниско налягане. Причините за миоцитната увреда са неизвестни (175).

Много често при възрастните мъже към наличието на хипоконтрактилитет допълнително се наслагва обструкция на изхода на мехура (най-често ДПХ) или свръхактивност на пикочния мехур (ДНЦ). Това допълнително маскира основната причина за оплакванията.

## **Неврогенни увреди**

**Нарушаването на еферентните нерви** редуцира невромускулната активация. Това типично се наблюдава при заболявания, предизвикващи директно увреждане на невроните, като множествена склероза и други автономни невропатии. Отслабването на автономната инервация в пикочния мехур в хода на остаряването може да допринесе за недостатъчно активиране на контракцията и при индивиди без развито неврологично заболяване (163).

**Аферентната нервна система** контролира обемите по време на изпълването на мехура и силата на детрузорната контракция при уриниране. Дисфункцията на аферентните влакна на мехура и уретрата може да води до СЛАМ чрез редуциране или преждевременно прекъсване на микционния рефлекс (напр. диабетна цистопатия) (175).

Особен вид на самостоятелно увреждане на контрактилния механизъм на пикочния мехур при липса на обструкция е наблюдавано при млади, емоционално лабилни пациенти, които се оплакват от значително затруднение при уриниране извън дома. Състоянието е обозначено като **психогенна уринарна ретенция** или парауреза (срамежлив мехур – shy bladder, bashful bladder). Параурезата представлява типична социална фобия. Тя се среща и при двата пола и обикновено началото и датира от ученическите години. Клиничната картина варира от затруднение да се уринира в присъствие на други хора (обществени тоалетни, бензиностанции и др.) до

невъзможност за уриниране на друго място освен у дома (при тежките случаи). Счита се, настъпва рефлексорно подтискане на контрактилитета на мехура поради силния стрес при опит за уриниране. Поведението изисква психиатрична консултация и включва провеждане на релаксираща терапия, психотерапия, когнитивно поведенческо и експозиционно лечение (163).

## Диагноза

Инвазивното уродинамично изследване е единственият метод за установяване на детрузорната контрактилна функция (168, 175). При интерпретирането на резултатите следва да се имат предвид някои особености. Праговите стойности са определени около долните граници на нормалните стойности, които при мъжете са емпирично изведени от серии пациенти, провели оперативно лечение за ОДПП (175). Някои автори като Rosario, D. (2008), Schmidt, F. (2002) са провели проучвания върху безсимптомни пациенти, тъй като тези граници може да не са приложими при всички групи. Въпреки това до момента тези проучвания са малко на брой и липсва стандартизиране на резултатите (190, 204).

Уродинамичното изследване на детрузорната контрактилна функция се основава на детрузорното налягане, необходимо за евакуирането на урината през проходима уретра. Ето защо е възможно получените резултати за контрактилитета да са по-ниски от реалните, защото контракцията генерира както уринен поток, така и налягане. Днес са предложени допълнителни тестове, определящи изоволуметричното детрузорно налягане, за да се компенсира този недостатък. Повечето от тези изследвания използват BOR и се базират на математически анализ на уродинамичните данни или на реално прекъсване на потока (175). Друго измерване на детрузорната функция представлява определянето на ват фактора WF. Той се дефинира като мощност на единица площ мехурна повърхност, коригиран с мощността, необходима за изометрична контракция. Изразява се чрез формулата  $WF = [(P_{det}+a)(V_{det}+b)-ab]/2\pi$  (200), където  $V_{det}$  представлява скоростта на детрузорното скъсяване, а  $a$  и  $b$  са фиксирани константи ( $a=25$  cm H<sub>2</sub>O;  $b=6$  mm/sec) от експериментални изследвания. WF варира, тъй като  $P_{det}$  и  $V_{det}$  варират по време на микционния цикъл. Ето защо като показателни за детрузорния контрактилитет са предложени две точки - максимален WF и WF при максимален дебит. Предимствата на WF са, че той минимално зависи от мехурния обем и не се влияе от наличието на ОДПП. Все пак той не позволява измерване на контрактилната продължителност и изисква комплексни измервания, ограничаващи приложението му в клиничната практика. Освен това все още липсва валидиран праг за нормална стойност, въпреки че някои автори подсказват  $7$  W/m<sup>2</sup> (231).

Schäfer, W. (1993) предлага по-лесен метод за изследване на детрузорната контракция, основаващ се на разработките за пасивното линейно уретрално съпротивление. Той предлага определяне на „проектираното изоволуметрично налягане – PIP“ по формулата  $PIP = P_{det}Q_{max} + 5Q_{max}$  (201, 219). Праговите стойности за силата на контракция са определени като над 150 – силна, между 150 и 100 - нормална, между 100 и 50 - слаба и под 50 – много слаба. Показателят „мехурен контрактилен индекс“ (BCI) е предложен от ICS за определяне на контрактилитета на мехура. Този показател е аналогичен на PIP и

се определя по същия начин. За разлика от номограмите на Schäfer тук липсва отграничаването на много слаба от слаба контракция. И двата показателя са изведени от научните разработки за обструкция при ДПХ и от тази гледка точка е възможно да не са приложими при другите групи нарушения.

С оглед описаните по-горе ограничения все още най-използваният критерий за диагностициране на слабоактивния пикочен мехур, особено при младите мъже е доказването на ниско налягане/нисък дебит. При това трябва да се отчитат налягането на мехура при максималния дебит –  $P_{detQmax}$  и съпоставено с МУД. Различните автори приемат различни прагови стойности (99, 169, 235), поради липса на стандартизиран протокол. Най-честото необходимо условие за диагнозата е  $P_{detQmax}$  под 40 и  $Q_{max}$  под 12 (137, 138). Рентгеновото визуализиране на изхода на пикочния мехур позволява изключване на евентуална придружаваща обструкция (235).

Значението на слабоактивния пикочен мехур се определя от факта, че е труден за лечение и поне до момента липсва унифициран лечебен подход (71). Предлагани са различни медикаментозни препарати (холиномиметици, холинестеразни инхибитори, простагландини) и хирургични методи (трансуретрална резекция на съпътстваща обструкция, оперативни намеси редуциращи обема на мехура, миоцистопластики). Те дават различен лечебен отговор, което не позволява категорична препоръка за определен лечебен подход (163). Съвременните методи за лечение са обещаващи. Те използват предимно електрическа стимулация на мехурната стена. Въпреки това все още голяма част от възрастните или неврологично увредените пациенти използват периодична (интермитентна) или постоянна катетеризация (42).

#### **II.4.4. Нарушение в съхранението на урината**

##### **II.4.4.1. Свърхактивен пикочен мехур**

Според ICS синдромът на свърхактивния пикочен мехур (СПМ) се дефинира като императивност, със или без инконтиненция, клинично изразен с учестено уриниране и никтурия (40). Императивността (неотложност) е основен клиничен симптом на СПМ. Тя се определя като оплакване за внезапно възникнало, завладяващо желание за уриниране, което е трудно да се отложи. Императивната инконтиненция на урината се дефинира като невъзможност за подтискане на изтичане на урина, свързано с усещането за императивност. Учестено се нарича уринирането повече от 8 пъти за 24 часа. Никтурията се дефинира като уриниране веднъж или повече пъти през нощта (40). Симптоматиката на СПМ предполага наличие на уродинамично доловима детрузорна свърхактивност, но може да се дължи и на други форми на уретро-везикална дисфункция (40). Детрузорната свърхактивност представлява уродинамична находка, характеризираща се с нежелани детрузорни контракции по време на фазата на мехурното пълнене, които могат да бъдат спонтанни или провокирани. Детрузорната свърхактивност може да бъде идиопатична или неврогенна (41).

Днес ние можем да разграничим три групи нарушения, водещи до затруднение в съхранението на урината. Това са СПМ, свърхчувствителен пикочен мехур и намален

комплайънс на пикочния мехур. Ние поставяме разграничения между тях, като се опираме на дефиницията на ICS за всяко от тези състояния. Условие за СПМ е наличието на императивност, която липсва при свръхчувствителния мехур. При него е налице силен позив, възникнал рано и персистиращ по време на мехурното пълнене (40). Свръхчувствителният пикочен мехур ограничава функционално мехурния капацитет, докато при намаления комплайънс има реално понижен капацитет на мехура, поради промяна на еластичните свойства на мехурната стена. Съществуват обаче много припокриващи се области между тези три състояния, които касаят клиничната симптоматика. СПМ може да има както сензорни, така и моторни компоненти (244). Определена роля за проявите на свръхактивност при наличие на обструкция или при възрастовите изменения играе и намаленият комплайънс на мехурната стена поради отлагането на колаген в нея.

## Епидемиология

СПМ е патологично състояние със значителна честота. Редица епидемиологични проучвания между 2001 и 2003 година посочват около 16% честота на заболяването в Западна Европа (162) и САЩ (214). Доскоро се приемаше, че СПМ е патологично състояние, което се среща основно при жените. Днес е доказано, че мъжете и жените са еднакво засегнати от СПМ, като при жените проявите на инконтиненция са по-чести (133). Общата характеристика показва, че и при двата пола честотата на страданието нараства с възрастта (132, 161). Засега причината за СПМ все още не е напълно установена, въпреки проведените задълбочени проучвания (119). В проучване проведено в Европа 65% процента от мъжете със СПМ съобщават, че симптомите им повлияват ежедневно им активност (133). Tubaro, A. (2004) счита, че СПМ има по-голямо значение за качеството на живот отколкото захарния диабет (228).

## Патогенеза

Нормалните функции на пикочния мехур са съхранението на урината и отделянето ѝ навън в подходящо време. Симпатиковата нервна система оказва постоянно инхибиторно влияние върху мехура и стимулиращо влияние върху мускулатурата на мехурната шийка и уретрата за улесняване съхранението на урината. Това става чрез стимулиране на алфа-адренергичните рецептори в основата на мехура и уретрата и бета-адренергичните рецептори в тялото на мехура. Микционният рефлекс се осъществява посредством активация на М-холинергичните рецептори в детрузора и пуринергична система, използваща АТФ (66). Допълнителна роля играят цитокините на уротела, не-холинергичната невротрансмисия, интерстициалните клетки и субуротелните клетки, аферентните нерви и пътищата в централната нервна система (247). Предложени са три теории за описване на патофизиологията на СПМП (97):

- **Миогенната теория** се споменава за първи път от Brading, A. през 1997 г. (63). Според него нарушенията в свойствата на детрузорните миоцити са в основата на възникването на неволева детрузорна контракция, която води до нестабилно увеличение на интравезикалното налягане.

- **Неврогенната теория** приема, че уврежданията в централните инхибиторни пътища в главния или гръбначния мозък или патологичното увеличаване на чувствителността на периферните аферентни окончания в мехура може да активира примитивните микционни рефлексии, които да провокират детрузорна свръхактивност. Възможна причина може да бъде и увреждане на главния мозък. То може да предизвика детрузорна свръхактивност чрез подтискане на супрапонтинната инхибиция или увреждане на аксоните в гръбначния мозък и „изплуване“ на примитивните спинални мехурни рефлексии (82). Неврогенни причини могат да се наблюдават при пациенти с множествена склероза, цереброваскуларни инциденти и Паркинсонова болест.
- **Теорията за автономния пикочния мехур** придобива нарастваща популярност през последните години. Според нея детрузорният мускул е групиран в обособени зони (модули), които се активират по време на мехурното пълнене. Тези модули вероятно са контролирани от периферния миовезикален плексус, състоящ се от интрамуралните ганглии и интерстициалните клетки (ICs). Активността на модулите се синхронизира посредством разпространението на импулсите през интрамуралните нерви и интерстициалната клетъчна мрежа или посредством директна комуникация между мускулните клетки. Редица автори считат, че детрузорната свръхактивност е резултат от прекомерната периферна автономна активност, вследствие на промяна в баланса на възбуда и инхибиция на гладкомускулните модули (88, 103).

Следните нарушения на клетъчно ниво водят до описаните реакции на пикочния мехур като орган:

#### **А. Нарушения в аферентната сигнализация на пикочния мехур**

Сетивните нервни окончания, които дават начало на аферентните импулси са локализирани в субуротелната област на мехурната стена. Установено е, че уротелът освобождава много стимулаторни и инхибиторни медиатори и невротрансмитери, които реагират с различните специализирани рецептори и водят до съответната невроактивация. Нарушената регулация на мехурната аферентна активност води до нарушена сигнализация в мехурните еферентни пътища и в резултат се получава нарушена детрузорна функция (246). При проследяване на 21 жени със СПМ Yamaguchi, O. et al. (2007) установяват, че свръхчувствителността на мехура е постоянно оплакване, независимо от проявите на императивнос. Те предлагат хипотезата, че може би е по-правилно СПМ да бъде определен като първично хиперсензитивно нарушение и в последствие като синдром, характеризиращ се с императивност (240).

#### **Б. Уротелна дисфункция**

Уротелният слой е не само пасивна бариера, но и рефлексно реагираща структура, способна да разпознава термични, механични и химични стимули. Химичните вещества, които се отделят от уротела могат да повлияят възбудимостта на аферентните нерви и контрактилитета на детрузорния мускул (57, 157). Липсата на уротел може да доведе до

нарастване на спонтанната активност на детрузора (165). Клетките от този слой притежават множество рецептори, участващи в инервацията на ДПП. Например ванилоидните рецептори (TRPV1) са отговорни за част от болковите усещания в пикочния мехур. При тяхната стимулация се предизвиква екзогенно освобождаване на азотен оксид и АТФ, които участват в не-адренергичната-не-холинергична невротрансмисия. Доказано е, че уротелът синтезира и освобождава ацетилхолин, който значимо се различава от трансмитера, освобождаван от невроните (148).

## **В. Дисфункция на интерстициалните клетки**

Интерстициални клетки (ICs) са разположени в субуротелния слой на мехурната стена. Посредством контактите помежду си те оформят мрежа и вероятно модифицират сетивния отговор на мехурните стреч-рецептори (23). Освен това Hashitani, H. et al. (2004) експериментално доказват, че интерстициалните клетки на детрузора могат да влияят на трансмисията на калциевите йони от гладкомускулните клетки (121). Счита се, че повишената активност на ICs може да провокира детрузорна свръхактивност.

## **Г. Дефект в не-адренергичната-не-холинергична невротрансмисия (NANC)**

Аномалиите в не-адренергичната не-холинергична невротрансмисия (NANC) може също да доведе до СПМ. O'Reilly, B. et al. (2002) установяват значим пуринергичен компонент в препарати от свръхактивни мехури (около 50%), за разлика от „нормалните“ контроли. Авторите заключават, че абнормалната пуринергична трансмисия може да обясни симптоматиката при тези пациенти (173).

## **Клинични състояния, свързани със СПМ**

Етиологичните причини за появата на СПМ могат да се обособят в три групи (30): неврогенни (лезии на гръбначния стълб), неневрогенни (субвезикална обструкция, напреднала възраст, естрогенен дефицит) и идиопатични (миогенни, уротелни, мускаринови).

## **Обструкция на ДПП и инициране на свръхактивност**

Клиничните наблюдения подсказват причинно - следствена връзка между обструкцията на ДПП и СПМ. Установено е, че различните фактори, водещи до повишаване на интравезикалното налягане при микция може да доведат до периодично възникване на детрузорна исхемия. Тя от своя страна води до постепенна увреда на невроните в мехурната стена и вторични промени в свойствата на гладкомускулните клетки (97). В допълнение, частичната денервация на детрузора може да доведе до свръхчувствителността му към различните невротрансмитери, което в последствие увеличава отговора му към стимулация (429).

Установени са множество специфични обструктивни промени в мехура, които да се свържат с развитието на детрузорната свръхактивност. Charlton, R. (1999) доказва, че областите на локална денервация в детрузора, могат да доведат до възникване на автономна активност на гладкомускулните модули (70). Smith, D. и Chapple, C. (1994)

установяват 25% участие на не-адренергичните, не-холинергични трансмитери в човешкия пикочен мехур с обструкция (210). O'Reilly, B. et al. (2001) доказват, че P2X1 (основният пуринергичен рецепторен субтип в човешкия мехур) е представен в високи концентрации в мехурите с обструкция (174). Установени са и нарушения в метаболизма на простагландините и цикличния аденозин монофосфат, азотния оксид и цикличния гуанозин монофосфат, както и увеличена ендотелин-1 активност (133).

### **СПМ при липса на обструкция**

Приблизително една трета от възрастните мъже със СДПП нямат данни за обструкция на ДПП (131). От друга страна само 50% от мъжете с детрузорна свръхактивност и обструкция имат подобрения на свръхактивността след оперативно лечение на ОДПП (234). Следователно голям брой мъже имат СПМ без данни за обструктивна патология или независимо от нея придружаващо състояние.

Съществуват много причини за детрузорна свръхактивност, които включват неврологични увреди, инфекции, карцином на пикочния мехур (особено карцинома *in situ*) и хранителни навици (кафеин, стимуланти и др.). По дефиниция синдромът на СПМ изключва тези метаболитни и патологични причини за свръхактивност. От редица епидемиологични проучвания става ясно, че честотата на СПМ се увеличава с напредване на възрастта и при двата пола (209), поради което е въведен термина „пикочен мехур при възрастните“ (*aging bladder*). Клиничните уродинамични проучвания установяват, че при пациенти в напреднала възраст е налице намален мехурен капацитет, увеличение на неинхибираните контракции, намаляване на уринния дебит, намаляване на профила на уретралното налягане (по-изразено при жените) и увеличаване на обема на остатъчната урина. Мехурът на възрастния човек може да бъде представен като модел, включващ наличието на детрузорна свръхактивност и нарушен контрактилитет (209). Днес са известни множество промени в остаряващия организъм, които обясняват описаните детрузорни нарушения. Това включва намаляване нивата на половите хормони, развитието на атеросклероза, нарушенията в уринната продукция (нощна полиурия), наличието на други придружаващи заболявания и ефекта на апоптозата (182). Elbadawi, A. (1993) et al. проучват 15 биопсии от човешки детрузор при възрастни. Те доказват дисфункционално подреждане и връзки на клетките, разширени интрацелуларни пространства, мускулна и аксонална дегенерация и близки клетъчни допирни точки. Според тях те представляват морфологичната основа на детрузорната свръхактивност при тези пациенти (94). Някои от тези патологични промени се установяват в различна степен и в друго изследване на 7 пациенти с уродинамично доказана обструкция на долните пикочни пътища (95). При възрастните пациенти има данни за превключване от холинергична към частична пуринергична невромедиация (55).

Вече са описани наличие на детрузорна фиброза, нарушен контрактилитет, отлагане на колаген и загуба на ацетилхолинестераза-позитивните нервни окончания. Важен фактор е и увеличената чувствителност към норепинефрин. Причината за тази свръхчувствителност се свързва с нарастващия брой на адренорецепторите при възрастните хора (209).

Фиброзата на мехура при възрастните е свързана с намаления кръвоток. Доказано е, че тазовата исхемия води до значима фиброза на мехурната стена и намаление на комплайънса (50). Животните с изкуствено провокирана тазова исхемия имат 37 % гладка мускулатура в сравнение с 66% при нормалните контроли (50). И други автори потвърждават, че тазовата исхемия предизвиква детрузорна нестабилност при липса на обструкция на изхода на мехура (51). Счита се, че исхемичната мехурна тъкан отделя увеличени количества левкотриени и простагнанди, които индуцират миогенна активност и прояви на свръхактивност (52, 218). Друг ефект на исхемията е появата на свръхконтрактилност на простатната гладка мускулатура, дължаща се на свръхчувствителност към катехоламини (53). В крайна сметка, както при обструкцията на долните пикочни пътища, така и при възрастово обусловените промени в пикочния мехур, основният патологичен фактор за развитието на детрузорната свръхактивност е локалната исхемия (209).

### **Клинична картина**

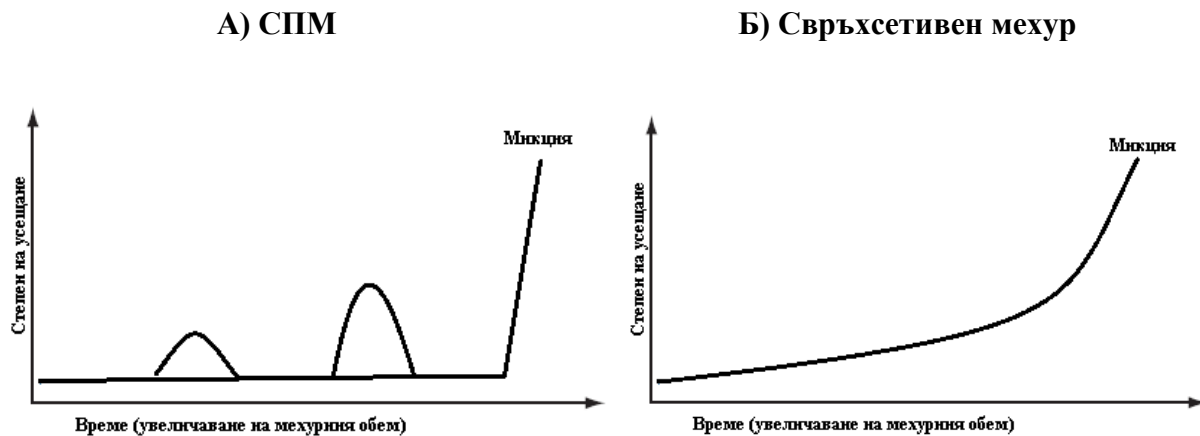
Кънчев, С. и Музикаджиева, Г. (2012) посочват следните основни симптоми на СПМ (10):

- императивност (неотложност) – внезапно и неудържимо желание за уриниране, което трудно може да се отложи. Неудържимият позив за уриниране (urgency) е нещо различно от желанието да се уринира. Това е усещането в пикочния мехур, при което липсва възможност микцията да бъде отложена
- дневна честота – често уриниране през деня – над 8 микции/24 часа
- никтурия – повече от 1 ставане нощем
- императивна инконтиненция (urge – инконтиненция) – изпускане на урината, което се наблюдава в момента на възникването на позива или веднага след усещането за неотложност.

СПМ се разделя клинично на две групи (25, 10) в зависимост от наличието или не на инконтиненция: СПМ с мокрене и СПМ без мокрене. Счита се, че водеща при СПМ е симптоматиката на неотложност. Увеличената честота на микциите може да бъде резултат от адаптивен или предпазващ механизъм за подтискане на спешността. Инконтиненция може да възникне, ако спешността е много тежка и пациентът няма възможност да стигне до тоалетната. Приблизително 30% от пациентите със СПМ имат императивна инконтиненция, като честотата нараства значимо при възрастни пациенти с множество придружаващи заболявания (30). Първоначално може да се предположи, че тази патология е резултат от дисфункцията на еферентната моторна инервация на мехура, тъй като императивността е често асоциирана с детрузорна свръхактивност по време на цистометрията. Напоследък са натрупани много доказателства в защита на хипотезата, че императивността (или поне нейната централно мозъчна интерпретация) е частично (ако не изцяло) резултат на аферентна сензорна дисфункция. Това следва да е в съгласие с нейния основен симптом – предимно сензорна симптоматика. Често симптомите се провокират от събития като шум на течаща вода, вкарване на ключа в ключалката, физическо напрежение.

**Мехурната хиперсензитивност** е сравнително рядка уродинамична диагноза. Терминът се използва за обозначаване на пациентите с увеличена мехурна чувствителност, характеризираща се с ранно първо чувство за пълнене и ранно настъпващо нормално желание за уриниране. Това чувство персистира като нормално или силно усещане без прекъсване. При повечето пациенти е нормално да има прекъсване в усещанията между първото усещане и нормалното желание за уриниране (фиг.31). Мехурният капацитет е под 250 ml. при мехурната хиперсензитивност. Микционният дневник може да покаже голям обем урина сутринта след събуждане и малки обеми на урината през деня под 250 ml. Тази уродинамичната диагноза е възможно да се подозира след щателна анамнеза и потвърждаване, че учестеното уриниране не е свързано със страх от изпускане (145).

**Фигура 31. Динамика на сетивността (90) при:**



## Диагноза

Клиничната картина на заболяването е достатъчно характерна (25, 28). Основно значение за диагнозата има щателната анамнеза. С оглед адекватното валидиране на симптоматиката се използват различни въпросници и микционни дневници. Използват се симптоматичния индекс за СПМ и International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire (ICIQ). Дневниците на уринирането се използват, за да се обективизират честотата, разпределението на уриниранията през деня и нощта, както и броя и времето на инконтиненциите. Дневниците на уриниране са основен метод за преценка честотата и тежестта на спешността на уриниране и ефективността от лечението (30), въпреки определени ограничения. Ултразвуковото изследване има значение за определяне на наличието на остатъчна урина. Наличието на повече от 100 ml остатъчна урина изисква извършването на комплексно уродинамично изследване, тъй като пациентите са с увеличен риск от остра ретенция на урината, особено при прием на антихолинергетични медикаменти.

Най-честото поведение при СПМ е включването на консервативно лечение без предхождащо уродинамично изследване, тъй като клинична картина е характерна (28, 33, 41, 133). Уродинамично изследване се препоръчва в случаите, когато консервативното и медикаментозното лечение са неуспешни. Целта на УДИ е да

възпроизведе оплакванията на пациента. Двете основни уродинамични находки при СПМ са детрузорната свръхактивност (ДС) и засиленото усещане за изпълване на мехура. Трябва да отбележим, че при някои пациенти може да не се диагностицира ДС (10, 120), както и че някои пациенти с ДС нямат клинична симптоматика за СПМ. СПМ без ДС е резултат от незабележими движения на мехурната стена, предизвикващи усещане за императивност без да е засегнат голям сегмент от стената с последващи промени в налягането (89).

Детрузорната свръхактивност се проявява по различен начин при уродинамичните изследвания. Комитета по стандартизация на ICS 2002 описва два типа ДС:

1. Фазична ДС – тя има характерна форма на вълната и може да доведе до поява на инконтиненция. Характеризира се с контракция с увеличена амплитуда в хода на изпълването на мехура и е основен белег при повечето идиопатични СПМ.
2. Терминална ДС – тя представлява единична неволева контракция, възникваща при определяне на цистометричния капацитет и води до инконтиненция с пълно изпразване на пикочния мехур. При възрастни хора (с цереброваскуларен инцидент) е много характерна и се наблюдава „преципитиращо уриниране“. Тези пациенти най-вероятно губят усещането за предстоящото уриниране и възможността да го подтиснат, след което то се превръща в микционна контракция (41).

Няма минимална стойност на амплитудата под която фазичната детрузорна контракция по време на пълненето на мехура не е израз на ДС (40). По-ранните протоколи на ICS (54) подчертават, че контракцията следва да бъде с амплитуда над 15cm воден стълб. По-късно е установено, че неволеви контракции дори и с по-малка амплитуда могат да предизвикат значителни по тежест симптоми. Измерването на амплитудата на контракцията може да се използва като средство за описване на тежестта на ДС (90).

Нефазовите промени в детрузорното налягане преди микцията трябва да се разглеждат като промени в мехурния комплайънс, а не на ДС. Лесно се получават технически артефакти при движението на пациента по време на уродинамичното изследване. Ние препоръчваме да се провокира поява на симптоматика съобразно анамнестичните данни от пациента, ако по време на напълването на мехура не се установи ДС.

## **Лечение**

Голям процент от пациентите се лекуват емпирично за СПМ. Първоначалната холинолитична или мускулно релаксираща терапия най-често е ефективна, ако съвременно са изключени други заболявания (уроинфекция, мехурен карцином). Препоръчва се ограничаване приема на кофеин съдържащи течности и алкохол и поведенческа програма за трениране на пикочния мехур. Трицикличните антидепресанти може да бъдат полезни при възрастни мъже с хиперсензитивност или полиурия. При неповлияване от консервативното лечение се препоръчва интравезикално инжектиране

на ботулинов токсин или сакрална невромодуляция. Предполага се, че тя действа върху делта миелинизираните фибри, особено на S3 ниво (133). Някои автори описват добри резултати при стимулация на n. pudendalis, n. tibialis и n. tibialis posterior (133). При неврогенен пикочен мехур с редуция на обема на мехура и неконтролирана свръхактивност са приложими аугментационна ентероцистопластика или автоаугментация (69).

В заключение може да кажем, че синдромът на долните пикочни пътища представлява синдромокомплекс, причинен от различни етиологични фактори с еднотипна клинична изява. Използваните лечебни подходи са различни при различните етиологични диагнози. Според мнението на цитираните автори уродинамичното изследване е метод на избор за диагностициране на субвезикална обструкция и оценка на контрактилитета на пикочния мехур. Комбинирането на уродинамичното изследване с контрастна цистография по време на микцията позволява визуализиране на флоуконтролиращата зона на пикочния мехур и уретрата и анатомично локализиране на предполагаемата обструкция на уринния поток.

Ние предлагаме няколко области, които изискват допълнително изясняване относно диагностиката на синдрома на долните пикочни пътища сред българските мъже:

1. Разпределение на етиологичните причини за възрастовата група под 50 и над 75 години.

2. Да се определят възможностите на използваните неинвазивни методики (МПСИ, ултразвуково определяне на обем на простата и остатъчна урина, МУД) самостоятелно или в комбинация за разграничаване на обструктивните от необструктивните нарушения.
3. Уточняване на минималния обем остатъчна урина, който да прогнозира вероятността за наличие на хипоконтрактилитет, при пациенти със сходна клинична картина на две патофизиологично различни заболявания (обструкция на ДПП и слабоактивен пикочен мехур)

4. Да се създаде единен алгоритъм относно диагностиката на неневрогенния СДПП при мъжете под 50 години.

Настоящото проучване има за цел да отговори на поставените по-горе въпроси, като се опира на клиничния опит на цитираните автори и анализа на данните от нашето изследване.

### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

#### **III.1. Цел на научната работа**

Цел на настоящия труд е да проучим възможностите на съвременните уродинамични изследвания в диагностиката на синдрома на долните пикочни пътища при мъжете, да създадем статистически верифициран клиничен алгоритъм за диагностика на СДПП с оглед провеждане на етиологично насочено лечение.

#### **III.2. Задачи**

За изпълнение на целта ние си поставихме следните задачи:

1. Да проучим и обобщим наличните ретроспективни данни в достатъчен обем, който да осигури възможност за статистически анализ при мъже на възраст над 18 години с клинични оплаквания, отговарящи на дефиницията за Синдром на долните пикочни пътища.
2. Да определим чувствителността и специфичността на различните неинвазивни (оценка на симптомите по стандартизиран въпросник, ултразвуково определяне обема на простатата и остатъчната урина и урофлоуметрично изследване) и инвазивни методи (цистометрия и измерване на отношението мехурно налягане/уринен дебит) за диагностика на СДПП в зависимост от етиологичния фактор и възрастова група.
3. Да оценим комбинираната диагностична стойност на различните прогностични критерии за СДПП в обособени възрастови подгрупи.
4. Да се определи наличието на статистически зависимости между етиологичния фактор, клиничната симптоматика и основните параметри от неинвазивните и инвазивни изследвания
5. Да сравним получените данни с тези в достъпната литература.
6. Да изработим оптимално ефективен, статистически верифициран алгоритъм за диагностика на СДПП.

## **IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **IV.1. Материал**

За периода 2010 – 2015 г. в Отделение по урология на Медицински институт на МВР, София са проучени, анализирани и проследени ретроспективно 374 мъже със СДПП, отговарящи на критериите на ICS. Всички пациенти са на възраст над 18 години и с оплаквания, свързани със съхранението или отделянето на урината от пикочния мехур.

#### **IV.1.1. Подбор на пациенти**

Пациентите, включени в проучването, са подбрани по следните критерии:

##### **Включващи критерии:**

- мъже над 18 г. с оплаквания, отговарящи на критериите на ICS за СДПП
- IPSS над 7
- персистиране на оплакванията след проведено хирургично лечение по повод СДПП
- пациенти с хроничен тазов болков синдром без бактериална инфекция в еякулата или простатния секрет (хроничен простатит гр. III според NIDDK/NIH).

##### **Изключващи критерии:**

- доказано неврологично заболяване с влияние върху функциите на долните пикочни пътища
- конкременти в пикочния мехур или дисталната трета на уретера
- стриктура на уретрата
- тумори на долните пикочни пътища или в малкия таз с компресия или инвазия в долните пикочни пътища
- активен възпалителен процес на долните пикочни пътища

### **IV.2. Метод**

#### **IV.2.1. Стандартизиран протокол за регистрация на данните**

##### **1. Общи данни:**

- възраст на пациента
- обща анамнеза по отношение на давността и субективната тежест на СДПП, определена чрез стандартизиран въпросник МПСИ (IPSS). Водещата клинична симптоматика по отношение на съхранение или евакуиране на урината е допълнително диференцирана с обособяване на две подгрупи на IPSS – IPSS S (оплаквания свързани със съхранението – т. 2,4,7) и IPSS V (оплаквания, свързани с отделянето на урината – т.1,3,5,6)

- анамнеза по отношение на придружаващи или предходни заболявания и хирургични/урологични намеси в малкия таз
- приемано до момента медикаментозно лечение

2. Общ и локален физикален преглед, включващ ректално туширане на простатата и определяне на аналния и перинеалния мускулен тонус. Провеждат се допълнителни консултации с невролог или хирург при наличие на клинично съмнение за свързано с оплакванията неврологично или общо хирургично заболяване. Пациентът се насочва за предварително биопсично уточняване на находката при наличие на палпаторна находка, съмнителна за простатен карцином.

### 3. Лабораторни изследвания:

- Урина – общо биохимично изследване и изследване на седимент. При наличие на данни за уроинфекция се осъществява допълнително микробиологично изследване на урината. При наличие на бактериален растеж в урината се провежда антибактериална терапия, съобразена с посаявката. Пациентите се насочват за последващо уродинамично изследване при персистиране на симптоматиката след изследване на стерилна урина
- Серумно определяне на креатинин – при предшестващи данни или клинична картина, съмнителни за бъбречна недостатъчност
- ПСА - при първоначалния преглед на мъжете над 55 години, както и при съмнение за простатен карцином от ректалното туширане. Пациентът се изследва по протокол за наличие на простатен карцином при увеличени стойности на ПСА. Уродинамични изследвания се осъществяват след отхвърляне на вероятността за простатен карцином и преминаване на период от минимум 30 дни след евентуална простатна биопсия

4. Ултразвуково определяне обема на простата – провежда се с трансабдоминален 3,5MHz, трансректален end fire 5 MHz и бипланов 5-7,5 MHz трансдюсери. Трансректалната ехография се извършва при недостатъчно трансабдоминално визуализиране на изследваните органи (наднормено тегло с „мастна престилка“ в долната част на корема) и след предшестваща оперативна намеса върху простатата (за оценка на евентуалната резидуална тъкан). Трансректалното изследване се извършва според стандартизиран протокол на скениране на пациента в странично положение. Простатата се скенира в трансверзален (измерване на широчината (a) и предно-задния размер (b)) и сагитален (надлъжен размер на простатата (c)) срез независимо от вида на ултразвуковото изследване. Обемът на жлезата се изчислява по формулата:

Обем на простата =  $0,52 \cdot a \cdot b \cdot c$  [cm<sup>3</sup>] (фиг.32)

**Фигура 32. Определяне на обем на простата при трансректална ехография**

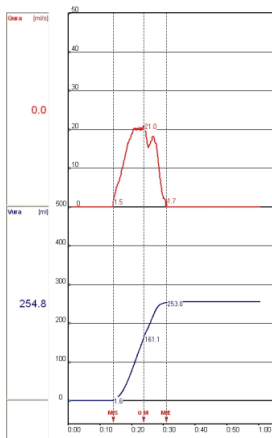


5. Урофлоуметрично изследване – използвани са апаратите Medtronic® и UromicJive® (Medkonsult). Урофлоуметрията (фиг.33) се извършва преди уродинамичното изследване. Пациентът уринира в изправено положение, в спокойна обстановка в самостоятелен кабинет и при наличие на нормален до силно изразен позив за уриниране. При наличие на отделено количество урина под 150 ml изследването трябва да се повтори. За показателни се приемат стойностите на по-големия отделен обем урина. Остатъчната урина се определя непосредствено след изследването посредством трансабдоминално ултразвуково изследване в предно-задна и сагитална позиция (използвайки формула, идентична с измерването на обема на простатата) или след катетеризация на мехура.

Използвани са следните показатели:

- Максимална скорост на уринния поток  $Q_{max}$
- Обем на отделената при микцията урина
- Обем на остатъчната урина след микцията

**Фигура 33. Урофлоуметрия**

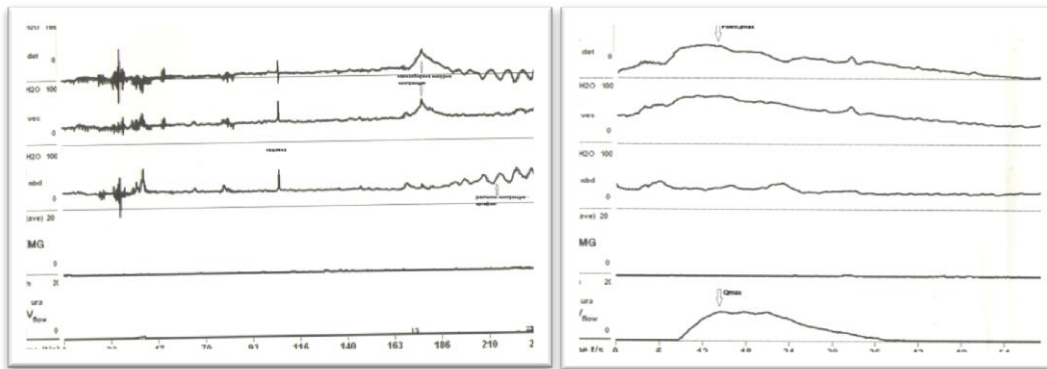


6. Уродинамично изследване с определяне на отношението мехурно налягане/уринен дебит (УДИ). Изследванията са реализирани с уродинамични апарати Newton

Urodynamics® (tic Medizinetchnik) с водна среда за отчитане на измерваните налягания и Uromic Jive® (Medkonsult) с въздушна среда за отчитане на наляганията. При всички пациенти преди изследването урината е без биохимични или микроскопски критерии за уроинфекция. В деня на уродинамичното изследване е задължително предварително изпразване на дебелото черво. При необходимост от лаксативни препарати или клизма, изследването се извършва след най-малко 4 часа с оглед избягване на артефакти от остатъчни ректални контракции. След изследването не се провежда допълнителна антибактериална профилактика.

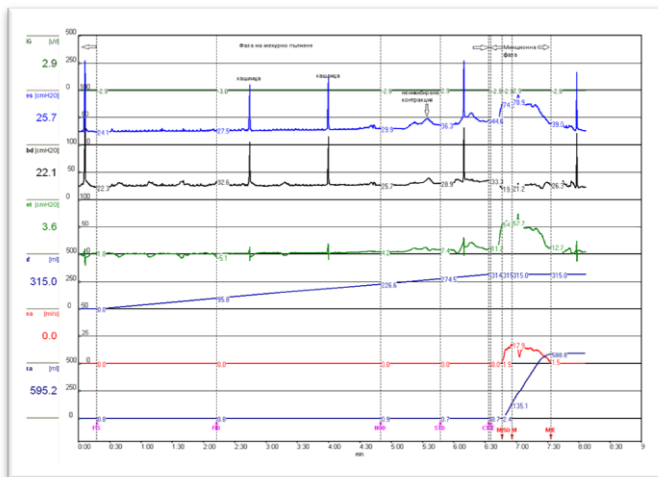
Извършва се щателно почистване на гланс пенис и меатуса на уретрата. Въвежда се локален анестетик в уретрата – катажел. Пикочният мехур се катетеризира с цистометрични двулуменни 8 СН уретрални катетри. Те се фиксират към тялото на пениса с адхезивни ленти. След това в ампулата на ректума се фиксира еднолуменен балон катетър 8 СН за отчитане на абдоминалното налягане. Той се фиксира към вътрешната част на бедрото на пациента. Изследването се извършва в седнало положение. Катетрите се свързват с уродинамичните линии и се извършва стандартизирана процедура по обезвъздушаване и калибрация на трансдюсерите. При използването на апарат за уродинамична диагностика Newton Urodynamic катетрите и свързващите линии се обезвъздушават с физиологичен серум след въвеждането им в ректума. Трансдюсерите им се разполагат на височина, отговаряща на горния ръб на симфизата на пациента, и се нулират към атмосферното налягане (фиг. 34).

**Фигура 34. Запис на уродинамично изследване с водна среда за трансмисия на налягането**



При 125 пациенти уродинамичното изследване е извършено с използване на 7 СН мехурен и ректален катетър T-Doc® (Uromic-Jive) с балон, разположен на върха на съответния катетър. Той регистрира промените на налягането и използва въздушна среда за предаване на колебанията на налягането (фиг. 35). Свързващите линии се включват към трансдюсерите след въвеждане на катетрите в пикочния мехур и ректума. Накрая последните се нулират към атмосферното налягане без необходимост от специфично вертикално разположение на трансдюсерите.

**Фигура 35. Запис на уродинамично изследване с въздушно предаване на налягането**



Изследването отчита промените в мехурното и съответните изменения в абдоминалното налягане, независимо от метода за отчитане на колебанията. Стойността на детрузорното налягане се определя електронно, като резултат от изваждането на моментната стойност на абдоминалното налягане от кореспондиращата стойност на мехурното налягане:

$$P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$$

Уродинамичното изследване е съвкупност от две взаимно свързани и последователни изследвания – цистометрия и изследване налягане/дебит.

Цистотометричното изследване (цистометрия) отчита промените в детрузорното налягане, чувствителността и капацитета на пикочния мехур по време на фазата на съхранение на урината. Изпълването на пикочния мехур се извършва в седнало положение на пациента с инфузия на физиологичен серум, затоплен на стайна температура. Дебита на перфузорната помпа е между 25 – 50 ml в минута. Периодично пациентът се кара да кашля с цел провокиране на евентуална детрузорна нестабилност и отчитане на адекватността на регистриране на налягането. Отчитането се приема за адекватно при наличие на изменения на ректалното и мехурното налягане с еднаква форма и сходна амплитуда. По време на фазата на мехурното пълнене се отчитат стабилността на детрузора (определена като наличие или липса на неинхибирани контракции с амплитуда над 5 cm воден стълб), чувствителността (обем на мехура при поява на слаб, нормален и силен позив за уриниране), капацитета и мехурния комплайънс (дефиниран като отношението на обема на мехура в точката на функционалния му капацитет към промяната в мехурното налягане от момента на стартиране на изследването до момента на достигане на функционалния мехурен капацитет  $C = dV/dP$  [ml/cm воден стълб]).

Изследването за определяне отношението мехурно налягане/уринен дебит (ИНД, pressure-flow изследване) се реализира след изпълването на мехура до ниво на силен позив за уриниране (функционален мехурен капацитет). Регистрират се едновременно промените в налягането на пикочния мехур и скоростта на отделената урина.

Изследването се извършва на фона на поставените ректални и мехурни катетри в седнало положение в спокойна обстановка с оглед отстраняване на факторите от околната среда, които биха могли да притеснят изследвания. Регистрират се отделеният обем урина, максималната и средна скорост на уринния поток ( $Q_{\max}$  и  $Q_{\text{ave}}$ ), налягането на детрузора при отваряне и затваряне на флоу-контролиращата зона на мехура ( $P_{\text{det open}}$ ,  $P_{\text{det close}}$ ), налягането на детрузора по време на максималния уринен поток ( $P_{\text{det}Q_{\max}}$ ). Остатъчната урина след края на микцията се определя с директно измерване през катетъра в пикочния мехур.

7. Микционна цистография – тя се извършва при пациентите под 45 години и такива над 45 години с данни за обструкция на долните пикочни пътища и липса на ехографски критерий за увеличение на простатата (простатен обем под 30 cc<sup>3</sup>). Извършва се в рентгенологичен кабинет непосредствено след завършване на уродинамичното изследване. Изпълването на пикочния мехур се осъществява със затоплен на телесна температура контрастен разтвор на Urografin 76%, разреден с физиологичен серум в концентрация 25% или 30%. Изпълването на мехура се извършва в легнало положение през уретралния катетър. Катетърът се сваля и се извършва микционната цистография в изправено положение на пациента след поява на нормален до силен позив за уриниране в предно-задна или коса на 45° позиция с центриране в зоната на изхода на пикочния мехур (флоу-контролираща зона - ФКЗ). Получените резултати се описват като:

- липса на обструкция в областта на мехурната шийка
- обструкция в областта на мехурна шийка
- обструкция в областта на простатната част на уретрата
- обструкция в областта на външния уретрален сфинктер

От събраните данни чрез стандартизирания протокол за статистически анализи използвахме следните параметри:

1. Възраст - пациентите са разделени на три групи:

- Група I – 132 мъже на възраст от 18 - 50 години
- Група II - 128 мъже на възраст 51 - 70 години
- Група III – 114 мъже на възраст над 71 години

2. Оценка на силата на субективните оплаквания чрез въпросника IPSS - общ IPSS, IPSS voiding, IPSS storage

3. Ехографски обем на простата [cm<sup>3</sup>]

4. Показатели от свободното урофлоуметрично изследване:  $Q_{\max}$  – максимална скорост на уринния дебит [ml/sec], V – отделен обем урина [ml], обем на остатъчна урина [ml]

## 5. Цистометрични показатели:

- Нормален позив за уриниране [ml]
- Силен позив за уриниране [ml]
- Комплайънс на пикочния мехур (регистрирани са стойностите на C под 20 ml/воден стълб)
- Наличие на неинхибирани детрузорни контракции с амплитуда над 5 cm воден стълб
- Наличие на императивност - неинхибирани контракции по време на мехурното пълнене, водещи до изтичане на урина или инициране на микция

## 6. Показатели от изследването налягане/дебит:

- $Q_{max}$  – максимална скорост на уринния дебит [ml/sec]
- $P_{det}Q_{max}$  - детрузорно налягане по време на максималната скорост на уринния поток [cmH<sub>2</sub>O]
- $P_{det}close$  - детрузорно налягане по време на затварянето на флоуконтролиращата зона на мехура [cmH<sub>2</sub>O]

## 7. Математически производни от изследването налягане/дебит:

- BOOI - индекс на обструкция на изхода на пикочния мехур. Изчислява се по формулата  $BOOI = P_{det}Q_{max} - 2Q_{max}$ .
- BCI - Индекс на контрактилитета на пикочния мехур. Изчислява се по формулата  $BCI = P_{det}Q_{max} + 5Q_{max}$
- Slope LPURR – наклон на линията на пасивното уретрално съпротивление. Изчислява се по формулата  $Slope\ LPURR = (P_{det}Q_{max} - P_{det}close) / Q_{max}$

8. Окончателна клинична диагноза - етиологичните причини за развитието на СДПП при проучваните пациенти са обособени в две групи:

### **Група I: Обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ)**

Тя се приема за доказана при мъже над 50 г. и стойности на Индекса на обструкция на изхода на пикочния мехур (BOOI) над 40. При стойности на BOOI под 20 се отхвърля възможността за ОИПМ. При стойности на BOOI между 20 - 40 (съмнителна зона), обструкция се приема при наличие на  $P_{det}close$  над 40 или наклон на линията на пасивното уретрално съпротивление (slope LPURR) над 2

При мъжете под 40 години освен описаните показатели е необходимо регистриране на обструкция на ФКЗ при последващото рентгеново контрастно изследване. Клиничната диагноза се поставя въз основа на данните от образните методики след доказване на наличието на обструкция.

**1.1. Първична обструкция на мехурна шийка (ПОМШ)** се приема при наличие на уродинамично доказана обструкция, липса на доброкачествено простатно увеличение и данни от МЦГ за недобро отваряне на мехурната шийка (фиг. 36)

**Фигура 36. ПОМШ**



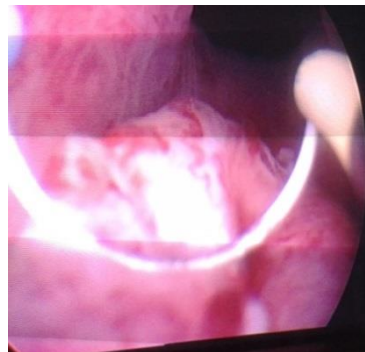
**1.2. Обструкция на простатна уретра** – наличие на обструкция, комбинирана с липса на простатно увеличение и рентгенови данни за обструкция в областта на простатната част на уретрата. Диагнозата се потвърждава цистоскопски (фиг.37)

**Фигура 37. Киста на простатна уретра при мъж на 21 г. (обтурация на еякулаторните дуктуси)**

**А. МЦГ**



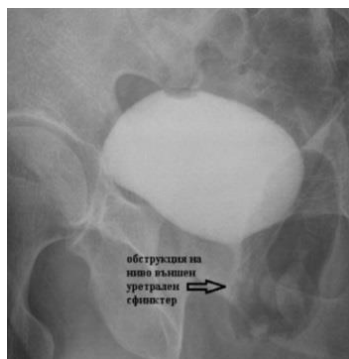
**Б. Цистоскопски вид**



**1.3. Слабо релаксиращ външен уретрален сфинктер** - рентгенографски доказано стеснение на мембранозната уретра по време на микция при липса на данни за простатно увеличение

**Фигура 38. Дисфункционално уриниране**

**А.**

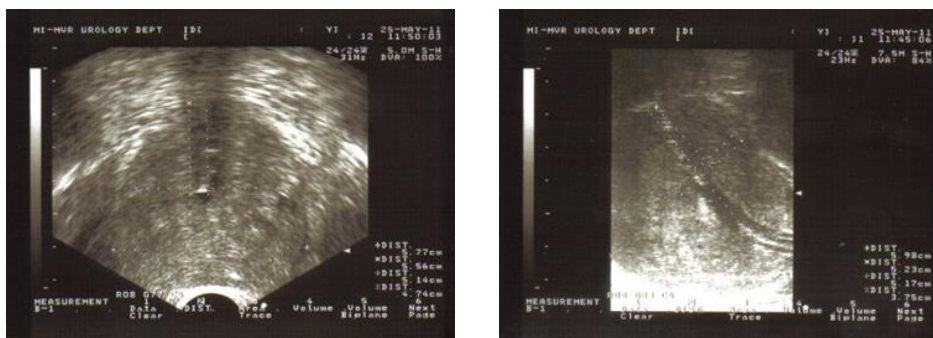


**Б.**



**1.4. ДПХ** - наличие на ехографски доказано увеличение на простатата над 30 cm<sup>3</sup> (фиг. 39)

**Фигура 39. ДПХ. Наложен уретрален катетър**



**Група 2: Мехурна дисфункция**

Наблюдаваните промени във функционалното състояние на пикочния мехур се приемат за първична мехурна дисфункция при липса на уродинамични данни за обструкция на изхода на пикочния мехур.

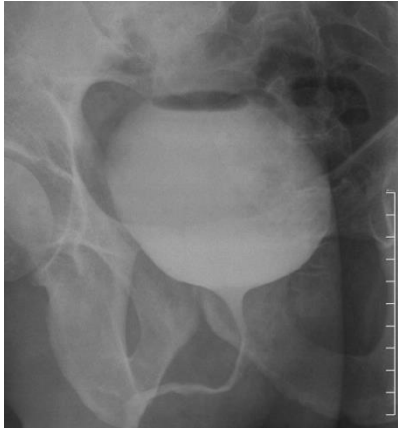
**2.1. Свърхактивен пикочен мехур (СПМ)** - приема се за клинична диагноза при наличие на анамнестични данни за императивност, със или без проява на инконтиненция, при изключване на други провокиращи фактори. Уродинамично потвърждаване на диагнозата се приема при наличие на неинхибирани детрузорни контракции с амплитуда над 5 cm воден стълб, съпроводени с усещане за императивност. Наличието на изолирани контракции без субективно осъзнаване като позив е приемано за спорадична детрузорна свърхактивност без клинично значение и не е включвано в нозологичната група. Наличието на детрузорна свърхактивност на фона на обструкция е приемано за свързана с обструкцията патология и не е включвано в групата на СПМ. Наличието на анамнестични оплаквания и детрузорна свърхактивност след доказано отстраняване на обструкцията се включва в групата на СПМ.

**2.2. Увеличена мехурна чувствителност** - обхваща група пациенти, чиито клинични оплаквания са свързани с учестено уриниране поради рано настъпващо, персистиращо желание за уриниране без прояви на императивност. Уродинамични характеристики на състоянието са рано възникване на първи позив за уриниране с персистиране и усилване без прояви на детрузорна свърхактивност или увеличен комплайънс по време на мехурното пълнене с ограничаване на функционалния мехурен обем под 250 ml.

**2.3. Слабоактивен пикочен мехур (СЛАМ)** - дефинирането на слабоактивен пикочен мехур е различно при двете възрастови групи. При младите пациенти (до 50 г.) като критерий за нарушен контрактилитет се приема комбинацията на PdetQmax под 40 cm воден стълб и Qmax под 12ml/sec. При пациентите над 50 г. критерий за хипоконтрактилитет е наличието на индекс на мехурния

контрактилитет (BCI) под 100. Оценката за евентуална придружаваща обструкция се извършва с МЦГ при младите мъже (фиг. 40) и ултразвуково изследване при мъжете в средната и напреднала възраст.

**Фигура 40. МЦГ при СЛАМ. Липсва обструкция на ФКЗ**



Ние проучваме връзката между оплакванията на изследваните групи, показателите от неинвазивните методики, получените и математически изведените показатели от инвазивното уродинамично изследване и морфологичната диагноза за състоянието на изхода на пикочния мехур. В резултат на това анализираме следните въпроси:

- честотата на различните патологични промени в зависимост от възрастта на пациентите
- основните диагностични (морфологични и функционални) характеристики на подлежащите патологични единици
- прогностичната диагностична стойност на данните от неинвазивните методики и уродинамичното изследване при различните причини за СДПП
- оптимално постижимите прагове на чувствителност и специфичност на неинвазивните методики в различните възрастови групи и в каква степен получените статистически модели се подобряват с добавянето на данните от инвазивните изследвания

На базата на получените резултати ние предлагаме оптимизирана схема за диагностична оценка на причините за СДПП при мъжете в различните възрастови подгрупи.

### **IV.3. Статистическа обработка и анализи**

1) Електронна база данни - всички данни от стандартизирания протокол на проучените, анализирани и проследени 374 пациенти са въведени в електронен формат и обработени със стандартния статистически пакет SPSS 19.0.

2) Статистически анализ - приложени са следните статистически методи:

- Дескриптивен анализ – честотни разпределения на изследваните признаци както на обща база, така и разбити по изследвани подгрупи

- Графичен анализ за представяне на получените резултати
- Вариационен анализ - измерители на разсейването (стандартно отклонение) и централната тенденция (средна аритметична и медиана)
- Тест на Стюдънт-Фишер за наличие на статистически значими разлики между средни. Приели сме ниво на гаранционна вероятност 95%
- Eta мярка за силата на асоциацията на изследвания предиктор към тестваната зависима променлива
- ROC(receiveroperatingcharacteristic) криви за определяне на чувствителността и специфичността на отделните изследвани предиктори и съответно за изчисляване на дела на фалшиво позитивните и фалшиво негативните резултати;
- Дискриминантен анализ с цел установяването на комбинираната прогностична стойност на група от предиктори - т.е. "способността" им правилно да класифицират (дискриминират) пациентите спрямо приетата за окончателна диагноза

## V. РЕЗУЛТАТИ

### V.1. Общи резултати

Извършен е ретроспективен анализ на резултатите от уродинамичните изследвания на 374 пациента, диагностицирани и лекувани в Урологично отделение на МИ-МВР, София за период от 5 години (2010 – 2014 г.). Разпределението на пациентите по възраст и диагноза е представено на табл. 1.

**Таблица 1. Разпределение на пациентите по възраст и водеща диагноза**

Водеща диагноза		Възрастова група							Общо
		До 45 г.	46-50 г.	51-55 г.	56-65 г.	66-70 г.	71-75 г.	Над 75 г.	
Дисфункция на мекхурна шийка	Брой	38	9	4	1	0	0	0	<b>52</b>
	Редови %	73,1%	17,3%	7,7%	1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>100,0%</b>
ДПХ	Брой	0	3	7	43	34	40	35	<b>162</b>
	Редови %	0,0%	1,8%	4,9%	26,4%	20,9%	24,5%	21,5%	<b>100,0%</b>
Дисфункционално уриниране	Брой	26	0	1	0	0	0	0	<b>27</b>
	Редови %	96,3%	0,0%	3,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>100,0%</b>
Свръхсетивност	Брой	9	0	0	0	0	0	0	<b>9</b>
	Редови %	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>100,0%</b>
Слабоактивен мекхур	Брой	8	6	4	4	6	9	17	<b>54</b>
	Редови %	14,8%	11,1%	7,4%	7,4%	11,1%	16,7%	31,5%	<b>100,0%</b>
Свръхактивен мекхур	Брой	18	0	0	6	8	4	8	<b>44</b>
	Редови %	40,9%	0,0%	0,0%	13,6%	18,2%	9,1%	18,2%	<b>100,0%</b>
Киста на простатата	Брой	1	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>
	Редови %	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>100,0%</b>
Shy bladder	Брой	1	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>
	Редови %	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>100,0%</b>
Нормален	Брой	12	1	4	4	2	1	0	<b>24</b>
	Редови %	50,0%	3,8%	15,4%	15,4%	11,5%	3,8%	0,0%	<b>100,0%</b>
<b>ОБЩО</b>	<b>Брой</b>	<b>113</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>58</b>	<b>50</b>	<b>54</b>	<b>60</b>	<b>374</b>
	<b>Редови %</b>	<b>30,6%</b>	<b>5,0%</b>	<b>5,5%</b>	<b>15,3%</b>	<b>13,5%</b>	<b>14,2%</b>	<b>15,8%</b>	<b>100,0%</b>

Най-често срещаната диагноза е доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) (n=162 пациента - 43,3%), следвана от слабоактивен пикочен мехур (СЛАМ) (n=54 - 14,4%), дисфункция на мекхурната шийка (първична обструкция на мекхурната шийка - ПОМШ) (n=52 - 13,9%), свръхактивен мекхур (СПМ) (n=44 - 11,8%), и дисфункционалното уриниране (ДУ) (n=27 - 7,2%).

Наличие на свръхсетивен пикочен мехур е установено при 9 пациенти (2,4%). Установихме 2 пациенти с редки урологични заболявания: един пациент с киста в простатната част на уретрата (0,3%) и един пациент с парауреза (0,3%).

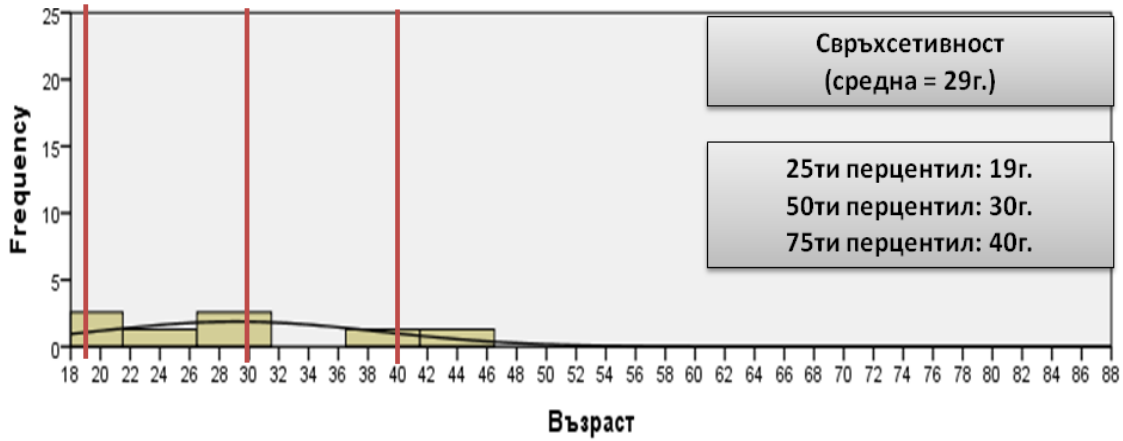
С нормални стойности от уродинамичните изследвания са 24 пациенти (6,4%) от всички изследвани.

Прави впечатление "изтеглянето" на разпределението на пациентите по честота на някои от диагнозите към по-младата или към по-възрастната група. (Графика 1а-1ж)

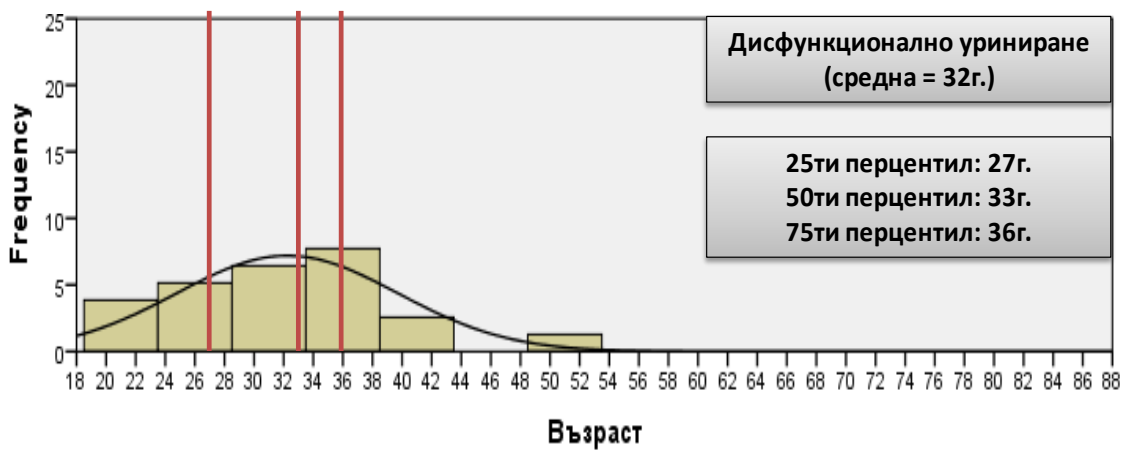
**Графика 1а-1ж. Графичен анализ на възрастта спрямо водещата диагноза: средна, 25ти, 50ти и 75ти перцентили.\***

\* Поредността на графиките е спрямо средната възраст за отделното заболяване

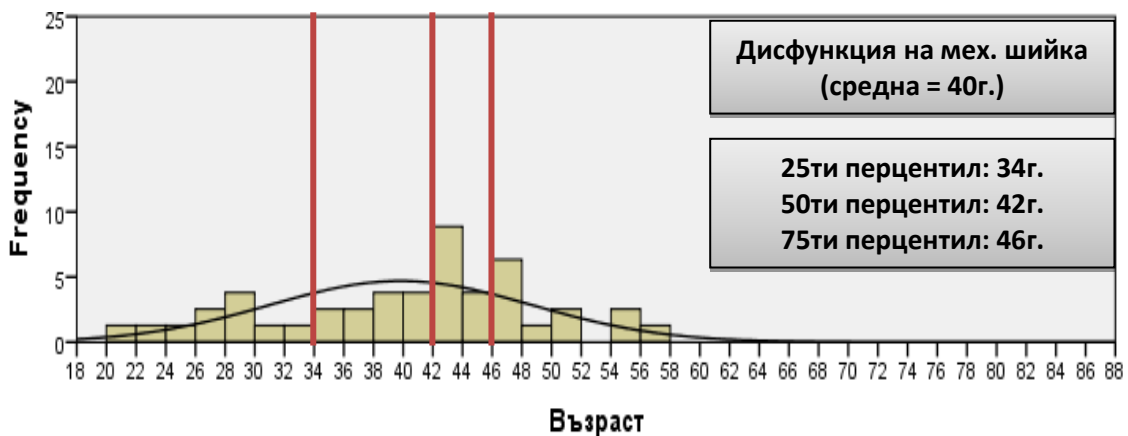
**Графика 1а. Свръхсетивност**



**Графика 1б. Дисфункционално уриниране**

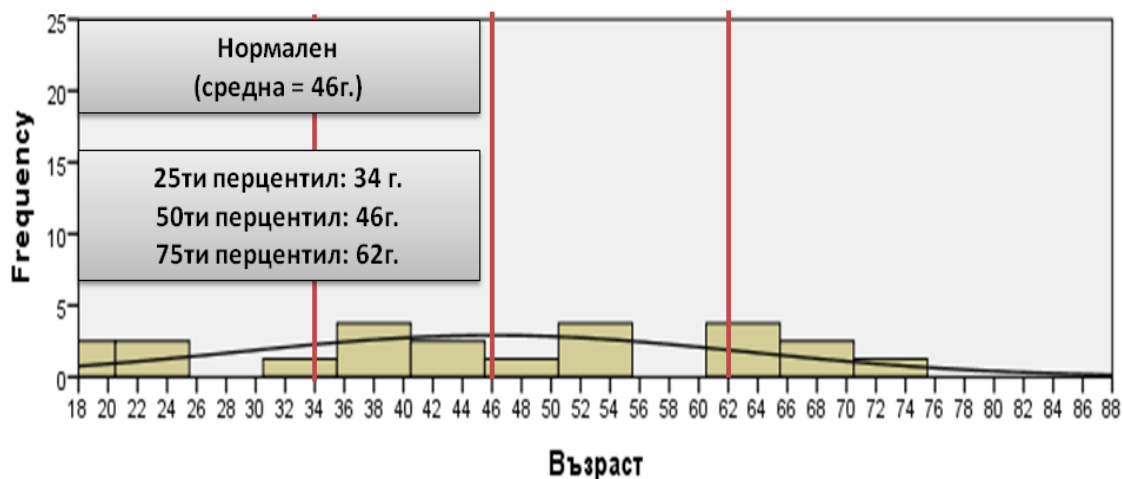


**Графика 1в. Дисфункция на мехурна шийка**



Най-ниска средна възраст се установява при мъжете със свръхсетивност на пикочния мехур (29 г.), дисфункционално уриниране (32 г.) и дисфункция на мехурната шийка (40 г.). Прави впечатление, че всъщност над 75% от пациентите с тези диагнози са на възраст под 50 години.

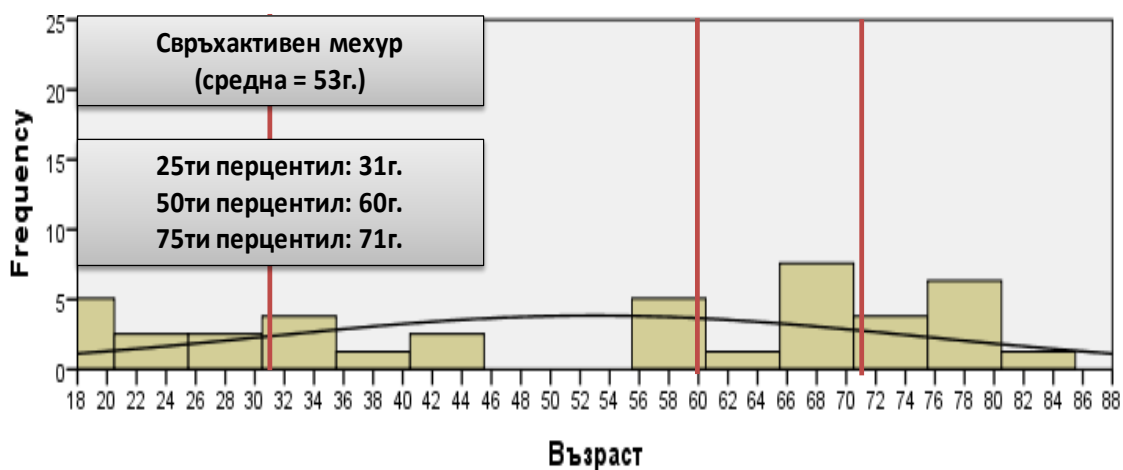
**Графика 1г. Пациенти без находка**



Пациентите с нормални стойности от уродинамичните изследвания се срещат и в трите възрастови групи, с известно преобладаване във възрастовия интервал между 34-54 години.

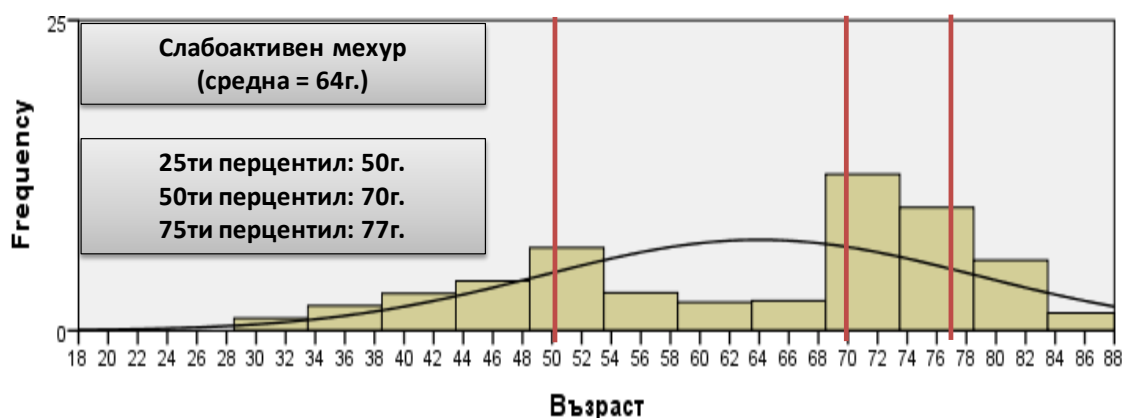
Това може да бъде обяснено с насочването за уродинамично изследване на пациенти с оплаквания от хронична тазова болка (преимуществено в този възрастов интервал).

**Графика 1д. Свръхактивен мехур**



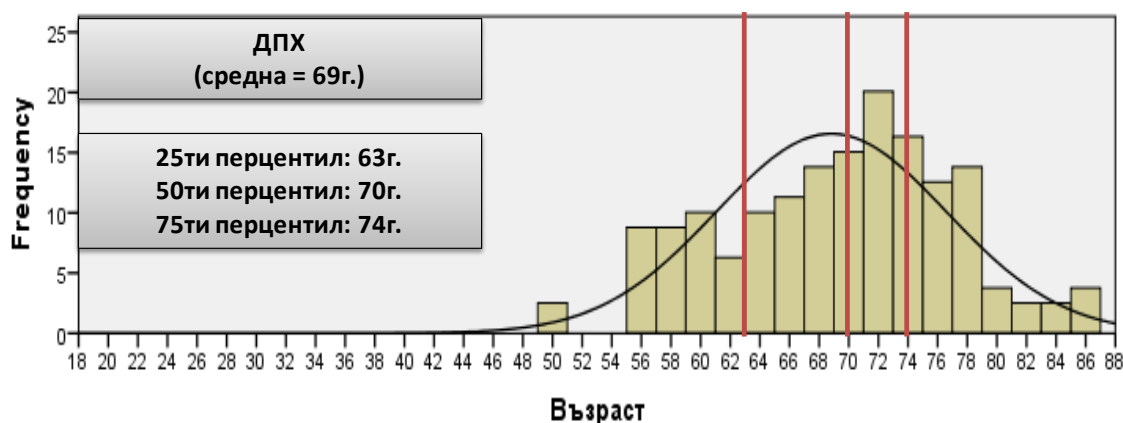
Прави впечатление високата степен на разсейване (стандартно отклонение 22,3 г.) при пациентите със свръхактивен мехур. Това заболяване е диагностицирано при пациенти между 18 и 83 г. (като 50% от пациентите са под 60 години).

**Графика 1е. Слабоактивен мехур**



Пациентите със слабоактивен пикочен мехур са в една от най-напредналите средни възрасти - 64 г., но възрастовият им диапазон е много широк. Най-много пациенти са в диапазона 50-77г. (50%), а по една четвърт от пациентите са до 50 г. и над 77 г.

**Графика 1ж. ДПХ**

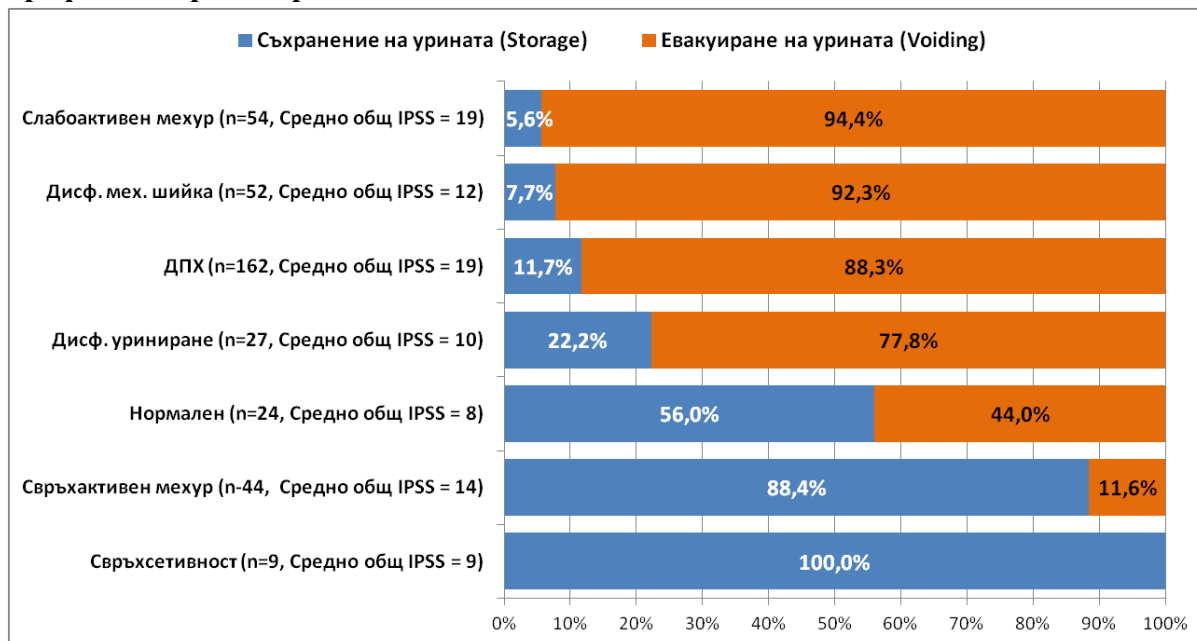


Най-висока средна възраст се наблюдава при пациентите с ДПХ - 69 г. Състоянието отчетливо е "изтеглено" към възрастовата група над 50 г., като 75% от пациентите са на възраст над 63 г.

От графики 1а-1ж на възрастовите разпределения при различните диагнози установяваме, че има изразен "възрастов" характер на някои от тях. Свърхсетивност, дисфункционално уриниране и дисфункция на мехурната шийка са заболявания, които са силно "изтеглени" към по-младите пациенти на възраст до 50 г., докато при ДПХ средната възраст е 69 г. и е типично сред по-възрастните пациенти. От друга страна заболявания като слабоактивен и свръхактивен пикочен мехур нямат ясно изразен "възрастов характер". Техните разпределения са в широк възрастов диапазон.

Използването на МПСИ позволява диференцирането на оплакванията по водещата клинична симптоматика (симптоми на съхранението и симптоми на евакуирането). Ние сравнихме нашите пациенти по водеща симптоматика спрямо на клинична диагноза.

**Графика 2.Превалираща IPSS симптоматика по водеща диагноза.**



При анализа на графика 2 прави впечатление преобладаване на определен тип симптоматика при различните диагнози, свързани с наличието или липсата на обструкция.

Табл. 2 показва съотношението на водещата симптоматика спрямо наличието на обструкция.

**Таблица 2. Пациентите със и без обструкция по основна симптоматика**

		IPSS Превалираща симптоматика	
		Съхранение на урината	Евакуиране на урината
Наличие на обструкция колонен %	Не	68,8%	24,0%
	Да	31,2%	76,0%
Общо		100,0%	100,0%

Водещата МПСИ симптоматика корелира силно с наличието на обструкция, но не е достатъчна за поставяне на диагнозата. Това е така, защото 24% от пациентите с основни оплаквания, свързани с изпразването на мехура, нямат обструкция, а 31,2% от пациентите с основни симптоми, свързани със съхранението на урината, имат обструкция.

При част от нашите пациенти уродинамичното изследване доказва наличие на придружаващи нарушения във функцията на долните пикочни пътища.

Таблица 3 представя разпределението на пациентите според водещата и съпътстващата патология.

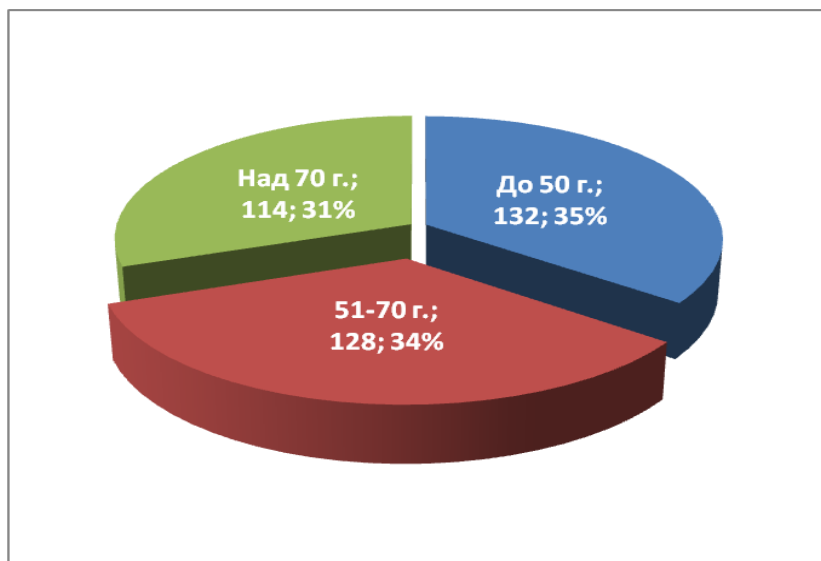
**Таблица 3. Разпределение на пациентите по водеща и съпътстваща диагноза**

Водеща диагноза		Съпътстващо заболяване					Без съпътстващо заболяване	ОБЩО
		Детрузорна свръх активност	ДПХ	Намален комплайънс	Свръх сетивност	Слабо активен мехур		
Дисфункция на мехурна шийка	Брой	10	1	0	0	8	33	<b>52</b>
	Редови %	19,2%	1,9%	0,0%	0,0%	15,4%	63,5%	<b>100,0%</b>
ДПХ	Брой	56	0	24	0	19	63	<b>162</b>
	Редови %	34,6%	0,0%	14,8%	0,0%	11,7%	38,9%	<b>100,0%</b>
Дисфункционално уриниране	Брой	8	0	0	0	0	19	<b>27</b>
	Редови %	29,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	70,4%	<b>100,0%</b>
Свръхсетивност	Брой	0	0	0	0	1	8	<b>9</b>
	Редови %	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	88,9%	<b>100,0%</b>
Слабоактивен мехур	Брой	10	8	1	0	0	35	<b>54</b>
	Редови %	18,5%	14,8%	1,9%	0,0%	0,0%	64,8%	<b>100,0%</b>
Свръхактивен мехур	Брой	0	8	0	1	5	29	<b>43</b>
	Редови %	0,0%	18,6%	0,0%	2,3%	11,6%	67,4%	<b>100,0%</b>
Киста на простатата	Брой	0	0	0	0	0	1	<b>1</b>
	Редови %	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	<b>100,0%</b>
Shy bladder	Брой	0	0	0	0	0	1	<b>1</b>
	Редови %	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	<b>100,0%</b>
Нормален	Брой	0	0	0	0	0	25	<b>25</b>
	Редови %	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	<b>100,0%</b>
<b>ОБЩО</b>	<b>Брой</b>	<b>84</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>33</b>	<b>214</b>	<b>374</b>
	<b>Редови %</b>	<b>22,5%</b>	<b>4,5%</b>	<b>6,7%</b>	<b>0,3%</b>	<b>8,8%</b>	<b>57,2%</b>	<b>100,0%</b>

От таблицата е видно, че при 42,8% от пациентите има наличие на придружаващо уродинамично нарушение, като най-често това е детрузорната свръхактивност (22,5%). Честотата на съпътстващите нарушения също е различна, като най-често придружаваща патология се среща при пациентите с ДПХ (61,1%).

Установихме групиране на получените диагнози в различните възрастови групи. Тези групи се характеризират със специфични физиологични особености, а заболяванията протичат с определени патофизиологични закономерности. Ето защо анализите на данните от неинвазивните и инвазивните изследвания извършихме в три възрастови групи: пациенти на възраст до 50 г., пациенти на възраст между 51-70 г. и пациенти над 70 г. Делът на пациентите във всяка възрастова група е показан на графика 3.

**Графика 3. Разпределение на 374 пациента по възраст, диагностицирани за период от 5 години**

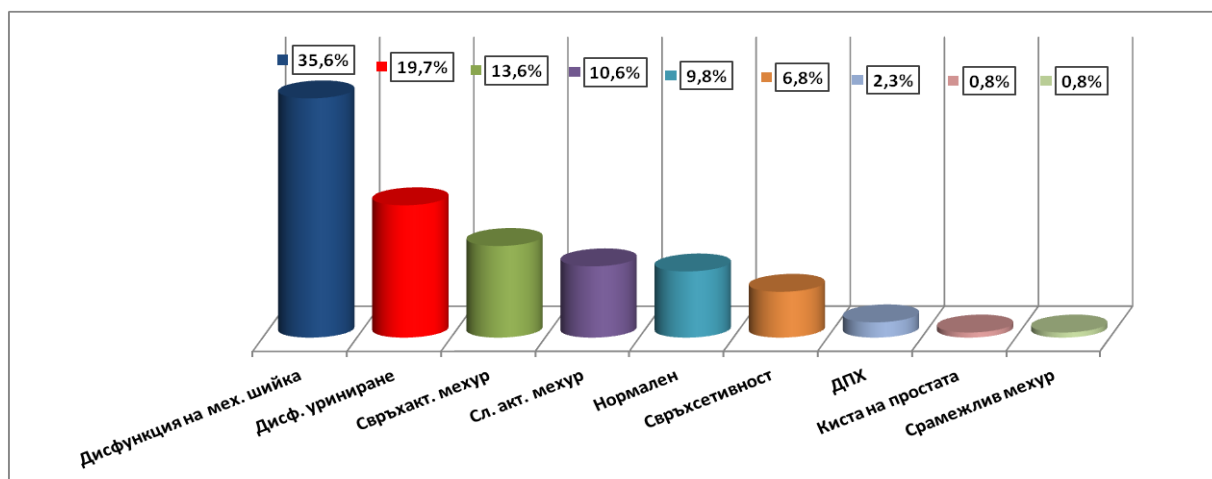


## V.2. Получени резултати при мъжете на възраст до 50 години

### V.2.1. Общи данни

Групата на младите пациенти на възраст под 50 години включва 132 мъже. Разпределението им по водеща диагноза е показано на графика 4.

**Графика 4. Разпределение на 132 пациенти на възраст до 50 г. по водеща диагноза**



Водещата диагноза в тази група е първична обструкция на мехурната шийка (n=47 - 35,6%), следвана от дисфункционално уриниране (n=26 - 19,7%), свръхактивен пикочен мехур (n=18 - 13,6%), слабоактивен пикочен мехур (n=14 - 10,6%), свръхсетивен пикочен мехур (n=9 - 6,8%) и ДПХ (n=3 - 2,3%).

При 13 пациенти (9,8%) уродинамичните данни не показват патологично отклонение и са интерпретирани като нормална находка без наличие на дисфункция на ДПП.

При нашите изследвания установихме наличие на редки нозологични единици - киста в простатната уретра (оклузия на интрапростната част на еякулаторните дуктуси) при 1 пациент (0,8%) и „срамежлив мехур“ („shy bladder syndrome“) при 1 пациент (0,8%).

Ние разделихме изследваните мъже с доказано уродинамично нарушение (n=119) на **обструктирани и необструктирани** и установихме наличие на субвезикална обструкция като причина за оплакванията при 77 пациенти (65%) и липса на обструкция при 42 пациенти (35%).

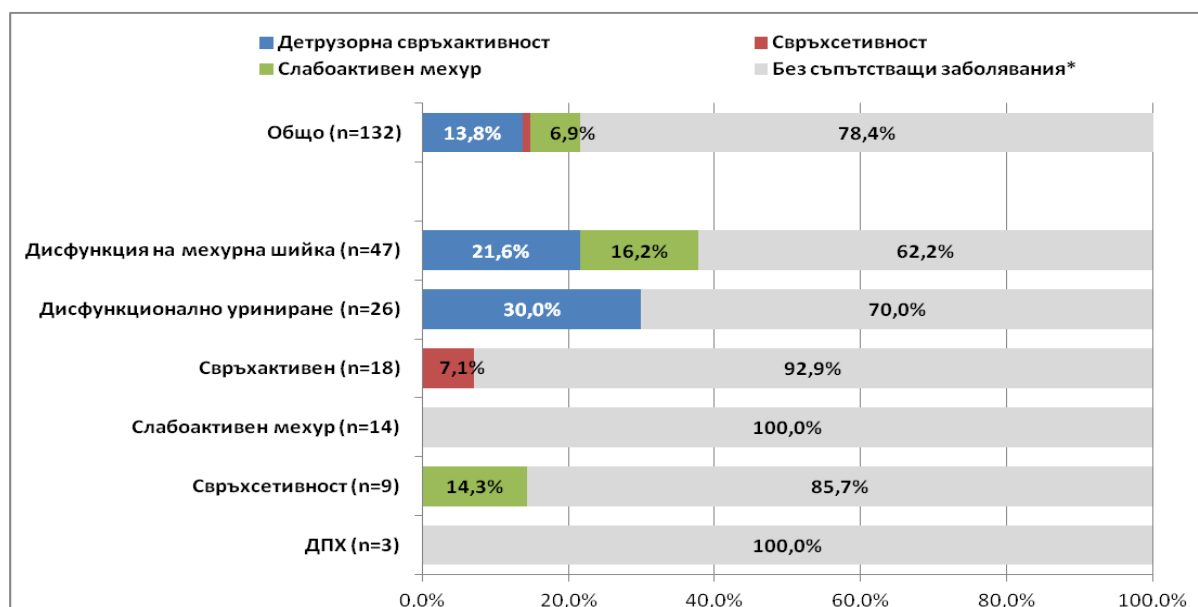
Пациентът с наличие на shy-bladder syndrome е включен в тази група поради естеството на нарушението, което представлява централно обусловено невrogenно инхибиране на мехурната контракция при наличие на провокираща ситуация.

От друга страна разделихме пациентите по отношение наличието на структурен (морфологичен) или функционален (дисфункция на пикочния мехур или на субвезикалния апарат (флоу-контролираща зона)) проблем. Ние установихме структурна аномалия само при 4 от тях (3,4%) и функционално уродинамично нарушение при останалите 115 пациенти (96,6%).

При 92 пациента (77%) патологичният процес беше свързан с нарушение в евакуирането на урината, а при 27 (23%) се касаеше за проблем в съхранението ѝ.

Графика 5 представя наличието на съпътстващи уродинамични нарушения.

**Графика 5. Разпределение на пациентите на възраст до 50г. по водеща диагноза и съпътстващи заболявания, свързани със СДПП**



\*свързани със СДПП

Най-честото съпътстващо заболяване при пациентите до 50 г. е детрузорната свръхактивност (при 13,8% от пациентите). Тя се диагностицира при 30% от пациентите

с дисфункционално уриниране и при 21,6% от пациентите с дисфункция на мехурната шийка.

Наличието на детрузорен хипоконтрактилитет е второто по честота придружавашо състояние, което се среща общо в 6,9% от пациентите. В нашето проучване ние го установихме при дисфункцията на мехурната шийка в 16,2% от пациентите.

## V.2.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания

Една от задачите, които си поставихме е проучването на параметрите от неинвазивните диагностични изследвания с оглед прогнозиране на уродинамичната находка. Табл. 4 представя средните стойности на изследваните неинвазивни показатели.

**Таблица 4. Средна стойност на параметрите от неинвазивните изследвания при мъжете до 50 г. по водеща диагноза**

	Брой	Средна	Ст. Откл.	95% доверителен интервал		Min.	Max.	
				Долна граница	Горна граница			
<b>IPSS</b>	Дисф. на мехурна шийка	47	12	3,4	10,5	12,5	4	17
	Дисф. уриниране	26	10	3,5	9,0	11,9	4	16
	Слабоактивен мехур	14	15	4,3	12,8	17,8	10	22
	Свърхактивен мехур	18	10	2,9	8,1	10,9	4	14
	Нормален	14	7	1,0	6,1	7,3	5	8
<b>Обем на простата</b>	Дисф. на мехурна шийка	47	22	4,4	21,2	23,8	16	30
	Дисф. уриниране	26	19	2,6	18,4	20,5	16	24
	Слабоактивен мехур	14	25	5,3	22,0	28,1	16	32
	Свърхактивен мехур	18	19	2,8	17,4	20,3	16	26
	Нормален	14	21	4,4	18,1	23,3	17	28
<b>Q max ufm</b>	Дисф. на мехурна шийка	47	12,1	3,0	11,3	13,0	4	18
	Дисф. уриниране	26	13,4	1,5	12,8	14,0	8	16
	Слабоактивен мехур	14	7,5	2,7	5,9	9,1	4	11
	Свърхактивен мехур	18	17,2	1,1	16,7	17,7	15	20
	Нормален	14	15,0	1,6	14,1	16,0	13	18
<b>Отделена урина</b>	Дисф. на мехурна шийка	47	200	51,3	185,1	215,3	120	435
	Дисф. уриниране	26	169	30,4	157,1	181,7	98	210
	Слабоактивен мехур	14	165	82,7	117,1	212,6	82	357
	Свърхактивен мехур	18	155	36,9	136,4	173,5	45	190
	Нормален	14	168	71,4	126,2	209,5	120	379
<b>Остатъчна урина</b>	Дисф. на мехурна шийка	47	33	23,4	18,6	32,3	0	135
	Дисф. уриниране	26	10	9,6	6,4	14,3	0	27
	Слабоактивен мехур	14	169	129,2	94,6	243,7	30	420
	Свърхактивен мехур	18	4	9,5	-	8,5	0	35
	Нормален	14	2	5,4	-	4,8	0	18

Средните стойности в рамките на съответния показател в повечето случаи са твърде близки и не отграничават добре различните уродинамични находки.

Изключение правят стойностите отбелязани в червено (значимо по-високи) или в жълто (значимо по-ниски). Същите показатели са представени графично и са разгледани подробно.

### V.2.2.1. МПСИ

Графика 6а. Средна стойност на IPSS при мъжете до 50 г.



Пациентите с уродинамични нарушения имат субективни оплаквания, отговарящи на средно изразена тежест на симптоматиката ( $8 \leq IPSS \leq 19$ ). От графиката е видно, че МПСИ при младите мъже не дава достатъчно добър ориентир за диагнозата на пациента. В сравнителен план стойностите са близки, особено при пациентите със свърхаактивен мехур, дисфункционално уриниране или дисфункция на мехурната шийка.

### V.2.2.2. Обем на простатата

Графика 6 б представя връзката между обема на простатата и уродинамичната диагноза

Графика 6 б. Средна стойност на обема на простатата при мъжете до 50 г.

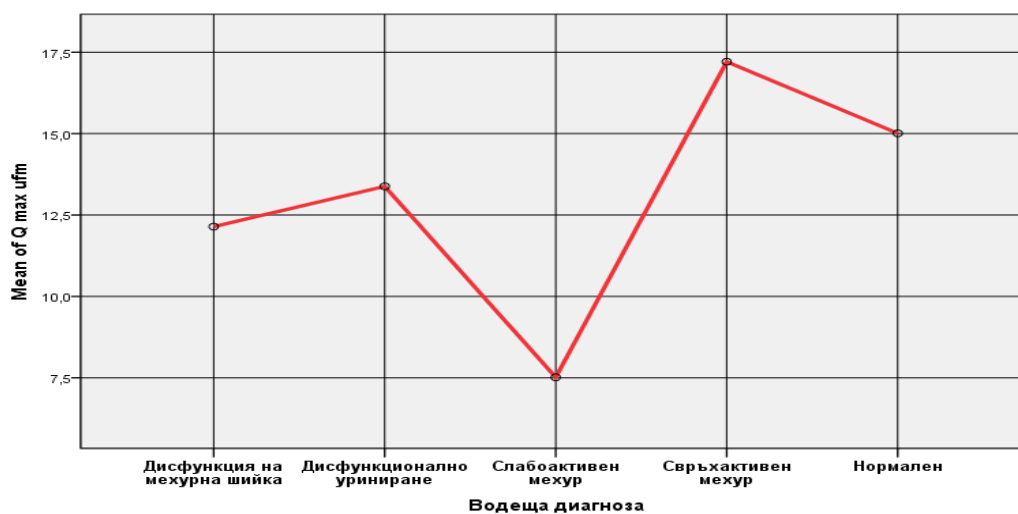


При младите мъже до 50 г. средният обем на простатата е под  $30 \text{ cm}^3$ . Стойностите на обема са близки - всички резултати са в границите между  $19\text{-}25 \text{ cm}^3$ . Сам по себе си обемът на простатата не е добър прогностичен критерий за диагнозата при младите мъже.

### V.2.2.3. Максимален уринен дебит (МУД)

Графика б в показва вероятната връзка между максималния уринен дебит (МУД,  $Q_{\max}$ ) и уродинамичната диагноза.

**Графика б в Средна стойност на  $Q_{\max}$  от урофлоуметрия при мъжете до 50 г.**



Регистрираните стойности на  $Q_{\max}$ , измерени чрез урофлоуметрия, са средно под  $15 \text{ ml/sec}$  с изключение на мъжете със свърхактивен пикочен мехур. Стойността на МУД не може да разграничи пациентите в двете най-чести групи с обструкция – дисфункция на мехурната шийка и дисфункционално уриниране. С най-ниска средна стойност на МУД са младите мъже със слабоактивен мехур – около  $7,5 \text{ ml/sec}$ .

### V.2.2.4.Обем отделена урина

Графика б г представя средните стойности на отделената урина от пациентите при урофлоуметричното изследване. Средната стойност на отделената урина при мъжете до 50 г. е над  $150 \text{ ml}$ . Отново резултатите са твърде близки. Най-често те са в границите на  $155 - 200 \text{ ml}$  т.е. количеството отделена урина самостоятелно не може да разграничи добре различните диагнози.

**Графика 6 г Средна стойност на отделената урина при мъжете до 50 г.**



### V.2.2.5. Обем остатъчната урина

Изследвахме евентуалната роля на обема на остатъчната урина в неинвазивната диагностика на СДПП в групата (графика 6д.)

**Графика 6д. Средна стойност на остатъчната урина при мъжете до 50 г.**



Средната стойност на остатъчната урина е значително по-висока при пациентите със слабоактивен мехур. Този показател в комбинация с ниския МУД би могъл да се използва при тяхното диагностициране.

### V.2.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели

Ние извършихме дискриминантен анализ с цел да проверим дали "комбинираното" използване на неинвазивните изследвания би имало по-висока прогностична сила, тъй като при мъже до 50 г. тяхната самостоятелната прогностична стойност не е задоволителна (твърде близките средни стойности са индикатор за това). Дискриминатният анализ проверява дали има комбинация от прогностични критерии - предиктори (входящи променливи в анализа), която да класифицира (дискриминира) правилно в задоволителна степен пациентите в съответните водещи диагнози (изходяща променлива в анализа).

Таблица 5. Дискриминантен анализ – класифициране на пациентите: реална диагноза спрямо „предсказана“. Като дискриминиращи променливи са тествани IPSS (МПСИ), размер на простатата, Qmax (МУД) от урофлоуметрия, отделена урина и остатъчна урина

Водеща диагноза		(Предсказана диагноза от модела) Predicted Group Membership							Общо	
		Дисф.на мехурна шийка	ДПХ	Дисф. Уриниране	Свръх-сетивност	Слабо-активен мехур	Свръх-активен мехур	Нормален		
Реална диагноза	Брой	Дисф.на мехурна шийка	5	30	12	0	0	0	0	47
		ДПХ	0	3	0	0	0	0	0	3
		Дисф. Уриниране	2	5	17	1	0	0	1	26
		Свръхсетивност	0	1	0	8	0	0	0	9
		Слабоактивен мехур	0	12	0	0	2	0	0	14
		Свръхактивен мехур	0	0	2	0	0	16	0	18
		Нормален	0	1	1	0	0	1	10	13
	%	Дисф.на мехурна шийка	10,6	63,8	25,5	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		ДПХ	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		Дисф. уриниране	7,7	19,2	65,4	3,8	0,0	0,0	3,8	100,0
		Свръхсетивност	0,0	11,1	0,0	88,9	0,0	0,0	0,0	100,0
		Слабоактивен мехур	0,0	85,7	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	100,0
		Свръхактивен мехур	0,0	0,0	11,1	0,0	0,0	88,9	0,0	100,0
	Нормален	0,0	7,7	7,7	0,0	0,0	7,7	76,9	100,0	

a. 46,6% of original grouped cases correctly classified.

Самостоятелното или комбинирано използване на параметрите от неинвазивните изследвания има слаба прогностична стойност. Едва 46,6% от пациентите могат да бъдат диагностицирани правилно. Тези изследвания имат най-слаба прогностична стойност по отношение на дисфункцията на мехурната шийка, като правилно се диагностицират едва 10,6% от пациентите. Неинвазивните изследвания имат недостатъчна прогностична стойност при млади мъже и за дисфункционалното уриниране, слабоактивният мехур и свръхактивният мехур. Добавянето на още параметри от уродинамичното изследване (BOOI, pdetQmax, Qmax Udi) подобрява значително модела. Правилно могат да се диагностицират 75,7% от младите пациенти, което е показано на табл. 6. Този модел допълнително дискриминира правилно пациентите с обструкция от тези без обструкция в 96,9% (табл.7).

**Таблица 6. Дискриминантен анализ: реална диагноза спрямо „предсказана“. Дискриминиращи променливи: IPSS, размер на простатата, QmaxUfm, отделена и остатъчна урина, BOOI, pdetQmax, Qmax от Udi**

Classification Results <sup>a</sup>										
Водеща диагноза			(Предсказана диагноза от модела) Predicted Group Membership							Общо
			Дисф. на мекурна шийка	ДПХ	Дисф. Уриниране	Свръх-сетивност	Слабо-активен мекур	Свръх-активен мекур	Нормален	
Реална диагноза	Брой	Дисф. на мекурна шийка	23	10	11	0	3	0	0	47
		ДПХ	0	3	0	0	0	0	0	3
		Дисф. Уриниране	3	1	22	0	0	0	0	26
		Свръх-сетивност	0	0	0	9	0	0	0	9
		Слабо-активен мекур	1	0	0	0	13	0	0	14
		Свръх-активен мекур	0	0	0	0	0	18	0	18
		Нормален	0	0	1	0	0	1	11	13
	%	Дисф. на мекурна шийка	48,6	21,6	24,3	0,0	5,4	0,0	0,0	100,0
		ДПХ	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		Дисф. Уриниране	10,0	5,0	85,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		Свръх-сетивност	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		Слабо-активен мекур	7,1	0,0	0,0	0,0	92,9	0,0	0,0	100,0
		Свръх-активен мекур	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0
		Нормален	0,0	0,0	9,1	0,0	0,0	9,1	81,8	100,0

a. 75,7% of original grouped cases correctly classified.

Уродинамичното изследване подобрява диагностичния модел при млади мъже като диагностицира пациентите с обструкция до 96,1%. В същото това време диференциалната диагноза между отделните заболявания се повишава до 75,7%, като най-слаба е прогностичната способност за ПОМШ (48,6%) и в по-малка степен за ДУ (85%) и СЛАМ (92,9%). Максималната специфичност на диагнозата при пациентите с обструкция се осъществява благодарение на дискриминиращия ефект на микционната цистография, която локализира анатомично обструкцията (или потвърждава липсата ѝ при слабоактивния мекур).

**Таблица 7. Дискриминантен анализ – класифициране на пациентите със обструкция и без обструкция: реална диагноза спрямо „предсказана“. Като дискриминиращи променливи са тествани IPSS (МПСИ), размер на простатата, Qmax (МУД) от урофлоуметрия, отделена урина, остатъчна урина, BOOI, pdetQmax, Qmax от уродинамично изследване**

Classification Results <sup>a</sup>					
Наличие на обструкция			Предсказана диагноза от модела		Общо
			Не	Да	
Реална диагноза	Брой	Не	53	1	54
		Да	3	73	76
%		Не	98,1	1,9	100,0
		Да	3,9	96,1	100,0

a. 96,9% of original grouped cases correctly classified.

Моделът поставя диагнозата в почти 100% при всички 54 пациенти без обструкция. Фалшиво позитивни са само 1,85%. Пациентите с обструкция (76) са класифицирани правилно в 96,1%. Фалшиво негативни са 3,9%.

#### V.2.4. Параметри за определяне на обструкцията

Уродинамичните параметри, които диагностицират обструкция при мъжете с ДПХ – PdetQmax, МУД от уродинамичното изследване (QmaxUdi), детрузорното налягане в края на дебита (Pdetmuo – в нашите проучвания Pdetclose) и наклона на линейното отношение на пасивното уретрално съпротивление (Slope LPURR), са изведени емпирично. Поради тази причина посочените параметри не са утвърдени за стандартно използване при пациенти с друга патология освен ДПХ. Проверихме възможността тези параметри да бъдат приложими при млади мъже с други причини за субвезикална обструкция. Резултатите са представени на табл. 8.

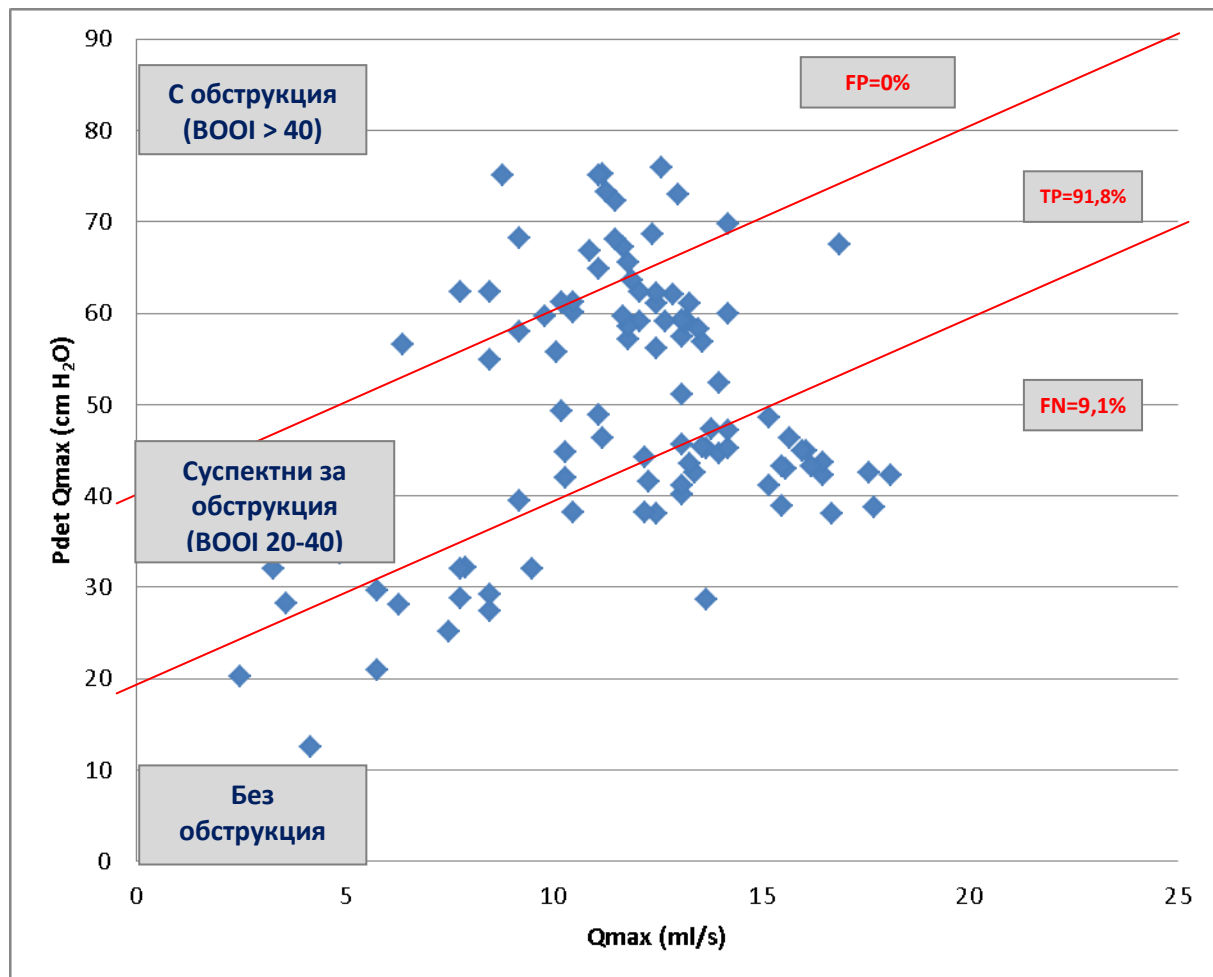
**Таблица 8. Средни стойности на параметрите от уродинамичното изследване при мъжете до 50 г.: сравнение на групата с обструкция и групата без обструкция.**

		Slope	Qmax UDI	Pdet Qmax	Pdet Close	BOOI	BCI
Без обструкция N=54	Средна стойност	<b>0,63</b>	12,22	<b>37,78</b>	<b>29,95</b>	<b>13,35</b>	<b>98,88</b>
	Стандартно отклонение	0,35	4,31	8,71	7,14	5,06	29,17
Със обструкция N=76	Средна стойност	<b>2,47</b>	11,02	<b>58,04</b>	<b>30,89</b>	<b>36,00</b>	<b>113,12</b>
	Стандартно отклонение	0,94	2,67	11,75	12,60	9,83	22,16
Sig. Level (p)		<b>0,000</b>	<b>0,053</b>	<b>0,000</b>	<b>0,624</b>	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
Eta (Мярка за асоциация)		<b>0,77</b>	0,17	<b>0,69</b>	<b>0,04</b>	<b>0,81</b>	<b>0,27</b>

Получените резултати показват наличие на статистически значими разлики между средните стойности в двете групи (със и без обструкция) при използване на следните параметри: Slope, PdetQmax, BOOI, VCI. Стойността на статистиката Eta сочи, че най-силна асоциация с наличието на обструкция се наблюдава с индекса BOOI, както и с PdetQmax и Slope. Няма статистически значима разлика в средните стойности на Qmax Udi при младите пациенти, тъй като явно дебитът се компенсира чрез по-силното дерузорно налягане при обструкцията.

Ние си поставихме за цел да проверим приложимостта на номограмата на ICS за наличие на обструкция при тази подгрупа като наложихме пациентите със и без обструкция върху номограмата и анализирахме получените резултати (графика 7).

**Графика 7. Диференциране на пациентите до 50 г., по параметрите Qmax Udi и PdetQmax**



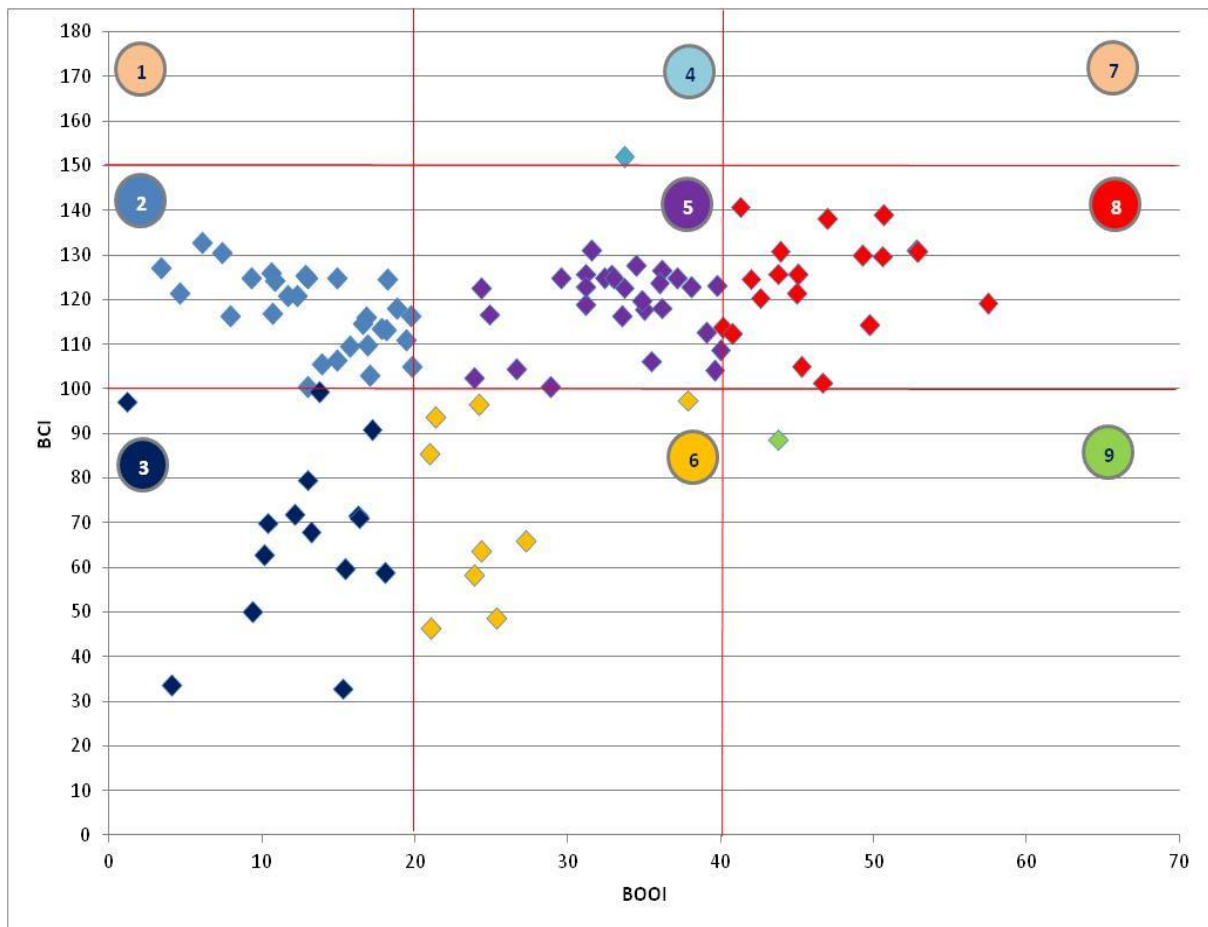
В резултат на това установихме, че съотношението между Qmax и PdetQmax (BOOI) е полезно при младите мъже с обструкция, но следва да се има предвид относително високия дял на фалшиво негативните и фалшиво позитивните пациенти в междинната зона. В нашите данни фалшиво негативните пациенти в зоната „без обструкция“ са 4 на брой и данните за тях са представени на табл. 9.

**Таблица 9. Параметри на 4 пациенти с обструкция, но с ВООИ под 20 (фалшиво позитивни)**

Възраст	IPSS	IPSS Превалиращи оплаквания	Обем простата	Остат. Урина	Qmax Udi	Pdet Qmax	Slope	BCI	Водеща диагноза	Съпътстващо заболяване
35	10	Voiding	24,3	0	12,2	44,2	1,81	105	Дисфункционално уриниране	Детрузорна свръхактивност
33	5	Storage	22,3	0	14,2	47,2	1,92	118,2	Дисфункционално уриниране	Без
43	12	Voiding	28,9	85	5,8	29,7	4,47	58,7	Дисфункция на мехурна шийка	Слабоактивен мехур
41	11	Voiding	29,5	135	5,8	21	1,16	50	Дисфункция на мехурна шийка	Слабоактивен мехур

Графика 8 и табл. 10 показват разпределението на пациентите в подгрупи в зависимост от наличието на обструкция (дефинирана според стойностите на ВООИ) и контрактилитета, определен като стойност на BCI. Ние дефинираме слабоактивен мехур при младите мъже като комбинация на PdetQmax под 40cm воден стълб и Qmax под 12 ml/sec, т.е. аналогично на BCI под 100.

**Графика 8. Разпределение на пациентите под 50 г. според ВООИ и BCI**



**Таблица 10. Разпределение на пациентите под 50 г. според ВООИ и ВСИ**

	Група	Пациенти %	Водеща диагноза (% в групата)
1	Без обструкция, силен контрактилитет	-	
2	Без обструкция, нормален контрактилитет	28,4%	44% Свърхактивен мехур 31% Нормален 17% Свърхсетивност
3	Без обструкция, слаб контрактилитет	14,4%	58% Слабоактивен мехур 16% Дисф. мех. шийка 16% Свърхсетивност
4	Суспектни за обструкция, силен контрактилитет	0,9%	
5	Суспектни за обструкция, нормален контрактилитет	28,6%	53% Дисф. уриниране 44% Дисф. мех. шийка
6	Суспектни за обструкция, слаб контрактилитет	8,2%	60% Дисф. мех. шийка 30% Слабоактивен мехур
7	Със обструкция, силен контрактилитет	-	
8	Със обструкция, нормален контрактилитет	18,6%	79% Дисф. мех. шийка 17% Дисф. уриниране
9	Със обструкция, слаб контрактилитет	0,9%	

### V.2.5. Резултати относно окончателното лечебно поведение при мъже до 50 г.

Поставените в резултат от нашите изследвания диагнози ни позволиха да проведем етиологично поведенческо, медикаментозно и при нужда оперативно лечение. Табл. 11 представя обобщените резултати от приложеното лечение при пациенти с нарушено евакуиране на урината.

**Таблица 11. Лечение на пациентите под 50 г. с нарушена евакуация на урината**

Диагноза	Брой пациенти	Лечение	МПСИ	МУД средна стойност			
				първо отчитане	след 1 месец	след 3 месеца	след 12 месеца
Дисфункция на мехурна шийка	47	Алфа блокер	12		14,5	14,5	14,4
	3	Инцизия на мехурна шийка*	12	12,1	7,8	17,2	15,6
Дисфункционално уриниране	26	Алфа блокер и поведенческо лечение	10	13,4	14,2	14,4	14,4
Киста на простатата	1	Трансуретрална ексцизия	14	6,2	18,7	17	17
Слабоактивен мехур	14	Холиномиметик	15	7,5	9,3	9,5	9,0

\* Пациентите са насочени за оперативно лечение след отчитане на резултатите в края на първия месец от консервативното лечение при липса на субективно подобрене и нисък МУД

Мъжете с ОИПМ проведеха лечение съобразно анатомично локализираната обструкция. При пациентите с ДМШ средство на избор е използването на алфа блокер, който води до увеличаване на МУД с около 20 % от изходната стойност (средно 2,4 ml/sec). Подобрието се запази през целия изследван период. Липса на подобриение от консервативното лечение установихме при 3 пациенти (6,38%), което доведе до извършване на операция – инцизия на мехурната шийка. Оперативното лечение повлиява положително най-силно обструкцията. МУД се подобрява със 120 % спрямо изходната стойност (средно 9,4 ml/sec). При пациентите с диагностицирано дисфункционално уриниране проведехме комбинирано лечение с алфа блокер и трениране на тазовата релаксация при микция. Ние отчетохме по-слаб ефект от приложеното консервативно лечение. Средното подобриение в МУД е 0,8 – 1,0 ml/sec, което е само около 5% спрямо изходната стойност. Поради естеството на патологичното нарушение пациентите от тази група не бяха насочвани за оперативно лечение.

При пациентите с хипоконтрактивен пикочен мехур проведехме лечение с холинестеразен инхибитор (калимин, убретид). Отчетохме субективно подобриение на симптоматиката при 70% от пациентите. На третия месец стойностите на МУД нарастнаха с 1,8 мл/сек (24% нарастване спрямо изходната стойност) в сравнение с първия месец. При един пациент извършихме дезобструктивно лечение. Ние отчетохме слаб ефект от манипулацията като в края на първата година от проследяването той премина към автокатетеризации.

Основното провеждано от нас лечение при нарушения в съхранението на урината включваше промяна на хигиенно-диетичния режим на пациентите с допълнително включване на холинолитично лечение за 3 - 6 месеца. Критерий за отчитане на ефекта от лечението беше намаляване стойностите на МПСИ. Табл. 12 представя средните стойности на динамиката на МПСИ при контролните прегледи на първи и трети месец.

**Таблица 12. Лечение на пациентите под 50 г. с нарушено съхранение на урината**

Диагноза	Брой пациенти	Терапия	МПСИ средна стойност		
			първо отчитане	след 1 месец	след 3 месеца
Свръхактивен мехур	18	Холинолитик + мехурна тренировка + промяна в ХДР	10	5	4
Свръхсетивност	9	Холинолитик + мехурна тренировка + промяна в ХДР	11	8	7

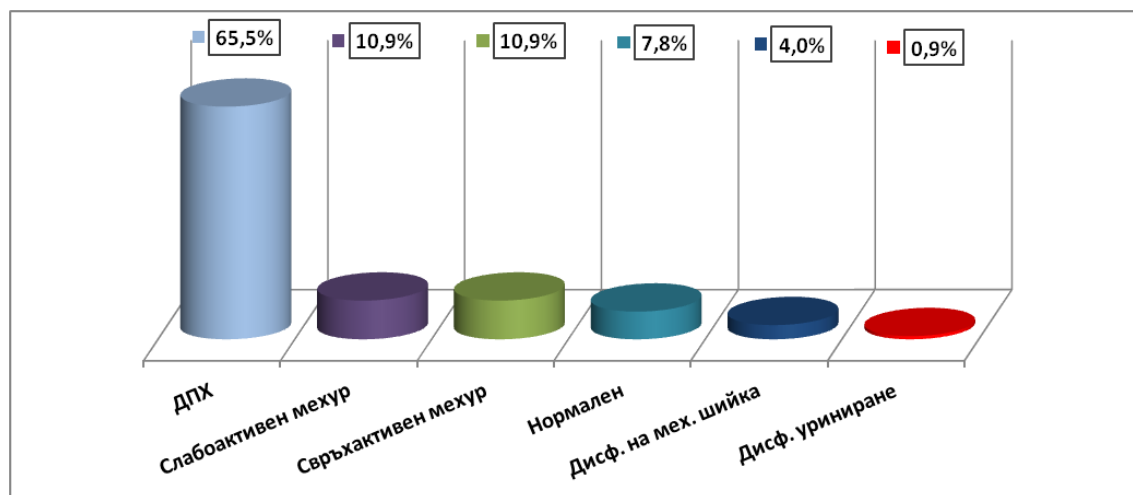
Най-добър ефект от лечението установихме при пациенти с диагностицирана мехурна свръхактивност. При 80% от изследваните пациенти честотата на императивните позиви намаля. По- слаба ефективност установихме при пациентите с нарушения в сетивността на пикочния мехур.

## V.3. РЕЗУЛТАТИ ПРИ МЪЖЕТЕ НА ВЪЗРАСТ МЕЖДУ 51 - 70 ГОДИНИ

### V.3.1. Общи данни

Групата на пациентите на възраст между 51-70 г. включва 128 мъже (34% от случаите в нашето проучване). Графика 9 показва разпределението им въз основа на водещата окончателна диагноза, а графика 10 представя наличието на придружаващи уродинамични нарушения.

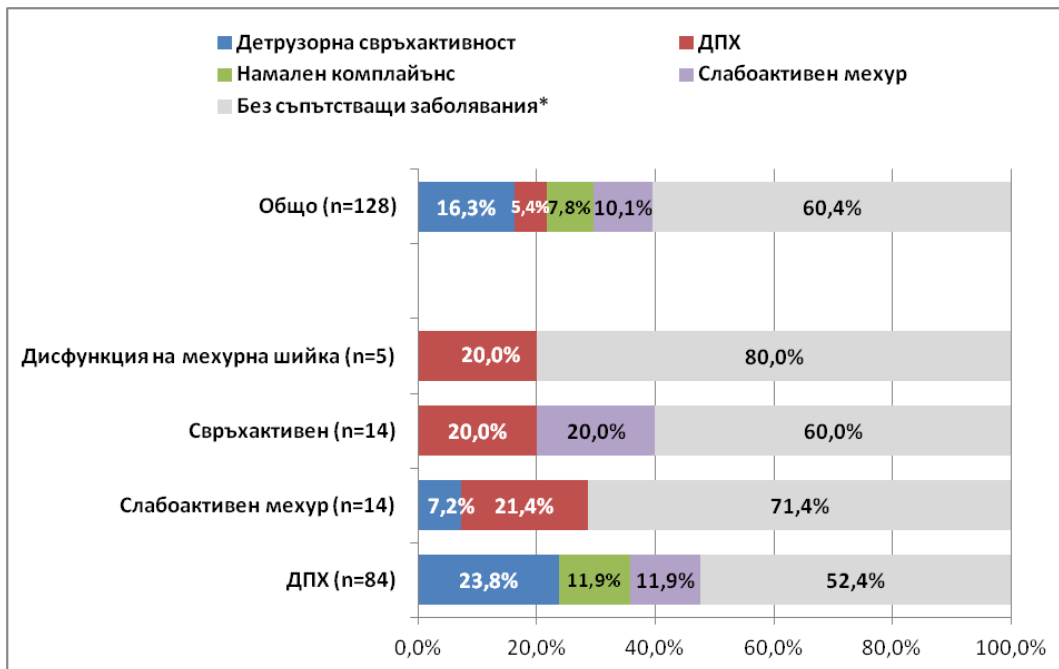
**Графика 9. Разпределение на пациентите на възраст между 51-70 г. по водеща диагноза**



Водещите диагнози в тази възрастова група са доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) (n=84; 65,5%), следвана от слабоактивния мехур (СЛАМ) (n= 14; 10,9%) и свръхактивен пикочен мехур (СПМ) (n=14; 10,9%). Обструкция на мехурната шийка е установена при 5 пациенти (4,0%), а дисфункционално уриниране при 1 (0,9%). При 10 пациенти (7,8%) уродинамичното изследване не е установило патологични изменения и резултатите са интерпретирани като нормална находка без наличие на дисфункция на ДПП.

При 39,6% от изследваните мъже установихме наличие на придружаващо състояние с влияние върху долните пикочни пътища (графика 10).

**Графика 10. Разпределение на пациентите на възраст между 51-70 г. по водеща диагноза и съпътстващи заболявания, свързани със СДПП**



\*свързани със СДПП

Най-често придружаваща находка се установява при ДПХ в 47,6% от пациентите. Най-голям е процентът на придружаващата детрузорна свръхактивност (23,8%), следвана от намален комплайънс (11,9%) и детрузорен хипоконтрактилитет (11,9%). Сред пациентите със СПМ най-често като придружаваща находка е установено наличие на простатна хиперплазия, която не причинява обструкция при 3 пациента (20%). При 3 пациенти (20%) с водеща диагноза СПМ е установен хипоконтрактилитет (дефиниран като VCI под 100). При 28,6% от пациентите с хипоконтрактилитет се установяват придружаващи заболявания. Най-голям процент от тях (3 пациенти - 21,4%) са с придружаваща простатна хиперплазия, а при 1 пациент (7,2%) се установи наличие на детрузорна свръхактивност по време на уродинамичното изследване. При 1 (20%) от 5-те пациенти с дисфункция на мехурната шийка установихме придружаващо увеличение на простатата над 30 ml. Чрез цистоскопско изследване потвърдихме липсата на обструкция в простната част на уретрата и наличие на „високо разположена“ и слабо контрахираща се мехурна шийка.

При анализиране на пациентите с доказано уродинамично нарушение (n=118) установихме, че при 104 пациенти (88,1%) основната уродинамична находка е свързана с нарушено изпразване на мехура, а при 14 пациенти (11,9%) водещият проблем е затрудненото съхраняване на урината.

Патофизиологичното разделяне на диагнозите показва наличие на субвезикална обструкция при 65% от пациентите (n=90) и липса на обструкция в 35% от тях (n=38). Причина за установените нарушения е морфологичен проблем (ДПХ при 84 пациенти -

71,2%) или функционално нарушение на пикочния мехур или флоуконтролиращата зона (при 34 пациента - 28,8%).

Само при 6 пациенти (7%) от всички 90 пациенти с обструкция на пикочния мехур се установява клинична находка, различна от ДПХ и то във възрастта под 55 г. Ето защо при анализа на силата на прогностичните показатели за обструкция се има предвид обструкцията, причинена от ДПХ

### V.3.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания

В таблица 13 сме представили средните стойности на измерваните параметри от неинвазивните изследвания.

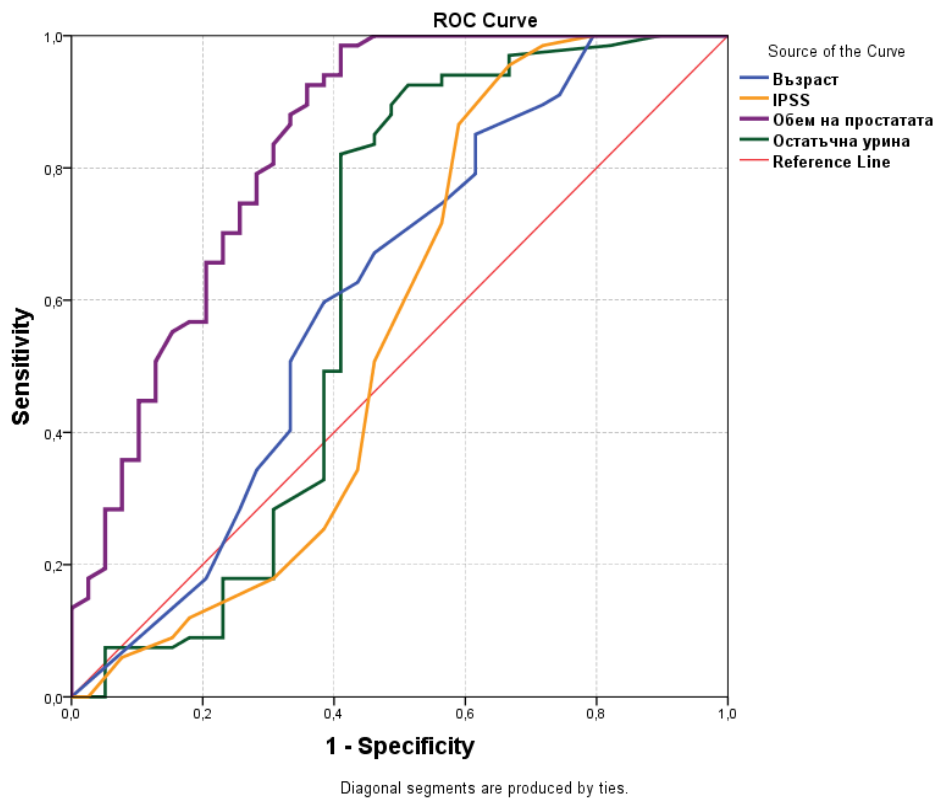
**Таблица 13. Средни стойности на параметрите от неинвазивните изследвания при мъжете на възраст 51-70 г.**

	ДПХ n=84		Слабоактивен мехур n=14		Свързактивен мехур n=14		Дисф. Уриниране n=1	Дисф. мех. шийка n=5		Нормален n=10	
	Средна стойност	Min-Max стойност	Средна стойност	Min-Max стойност	Средна стойност	Min-Max стойност	Средна стойност	Средна стойност	Min-Max стойност	Средна стойност	Min-Max стойност
Възраст	63	55-70	61	52-70	65	57-70	51	54	51-57	60	52-70
Qmax	8,9	4,2-13,2	8,2	5,2-12,3	16,2	4,5-22,8	11,4	12,0	8-14,1	14,3	11,2-21,4
Остатъчна урина	53	10-126	88	50-200	14	0-35	25	34	0-70	16	0-23
Обем на простатата	47,3	32,5-103	31,2	25,1-36,3	35,6	25,6-55,6	32,5	27,5	24,4-31,1	39,9	23,9-59,6
IPSS	17	12-24	19	8-24	17	12-26	8	16	14-17	10	8-15

За разлика от резултатите при младите пациенти до 50 г. при средната възрастова група между 51-70 г. ние установихме сравнително отчетливо "разграничаване" между някои от диагнозите чрез средните стойности на МУД, остатъчната урина и обема на простатата.

Ние анализирахме самостоятелната прогностична сила на неинвазивните параметри посредством ROC криви - графика 11 и графика 12.

**Графика 11. Чувствителност и специфичност за диагностициране на ДПХ: МПСИ (IPSS), възраст, обем на простатата, остатъчна урина**



**Графика 12: Чувствителност и специфичност за диагностициране на ДПХ: МУД (Qmax) от урофлоуметрия**

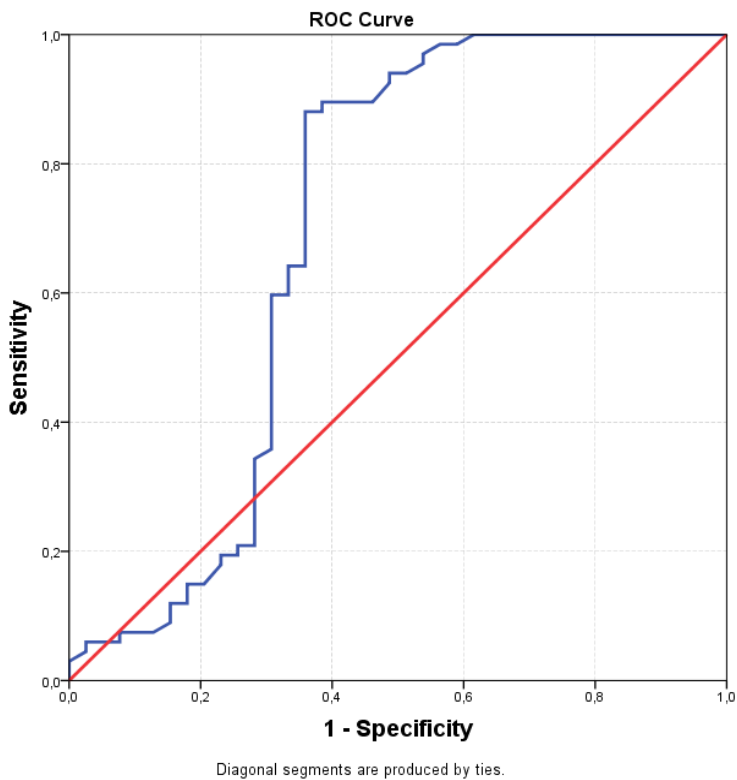


Таблица14. Площ под ROC кривата

Тествана променлива	Площ под ROC кривата (AUC)
Възраст	61,3%
IPSS	55,6%
<b>Обем на простатата</b>	<b>83,5%</b>
Остатъчна урина	62,6%
<b>Qmax</b>	<b>69,6%</b>

Най-добра прогностична стойност от тестваните параметри показват „обема на простатата“ (AUC 83,5%) и „МУД“ (AUC 69,6%). Това заключение се потвърждава от данните за праговете на чувствителност и специфичност на неинвазивните параметри, представени в табл. 15.1 - 15.5. Ние приемаме като критерий за задоволително самостоятелно прогнозиране на обструкция специфичност на тествания показател от 80%, запазвайки относително приемливо ниво на чувствителност от поне 50%.

### V.3.2.1. Възраст

В анализираната възрастова група специфичността е 79% при праг от 69 г, но чувствителността е твърде ниска - 18% т.е. показателят възраст не може да се използва самостоятелно като критерий за прогнозиране на обструкция от ДПХ в посочената група.

Таблица15.1. Прагове на чувствителности специфичност на възрастта при мъжете между 50 и 70 г.

Тествана променлива	Праг	Чувствителност	Специфичност
Възраст	55	100%	21%
	56	91%	26%
	57	90%	28%
	58	85%	38%
	59	79%	38%
	60	75%	44%
	61	67%	54%
	62	63%	56%
	63	60%	62%
	64	51%	67%
	65	48%	67%
	66	40%	67%
	67	34%	72%
	68	28%	74%
	<b>69</b>	<b>18%</b>	<b>79%</b>
70	9%	99%	

### V.3.2.2. МПСИ

Ние установихме неприемливо ниска чувствителност при задаване на праг за висока специфичност на резултатите от МПСИ. Например при заложено от нас ниво за минимална специфичност поне 80% отговаря стойност на МПСИ над 20. При този праг под 18% от пациентите с обструкция от ДПХ биха били правилно диагностицирани. Следователно МПСИ не може да се използва като самостоятелен критерий за ДПХ.

**Таблица 15.2. Прагове на чувствителност и специфичност на МПСИ при мъжете между 50 и 70г.**

Тествана променлива	Праг	Чувствителност	Специфичност
МПСИ	10	100%	18%
	11	100%	21%
	13	99%	28%
	14	96%	33%
	15	87%	41%
	16	72%	44%
	17	51%	54%
	18	34%	56%
	19	25%	62%
	20	18%	69%
	<b>21</b>	<b>12%</b>	<b>82%</b>
	22	9%	85%
	24	3%	95%
	25	0%	97%
27	0%	100%	

### V.3.2.3. Обем на простатата

При анализа на нашите пациенти обемът на простатата е един от показателите, които показват добра прогностична сила за обструкция от ДПХ. При обем на простатата от 40 cm<sup>3</sup> са налице специфичност 82% и чувствителност 57%. Това показва че 43% от пациентите с ДПХ и обеми на простатата под 40 cm<sup>3</sup> биха били "пропуснати". Ето защо обем на простатата над 40 cm<sup>3</sup> би могъл да се използва самостоятелно за прогнозиране на обструкция.

**Таблица 15.3. Прагове на чувствителности специфичност на обема на простатата при мъжете между 50 и 70г.**

Тествана променлива	Праг	Чувствителност	Специфичност
Обем на простатата	30	100%	44%
	34	93%	64%
	35	81%	69%
	36	76%	72%
	<b>40</b>	<b>57%</b>	<b>82%</b>
	46	43%	90%
	50	34%	92%
	55	21%	95%
	60	13%	100%

#### V.3.2.4. Остатъчна урина

За съжаление липсва обем на остатъчната урина, който да отговаря едновременно на критериите за специфичност и чувствителност за прогнозиране на обструкция от ДПХ. При специфичност на показателя от 80% е налице неприемлива чувствителност под 10%. От друга страна наличието на остатъчна урина е критерий, който се използва и при диагностицирането на слабоактивния мехур. Тя е неспецифичен критерий и не може да бъде използвана като самостоятелен прогностичен показател.

**Таблица 15.4. Прагове на чувствителности специфичност на остатъчната урина при мъжете между 50 и 70 г.**

Тествана променлива	Праг	Чувствителност	Специфичност
Остатъчна урина	20	94%	41%
	30	88%	51%
	40	73%	59%
	50	49%	62%
	60	33%	62%
	70	18%	69%
	80	9%	77%
	<b>85</b>	<b>7%</b>	<b>85%</b>
	90	7%	95%
	100	4%	95%
	115	1%	95%
	138	0%	95%
	175	0%	97%

#### V.3.2.5. МУД

Максималният уринен дебит може да бъде използван като критерий за прогнозиране на обструкция от ДПХ. При сравняване с обема на простатата неговата прогностична сила е по-слаба.

На зададените от нас изисквания за специфичност отговаря прагова стойност на МУД от 9 ml/sec и чувствителност 42%.

От друга страна ние установяваме, че при стойности на МУД над 11 ml/sec, специфичността на критерия е 50%. При анализа на нашите резултати е важно да отбележим, че наличието на стойности над 15 ml/sec не отхвърля изцяло наличието на обструкция (специфичност около 20%). Нисък МУД под 10 ml/sec се установява и при слабоактивния пикочен мехур (вж. табл. 13). Следователно самостоятелното използване на МУД при стойности над 11ml/sec е неспецифично за ДПХ, а под 10 ml/sec не може да я отдиференцира от слабоактивния пикочен мехур.

Таблица 15.5. Прагове на чувствителност и специфичност на МУД при урофлоуметрия на мъже между 50 и 70 г.

Тествана променлива	Праг	Чувствителност	Специфичност
Qmax	20,1	100%	8%
	17,3	100%	21%
	15,2	100%	28%
	12,2	94%	49%
	11,0	88%	62%
	10,0	70%	64%
	<b>9,0</b>	<b>42%</b>	<b>69%</b>
	<b>7,0</b>	<b>15%</b>	<b>79%</b>
	<b>6,0</b>	<b>9%</b>	<b>85%</b>
	5,2	6%	97%
4,3	1%	100%	

### V.3.3. Дискриминантен анализ на неинвазивните показатели

Ние установихме, че от проучените показатели предсказваща способност за обструкция от ДПХ имат два параметъра при наличие на значими условия при използването им. Ето защо анализирахме комбинираното използване на тези параметри с оглед подобряване на диагностичната им сила. Резултатите от дискриминантния анализ на комбинираното използване на неинвазивните параметри са разгледани в табл. 16.

Таблица 16: Дискриминантен анализ – класифициране на реална диагноза спрямо „предсказана“. Тествани променливи: МПСИ, размер на простатата, МУД от урофлоуметрията, отделена и остатъчна урина

Ведеща диагноза		Classification Results <sup>a</sup>							Общо	
		Предсказана диагноза от модела								
Реална диагноза		Брой	Дисф. мехурна шийка	ДПХ	Дисф. уриниране	СлАкт Мехур	Свърх-активен мехур	Нормален		
Реална диагноза		Брой	Дисфункция на мехурна шийка	3	1	0	0	1	0	5
			ДПХ	3	73	0	1	1	6	84
			Дисфункционално уриниране	0	0	0	1	0	0	1
			Слабоактивен мехур	0	0	0	14	0	0	14
			Свърхактивен мехур	1	1	0	0	12	0	14
			Нормален	0	2	0	0	0	8	10
		%	Дисфункция на мехурна шийка	60,0	20,0	0,0	0,0	20,0	0,0	100,0
			ДПХ	3,6	86,9	0,0	1,2	1,2	7,1	100,0
			Дисфункционално уриниране	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
			Слабоактивен мехур	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
			Свърхактивен мехур	7,1	7,1	0,0	0,0	85,7	0,0	100,0
			Нормален	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	80,0	100,0

a. 84,3% of original grouped cases correctly classified.

От таблицата е видно, че над 84% от всички 128 пациенти на възраст между 51-70 г. са класифицирани правилно чрез комбинираното прилагане на неинвазивните изследвания. Този процент е значително по-висок от резултатите при самостоятелно им използване. Също така прави впечатление разликата в прогностичната сила на комбинираните показатели във възрастовата група между 50 – 70 години в сравнение с младите пациенти до 50 г. (46,6%).

В заключение можем да кажем, че комбинираното използване на параметрите от неинвазивните изследвания имат добра прогностична стойност в средната възрастова група. Добавянето на параметри от уродинамичното изследване подобрява прогностичната сила на модела до 86,8%, което не е толкова значимо (табл. 17).

**Таблица 17. Дискриминантен анализ – класифициране на реална диагноза спрямо „предсказана“. Тествани променливи - МПСИ, обем на простатата, МУД от урофлоуметрия, отделена и остатъчна урина, МУД от уродинамичното изследване, Pdet МУД, BOOI**

Classification Results <sup>a</sup>									
Водеща диагноза		Предсказана диагноза от модела						Общо	
		Дисф. мекурна шийка	ДПХ	Дисф. уриниране	СлАкт Мекур	Сврџ-активен мекур	Нормален		
Реална диагноза	Брой	Дисфункция на мекурна шийка	3	2	0	0	0	0	5
		ДПХ	1	78	0	3	0	2	84
		Дисфункционално уриниране	0	0	1	0	0	0	1
		Слабоактивен мекур	0	0	1	12	1	0	14
		Сврџактивен мекур	0	1	0	0	10	3	14
		Нормален	0	3	0	0	0	7	10
	%	Дисфункция на мекурна шийка	60,0	40	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		ДПХ	1,2	93	0,0	3,6	0,0	2,4	100,0
		Дисфункционално уриниране	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0
		Слабоактивен мекур	0,0	0,0	7,1	85,7	7,1	0,0	100,0
		Сврџактивен мекур	0,0	7,1	0,0	0,0	71,4	21,4	100,0
		Нормален	0,0	30,0	0,0	0,0	0,0	70,0	100,0

На таблица 18 представяме модел за комбинирано приложение на показателите от неинвазивните изследвания при диагностицирането на трите основни диагнози в тази група пациенти – ДПХ, СПМ и СЛАМ.

Данните показват, че комбинираното използване на критериите: възраст, МУД, обем на простатата и остатъчна урина позволява достигането на 100% специфичност на диагнозата. Чувствителността е в широк диапазон между 21-79% в зависимост от конкретната диагноза. При "разширяване" на праговете (както е отбелязано с червено на ред А и Б на табл. 18) и особено при включване на пациентите между 50 и 55 години чувствителността значително се повишава, но за сметка на специфичността. Делът на фалшиво позитивните пациенти е най-висок при тези със слабоактивен пикочен мехур.

**Таблица 18. Модел на комбинирано използване на неинвазивни параметри за диагностициране на обструкцията от ДПХ**

	ДПХ n=84	Слабоактивен мехур n=14	Свърхаактивен мехур n=14
100% специфичност при:	55 ≤ Възраст ≤ 70 Q <sub>max</sub> < 12 Ост. Урина ≥ 35 Обем простата ≥ 40	55 ≤ Възраст ≤ 70 Q <sub>max</sub> < 15 Ост. Урина > 70 Обем простата < 34	55 ≤ Възраст ≤ 70 Q <sub>max</sub> ≥ 15 Ост. Урина ≤ 30 Обем простата ≤ 50
Постигната чувствителност:	51%	21%	79%
	50 < Възраст ≤ 70 Q <sub>max</sub> < 15 Ост. Урина ≥ 35 Обем простата ≥ 35	50 < Възраст ≤ 70 Q <sub>max</sub> < 15 Ост. Урина > 50 Обем простата < 35	50 < Възраст ≤ 70 Q <sub>max</sub> ≥ 15 Ост. Урина ≤ 30 Обем простата ≤ 50
А) Постигната чувствителност:*	74%	87%	79%
Б) Специфичност:**	97%	65%	82%
А*) % Пациенти, които ще се "пропуснат" при заложените прагове:	0% с Q <sub>max</sub> ≥ 15 16% с ост. урина < 35 16% с обем простата < 35	0% с Q <sub>max</sub> ≥ 15 7% с ост. урина ≤ 50 14% с обем простата ≥ 35	14% с Q <sub>max</sub> < 15 7% с ост. урина > 30 7% с обем простата > 50
Б**) % Фалшиво позитивни пациенти	1,6% Слабоакт. мехур 1,6% Свръхакт. мехур	30% ДПХ 5% Дисф. мех. шийка	18% Нормален

Моделът достига 97% специфичност при ДПХ, но е с по-слаба предсказваща сила при функционалните нарушения (специфичност при СПМ – 82%, при СЛАМ - 65%). От друга страна се оформят няколко групи пациенти - със СПМ и нисък дебит, със слабоактивен мехур и увеличен простатен обем, които не биха били обхванати от така предложения неинвазивен модел. Освен това в групата на СЛАМ биха попаднали близо 30% от пациентите с ДПХ. За правилното диагностициране на тези пациенти и постигане на

максимална специфичност в диагностиката е необходимо извършване на уродинамично изследване на подозираните групи.

#### **V.3.4. Лечебно поведение при мъже на възраст между 51-70 години.**

Основния патофизиологичен проблем при мъжете в средна възраст е ОИПМ, предизвикана от ДПХ. Провежданото лечение включваше прилагането на алфа блокери и ендоскопско оперативно лечение (ТУРП). Пациентите разделихме в две групи – консервативно и хирургически лекувани. Ефекта от проведеното лечение отчитахме чрез изследване на МУД на първия, третия и дванайсетия месец след започване на лечението. При мъжете с хипоконтрактилен мехур прилагаме холиномиметично лечение, изчаквателно поведение и дезобструктивен ТУР. Резултатите от лечението на затрудненото изпразване на пикочния мехур са представени на табл. 19.

**Таблица 19. Лечение при нарушено евакуиране на урината при мъже на възраст между 51-70 г.**

Диагноза	Брой	Лечение	МПСИ	МУД средна стойност			
				първо отчитане	след 1 месец	след 3 месеца	след 12 месеца
ДПХ	84	Алфаблокер	17	8,9	11,2	14,2	14,1
	15*	ТУРП *	17		7,5	19,2	18,5
ДМШ	5	Алфаблокер	16	12,0	14,5	14,4	14,2
	1*	ТУИП *	17		8,2	20,5	22,4
Слабоактивен мехур	5	Холиномиметик	17	9,1	9,5	9,9	9,9
	3	ТУРП	22	6,2	9,3	9,5	8,9
	6	Наблюдение	16	11,2	11,2	11,0	11,1

\*Ние насочвахме пациентите за оперативно лечение при липса на субективно подобрене и нисък МУД след един месец от започване на консервативното лечение.

При всички пациенти със субвезикална обструкция първоначално започвахме медикаментозно лечение с алфа блокер. В групата на консервативно лекуваните пациенти наблюдавахме увеличаване стойностите на МУД с 2,3ml/sec (25,8% спрямо началните стойности) на първия месец от започване на лечението. Прави впечатление, че тези стойности се запазват в същите граници на третия и дванайсетия месец. От друга страна при част от пациентите в края на едномесечния период установихме липса на субективно подобрене или даже увеличаване на остатъчната урина. Това възприехме като критерий за насочване към оперативно лечение. Средната стойност на МУД при пациентите лекувани с алфа блокери и насочени за оперативно лечение е средно 7,8 ml/sec (между 5,9 – 9,8 ml/sec).

В групата на оперираните пациенти ние наблюдавахме увеличаване стойностите на МУД средно с 12,5ml/sec. Това е около 167% спрямо изходната стойност, като тази тенденция се запазва през целия изследван период от време.

При пациентите с хипоконтрактилен мехур ние провеждахме лечение, което включва изчаквателно наблюдение, прилагане на холинестеразни инхибитори и трансуретрална резекция на простатата при данни за придружаваща хиперплазия. При пациентите на

консервативно лечение нямаше подобрене на МУД, докато при оперираните пациенти ние установихме слабо подобрене на дебита със средно около 2,5 ml/sec.

Основната лечебна стратегия при свръхактивния пикочен мехур се състои в използване на модификация на хигиенно - диетичния режим, съчетан с прием на холинолитик, но след изключване на придружаваща обструкция (табл. 20).

**Таблица 20. Лечение при нарушенията в съхранението на урината при мъже на възраст между 51-70 г.**

Диагноза	Брой пациенти	Терапия	МПСИ средна стойност		
			първо отчитане	след 1 месец	след 2 месеца
СПМ	14	Холинолитик + мехурна тренировка + промяна в ХДР	17	10	7

Ние отчетохме подобрене в симптоматиката при 80% от изследваните пациенти, което се изразяваше в редукция на стойностите на МПСИ с над 50%.

#### V.4. Резултати при мъжете на възраст над 70 години

##### V.4.1. Общи данни

Групата на възрастните пациенти над 70 години включва 114 мъже (табл. 1 и графика 13). Най-често срещаната уродинамична диагноза и в тази група е субвезикалната обструкция, причинена от ДПХ (n=75, 66,1%), следвана от слабоактивен пикочен мехур (n=26, 22,8%) и свръхактивен пикочен мехур (n=12, 10,0%). При 1 пациент (0,9%) установихме нормална уродинамична находка.

**Графика 13. Разпределение на 114 пациента на възраст над 70 г. по водеща диагноза**

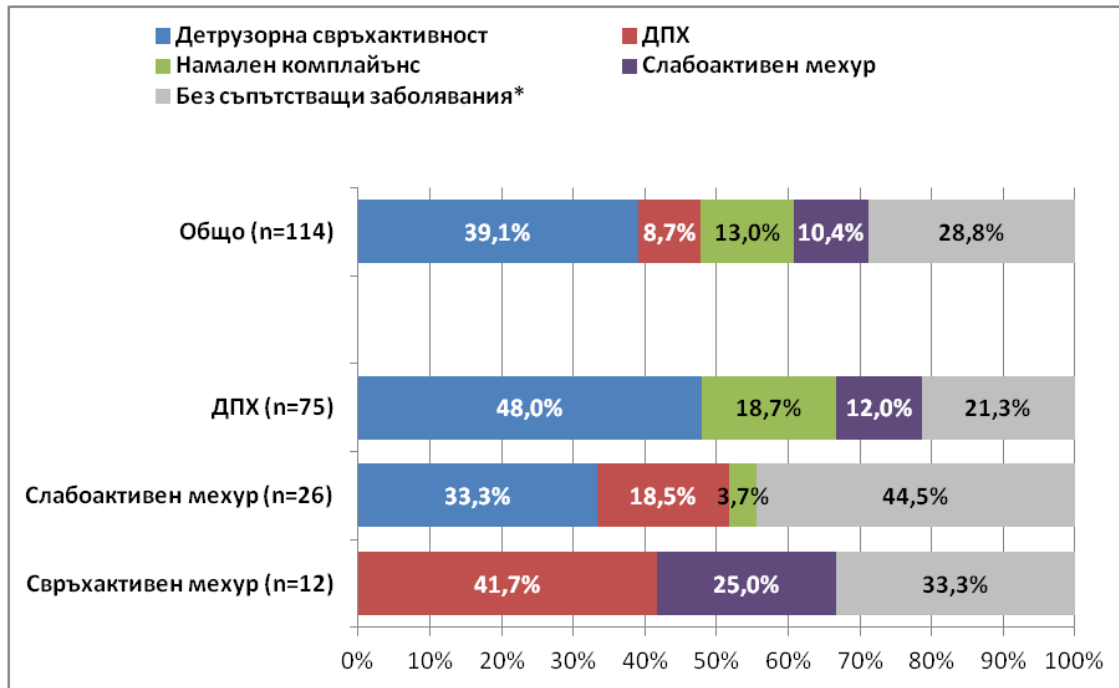


С оглед спецификата на възрастовата патология и получените резултати пациентите са допълнително разделени в две подгрупи – между 71-75 г. и над 75 г. ДПХ се среща приблизително поравно и в двете групи (съответно n=40 и n=35). Рязко се увеличава честотата на функционалните нарушения на пикочния мехур. СЛАМ се наблюдава при 9 пациенти в групата между 71-75 г. и при 17 пациенти над 75 г. При СПМ тези цифри са съответно 4 и 8 пациенти в съответните възрастови подгрупи. Пациентът с нормални

уродинамични показатели е в подгрупата до 75 г. Нарушения, свързани с акта на уриниране установихме при 102 пациенти. От тях с морфологична обструкция в резултат на ДПХ са 75 пациенти, а 39 пациенти са с данни за хипоконтрактилитет. При 12 пациенти водещия проблем беше свързан със съхранение на урината.

Графика 14 представя наличието на съпътстващи нарушения на ДПП.

**Графика 14. Разпределение на пациентите на възраст над 70 г. по водеща диагноза и съпътстващи заболявания, свързани със СДПП**



\*свързани със СДПП

При 81 (71,2%) от 114 проследени пациенти установихме уродинамично нарушение различно от основната диагноза. В 39,1% от пациентите най-честото съпътстващо заболяване беше детрузорната свръхактивност. Тя се установи при 48% от пациентите с ДПХ и при 33,3% от пациентите със слабоактивен мехур. Намаленият комплайънс на мехура се диагностицира общо при 13% от пациентите, като най-висока беше честотата му при пациентите с ДПХ – 18,7%. При един пациент с хипоконтрактилен мехур и поставен уретрален катетър установихме и намален мехурен комплайънс (3,7%). Наличието на хипоконтрактилитет диагностицирахме като придружаващо нарушение при 10,4% от пациентите. Той се установи както при пациенти с ДПХ (n=9, 12,0%), така и при СПМ (n=3, 25,0%). Според нас е логично ДПХ да се среща като придружаващо заболяване заради напредналата възраст на пациентите както при СЛАМ (n=5, 18,5%), така и при СПМ (n=5, 41,7%). В тези случаи уродинамичните изследвания или не показваха наличие на обструкция или не можеха да я докажат (при пациенти с ниско детрузорно налягане). Ето защо доказаното увеличение на простатата над 30 cm<sup>3</sup> се приемаше като придружаващо състояние.

#### V.4.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания

Първоначално извършвахме анализ на възможността резултатите от неинвазивните изследвания да бъдат използвани като самостоятелни предиктори на уродинамичните диагнози при мъжете над 70 години.

**Таблица 21. Средна стойност на параметрите от неинвазивните изследвания при мъжете над 70 години по водеща диагноза**

		Брой	Средна	Ст. Откл.	95% доверителен интервал		Min.	Max.
					Долна граница	Горна граница		
IPSS	ДПХ	75	20	3,1	19,6	21,0	14	26
	Слабоактивен мехур	26	21	2,4	19,9	21,8	15	24
	Свърхактивен мехур	12	19	2,9	17,0	20,8	16	25
Обем на простата	ДПХ	75	50	16,1	45,9	53,3	20	110
	Слабоактивен мехур	26	26	7,1	23,1	28,9	13	37
	Свърхактивен мехур	12	44	12,9	35,7	52,8	28	63
Q max ufm	ДПХ	75	7,5	2,8	6,8	8,1	0	12
	Слабоактивен мехур	26	7,0	3,1	5,7	8,3	0	12
	Свърхактивен мехур	12	10,9	3,9	8,2	13,4	6	19
Отделена урина	ДПХ	75	133	63,3	118,1	147,2	0	400
	Слабоактивен мехур	26	121	45,6	101,8	139,8	0	200
	Свърхактивен мехур	12	106	19,0	93,1	118,1	80	130
Остатъчна урина	ДПХ	75	77	60,9	63,5	91,4	0	280
	Слабоактивен мехур	26	120	63,3	94,0	145,1	45	250
	Свърхактивен мехур	12	23	28,9	3,8	41,8	0	82

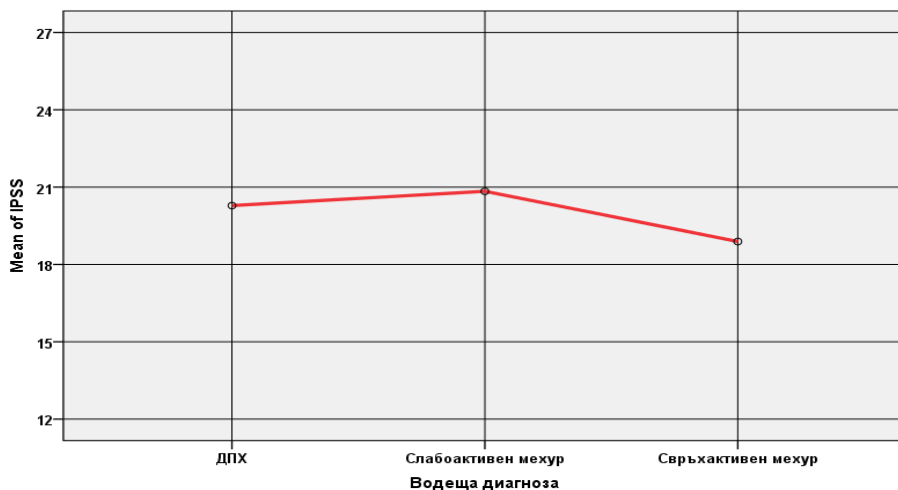
Описанието на субвезикалната обструкция в резултат от ДПХ като основна уродинамична диагноза се означава като ДПХ. Клиничната симптоматика ще бъде ясно уточнена терминологично в случаите на СПМ или СЛАМ с придружаващо доброкачествено простатно увеличение без категорични данни за обструкция.

На графика 15а-15д показваме сравнително и поотделно средните стойности на отделните показатели при различните уродинамични диагнози. Тези графики са приложени в подзаглавия, касаещи диагностичната сила на съответния показател с оглед максимална яснота на изложението.

##### V.4.2.1. МПСИ

Анализът на средните стойности на МПСИ при различните нозологични единици е представен на графика 15а.

**Графика 15а. Средна стойност на МПСИ при мъжете над 70 г.**

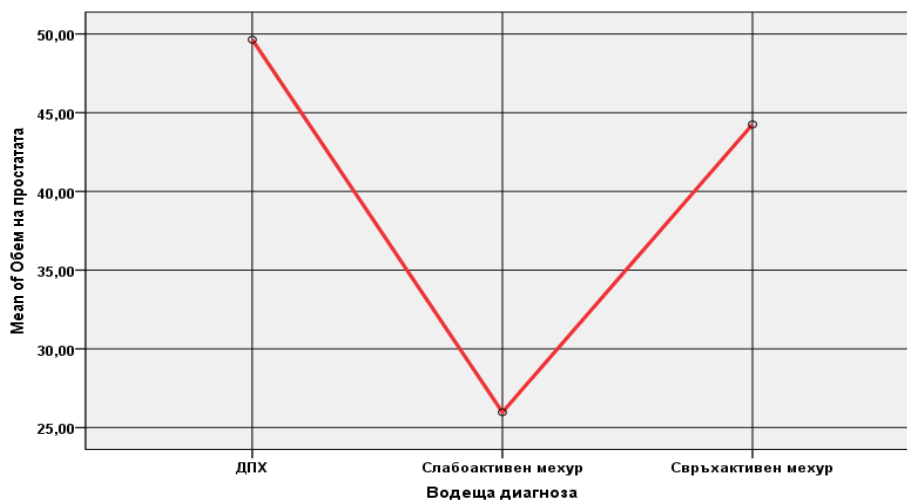


Прави впечатление наличието на високи стойности на МПСИ и при трите типа уродинамични нарушения в тази възраст. В същото време резултатите са изключително близки (20 точки – ДПХ, 21 точки – СЛАМ, 19 точки - СПМ) и е невъзможно разграничаването на различните състояния. Следователно МПСИ не може да бъде използван като самостоятелен диагностичен критерий.

#### **V.4.2.2. Простатен обем**

Графика 15б представя средните стойности на простатния обем при мъжете над 70 г. Обемът на простатата при пациентите със слабоактивен пикочен мехур е сигнификантно по-нисък в сравнение с ДПХ и СПМ. Ето защо той може да бъде използван като относително добър предиктор за диагностициране на слабоактивния мехур, но не и за отдиференциране на ДПХ от свърхактивния мехур.

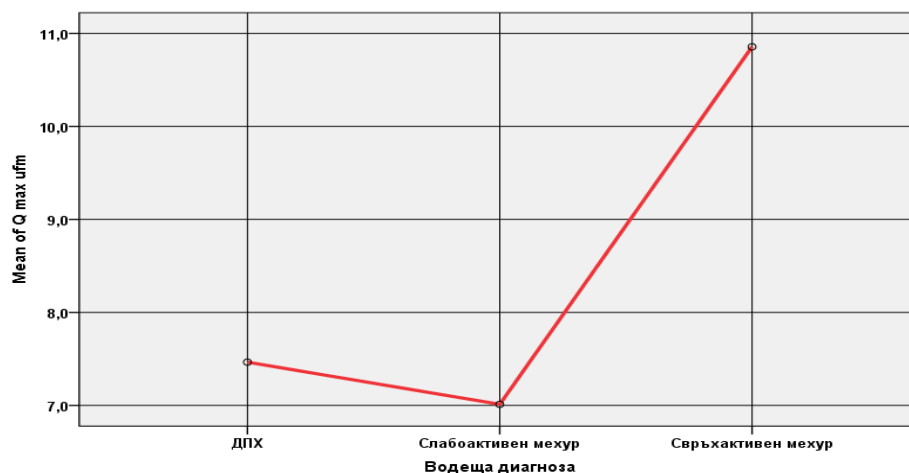
**Графика 15б. Средна стойност на обема на простатата при мъжете над 70 г.**



### V.4.2.3. Максимален уринен дебит (МУД)

Съществува разлика между уринния дебит при слабоактивния мехур и ДПХ (средно и при двете състояния МУД е под 10 ml/sec) от една страна и свръхактивния мехур от друга.

Графика 15в. Средна стойност на МУД от урофлоуметрия при мъжете над 70 г.

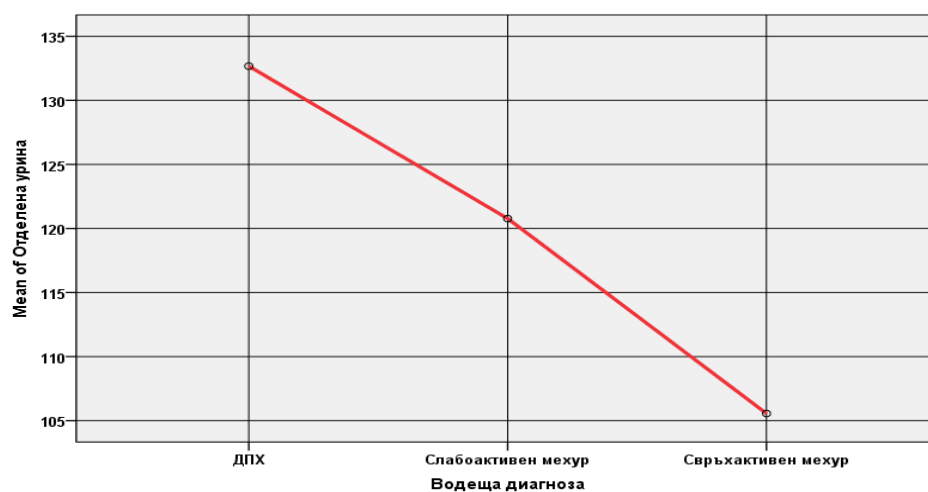


В същото време стойностите на МУД при слабоактивния мехур са по-ниски, но много близки до тези при ДПХ. Ето защо МУД не може да бъде използван като фактор за диференциране на тези две състояния.

### V.4.2.4. Обем отделена урина

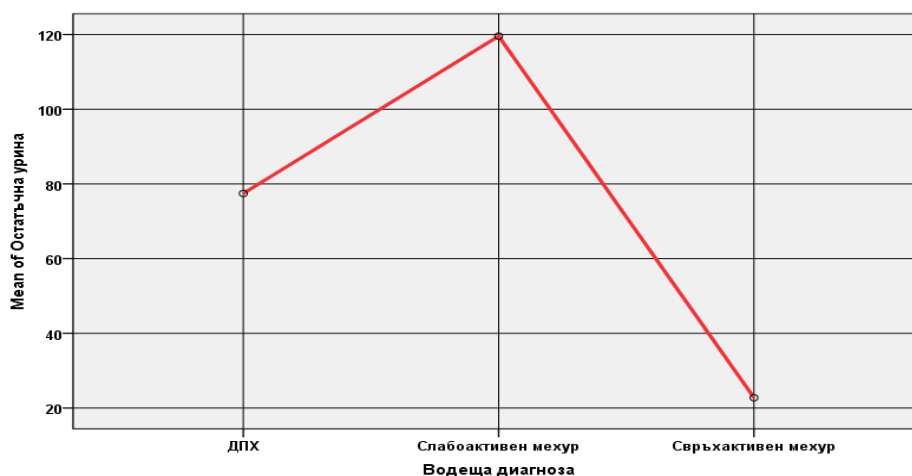
Средната стойност на отделената урина при мъжете над 70 г. е под 150 ml. Стойностите са твърде близки. Те са между 105 – 135 ml и не могат да се използват самостоятелно като дискриминиращ фактор.

Графика 15г. Средна стойност на отделената урина при мъжете над 70 г.



#### V.4.2.5. Обем на остатъчната урина

Графика 15д. Средна стойност на остатъчната урина при мъжете над 70 г.



Остатъчната урина е значително по-висока при пациентите със слабоактивен мехур (средно 120ml) и ДПХ(средно 77ml) в сравнение със СПМ (средно 23ml). Разликата в обема на остатъчната урина между ДПХ и слабоактивния мехур в нашата извадка не позволява сигурно разграничаване между тези две състояния.

#### V.4.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели

Ние анализирахме силата на изброените по-горе параметри в комбинация за предсказване на уродинамичните диагнози, което е показано на табл. 22.

Таблица 22. Дискриминантен анализ – класифициране на пациентите: реална диагноза спрямо „предсказана“. Тествани променливи - МПСИ, размер на простата, МУД от урофлоуметрия, отделена урина, остатъчна урина

		Classification Results <sup>a</sup>					
		Диагноза, предсказана от модела				Общо	
Водеща диагноза		ДПХ	Слабоактивен мехур	Свърхаактивен мехур	Нормален		
Реална диагноза	Брой	ДПХ	70	5	0	0	75
		Слабоактивен мехур	4	22	0	0	26
		Свърхаактивен мехур	6	0	6	0	12
		Нормален	1	0	0	0	1
	%	ДПХ	93,3	6,7	0,0	0,0	100,0
		Слабоактивен мехур	15,4	84,6	0,0	0,0	100,0
		Свърхаактивен мехур	50,0	0,0	50,0	0,0	100,0
		Нормален	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0

a. 86,0% of original grouped cases correctly classified.

Комбинираното използване на параметрите от неинвазивните изследвания има относително по-добра прогностична стойност. При 86,0% от пациентите може да се направи точно диагностициране на заболяванията (спрямо 46,6% от пациентите до 50 г.).

Моделът има добра прогностична стойност при пациентите с ДПХ (93,3% от тях са правилно класифицирани), с по-лоша прогностична стойност при пациентите със слабоактивен мехур (84,6%) и няма такава при пациентите със свръхактивен мехур (50% от тях са погрешно класифицирани като ДПХ).

Добавянето на параметри от уродинамичното изследване (BOOI, PdetМУД, МУДУди) подобряват значително модела, което води до правилно класифицирани при 96,5% от възрастните пациенти (табл. 23).

**Таблица 23. Дискриминантен анализ – класифициране на пациентите: реална спрямо „предсказана“ диагноза. Тествани променливи - МПСИ, размер на простата, МУД от урофлоуметрия, отделена и остатъчна урина, BOOI, PdetМУД, МУД от уродинамично изследване**

Водеща диагноза		Classification Results <sup>a</sup>				Общо
		Диагноза, предсказана от модела				
		ДПХ	Слабо-активен мехур	Свръх-активен мехур	Нормален	
Реална диагноза	ДПХ	74	0	1	0	75
	Слабоактивен мехур	2	24	0	0	26
	Свръхактивен мехур	2	0	10	0	12
	Нормален	0	0	0	1	1
	Брой					
	ДПХ	98,7	0,0	1,3	0,0	100,0
	Слабоактивен мехур	7,7	92,3	0,0	0,0	100,0
	Свръхактивен мехур	16,7	0,0	83,3	0,0	100,0
%						
Нормален	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	

a. 96,5% of original grouped cases correctly classified.

Моделът се подобрява значително при класифицирането на пациентите със свръхактивен мехур (между 50% до 83,3%), както и при тези със слабоактивен мехур (между 84,6% до 92,3%).

След гореописаните резултати ние извършихме допълнителен анализ на средните стойности на основните уродинамични показатели, както и на силата на зависимостта между съответния показател и наличието на обструкция – табл. 24.

**Таблица 24. Средни стойности на параметрите от уродинамичното изследване при мъжете над 70 г: сравнение на групата с обструкция с групата без обструкция**

		Slope	Qmax UDI	Pdet Qmax	Pdet Close	BOOI	BCI
Без обструкция N=39	Средна стойност	<b>0,72</b>	7,12	<b>34,32</b>	<b>29,48</b>	<b>20,08</b>	<b>69,93</b>
	Стандартно отклонение	0,63	3,43	8,61	6,90	7,18	23,27
Със обструкция N=75	Средна	<b>2,77</b>	6,36	<b>66,90</b>	<b>48,89</b>	<b>54,19</b>	<b>98,69</b>
	Стандартно отклонение	2,74	2,51	18,20	22,94	18,05	23,78
	Sig. Level (p)	<b>0,000</b>	<b>0,179</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	Eta (Мярка за асоциация)	<b>0,39</b>	<b>0,13</b>	<b>0,71</b>	<b>0,44</b>	<b>0,73</b>	<b>0,50</b>

Статистически значими разлики между средните стойности в групите със и без обструкция наблюдавахме при следните параметри: Slope, Pdet МУД, Pdet Close, BOOI и BCI.

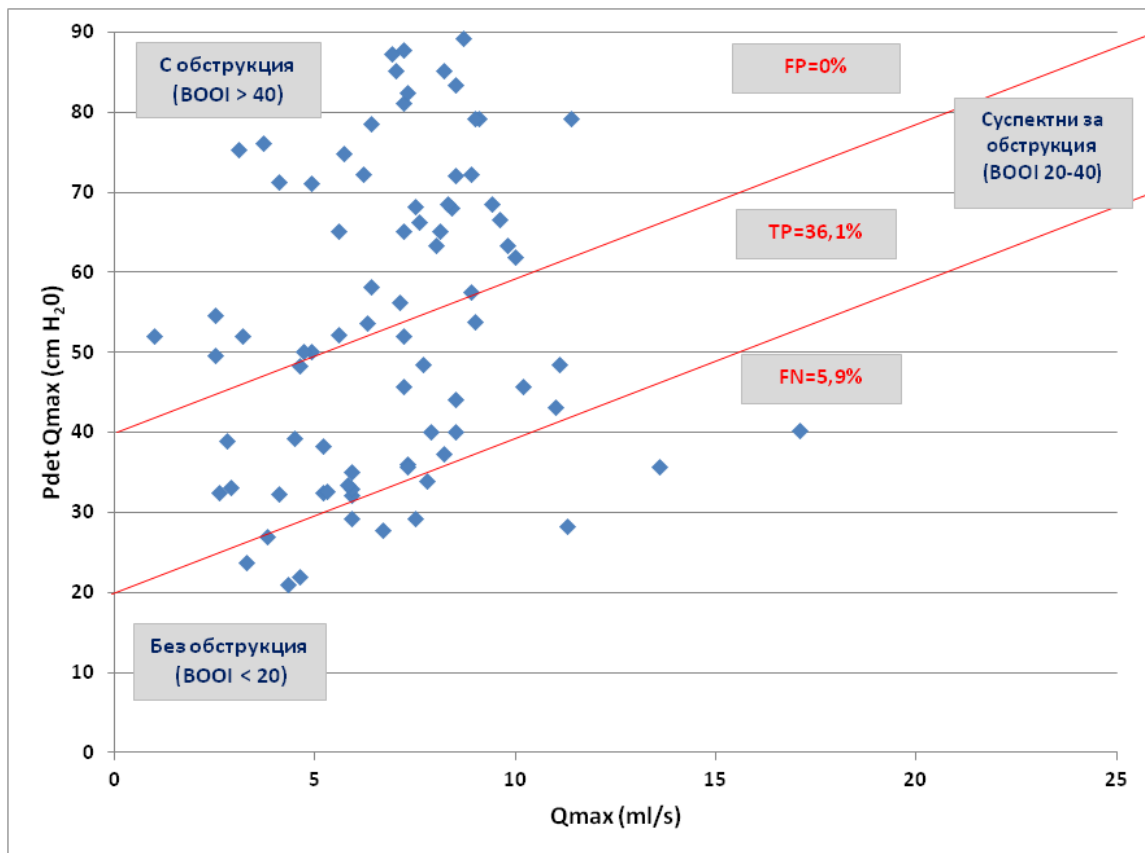
Стойността на статистика Eta сочи, че най-силна асоциация с наличието на обструкция се наблюдава с индекса BOOI, както и с Pdet МУД и BCI. Няма статистически значима разлика в средните стойности на Qmax Udi при възрастните пациенти, като и при двете групи максималният дебит е силно намален.

Основните номограми за изследване на обструкция са предложени въз основа на емпирични разработки върху ДПХ и теоретично биха могли да не действат при друг тип диагнози (вж. резултати при млади мъже). Ние анализирахме възможността за приложение на номограмата на ICS и при групата на пациентите в напреднала възраст (графика 16).

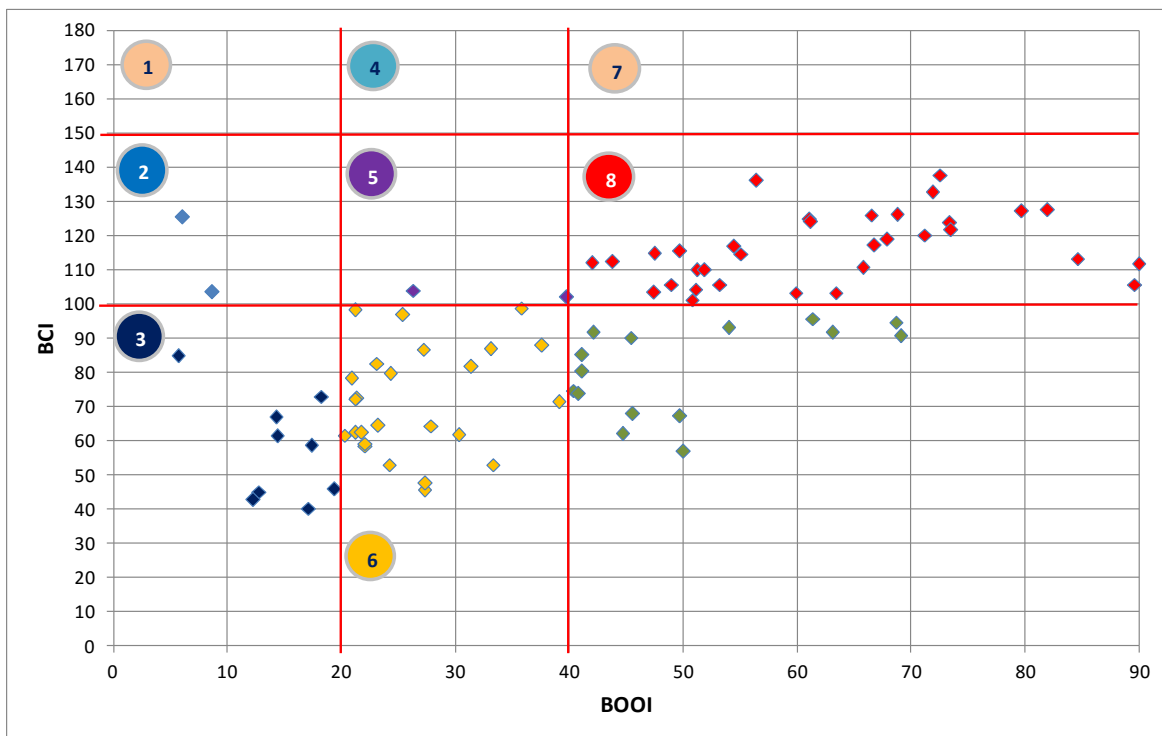
ICS номограмата диференцира добре пациентите над 70 г. Делът на фалшиво позитивните пациенти е 5,9% (1 от 17 пациенти) и на практика номограмата има 100% специфичност при стойности на BOOI над 40.

От намиращите се в междинната зона суспектни пациенти реално имат обструкция 36,1%.

**Графика 16. Диференциране на пациентите над 70 г. по параметрите МУД Udi и Pdet МУД**



**Графика 17. Разпределение на пациентите над 70 г според VOOI и ВСІ**



На базата на получените резултати ние разделихме пациентите в няколко патологични групи, което е показано на табл. 25.

**Таблица 25. Разпределение на пациентите над 70 г. според ВООІ и ВСІ**

	Група	Пациенти %	Водеща диагноза (% в групата)
1	Без обструкция, силен контрактилитет	-	
2	Без обструкция, нормален контрактилитет	2,6%	
3	Без обструкция, слаб контрактилитет	12,3%	91% Слабоактивен мехур
4	Суспектни за обструкция, силен контрактилитет	-	
5	Суспектни за обструкция, нормален контрактилитет	2,6%	
6	Суспектни за обструкция, слаб контрактилитет	28,9%	39% Слабоактивен мехур 34% ДПХ 27% Сврѳаактивен мехур
7	Сѳс обструкция, силен контрактилитет	-	
8	Сѳс обструкция, нормален контрактилитет	36,0%	100% ДПХ
9	Сѳс обструкция, слаб контрактилитет	17,5%	100% ДПХ

- **Група 3: Пациенти без обструкция сѳс слаб контрактилитет** – В тази група почти всички пациенти са сѳс слабоактивен пикочен мехур. Моделът на комбиниране на неинвазивните параметри улавя тази диагноза в 85,2% от пациентите. Лечението на това състояние не се повлиява от евентуална „дезобструктираща“ терапия и много често се достига до интермитираща или постоянна катетеризация на пикочния мехур. Според нас е уместно извършване на уродинамично изследване, което както видяхме увеличава диагностичната сила до 92,6%.
- **Група 6: Пациенти, сѳмнителни за обструкция сѳс слаб контрактилитет** –ДПХ, СЛАМ и СПМ се диагностицират поравно. Възможното лечебно поведение зависи изцяло от вида на диагнозата, която не може да бѳде поставена категорично чрез неинвазивни изследвания. Уродинамичното изследване беше необходимо при 28,9% от пациентите в нашето проучване. Особено важно е, че всички пациенти с диагноза СПМ попадат в тази група.
- **Група 8: Пациенти с обструкция и нормален контрактилитет** – При тях диагнозата може да бѳде поставена точно чрез неинвазивни методики (вкл. използвайки модела представен за средната група). Тази група включва 36% от възрастните мъже.
- **Група 9: Пациенти с обструкция и слаб контрактилитет** - Предположението за обструкция се поставя с голяма сигурност чрез неинвазивните изследвания. Състоянието на контрактилната сила може само да се подозира въз основа на обема на

остатъчната урина, но дефинитивното определяне на контрактилитета изисква уродинамично изследване (вж. по-горе). В този случай уродинамичното изследване се използва за поставяне на показанията за евентуално оперативно лечение, а не за потвърждаване на основната диагноза.

#### V.4.4. Лечебно поведение при мъжете над 70 г.

Основните диагнози в тази група са ДПХ, СЛАМ и СПМ. На табл. 26 е представен използвания от нас подход при мъже със затруднено изпразване на мехура, а на табл. 27 са показани резултатите от холинолитичното лечение при пациенти с нарушено задържане на урината.

**Таблица 26. Поведение при нарушено изпразване на пик. мехур при мъже над 70 г.**

Диагноза	Брой	Лечение	МПСИ	МУД средна стойност			
				първо отчитане	след 1 месец	след 3 месеца	след 12 месеца
ДПХ	60	Алфаблокер	18	7,5	9,3	9,8	9,2
	28	ТУРП*	18		7,5	15,2	14,3
	15	ТУРП**	21	0,8	12,9	13,2	13,0
Слабоактивен мехур	7	Холиномиметик	21	9,1	9,5	9,9	9,9
	9	ТУРП	22	6,2	9,3	9,5	8,9
	10	Наблюдение	20	11,2	11,2	11,0	11,1

\* Пациенти с липса на подобрение в симптоматиката един месец след започване на лечение с алфа блокери

\*\* Пациенти с първично извършен ТУРП при предхождаща пълна ретенция или хематурия, причинена от ДПХ

Ние установихме възможност за добро повлияване на МУД при пациенти с ДПХ чрез медикаментозно (повишаване на МУД с около 1,8 ml/sec т.е. 24% от изходната стойност), а при нужда и оперативно лечение (повишаване на МУД средно с 7 - 8ml/sec). При пациентите с СЛАМ персистират ниските стойности на МУД независимо от лечебния подход.

**Таблица 27. Лечение на СПМ при мъже над 70 г.**

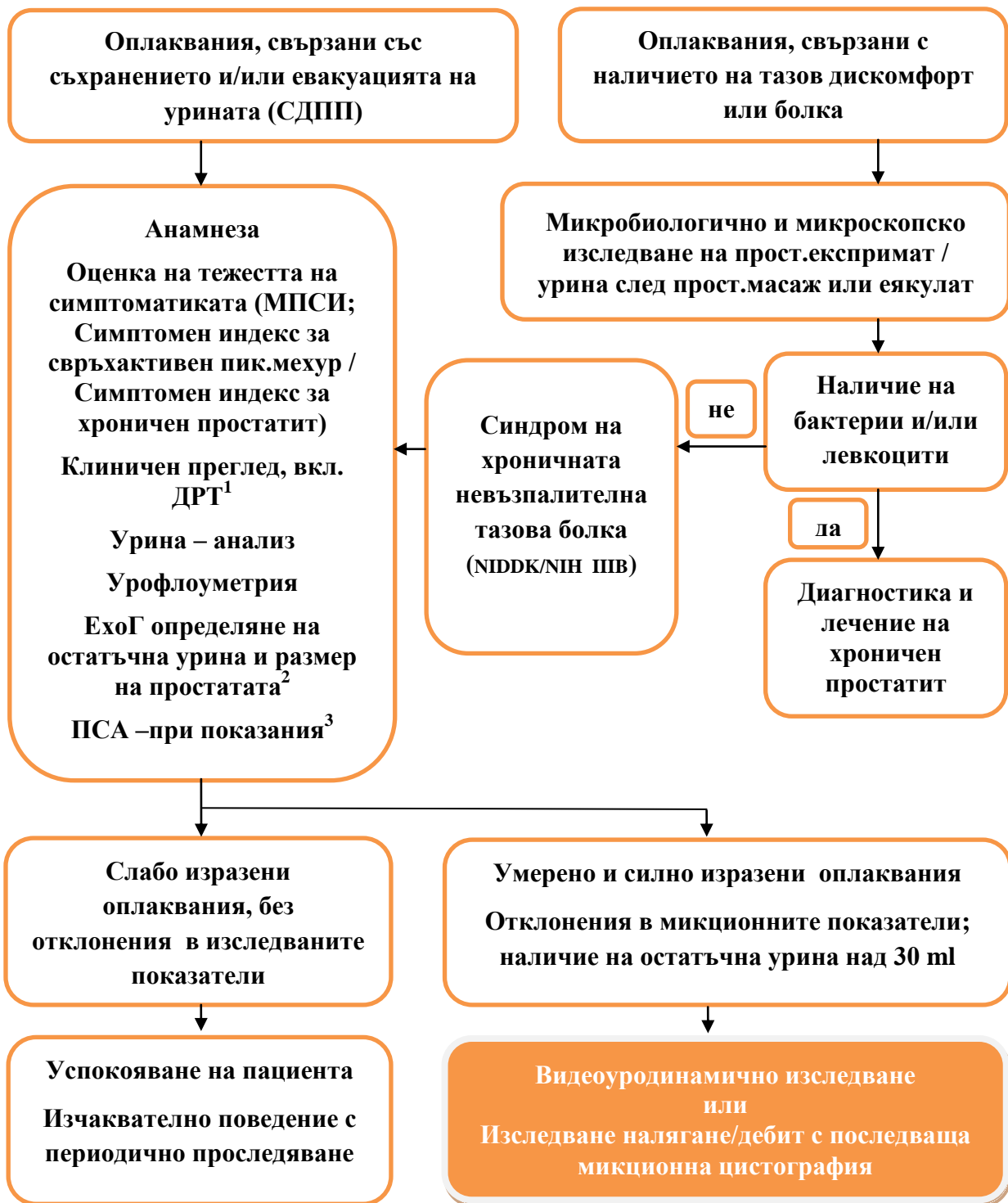
Диагноза	Брой пациенти	Терапия	МПСИ средна стойност		
			първо отчитане	след 1 месец	след 2 месеца
СПМ	12	Холинолитик + мехурна тренировка +промяна в ХДР	19	14	11

Холинолитичното лечение намалява оплакванията, диагностицирани чрез МПСИ до 42% от изходните нива.

#### V.5. Алгоритъм за диагностика на СДПП при мъжете според възрастовата група

Ние анализирахме получените от нас резултати, обобщихме данните от достъпните литературни източници и предлагаме алгоритъм за диагностика на СДПП. Той отразява етиологичните разлики в зависимост от възрастовата група на пациентите (фиг. 41-41а и фиг. 42-42а).

Фигура 41. Алгоритъм за поведение при мъже под 50 години със СДПП

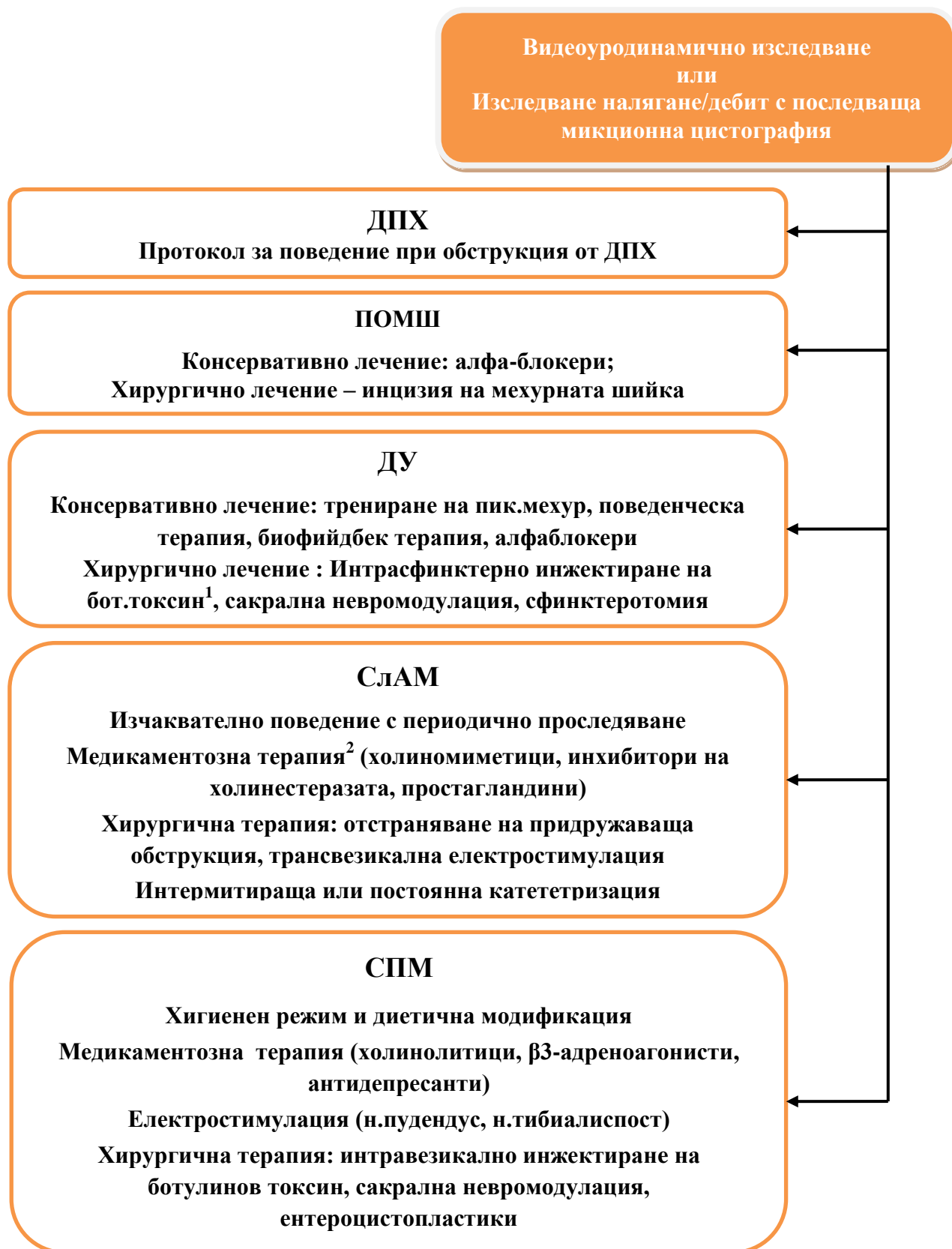


1 –при съмнение за хроничен простатит, ехографски данни за увеличение на простатата, възраст над 45 години и фамилна анамнеза за карцином на простатата

2 – при пациенти на възраст над 45 год

3 – при пациенти над 45 години и фамилна анамнеза за простатен карцином

Фигура 41а. Алгоритъм за поведение при мъже под 50 години със СДП - продължение



<sup>1</sup> към момента не е утвърдено като стандарт на лечение

<sup>2</sup> според много автори, ефективността на подобно лечение е слаба до липсваща (48)



**Фигура 42а. Алгоритъм за поведение при мъже над 50 години със СДПП - продължение**



<sup>1</sup> според много автори ефективността от подобно лечение е слаба до липсваща (48)

При мъжете под 50 години е доказано разнообразието на причините, водещи до СДПП. Възможните клинични изяви на синдрома в тази група може да бъдат нарушения в съхранението или отделянето на урината, постмикционни симптоми или наличие на различно изразен тазов дискомфорт, след изключване на възпалителна генеза на оплакванията (22, 23, 86, 170).

Ние считаме за оправдано използването на целия инструментариум от неинвазивни методики при първичния преглед:

1. **Анамнеза** – с акцент върху евентуални урологични нарушения в детската възраст, придружаващи заболявания с ефект върху функцията на ДПП (захарен диабет, неврологични заболявания), прием на медикаменти или наркотични вещества.
2. **Оценка** на силата и субективната тежест на настоящите урологични оплаквания чрез валидирани симптомни въпросници (МПСИ, СИСПМ, СИХП).
3. **Клиничен преглед**, който включва оценка на евентуални перинеални сетивни нарушения като индикатор за евентуална латентна неврологична увреда. **Ректално туширане** при пациенти над 45 г. с наличие на фамилна анамнеза за карцином на простата или при съмнение за хроничен възпалителен процес в жлезата.
4. **Урина** – бърз анализ на урината, като при наличие на патологични отклонения, диагностичния процес трябва да продължи до тяхното уточняване.
5. **Урофлоуметрия** – отчита общото количество отделена урина, МУД, средния уринен дебит, времето за уриниране и представя графично изобразяване на акта на уриниране.
6. **Трансабдоминално ултразвуково** определяне на обема на остатъчната урина и обема на простатата при пациенти на възраст над 45 г. или при данни за увеличение на жлезата.
7. **ПСА** - изследва се като скрийнинг при пациенти над 45-50 г., при пациенти с фамилна анамнеза за простатен карцином или при локална находка от ректалното туширане

При наличие на слабо изразени оплаквания (МПСИ под 7) и липса на отклонения в изследваните показатели лекарят коментира с пациента липсата на значим проблем в негово състояние и разяснява необходимия хигиенно–диетичен режим за овладяване на симптомите. Пациентът остава под внимателно проследяване.

При наличие на отклонения в резултатите или наличие на силно изразени субективни оплаквания (МПСИ над 7) лекарят насочва пациента за видеоуродинамично изследване. При липса на апаратура се извършва първоначално цистометрично изследване и изследване налягане/дебит и последваща микционна цистография.

Лечебното поведение се определя в зависимост от получените резултати и етиологичното уточняване.

При мъжете над 50 години диагностичното поведение се основава на алгоритмите за изследване и лечение на пациентите с ДПХ, предложени от Д. Младенов (16).

Първичният преглед включва щателна анамнеза за вида и субективната сила на оплакванията чрез валидиран простатен симптоматичен въпросник (МПСИ). След това се извършва клиничен преглед със задължително ректално туширане на простатата. От лабораторните изследвания се изследва урина (серумен креатинин при анамнестични данни за бъбречна недостатъчност). ПСА се изследва задължително при съмнителни данни за карцином на простатата и скрийнинггово (след преценка за нуждата от изследването и възможността за фалшиво положителни или отрицателни резултати).

При наличие на умерено и силно изразени оплаквания (МПСИ над 7) се провеждат допълнителни специализирани изследвания. Това са урофлоуметрията (за отчитане на обема отделена урина, МУД и средната скорост на уринния поток) и ултразвуково трансабдоминално определяне обема на простатната жлеза, остатъчната урина и състоянието на горните пикочни пътища.

В зависимост от получените резултати пациентите се разпределят в три групи:

### **1. Наличие на обструкция на долните пикочни пътища (ДПХ).**

На пациента се предлага оперативно лечение при наличие на рецидивиращи хематурии, уроинфекции, данни за конкременти в пикочния мехур или бъбречна недостатъчност.

В останалите случаи първоначално се започва с консервативно лечение. При липса на ефект или прогресия на заболяването се пристъпва към оперативно лечение. Пациентът се насочва за ново уродинамично изследване при персистиране или нова поява на оплакванията след оперативното лечение.

### **2. Наличие на свръхактивен пикочен мехур (водеща симптоматика на съхранение на урината при нормални за възрастта стойности на МУД).**

Клиничната картина и естественият ход на заболяването позволяват емпирично започване на консервативно лечение. То включва диетични ограничения, промени в начина на живот, прием на медикаменти – холинолитици или  $\beta$ 3-адrenoагонисти. Персистирането на оплакванията въпреки консервативното лечение е показание за извършване на уродинамично изследване с оглед изключване на евентуална скрита обструкция.

### **3. Специфични случаи, които се различават от описаните по-горе типични групи, при които ние препоръчваме извършване на уродинамично изследване. Тук се включват:**

При пациенти над 75 години с данни за хронична ретенция и остатъчна урина над 300ml и/или инконтиненция е задължително диагностично уточняване.

Пациенти на възраст над 75 години при липса на ефект от първоначалното консервативно лечение, поради наличие на повече от една причина за СДПП и придружаваща неврологична увреда.

Пациенти над 70 години с наличие на значителен обем остатъчна урина, с риск от придружаваща хипоконтрактилност и предстоящо оперативно лечение. Ние приемаме обем на остатъчната урина над 150 ml.като прагов критерий, поради повишената честота на СЛАМ при възрастните и необходимост от максимално обхващане на засегнатата група.

Ние препоръчваме уродинамично изследване, дори и да не се планира оперативно лечение, при мъжете във възрастовата група между 50-70 години, поради риска от прогресия на евентуалния хипоконтрактилитет и ограничените възможности за лечебното му повлияване. Като критерий за насочване към изследването предлагаме обем на остатъчна урина над 100 ml за възрастта между 50-60 г. и над 150 ml за възрастта между 60-70 г.

Липсата на корелация между наличните клинични данни (напр. наличие на оплаквания с МПСИ над 7 при нормални за възрастта стойности на микционните показатели), липса на достоверност на неинвазивните показатели (напр. отделен обем урина при урофлоуметрията под 150 ml при две различни изследвания).

Придружаващо неврологично заболяване с потенциално въздействие върху функцията на ДПП.

Комбинираното уродинамично изследване на пациентите (цистометрия и изследване на налягане/дебит) позволява почти категорично диагностициране на патологичните състояния в следните групи: наличие на обструкция, хипоконтрактилитет или свръхактивност по време на мехурното пълнене. То може да установи и наличието на различни комбинации между тях. Последващото лечение се базира на получените от изследването данни.

## **VI. ОБСЪЖДАНЕ**

### **VI.1. Общи характеристики на методиката**

Уродинамичното изследване (УДИ) представлява комбинирано изследване на фазите на съхранение и евакуиране на урината чрез цистометрия и анализ на отношението налягане/дебит (ИНД). УДИ представлява диагностична методика за изучаване на функционирането на пикочния мехур. Непрекъснатото мониториране на промените в детрузорното налягане по време на работния цикъл на мехура позволява изграждането на достоверна хипотеза за причините за дисфункцията на долните пикочни пътища. Изследването само по себе си не е достатъчно за окончателното анатомично локализиране на патологичния процес.

Получените резултати при уродинамичното изследване позволяват диагностицирането на нарушенията в съхранението на урината (СПМ), наличието на обструкция на изхода на пикочния мехур и нарушенията в детрузорния контрактилитет.

Субвезикалната обструкция може да бъде анатомична (ДПХ, стриктура) или функционална, предизвикана от проксимална или дистална сфинктерна диссинергия. Както споменахме по-горе, изследването не може самостоятелно да постави анатомична диагноза, но комбинирането му с контрастна рентгеноскопия или сфинктерно ЕМГ изследване позволява точното локализиране на мястото на обструкцията (179).

### **VI.2. Обсъждане на резултатите от общата извадка**

Ние анализирахме резултатите за разпределението на пациентите по водеща диагноза. Установихме, че най-честата причина за СДПП при мъжете е ДПХ (n=162 пациенти - 43,3%), следвана от слабоактивния пикочен мехур (n=54 пациенти - 14,4%), ПОМШ (n=52 пациенти - 13,9%), СПМ (n=44 пациенти - 11,8%), ДУ (n=27 пациенти - 7,2%) и свръхсетивния пикочен мехур (n=9 пациенти - 2,4%). Останалите две заболявания (киста на простатната уретра и парауреза (shy-bladder) са единични случаи в нашето проучване с рядка честота в популацията. При диагностиката им са използвани еднакви критерии, както и при останалите заболявания в съответстващата им възрастова група.

Разглеждайки общата извадка ние установихме, че приблизително 1/3 от мъжете със СДПП нямат уродинамични данни за обструкция (при 107 пациенти - 30,6% от мъжете с уродинамични нарушения). Това подчертава ролята на ИНД в диагностичния процес. Тези стойности корелират с представените данни от Abrams, P. 1994 и Blaiwas, J. 1990 (36, 58).

От получените резултати ние установихме отчетливо разделяне на пациентите в различни възрастови групи в зависимост от основната диагноза и наличието на придружаващи заболявания (табл.1, графики 1а-1ж).

Функционалните нарушения на пикочния мехур се срещат във всички възрастови групи, което е показано на графики 1д и 1е. Единствено свръхсетивният пикочен мехур

установихме основно сред по-младите мъже на средна възраст 29 години (графика 1а). Сред причините за обструкция установихме категорично обособяване на различните диагнози в зависимост от възрастовата група. ПОМШ (графика 1в) и дисфункционалното уриниране (графика 1б) се срещат при млади мъже (средна възраст за ПОМШ 40 години, а за ДУ 32 години). Те не се установяват след 55 годишна възраст. Логично ДПХ е основната причина за обструкция при мъжете в зряла и напреднала възраст. Тя се появява за първи път като диагноза в групата между 46-50 години (графика 1ж).

Общо 24 пациенти (6,4%) са с нормална уродинамична находка. От графика 1г ние установихме наличието на този резултат и при трите възрастови групи. Това свързваме с наличие на пациенти с изразени оплаквания, които не се дължат на функционално или морфологично увреждане на долните пикочни пътища. Прави впечатление пикът на пациентите с нормална уродинамична находка във възрастовия интервал между 34 – 55 г. Според нас това отразява наличието на пациенти със синдром на хронична тазова болка, насочени за уродинамични изследване. При част от тях установихме подлежащи функционални нарушения на ДПП, докато при други уродинамичното изследване не показваше патологични нарушения.

Интерес представлява анализа на ролята на МПСИ като възможен показател за качествено диагностициране на основния тип оплаквания, свързани със съхранението или евакуирането на урината (графика 2). Ние установихме преимуществено проявяване на даден тип симптоматика при определени диагнози, свързани с наличието или липсата на обструкция (напр. водеща симптоматика, свързана с отделянето на урината се установява при 78 – 92% от пациентите с ОДПП). В същото време тази връзка не е достатъчно силна, за да действа като самостоятелен предсказващ показател за вида на клиничната диагноза, което е показано на табл. 2. Анализът на крайните диагнози показва наличие на обструкция в 31,2% от пациентите при водещи оплаквания, свързани със съхранението на урината. В нашето проучване диагнозите, свързани с ОДПП се придружават от детрузорна свръхактивност в 8% - 56% от пациентите (средно 22,5%). Тя може да е и водеща в клиничната симптоматика. От друга страна при 24% от пациентите се установява липса на обструкция при водещи оплаквания, свързани с акта на уриниране. При 94% от пациентите със СЛАМ водещата симптоматика е свързана с проблемното уриниране. Ето защо според нас видът на водещите оплаквания може да има насочващо значение, но не би могъл да се използва за предвиждане на крайната диагноза.

Около 22,5% от придружаващите уродинамични нарушения са свързани с детрузорна свръхактивност (табл. 3). Втори по честота е слабоактивния слабоактивният пикочен мехур с 8,8%. Прави впечатление рязкото нарастване на честотата на допълнителните функционални увреждания в групата на мъжете над 70 г. Логично ДПХ е диагнозата, съпроводена с най-много придружаващи нарушения. Това може да бъде обяснено с напредналата възраст при пациентите с ДПХ и появата на различните патофизиологични ефекти от стареенето (209).

Според нас описаните епидемиологични особености предполагат наличие на различни характеристики на СДПП при отделните възрастови групи с различна прогностична стойност на параметрите от проведените изследвания. Това дава основание да се направи анализ на получените резултати в отделни глави от настоящето обсъждане.

Тук ще обсъдим основните характеристики на свръхактивния пикочен мехур и слабоактивния мехур, тъй като те се проявяват като самостоятелни патологични нозологични единици и в трите възрастови групи. Описаните заболявания представляват главните необструктивни патологични нарушения на долните пикочни пътища. Наличието на специфични характеристики в отделните възрасти ще бъде дискутирано в съответните раздели.

По наши данни **свръхактивният мехур** (СПМ) се среща в 12% от пациентите (n=44, табл. 1) и е сравнително равномерно представен в различните възрастови групи (графика 1д). Различните автори като Milsom, I. 2001, Stewart, W. 2003 посочват честота на заболяването около 16% както за женската, така и за мъжката популация (162, 214). Критерий за поставяне на диагнозата е наличието на императивност по време на мехурното пълнене при липса на субвезикална обструкция. Чрез уродинамичното изследване е възможно установяването на неинхибирана контракция (детрузорна свръхактивност), която е синхронна с усещането за неотложност. В някои случаи такава находка може и да липсва (сензорна императивност) (120, 239). Bates, P. 1980 използва по-ранните протоколи на ICS и подчертава, че неинхибираната детрузорна контракция следва да бъде с амплитуда над 15 cm воден стълб (54). В момента се счита, че липсва прагова минимална стойност на тази амплитуда и всяка контракция, съпроводена с усещане на пациента за позив за уриниране трябва да се интерпретира като проява на детрузорна свръхактивност (40). В нашето проучване възприехме като критерии за диагнозата усещането за императивност, придружено от задължителното наличие на детрузорна свръхактивност (с оглед по-ясно дискриминиране от случаите на свръхсетивния пикочен мехур) и наличие на прагова стойност на неинхибираната контракция над 5cm воден стълб. Това се прави с оглед избягване на наслагването с възможни артефакти, свързани с движение, говор и др.

В проучването приехме СПМ като първична диагноза при доказана липса на придружаваща обструкция. В случаите на налична ОДПП приемаме детрузорната свръхактивност като придружаваща находка, тъй като не можем да разграничим дали се касае за патофизиологична реакция на мехура към обструкцията или за придружаващо самостоятелно заболяване. Подобно становище изказва и Rischmann, P. 2004. Според него 50% от нестабилните пикочни мехури стават стабилни след хирургичното отстраняване на обструкцията без да може предшестващото уродинамично изследване да предскаже евентуалния изход (187).

При анализирането на придружаващите СПМ заболявания ние намерихме наличие на ДПХ в 18,6% от пациентите и детрузорен хипоконтрактилитет при 11,6% от тях, което е показано на табл. 3. Наличието на ДПХ се установява чрез ултразвуково доказване на увеличен обем на простатата над 30 cc и данните от уродинамичното изследване за липса

на субвезикална обструкция. Тази находка корелира с данните на Fusco, F. и Blaivas, J. 2001, че не всяко увеличение на простатната жлеза води до наличие на субвезикална обструкция (99). Връзката между детрузорната свръхактивност и хипоконтрактилитета е описана отдавна и се дължи до голяма степен на общите патофизиологични механизми, свързани с възрастовите и исхемични дегенеративни промени в мехурната стена (209). Тежките случаи на заболяването се наричат „детрузорна хиперактивност с нарушен контрактилитет“ (ДНІС) и са съпроводени от хронична ретенция на урината и прояви на императивна инконтиненция (239).

СПМ има характерната клинична картина. Според повечето автори най-честото поведение при него е започване на консервативно лечение без предхождащо уродинамично изследване (33,41, 133). То се препоръчва при неуспешно консервативно лечение, при достатъчно здрави пациенти. Показано е при предстоящи инвазивни интервенции и влошено качество на живот от тежката симптоматика (28, 110, 149).

Ние установихме, че симптомите на съхранение са водещи в клиничната картина при 88% от пациентите със СПМ (графика 2) и чувствителност от 68,8% (табл. 2). Диагностичирането на пациентите с обструкция чрез неинвазивни методи позволява поставянето на диагнозата СПМ без нужда от уродинамично изследване. Това е възможно при пациентите във възрастовата група между 50 - 70 г., поради силната корелация на неинвазивните методики с диагнозата обструкция (вж. раздел V.3.)

Ние считаме за оправдано извършването на уродинамично изследване при подозиран СПМ при млади пациенти с оглед изключване на скрита субвезикална обструкция, както и при възрастни пациенти над 75 години. Неговото извършване е подходящо и при наличие на значително количество остатъчна урина над 300 ml и императивност, придружена с инконтиненция. При мъжете между 50 и 75 години препоръчваме емпирично медикаментозно лечение с холинолитици или  $\beta_3$  – агонисти и евентуално добавяне на алфа блокери при съмнение за придружаваща простатна обструкция. При липса на повлияване от консервативното лечение трябва да се извърши диагностично уродинамично изследване.

**Слабоактивният пикочен мехур** представлява друг тип функционално нарушение на пикочния мехур, дефинирано като състояние. При него липсва достатъчна сила или продължителност за пълно изпразване на пикочния мехур (175). Чрез нашите изследвания ние установихме наличие на хипоконтрактилитет като водеща уродинамична диагноза при 54 пациенти (15,5% от пациентите с уродинамични нарушения), което е показано на табл. 1. Според Abrams, P. 2006 слабоактивния мехур е причината за ниския уринен дебит при 10-20% от пациентите (42). Прави впечатление почти равномерното обхващане на мъжете в млада и средна възраст и рязкото му увеличаване във възрастта над 70 години (10,6% при младите мъже, 10,9% за възрастта между 50-65 г. и 22,8% за мъжете над 70 години). Това разпределение е показано на графика 1е. Според нас тези разлики в честотата на СЛАМ се дължат най-вероятно на различна по степен вродена слабост на пикочния мехур. В следствие се добавят измененията от нелекувана обструкция, исхемия, дегенеративни промени, свързани с остаряването, както и резултатите от метаболитни и неврологични заболявания (захарен диабет, инсулт и др.). Подобно е и заключението на Al-Hayek, S. и Abrams, P. 2004.

Според тях е възможно наличие на вродена причина за хипоконтрактилните състояния (43). Osman, N. 2013 потвърждава увеличаването честотата на заболяването с напредване на възрастта (175). Клиничната картина се представя основно със симптоми на затруднено уриниране (графика 2), което се припокрива с обструктивните заболявания (табл. 2) и затова не винаги може да постави диагнозата. Като придружаващи заболявания на СЛАМ установихме детрузорна свръхактивност при 10 пациенти (18,5%) и ДПХ при 8 пациенти (14,8%) (табл. 3). Те се срещат с нарастваща честота в групата на мъжете в средна и напреднала възраст, което от своя страна корелира с независимото развитие на ДПХ и СПМ в тези възрастови групи. В момента липсват средства за селективно стимулиране на мехурната контракция, а крайният вариант за лечение остава катетеризацията (42, 71). Ние споделяме становището на Rischman, P. 2004, че при съмнение за слаба контракция възможното решение е пълно отстраняване на налична придружаваща (или развиваща се към момента) обструкция (187). Това подчертава значението на ранното и точно диагностициране на СЛАМ. Според редица автори единственият метод за доказване на слабоактивния пикочен мехур е уродинамичното изследване (168,175). Ние също считаме, че при клинично съмнение за хипоконтрактилитет той трябва да се потвърди или отхвърли задължително чрез уродинамично изследване. Критериите за определяне на контрактилното състояние на пикочния мехур се различават при различните възрастови групи и ще бъдат дискутирани в съответните глави.

**Свръхсетивният пикочен мехур** представлява рядко функционално нарушение на пикочния мехур, което диагностицирахме при 9 мъже на възраст под 50 години и ще бъде дискутирано подробно в главата за СДПП при младите мъже.

Критериите за диагностициране на обструкция и свързаните с нея диагнози са различни за различните възрастови групи и ще бъдат анализирани в съответните раздели.

Резултатите от нашите пациенти разделихме в три групи с оглед на възрастовите особености, епидемиологичните данни и патологичната находка (графика 3).

### **VI.3. Обсъждане на резултатите във възрастовата група между 18 – 50 години**

#### **VI.3.1. Общи данни**

В момента липсва точен критерий, който да дефинира горната граница на “младата възраст”. Някои автори като Wang, C. 2003, Toh, K. 2006 определят като „млади” мъжете на възраст между 18 – 50 години, други като Karami, H. 2011 приемат граници между 18 и 40 години, а Nitti, V. 2002 приема за млади мъжете на възраст под 45 години (235, 225, 138, 169). Ние приехме като горна граница на групата „млади мъже“ възрастта 50 г., поради епидемиологичните данни за увеличаване честотата на клиничната ДПХ над тази възраст и рязката промяна в профила на срещаните заболявания.

Ние установихме специфична разлика между патофизиологичните основи на СДПП при младите мъже в сравнение с възрастните мъже със сходна симптоматика. При младите мъже етиологията на оплакванията е много разнообразна, докато във възрастовата група

между 51-70 г. патологията е относително еднотипна (ДПХ)(графика 4). В нашите проучвания най-често срещаната диагноза е първичната обструкция на мехурната шийка (35,6%), следвана от дисфункционално уриниране (19,7%), СПМ (13,6%), СлаМ (10,6%), свръхсетивен пикочен мехур (6,8%) и ДПХ (2,3%). При 9,8% от пациентите уродинамичните резултати интерпретирахме като нормална находка. В табл. 28 представяме сравнителни данни от епидемиологичните проучвания на различните автори.

**Таблица 28. Честота на водещите диагнози за СДПП във възрастта между 18-50 г.**

Проучване	Бройпациенти	Възраст	ПОМШ	ДУ	СлаМ	СПМ	Нормални	Други
		години	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Kaplan et al., 1996 (137)	137	<50	54	24	17*	49	12	-
Nitti et al., 2002 (169)	85	18-45	47	14	9	6	13	-
Wang et al., 2003 (235)	90	18-50	41	43	10	18	-	-
Toh и Ng, 2006 (225)	50	17-49	28	2	10	18	28	-
Karami et al., 2011 (138)	456	18-40	21	15	2,4**	14	18,6	-
Seong J. et al., 2014 (206)	308	18-50	26	23,4	12,7	22,7	25,6	-
<b>Наше Проучване</b>	<b>132</b>	<b>18-50</b>	<b>35,6</b>	<b>19,7</b>	<b>10,6</b>	<b>13,6***</b>	<b>9,8</b>	<b>3,9</b>

\* 5% аконтракт. мехур; \*\* 10,5% аконтракт. мехур; \*\*\* 6,8% свръхсетивен мехур

В групата „други“ в табл. 28 включихме 3 пациенти с ДПХ (2,3%) и единични случаи на редки нозологични единици – наличие на киста в простатната част на уретрата при 1 пациент (0,8%) и наличие на „срамежлив мехур“ („shy bladder syndrome“) при 1 пациент (0,8%). „Срамежлив мехур“ се дефинира като силно затруднение до невъзможност за уриниране на публично място. Част от пациентите с диагноза „липса на уродинамично нарушение“ бяха с насочваща диагноза „хроничен небактериален простатит“. Те бяха насочени за допълнително диагностично уточняване след отчитане на липса на ефект от емпиричното антибиотично лечение и липса на данни за бактерии или левкоцити в изследваните секрети. След анализ на получените резултати ние установихме, че основната част от нарушенията на ДПП в тази възрастова група са свързани с наличието на субвезикална обструкция (65%)(138, 169, 206, 225, 235).

Ние установихме морфологично обусловена обструкция при 4 пациенти. При трима от тях причина за обструкцията беше ДПХ. И тримата бяха във възрастовата група между 40-50 години, с умерено изразена клинична симптоматика и обем на простатната жлеза между 30-35 сс. Диагнозата беше потвърдена с ултразвуково и уродинамично

изследване. Тези пациенти не бяха включени в статистическата обработка на общата извадка, поради малкия си брой.

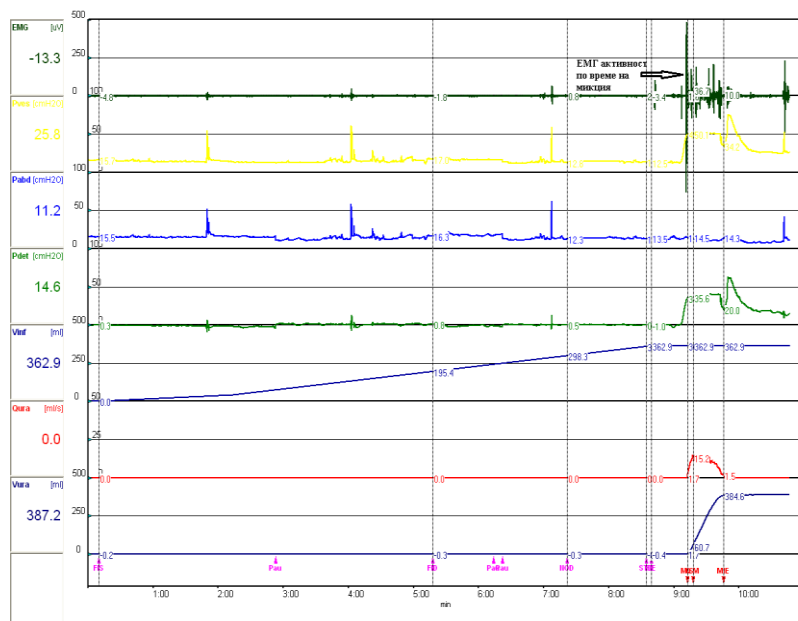
Кистата на простатната уретра е единичен случай на обструкция, причинена от оклузия на интрапростатната част на еякулаторните канали при млад мъж на 20 години с придружаваща азооспермия. Обструкцията беше доказана чрез уродинамично изследване, а анатомичната локализация беше установена чрез микционна цистография и потвърдена чрез цистоскопия (фиг. 7 в раздел IV). Пациентът беше опериран трансуретрално. Той не беше включен в статистическата обработка, тъй като е единичен случай.

По същия повод не е включен в статистическата обработка и единичен случай на парауреза („срамежлив пикочен мехур – shy bladder syndrome“). Състоянието е известно като форма на социална фобия и се лекува посредством поведенческа и когнитивна терапия, насочвана от психиатър (163, 213).

Първичната обструкция на мехурната шийка и дисфункционалното уриниране са двете основни диагнози, водещи до субвезикална обструкция в тази възрастова група. ПОМШ е функционално нарушение, което се характеризира с недостатъчна релаксация на мехурната шийка по време на уриниране. Според Wang, С.С. 2003 основният диагностичен критерий е визуализирането на стесняване в областта на мехурната шийка по време на уриниране, съпроводено с високо детрузорно налягане и нисък уринен дебит (235). В същото време липсва стандартизиран критерий по отношение на стойността на PdetМУД, който да се приеме за прагов за високо налягане. Доказано е, че максималното детрузорно налягане може да варира широко от 20 до 200 cm воден стълб в различните серии от пациенти с ПОМШ (137, 169, 227, 235). Според нашите проучвания критерий за поставяне на диагноза е непълното отваряне на мехурната шийка по време на микция, съпроводено с уродинамичните белези за обструкция, дефинирани от ICS при мъжете над 50 г. Ние използвахме уродинамични характеристики за диагностициране на обструкция.

Дисфункционалното уриниране е втората по честота (19,7%) причина за субвезикална обструкция в нашите проучвания (графика 4). То представлява различно по степен нарушение в релаксацията на външния уретрален сфинктер или периуретралната мускулатура на тазовото дъно по време на микция, най-често поради заучен поведенчески проблем (71, 169). Диагнозата се поставя чрез визуализиране стеснението на мембранозната уретра по време на уриниране и /или интермитиращо нарастване на сфинктерната активност при опит за микция и липсващо абдоминално напъване (235). Основният диагностичен критерий в нашето проучване беше визуализиране на стеснението на мембранозната уретра при микция, съпроводено от релаксация на мехурната шийка и комбиниране на критериите за ICS за обструкция (вкл. дефиниране на обструкция в интермедиерната зона). При част от пациентите беше проведено и успоредно ЕМГ изследване, доказващо наличие на сфинктерна активност по време на микцията (фиг. 43).

**Фигура 43. Уродинамично изследване при ДУ (стрелката показва ЕМГ данни за перимикционна сфинктерна активност)**



Рентгеновото визуализиране на изхода на пикочния мехур в нашето изследване се извърши чрез микционна цистография, което се приема от автори като Abrams, P. 2006 и Wang, C. 2003 (42, 235). Ние използвахме като задължителен критерий към диагнозата и показателите за обструкция на ICS (аналогично на диагностиката при ПОМШ). Заедно с това отчетохме липсата от едновременно регистриране на промените в мехурното налягане и акта на уриниране и субективните затруднения при микция, поради променената среда.

При 35% от пациентите с уродинамични диагнози установихме наличие на функционално нарушение на пикочния мехур (графика 4).

**Свръхактивен пикочен мехур** се среща в 13,6% от пациентите. Заболяването е широко разпространено като в различни проучвания микционните нарушения се установяват в 6–49% от младите мъже (табл. 22). Критериите за диагностициране са идентични и в трите възрастови групи и са коментирани в предходната глава. Ние изключихме критерия „усещане за неотложност“ при липса на детрузорна свръхактивност, за сметка на групата на пациентите със свръхсетивност. Това направихме с оглед възможното затруднение в диагностицирането на „позив за уриниране“ от „ранно настъпил, увеличаващ се с времето позив“ от страна на пациента,

**Свръхсетивен пикочен мехур** диагностицирахме при 9 пациенти (6,8%). Критерий за поставяне на диагнозата е възникване на ранно настъпил и увеличаващ се във времето позив за уриниране, който води до намаляване на функционалния мехурен капацитет под 250 ml. Уродинамичната находка не установява данни за детрузорна свръхактивност по време на пълненето. В нашите проучвания ние приехме за показателно всяко ранно възникнало желание за уриниране, водещо до микция с обем под 250 ml и липса на уродинамично доказана свръхактивност на детрузора. Според Yamaguchi, O. 2007 и Chung-Hsin, K. 2008 съществува значимо припокриване между СПМ и свръхсетивния

пикочен мехур (240, 73). Същите автори считат, че в основата на СПМ стоят сензорни нарушения и предлагат свръхсетивността да бъде разглеждана като форма на СПМ. В последващото статистическо обработване на данните ние обединихме двете групи с оглед еднаквата им патогенеза, протичане и лечение и поради малкия брой на свръхсетивните пациенти.

Ние установихме **слабоактивен пикочен мехур** като причина за микционните нарушения при 14 пациенти (10,6%). Цитираните от нас автори описват честота на заболяването между 9-17% в тази възрастова група. Липсва стандарт за диагностика на заболяването в групата на младите мъже. Различните проучвания използват различни критерии, разчитащи на интерполирането на PdetМУД и МУД и рентгенографско потвърждаване на липса на обструкция на изхода на мехура (табл. 29).

**Таблица 29. Честота и диагностика на СЛАМ при различни проучвания**

Проучване	Брой пациенти	Възрастова група	Диагностични критерии	Честота на СЛАМ (%)
FuscoF. et al. (2001)(99)	541	26-89	PdetQmax≤30 и Qmax≤12	10
Nitti V. et al. (2002) (169)	85	18-45	BOOI<20 и Qmax<12 ml/s	9
Wang C. et al. (2003) (235)	90	18-50	PdetQmax<30 и Qmax<15	10
Kaplan S. et al. (1996) (137)	137	18-50	PdetQmax <45 и Qmax <12 ml/sec	23 (5 аконтракт.)
Karami H. et al.(2011) (138)	456	18-40	ICS дефиниция	12,9 (10,5 аконтракт.)
<b>Наше проучване</b>	<b>132</b>	<b>18-50</b>	<b>PdetQmax≤40 и Qmax≤12</b>	<b>10,6</b>

В нашето проучване ние приехме като прагови максимално близките до критериите на ICS стойности на детрузорното налягане при МУД с оглед увеличена чувствителност на диагностиката. При анализа на резултатите на споменатите автори установихме сходство в използваните методики.

При 20,7% от нашите пациенти установихме наличие на придружаващи заболявания, като най-честа е детрузорната свръхактивност (13,8%) (графика 5). Тя се среща при ПОМШ в 21,6% и при ДУ в 30%. Леко увеличената честота на ДС при пациентите с ДУ може да бъде свързана с предположението, че най-честата причина за нея е патологично изграден континентен рефлекс при първична детрузорна свръхактивност в детска възраст (208).

## **VI.3.2. Анализ на неинвазивните параметри**

### **VI.3.2.1. МПСИ**

Анализираните от нас пациенти имат субективни оплаквания, които отговарят на средно и силно изразена симптоматика (МПСИ над 7). Като сравнихме основните диагнози ние установихме близки стойности на МПСИ при ПОМШ, ДУ и СПМ. Средния сбор точки при трите заболявания е съответно 12:10:10, като при всички тях преобладават симптомите, свързани с евакуиране на урината (таблица 4, графика ба). Относително висока стойност на МПСИ средно 15 точки установихме при слабоактивния мехур. За съжаление стойността не е достатъчно висока, за да служи като критерий за поставяне на точна диагноза. Критерият „вид на оплакванията“ също не може да разграничи пациентите с обструкция от тези без обструкция (вж.раздел V.2.). Ние считаме, че МПСИ не може да бъде използван като диференциращ критерий, а само като средство за оценяване силата на субективните оплаквания. Подобно схващане изразяват Chen, P. и Wang, C. 2013, които считат, че клиничните симптоми не са полезни при предсказване на уродинамичните нарушения при младите мъже (71). Оценката на силата на оплакванията има своето приложение при комбинирането им с урофлоуметрично изследване с оглед определяне на пациентите за уродинамично изследване (Nitti, V. 2002, 169) и ще бъде допълнително обсъдена при анализа на УФМ.

### **VI.3.2.2. Простатен обем**

Средният регистриран обем на простатата при младите мъже е под  $30 \text{ cm}^3$  (табл. 4, графика бб). Тези стойности са в границите на нормалните и не могат да се използват като критерий за поставяне на диагнозата. При трима пациенти установихме наличие на увеличена простата с обем между  $35\text{-}40 \text{ cm}^3$ . И тримата пациенти са на възраст между 46-50 г. и бяха насочени за допълнително диагностично уточняване и лечение съобразно протокола за лечение на ДПХ.

### **VI.3.2.3. Максимален уринен дебит (МУД)**

Регистрираните стойности на МУД при урофлоуметричното изследване са средно под  $15 \text{ ml/sec}$ . Изключение правят пациентите със СПМ, като при тях МУД е средно  $17,2 \text{ ml/sec}$  (таблица 4, графика б в). Ние считаме, че наличието предимно на оплаквания, свързани със съхранението на урината („storage symptoms“) и съчетани с МУД над  $15 \text{ ml/sec}$  намалява вероятността за субвезикална обструкция. Това позволява стартиране на емпирично лечение на СПМ. При персистиране на оплакванията трябва да се изключи обструкция с нормален МУД чрез УДИ.

Средните стойности на МУД при ДУ и ПОМШ са много близки. Те са съответно  $12,1 \text{ ml/sec}$  и  $13,4 \text{ ml/sec}$  (графика бв) и не могат да бъдат критерий за диференциране на двете състояния. Прави впечатление по-ниската стойност на МУД при слабоактивния мехур (средна стойност  $7,5 \text{ ml/sec}$  и максимална стойност  $11,0 \text{ ml/sec}$ ). Той не може да се използва като самостоятелен критерий, поради възможността за припокриващи се

стойности с другите две микционни нарушения. Nitti, V. 2005 счита, че при младите мъже с намален МУД и висок МПСИ трябва да се проведе видеоуродинамично изследване за поставяне на диагнозата (170). В резултат на това ние препоръчваме извършването на урофлоуметрично изследване като неинвазивен скриниращ тест при всички млади мъже със СДПП.

#### **VI.3.2.4. Обем отделена урина**

Обемът на отделената урина от младите пациенти е над 150 ml (графика б г). Той не може да се използва за поставяне на различните диагнози. Според нас количеството на отделената урина има значение при обем под 150 ml, при който резултата от урофлоуметрията не може да се приеме като достоверен (69, 166). Ние препоръчваме извършване на изследването в тази възрастова група във всички случаи с оглед диагностициране на СПМ, който изисква лечение, различно от дезобструктиращото.

#### **VI.3.2.5. Обем остатъчната урина**

Обемът на остатъчната урина при пациентите със слабоактивен мехур е значително по-висок от този при останалите диагнози. Средната му стойност е 169 ml, минимална стойност - 30ml, а максимална стойност е 420 ml (таблица 4, графика б д). Максималните стойности на остатъчната урина при останалите диагнози са под 40 ml. Изключение прави ДУ, при която е регистрирана стойност от 135 ml (табл. 4). Ние считаме, че обемът на остатъчната урина над 50 ml) в комбинация с ниски стойности на МУД може да се използва за предсказване на повишена вероятност за слабоактивен мехур.

### **VI.3.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели**

В предишния раздел установихме липса на самостоятелна предсказваща способност на отделните параметри от неинвазивните изследвания, както и увеличаване на диагностичната им сила в определени комбинации. Ние си поставихме за цел да анализираме възможността за подобряване на аналитичната сила при комбинирането на неинвазивните параметри до степен самостоятелно поставяне на окончателна диагноза. Извършеният дискриминантен анализ на неинвазивните параметри (табл. 5) показва наличие на слаба прогностична сила (46,6% от пациентите биха били правилно диференцирани). Показателите имат най-слаба прогностична стойност по отношение на дисфункцията на мехурната шийка, като правилно се класифицират едва 10,6% от пациентите. Дисфункционалното уриниране, слабоактивният мехур и свръхактивният мехур са диагнози, за чието правилно поставяне, неинвазивните изследвания имат недостатъчна прогностична стойност при младите мъже. Добавянето на параметри от уродинамичното изследване (BOOI, pdetМУД, МУД Udi) подобрява значително модела, като правилно се класифицират 75,7% от младите пациенти (табл. 6). Този модел дискриминира правилно пациентите с обструкция от тези без обструкция в 96,1% от случаите (табл. 7).

#### VI.3.4. Параметри за определяне на обструкцията

Ние използвахме комбинацията от рентгеново изследване и показатели, изведени при мъжете над 50 г. с ДПХ, за да определим критериите за поставяне на диагнозата обструкция в тази група. Поставихме си за цел да направим статистическа проверка на приложимостта на използваните от нас уродинамични параметри за определяне на обструкцията (табл. 8). Резултатите показаха наличие на статистически значими разлики в двете групи (със и без обструкция) между средните стойности на следните параметри: slope, PdetМУД, BOOI и VCI. Стойността на статистика Eta сочи, че най-силна асоциация с наличието на обструкция се наблюдава с индекса BOOI, както и с PdetМУД и slope. Няма статистически значима разлика в средните стойности на МУД Udi при младите пациенти, тъй като явно дебитът се компенсира чрез по-силното детрузорно налягане при обструкцията. Заедно с това установихме приложимостта на основните уродинамични параметри при разграничаването на обструкция при младите пациенти. Подобни резултати съобщава и Karami, H. 2011, който също използва критериите на ICS за определяне на пациентите с обструкция в млада възраст (138). Извършихме и допълнителна проверка за степента на приложимост и на номограмата на ICS за диференциране на обструкция (графика 7). При разпределението на пациентите, съобразно стойностите на МУД и PdetМУД установихме, че използването на индекса на обструкция на изхода на мехура (BOOI) е полезно и позволява адекватно класифициране на младите мъже с обструкция, но съществува относително висок дял на фалшиво негативни и фалшиво позитивни пациенти в междинната зона. При нашия модел се установиха 4 пациента категорично фалшиво класифицирани без обструкция (табл. 9). Анализът на данните им показва, че при двама от тях – пациенти №3 и №4 - има данни за слабоактивен пикочен мехур с нисък МУД (5,8 ml/sec и при двамата) и ниско детрузорно налягане (съответно PdetМУД =29,7 cm воден стълб и 21cm воден стълб). И двамата пациенти не биха могли да отговорят на критериите за класифициране на обструкция. Това е общ проблем за този тип номограми (включително и при пациентите, при които са предложени) и изисква клинична преценка, включително рентгеново визуализиране на изхода на мехура. При пациент №2 имаме данни за повишено детрузорно налягане на фона на непроменен МУД, т.е. имаме наличие на обструкция, компенсирана с повишеното детрузорно налягане – находка която също се визуализира рентенологично. При пациент №1 се установихме обструкция чрез рентгеновото визуализиране на обструкция и при уродинамични параметри, които бихме характеризирали като нормални при популацията над 50 г. Както споменахме по-рано, доказано е наличие на обструкция при младите мъже при стойности на PdetМУД и вариращи от 20 до 200cm воден стълб (169). Нашето обяснение за получените по-горе резултати, както и за фалшиво положителните и фалшиво негативни резултати в междинната група на номограмата е фактът, че в дискриминантния модел не са заложени резултатите от цистографията, която позволява анатомично локализиране на доказаната обструкция и допълнително би подобрило диагностичната специфичност. В своите проучвания Chen, C. и Wang, C. 2013 също считат, че видеоуродинамичното изследване е най-точното диагностично средство за младите мъже с хронични микционни проблеми (71).

Графика 8 представя окончателното разпределение на пациентите по подгрупи в зависимост от наличието на обструкция и контрактилитет. Ние установихме наличието на различни нозологични единици, намиращи се в групи с еднакви параметри, по отношение на обструкция и контрактилитет. Според нас е невъзможно диагностицирането на всяко от тези нарушения чрез само едно изследване (уродинамично или рентгеново). Ние считаме, че комбинирането на уродинамичното изследване с рентгеново изобразяване на изхода на пикочния мехур при микция (при липса на възможност за видеоуродинамика) е единствената методика, която позволява категоричното диференциране на причините за СДПП на мъжете в млада възраст. Ето защо препоръчваме извършването на УДИ с контрастно изобразяване на микцията при всички млади мъже с умерени и тежки микционни проблеми с оглед уточняване на диагнозата и определяне на оптималния лечебен подход.

### **VI.3.5. Обсъждане на лечебното поведение при мъжете до 50 години**

Ние установихме, че комбинирането на уродинамичното изследване с контрастно рентгеново изобразяване на изхода на пикочния мехур позволява изясняване на точната причина за оплакванията от ДПП в тази група. Предимно функционалният характер на нарушенията определя използването на медикаментозно лечение при по-голямата част от пациентите.

Прилагането на алфа-блокери повлиява положително оплакванията при дисфункция на мехурната шийка като основна причина за субвезикалната обструкция (табл. 11). Хирургичната инцизия е средство на избор при тежките форми на заболяването и липса на повлияване (МУД под 10 ml/sec) след едномесечно лечение. Дисфункционалното уриниране е функционално нарушение в релаксацията на външния уретрален сфинктер и приложението на алфа блокери е със слаба ефективност. От друга страна според нас използването на тези препарати е оправдано като опит за повлияване на симптомите, тъй като липсват медикаменти за специфично подобряване на сфинктерната релаксация. Основния принцип за лечебно поведение е препоръчването на обучителна програма за координирано уриниране.

Слабоактивния пикочен мехур е функционално нарушение, при което няма големи възможности за лечебно повлияване. Използването на познатите в момента холиномиметици и холинестеразни инхибитори повлиява слабо МУД и дава сравнително чести странични реакции. Дезобструктиращото оперативно лечение би могло да бъде от полза при диагностициране на придружаваща субвезикална обструкция. Според нас изчаквателното поведение е препоръчително при умерено намален МУД и средно изразена клинична симптоматика с оглед бавната спонтанна еволюция на заболяването в средносрочен план.

Таблица 12 представя използвания от нас лечебен подход по отношение на нарушенията в съхранението на урината. Основа на медикаментозното лечение е приложението на холинолитични медикаменти, при което отчитаме много добър резултат. Тяхната ефикасност е ограничена само в случаите на свръхсезитивност. Според нас причина за това

е механизмът на нарушенията при свръхсетивния мехур. Той включва предимно промяна в предаването на сетивните импулси и тяхната обработка в ЦНС, отколкото проява на свръхактивност в мускулните функционални единици. Патофизиологичните механизми на това нарушение предполагат по-голяма ефективност при поведенческо трениране на пикочния мехур. За съжаление анализиранията от нас група е твърде малка, за да позволи статистически значими изводи, което е цел на бъдещи проучвания.

#### **VI.4. Възрастова група между 51-70 години**

##### **VI.4.1. Общи данни**

Групата на пациентите в средна възраст между 51-70 г. обхваща 128 мъже (34% от пациентите в цялото изследване). Водещите диагнози в тази възрастова група са доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) (n=84 - 65,5%), следвана от слабоактивния мехур (СЛАМ) (n=14 - 10,9%) и свръхактивен пикочен мехур (СПМ) (n=14 - 10,9%) (табл. 1, графика 9). Обструкция на мехурната шийка установихме при 5 пациенти (4,0%), а дисфункционално уриниране при 1 пациент (0,9%). При 10 пациенти (7,8%) уродинамичното изследване не установи патологични изменения и резултатите интерпретирахме като нормална находка без наличие на дисфункция на ДПП. След анализ на 118 пациенти с доказано уродинамично нарушение ние установихме, че при 104 пациенти (88,1%) основната уродинамична находка е свързана с нарушеното изпразване на мехура, а при 14 пациенти (11,9%) водещият проблем е затрудненото съхранение на урината. Патофизиологичното разделяне на диагнозите показва наличие на субвезикална обструкция при 90 пациенти (65%) и липса на обструкция при 38 пациенти (35%). Причина за установените нарушения е структурно анатомичен проблем (ДПХ) при 84 пациенти (71,2%) и функционално нарушение на пикочния мехур или флоуконтролиращата зона при 34 пациенти (28,8%). Само при 6 пациенти (7%) от всички 90 пациенти с обструкция на пикочния мехур установихме клинична находка, различна от ДПХ и то във възрастта под 55 г. Ето защо при анализа на силата на прогностичните показатели за обструкция трябва да се има предвид обструкцията, причинена от ДПХ.

Основна причина за развитието на СДПП в тази група е доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) и свързаната с нея обструкция на долните пикочни пътища (65% от диагнозите в тази група). Тази честота се обяснява с факта, че с напредване на възрастта се увеличава броя на пациентите с хиперплазия, увеличаване обема на жлезата (ДПО) и развитие на обструкция (78). Не всички пациенти с ДПХ в общата популация имат подлежаща обструкция. В нашето проучване диагнозата „ДПХ“ означава доказано чрез ултразвук доброкачествено увеличение на простатата над 30cm<sup>3</sup> и съпроводено с уродинамично доказана обструкция. Изобразяване на изхода на пикочния мехур при обем на простатата над 30 cm<sup>3</sup> чрез контрастно изследване не се прилага. Клиничната картина на дисфункцията на мехурната шийка в тази възрастова група се припокрива с тази на простатната хиперплазия и се подчинява на същите диагностични алгоритми и лечебни (консервативни и оперативни) принципи. Средство на избор е електромиографското доказване на перимикционната активност на външния

уретрален сфинктер в случай на подозирана детрузорно сфинктерна дисинергия (най-често новопоявила се след неврологична увреда).

Критериите за обструкция в тази група са уточнени отдавна в практическите разработки на редица автори (113, 114, 147, 166). Abrams, P. предлага прагова стойност 80 cm воден стълб използвайки като самостоятелен показател детрузорното налягане при максималното флоу (PdetMUD)(166). По-късно като по-достоверни са приети интерполирането на два параметъра - PdetMUD и MUD (114, 147). В резултат от проучванията на Abrams, P. и Griffiths се стига до разработването на номограмата на Abrams-Griffiths, която по-късно е възприета като стандарт за оценка наличието на обструкция при ДПХ (номограма на ICS за обструкция). Математически изведеният коефициент на обструкция „AG number“ е преименуван на индекс на обструкция на изхода на мехура - BOOI-Bladder Output Obstruction (86). Стойностите на BOOI над 40 се приемат като доказателствени за обструкция, а стойности под 20 - като доказателствени за липса на обструкция. Групата между 20-40 се приема за междинна, като стойностите в нея говорят за несигурна или частична обструкция (147). Стойностите на детрузорното налягане в края на потока (Pdetmuo – Pdetclose при използвания от нас апарат), както и определянето на амплитудата на наклона на линейното пасивно уретрално съотношение slope LPURR – резултат от разработките на Griffiths) се използват за допълнително диференциране в тази група. Ние приемаме наличие на обструкция при Pdetmuo над 40 и slopeLPURR над 2 (42).

От своя страна Schäfer, W. 1995 допълнително разширява възможностите за диагностициране на обструкцията и класифицирането ѝ в различни групи от 0-VI. Групи 0 и I означават липса на обструкция, а от II-VI означават нарастваща по тежест обструкция. Разпределението на даден пациент в различна група може да се осъществи чрез измерването на BOOI и интерполирането му в следните граници: група I - под 20, група II – между 20-30, група III – между 30-50, група IV – между 50-75, група V – между 75-100, група VI – над 100 (202). При обсъждане на нашите данни използвахме класификацията на ICS с дефинитивно определяне на липса или наличие на обструкция без допълнително градиране на степента ѝ.

В 47% от пациентите с ДПХ установихме придружаващи уродинамични нарушения. Най-често това бяха детрузорна свръхактивност в 23,8%, следвана от намален комплайънс на пикочния мехур в 11,9% и хипоконтрактилитет в 11,9% (графика 10). Според нас намаленият комплайънс и част от случаите на ДС се дължат на компенсаторните промени в мехурната стена като отговор на субвезикалната обструкция. Ние считаме, че в останалата част от придружаващите свръхактивност и хипоконтрактилитет се касае за самостоятелно съществуващи функционални нарушения, към които се прибавя ДПХ. Засега липсват данни, които да покажат каква част представлява вторично обусловената обструкция. В до 70% от мъжете с обструкция от ДПХ е установено наличие на придружаваща детрузорна свръхактивност като в 1/3 от тях след оперативното отстраняване на обструкцията персистират оплакванията, свързани със съхранението на урината (42).

Свърхактивният пикочен мехур има сравнително стабилна честота (при 14 пациенти – 10,9%), която е малко по-ниска по литературните данни (16,6%) (162, 214). Ние установихме леко увеличение на честотата с напредване на възрастта. В подгрупите между 46-50 г. и 51-55 г. липсваха случаи на СПМ, докато в следващите подгрупи между 56-65 г. и 66-70 г. наблюдавахме увеличаване броя на засегнатите пациенти (респективно 6 и 8 пациенти). Описаните случаи са малко, за да може да се направи извод за динамиката на СПМ, но според нас се дължи на увеличаването на исхемичните и дегенеративните промени в мехурната стена с напредване на възрастта. Доказването на идиопатичен СПМ изисква изключването на обструкция т.е. липса на намаляване на МУД при отделяне на повече от 150 ml урина. В същото време наличието на нормален МУД не изключва начална обструкция с компенсаторно увеличение на детрузорното налягане (86). Диагнозата за СПМ се поставя предимно клинично на базата на резултатите от неинвазивните методи на изследване (33, 41, 133). Ето защо при неповлияване от емпиричната медикаментозна терапия (холинолитици,  $\beta 3$  адрено-агонисти) ние препоръчваме извършване на уродинамично изследване с оглед изключване на неразпозната придружаваща обструкция. При 3 пациенти със СПМ (20%) установихме наличие на придружаваща ДПХ (графика 10), която не причинява обструкция и без клинично значение към момента на изследването. Също така при 3 пациенти (графика 10) ние диагностицирахме придружаващ хипоконтрактилитет (ВСІ в границите на 90-100), който реално не води до затруднено изпразване на мехура.

Ние установихме рязко намаление на честотата на функционалната субвезикална обструкция (ПОМШ - 4% и ДУ - 0,9%), което е показано на табл. 1 и графика 9. Освен това забелязахме специфично групиране на тези диагнози в диапазона между 51-56 години, след което не се установяват като патологична находка. Според нас причините за това са, че посочените функционални обструкции възникват в младите години на мъжа. При достигането на 50 годишна възраст те вече са получили клинична изява и са довели до съответното лечебно поведение. При 1 (20%) от петте пациенти с дисфункция на мехурната шийка установихме придружаващо увеличение на простатата над 30cm<sup>3</sup>. Чрез цистоскопско изследване е потвърдена липсата на обструкция в простатната част на уретрата и наличие на „високо разположена“ и слабо контрахираща се мехурна шийка

Хипоконтрактилният пикочен мехур се среща в 10,9% от пациентите. Епидемиологичните проучвания сред мъжете в тази възраст представят сходни резултати (табл. 30).

**Таблица 30. Честота на слабоактивния мехур при мъже на възраст между 51-70 години.**

Автор	Брой пациенти	Възраст	Критерии	Честота (%)
Jeong (251)	632	>65	BCI<100	40,2
Kuo (250)	1407	49-96	Релаксиран сфинктер при ЕМГ с отворена мембранозна уретра и ниско флоу	10,6
Fusco (21)	541	26-89	PdetQmax≤30 Qmax≤12	10
<b>Наше проучване</b>	<b>128</b>	<b>51-70</b>	<b>BCI&lt;100</b>	<b>10.9</b>

Липсата на сигнификантно увеличение на честотата в сравнение с предходната група е в синхрон с данните за слаба прогресия на заболяването при липса на допълнителни увреждащи фактори (43). В тази възрастова група (както и при последващата група над 70 г.) критериите за хипоконтрактилитет са добре дефинирани. Методиката на Abrams-Griffiths е възприета от ICS като стандарт за дефиниране на контрактилната сила на пикочния мехур. Стойностите на мехурния контрактилен индекс (BCI) под 100 се приемат като доказателствени за хипоконтрактилитет (42). Номограмата на Schäfer позволява степенуване на хипоконтрактилитета като изключително слаб (VW), много слаб (W+) и слаб (W). Границата за дефиниране на различните състояния отговаря на стойностите на BCI съответно под 50, между 50-75 и между 75-100 (200). При стойности на мехурния контрактилитет под 80 в нашите изследвания ние наблюдавахме самостоятелна изява на микционното нарушение без наличие на придружаваща обструкция. Хипоконтрактилните състояния със стойности на BCI между 80-100 често остават латентни до момента, когато нововъзникваща обструкция не доведе до ранна декомпенсация на мехура при сравнително ниски обеми на простатата. Сред нашите пациенти с хипоконтрактилитет ние диагностицирахме 3 пациенти с придружаваща лекостепенна простатна хиперплазия (21,4%). При един пациент установихме придружаваща детрузорна свръхактивност (7,2%) (графика 10).

#### **VI.4.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания**

Според нас ДПХ е основното заболяване, а субвезикалната обструкция е причина за 65% от нарушенията във функцията на долните пикочни пътища в тази възрастова група. Ние си поставихме за задача да определим реалната предсказваща сила за обструкция на параметрите от неинвазивните изследвания – самостоятелно и в комбинация. За тази цел направихме ROC-анализ за определяне на специфичността и чувствителността на следните показатели: възраст, МПСИ, обем на простата, остатъчна урина, МУД (графика 11, графика 12). Ние зададохме като изискване за самостоятелно предсказване на обструкция от страна на тествания показател наличие на поне 80 % специфичност при относително приемливо ниво на чувствителност от поне 50%.

#### **VI.4.2.1. Възраст**

Доказано е, че честотата на хистологично потвърдената простатна хиперплазия нараства средно от 8% при мъжете на възраст между 31-40 години до 40-50% във възрастта между 51-65 г. Тя е над 80% при мъжете над 80 г. (78). Редица автори установяват добро съответствие между клиничната изява и хистологичната честота на ДПХ при мъжете от всички възрастови групи (118). В нашите проучвания тествахме прогностичната сила на показателя възраст за предсказване на обструкция от ДПХ. ROC-анализът дава слаба прогностична сила на този параметър (AUC 61,3%), което е показано на табл. 14. При търсената минимална специфичност от 80% ние установихме отговарящ възрастов праг от 69 г., но с много ниска чувствителност от 18% (табл. 15.1). В заключение ние считаме, че възрастта не може да бъде използвана като самостоятелен критерий за предсказване на ДПХ.

#### **VI.4.2.2. МПСИ**

При анализа в раздел V.2 установихме, че видът на оплаквания на пациента (водеща симптоматика на съхранение или евакуиране на урината) не може да бъде използван за предсказване на обструкция като основна дигноза. Допълнителният анализ имаше за цел да определи възможността да бъде използвана силата на оплакванията за категорично диагностициране на обструкция от ДПХ. Площта под ROC-кривата (AUC) е 55,6% (графика 11, табл. 14). Това не е достатъчно МПСИ да се приеме като независим предиктор на ДПХ. Ние установихме незадоволителни нива като анализирахме детайлно специфичността и чувствителността (таблица 15.2). Например при 80% специфичност, кореспондиращата стойност на симптомния индекс е 21, която е прекалено висока стойност. При нея бихме изпуснали от диагностициране близо 88% от реалните пациенти. Следователно МПСИ не може да се използва за предсказване на ДПХ обструкция. Според Младенов, Д. 2007 стойността на МПСИ представлява прогностичен критерий за прогресията на диагностицирана вече ДПХ, но не и за първоначална диагноза (16, 37, 128, 223).

#### **VI.4.2.3. Обем на простатата**

При нашите пациенти обемът на простатната жлеза е един от показателите с добра прогностична стойност по отношение на обструкция от ДПХ (AUC 83,5%), което е показано на табл. 14. При прагов обем на простатата  $40 \text{ cm}^3$  ние получихме 82% специфичност и 57% чувствителност (табл. 15.3). Подобни резултати представя Rosier, P. 1995, въпреки че цитираните от него стойности показват по-слаба зависимост. Според неговото проучване ОДПП е налично при 90% от мъжете с големи простатни жлези (над  $80 \text{ cm}^3$ ). При по-малки обеми под  $40 \text{ cm}^3$  само 32% от пациентите са с обструкция (193). В диапазона между  $30 - 60 \text{ cm}^3$  простатният обем не може да предскаже самостоятелно обструкция от ДПХ (193).

#### VI.4.2.4. Остатъчна урина

ROC анализа на остатъчната урина показва недостатъчна предсказваща сила на този параметър (AUC 62,6%), което е представено на графика 11. Като анализирахме данните от табл. 15.4 ние установихме неприемливо голямо разминаване между специфичност и чувствителност. При специфичност от 85% едва 7% от реалните пациенти биха били обхванати от този показател. От друга страна наличието на остатъчна урина е показател, който характеризира и хипоконтрактилния пикочен мехур. Като анализирахме средните обеми на остатъчната урина при пациентите с ДПХ и слабоактивен мехур ние установихме наличие на разлика в остатъчната урина при двете състояния (53 срещу 88 ml). Увеличеният обем на остатъчната урина показва вероятно наличие на слабоактивен мехур без да има дискриминираща прагова стойност. Подобно становище изказва и Abrams, P. 1995. Според него увеличеният обем остатъчна урина може да отразява по-скоро хипоконтрактилно състояние, отколкото ОДПП (37). Освен това остатъчната урина варира значително при всеки пациент и би могла да служи повече за проследяване на ефекта на лечението, отколкото за диагностичен тест (37).

До момента липсва прагова стойност на остатъчната урина, над която да се постави диагнозата хипоконтрактилитет. В препоръките на Европейската асоциация по урология от 2014 г. се предлага извършването на диагностично уродинамично изследване при наличие на остатъчна урина над 300 ml (110). В нашите изследвания ние установихме, че остатъчната урина на пациентите с хипоконтрактилитет в тази възрастова група е в границите между 50-200 ml (средно 88 ml). За сравнение обемът на остатъчната урина при мъжете с ДПХ се движи в границите между 10-126 ml (средно 53 ml) (табл. 13). Ние считаме, че трябва да се извърши уродинамично изследване на пациентите във групата между 51-60 години с остатъчна урина над 100 ml за доказване на обструкция и последващото ѝ ранно и пълно отстраняване. Това е наложително поради възможността хипоконтрактилното състояние да прогресира под влияние на дегенеративни изменения или продължителна и прогресираща обструкция. Изследването е необходимо и за предсказване на следоперативните резултати, тъй като хипоконтрактилното състояние се запазва в следоперативния период и следва да се очаква запазване на отслабената микция.

#### VI.4.2.5. МУД

Анализът на ROC-кривата показва наличие на добра предсказваща сила на МУД (AUC 69,6%), макар и с по-слаба от обема на простатата, което е показано на графика 12. При специфичност от 80% ние установихме прагова стойност от 7 ml/sec, но с много ниска чувствителност от 15%, която не е приемлива. При по-ниска специфичност от 70% ние установихме чувствителност на показателя 42%, което е относително приемливо ниво и отговаря на прагова стойност на МУД под 9 ml/sec (табл. 15.5).

От друга страна ние установихме нисък МУД и при слабоактивния пикочен мехур, което е показано на табл. 13. Стойностите варират от 5,2 до 12.3 ml/sec (средно 8,2 ml/sec). Ниският МУД под 9, макар и специфичен за обструкцията от ДПХ, не може да

отграничи това заболяване от слабоактивния мехур. Освен това установихме, че специфичността на критерия е 62% при стойности на МУД над 11 ml/sec. (т.е. ако пациент бъде опериран само въз основа на МУД в границите между 15 – 11ml/sec, вероятността да липсва действителна обструкция е около 50%). Важно е да отбележим, че наличието на стойности над 15 ml/sec не отхвърля изцяло наличието на обструкция (специфичност около 20%).

Резултатите ни се потвърждават и от проучванията на различните автори. Данните на Rolema, H. 1992 потвърждават слабата способност на МУД да предскаже обструкция при стойности над 10 ml/sec. В едно от своите проучвания той използва критериите на Schäfer и приема като тежка обструкция наличието на BOOI над 80. В резултат на това той установява, че само 12% от пациентите с МУД над 10 ml/sec отговарят на този критерий и биха имали потенциално нужда от оперативно дезобструктивно лечение (189).

Abrams, P. 1995 от своя страна представя данни, според които при мъжете с МУД под 10 ml/sec приблизително в 80-90 % се установява обструкция. При МУД между 10-14 ml/sec обструкция се установява в 50-60%, а при Qmax над 15ml/sec - в около 30% (37).

Следователно самостоятелното използване на Qmax при стойности над 11 ml/sec е неспецифично за ДПХ, а под 10 ml/sec не може да я отграничи от слабоактивния мехур.

Според нас МУД не може да се използва като самостоятелен критерий за предсказване на обструкция.

#### **VI.4.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели**

Използвайки дискриминантен анализ ние установихме, че комбинираното използване на неинвазивните методи на изследване позволява 84% от пациентите в тази възрастова група да бъдат правилно диагностицирани (табл. 16). Добавянето на уродинамично изследване не променя значително прогностичната сила (86,8%)(табл. 17). Според нас постигането на 3% подобрене в диагностичната сила не оправдава рутинното използване на тази методика при мъжете в групата между 51-70 г. Сходни резултати получават в своите проучвания van Venrooij, G. 1996 и Rosier, P. 1995, които доказват, че комбинираният подход води до по-добра корелация с ОДПП, отколкото единичният изолиран параметър. Специфичността и чувствителността на комбинирания анализ е в границите на 80% и авторите го приемат за клинично приложим (233, 194).

Ние извършихме и допълнителен анализ за установяване на праговите стойности на отделните параметри, при които диагностиката притежава максимално добри чувствителност и специфичност. Табл. 18 представя създадените от нас теоретични диагностични модели. Първоначално зададохме изискването за 100% специфичност на диагнозата. Получените резултати бяха с ниска чувствителност, варираща между 21 и 80%. Вторият модел изградихме въз основа на първия като разширихме праговите граници на тестваните параметри с цел увеличаване на чувствителността на методиката

над 70% при запазване на висока специфичност. Ние постигнахме чувствителност от 75% и над 90% специфичност на диагнозата при зададен възрастов праг за ДПХ над 50г., МУД под 15 ml/sec, обем на простатата над 34 cm<sup>3</sup> и остатъчна урина над 35 ml. По-лоши резултати установихме при пациентите с функционални нарушения на пикочния мехур. Свърхаактивният мехур се диагностицира неинвазивно сравнително добре при изискване за нормален МУД над 15 ml/sec, обем на остатъчната урина под 30ml и липса на увеличение или слабо увеличение на простата под 50 cm<sup>3</sup>. При тези критерии ние постигнахме чувствителност и специфичност около 80%. От диагностицираната група биха отпаднали около 14% от пациентите със стойности на МУД под 15 ml/sec. Отпадането на тези пациенти не трябва да се допуска, тъй като причината за ниския МУД при СПМ е най-често намаленият функционален капацитет на мехура, който е свързан с изразена симптоматика и страх от инконтиненция. Категоризирането на тези пациенти става посредством уродинамично изследване.

При използването на неинвазивния диагностичен модел пациентите със слабоактивен мехур имат най-ниски стойностите на специфичност и чувствителност. Ние постигнахме 87% чувствителност и 65% специфичност при задаване на прагови стойности за МУД под 15 ml/sec, остатъчна урина над 50 ml и обем на простата под 35 cm<sup>3</sup>. Извън диагностицираните пациенти остават 7% с остатъчна урина под 50 ml и 14% с обем на простата над 35 cm<sup>3</sup>. Делът на фалшиво позитивните резултати е най-висок в тази група. Със слабо активен пикочен мехур ще се диагностицират погрешно 35% пациенти, които в същност имат обструкция, причинена от ДПХ и ДМШ. Целта на неинвазивните методики е да селектира групата с висока вероятност за СЛАМ и потвърждаване на диагнозата. Ние считаме, че е необходимо да се увеличи праговия обем на остатъчната урина на 100 ml и да се отстрани прага на простатния обем с оглед отпадането на процента на фалшиво позитивните и фалшиво негативните диагнози.

Според нас комбинираното използване на параметрите от неинвазивните изследвания има добри прогностични резултати при мъжете в групата между 51-70 години. Методиката може да се използва в диагностиката на обструкцията от ДПХ, включително при планиране на оперативно лечение.

Съществуват сравнително малки групи от пациенти с диагнози, които биха били класифицирани фалшиво негативно или фалшиво позитивно от неинвазивния диагностичен модел. Установяването на тези пациенти е важно с оглед перспективата от прогресия на неразпознатото заболяване и извършването на оперативни намеси при пациенти без обструкция. При тези групи пациенти трябва да бъде извършено диагностично уродинамично изследване. Такива пациенти са:

- Мъже в подгрупата между 51-70 години с параметри от неинвазивните изследвания, подсказващи възможност за хипоконтрактилитет –остатъчна урина над 100 ml за възрастта между 51-60 г. и над 150 ml при възрастовата група между 61-70 г.

- Пациенти с наличие на средно и силно изразени оплаквания (МПСИ над 8) и стойности на МУД над 15 ml/sec с оглед възможността за неразпознатата обструкция.
- С несъответствие между отделните неинвазивни параметри и планиране на оперативно лечение.
- С придружаващи неврологични заболявания с възможно въздействие върху функцията на ДПП.

#### **VI.4.4. Обсъждане на лечението при мъжете на средна възраст**

При анализиране на данните от табл. 19 ние установихме наличие на подобрение на МУД с около 20 % от изходните стойности при проведеното консервативно лечение. То се запазваше през целия проследяван период. Освен това прави впечатление, че пациентите с начален нисък МУД под 9 ml/sec са насочвани към оперативно лечение през следващите 3 месеца. Най-честите причини за това бяха слабото положително повлияване на МУД или увеличаване на остатъчната урина. Втората проучвана група беше тази на ендоскопски оперираните пациенти. Прави впечатление значително по-високата степен на повишение на МУД с около 167%. Този резултат се запазваше сравнително висок по време на проследяването, но с леко намаляване към 12-ия месец.

Ние подозирахме наличие на хипоконтрактилен пикочен мехур при увеличен обем на остатъчната урина, който е специфичен за различните възрастови групи. Характерни особености при тази нозологична единица беше комбинирането на нисък изходен МУД и малки обеми на простатната жлеза без нито един от тези фактори да е самостоятелен дискриминиращ фактор. Медикаментозното лечение беше със слабо предвидим и дори съмнителен ефект. То подобряваше МУД с около 1 ml/sec при наличие на странични ефекти от лечението. Дезобструктивното лечение в тази група водеше до слабо следоперативно подобрение на МУД и понижаване на резултатите от таргетните въпросници. От друга страна то подобряваше изпразването на мехура в краткосрочен план и ни позволяваше да го препоръчаме като лечебен подход. Симптоматиката на хипоконтрактилния пикочен мехур и неговия прогнозируем следоперативен ход налагаха активното му диагностициране чрез уродинамично изследване и наличие на увеличен обем остатъчна урина.

#### **VI.5. Обсъждане на резултатите при мъжете над 70 г.**

##### **VI.5.1. Общи данни**

Групата на възрастните пациенти обхващаше 115 мъже над 70 г. (табл. 1, графика 13). Най-често срещаната уродинамична диагноза продължаваше да бъде обструкцията, причинена от ДПХ в 66% от пациентите, следвана от слабоактивния пикочен мехур в 22,8% и свръхактивния пикочен мехур в 10% от тях. След като анализирахме двете подгрупи (между 71-75 г. и над 75 г.) ние установихме запазване честотата на обструкцията от ДПХ за сметка на удвояването честотата на функционалните нарушения

на пикочния мехур - слабоактивен мехур при 9 пациенти до 75 г. и при 17 в последващата група, а при СПМ съответните цифри са 4 и 8 пациенти. При 81 пациенти (71,2%) установихме придружаващо уродинамично нарушение (графика 14). В тази група се забелязваше ясно изразена тенденция към нарастване на придружаващите заболявания (в 21,6% при мъжете под 50 г. и 39,6% при мъжете в интервала между 51-70 г.). Най-голяма честота сред придружаващите заболявания имаше детрузорната свръхактивност в 40%, намаленият комплайънс в 13% и намаленият мехурен контрактилитет в 10%. Все пак трябва да отчетем, че част от описаните нарушения бяха причинно свързани с основната уродинамична диагноза (най-често ДПХ). Според нас остава голям процентът на функционалните нарушения, които се развиват независимо от водещото заболяване. Това допълнително усложняваше клиничното му протичане. Подобно твърдение изказва и Gomes, C. 2004. Според него повечето уринарни проблеми при възрастните са мултифакторни, като дори и при липса на допълнителни заболявания, състоянието на долните пикочни пътища се променя с напредване на възрастта (107). В същата посока е и становището на Madersbacher, S. 1999. Според него детрузорната свръхактивност и императивната инконтиненция при възрастните пациенти могат да бъдат резултат от възрастово обусловени промени, а не да са вторичен резултат на обструкция (153). Следователно реалната честота на функционалните нарушения на пикочния мехур е по-висока от самостоятелно представените диагнози. В този смисъл е и твърдението на Nomma, Y. 1994, че при мъжете се установява увеличаване на честотата на мехурната свръхактивност с напредване на възрастта (127). Според Gomes, C. 2001 неинхибирани детрузорни контракции може да бъдат наблюдавани в до 50% от безсимптомните възрастни пациенти (106). Според Madersbacher, S. 1999 други изменения, свързани с остаряването са намалението на МУД и увеличението на остатъчната урина, намаление на мехурния комплайънс и на функционалния капацитет (151, 153). На този фон обструкцията, причинена от ДПХ се установява при близо 50% от пациентите над 70 години (106, 184).

След като анализирахме разпределението на придружаващите заболявания ние установихме различни комбинации между ДПХ, СЛАМ и СПМ (графика 14). Наличието на ДПХ като придружаващо заболяване диагностицирахме при 8,7% от пациентите със СЛАМ и СПМ. Това отразява естествения процес на нарастване обема на простатата без той да води до развитие на обструкция. Част от тези пациенти изследвахме след предшестваща операция на простатата и установихме наличие на остатъчна тъкан над 30 cm<sup>3</sup> без уродинамични данни за обструкция. Наличието на обструкция и данни за увеличена простата беше критерий за включване на пациентите към групата с основна уродинамично находка ДПХ (вж. Материал и метод).

Намален мехурен комплайънс диагностицирахме при пациенти с ДПХ като основна диагноза и го свързахме с наличието на компенсаторна мускулна хипертрофия (Sibley, G. 1997) (207). Наличието на намален мехурен комплайънс при 1 пациент със слабоактивен пикочен мехур свързахме с продължителното предшестващо носене на уретрален катетър и индуцираните от него промени в мехурната стена.

Интерес за нас представляваше комбинирането на слабоактивен и свръхактивен пикочен мехур. При пациентите със СПМ установихме придружаващ хипоконтрактилитет при 25% от тях, а при пациентите със СЛАМ наблюдавахме детрузорна свръхактивност в 33% от тях. При липса на обструкция и нисък уринен дебит критерият за определяне на основната диагноза беше наличието на водещи оплаквания. При пациентите с основна диагноза слабоактивен мехур водещи бяха оплакванията, свързани с евакуирането на урината или наличие на значителен обем остатъчна урина. В основната си част наличието на детрузорни контракции в хода на мехурното пълнене се преодоляваше без страх от изпускане. В тази група влизат и пациенти с осъществено уродинамично изследване след ТУРП, така че не може да се отхвърли наличието на индукция на детрузорната свръхактивност от предшестващата процедура. При изследването установихме и 2 пациенти с наличен хипоконтрактилитет, хронична ретенция над 150 ml и придружаваща детрузорна свръхактивност, водеща до инконтиненция от императивен тип.

Подобна находка намерихме и при пациентите със СПМ. Ние установихме хипоконтрактилитет с нисък МУД и стойности на ВСІ между 80-90 при уродинамичното изследване на 3 мъже с нарушения в съхранението на урината, императивност и интермитираща инконтиненция. Малкото количество на остатъчна урина приехме, че се дължи на водещата симптомтика на съхранение на урината и на страха от изпускане, поради което пациентите уринират при ниски обеми на пикочния мехур.

Състоянието на детрузорна хиперактивност с нарушен контрактилитет (ДНІС) е описано от Resnic, N. и Yalla, S. 1987. То може да бъде сериозна самостоятелна причина за СДПП (182). Точната честота на състоянието в проучваната от нас възрастова група не беше уточнена. При изследване на пациенти на възраст над 80 г., живеещи в домове за възрастни Resnic, N. 1989 установява това нарушение при над 40% от изследваните мъже и жени (183). Подлежащият патогенетичен процес не е уточнен. От клинична гледна точка пациентите с ДНІС може да не се различават от тези с детрузорна инконтиненция и нормален контрактилитет (107). По време на уродинамичното изследване обаче пациентите с ДНІС генерират „неволева детрузорна контракция, която води до изпразване на по-малко от половината на уринния обем, без наличие на придружаваща обструкция или сфинктерен спазъм“ (183). Ние считаме, че описаните от нас случаи са проява на ДНІС. В диференциално диагностичен план ДНІС трябва да се разграничава от обструкцията на долните пикочни пътища, която също може да доведе до висок обем остатъчна урина и да бъде придружена от инконтиненция в до 50% (107). Това разграничаване може да бъде извършено само чрез уродинамично изследване. Ето защо ние препоръчваме извършването му при пациентите с оплаквания над 80 г., както и при мъжете с прояви на императивна инконтиненция.

#### **VI.5.2. Анализ на параметрите от неинвазивните изследвания**

С оглед разнородността на описаните диагнози в тази възрастова група цел на нашия анализ беше да установим възможността на отделните неинвазивни изследвания

да предскажат самостоятелно или в комбинация вероятния патологичен процес с оглед неговото последващо лечение.

#### **VI.5.2.1. МПСИ**

Ние установихме високи стойности на МПСИ и при трите основни уродинамични диагнози, което е показано на табл. 21 и графика 15а. Индексът надхвърля 15 и в трите случая. Резултатите бяха близки помежду си и не могат да бъдат използвани като разграничаващ критерий. Отново подчертаваме, че МПСИ е само показател за тежестта на оплакванията и индикатор за прогресията на ДПХ, но не и диагностичен показател за СДПП.

#### **VI.5.2.2. Простатен обем**

В настоящето проучване (табл. 21, графика 15б) ние установихме, че обемът на простатата при слабоактивен пикочен мехур е значително по-нисък отколкото при ДПХ и СПМ. Според нас този показател може да бъде използван като относително добър критерий за отдиференциране на тези състояния. В случаите със СПМ установихме по-значително припокриване на стойностите като средния обем на простатата беше  $44 \text{ cm}^3$ . Това доказва, че само на базата на този критерий не може да се отхвърли наличие на обструкция (вж. анализа на ROC кривата за простатен обем при мъжете в средна възраст).

#### **VI.5.2.3. Максимален уринен дебит (МУД)**

Нашите резултати установиха наличие на по-високи стойности на уринния дебит при пациентите със СПМ в сравнение с другите две заболявания (МУД при СПМ - 10,9, при СЛАМ - 7,0, при ДПХ - 7,5) (табл. 21, графика 15в). Тези разлики са сравнително малки. Според нас това се дължи на физиологичното отслабване на дебита с напредване на възрастта. Ето защо разликите в МУД при мъжете със значителни нарушения в съхранението и тези със затруднено евакуиране на урината не позволяват отдиференцирането на двете патологични групи. Подобно заключение прави и Madersbcher, S. 1996,1999. Според него процентът на пациентите без обструкция, но със средни и тежки оплаквания при уриниране и редуциран МУД (10-15ml/sec) нараства значимо при мъжете над 70 г. и особено много при мъжете над 80 г. (151,153). Тези факти са силен аргумент за извършване на рутинно УДИ в напредналата възрастова група.

Разликите в МУД между ДПХ и слабоактивния пикочен мехур са още по-малки и не позволяват разграничаване на двете заболявания. Според нас стойността на МУД не е добър самостоятелен показател за диагностиката на СДПП при възрастните мъже. Ние възприемаме становището на Gomes, C. 2004 според който, стойността на МУД не може да предскаже окончателната диагноза. Тя може да бъде както индикатор за разграничаване на пациентите и започване на емпирично лечение при МУД над 10 ml/sec., така и за проследяване на прогресията и определяне ефективността на провежданото лечение (107).

#### **VI.5.2.4. Обем на отделената урина**

Средната стойност на отделената урина при мъжете от изследваната група е под 150 ml и за трите нозологични единици (графика 15 г). Причина за това е както наличието на обструкция, така и намаленият контрактилитет на пикочния мехур или микция при слаба степен на мехурно изпълване (СПМ). Разликите в отделените средни обеми са несигнификантни (133 ml при ДПХ, 121 ml при СЛАМ и 106 ml при СПМ) и не позволяват използването на този параметър като предиктор.

#### **VI.5.2.5. Обем на остатъчната урина**

Обемът на остатъчната урина е значително по-голям при пациентите със слабоактивен пикочен мехур (средно 120 ml) и ДПХ (средно 77 ml) в сравнение със СПМ (средно 23 ml) (графика 15 д). Ние установихме препокриване на границите на този показател при ДПХ (от 0 до 280 ml) и СЛАМ (от 45 до 250 ml) (табл. 17). Разликата в обема на остатъчната урина при ДПХ и слабоактивния пикочен мехур при нашите пациенти не позволяваше сигурно разграничаване между двете състояния. Подобно становище изказва и Madersbacher, S. 2004. Според него обемът на остатъчната урина е функция както на детрузорния контрактилитет, така и на евентуалната обструкция и той не позволява точно диагностициране на обструкция или хипоконтрактилитет (155). Въпреки това ние приемаме, че остатъчната урина може да се използва за диагностициране на пациентите с риск от развитие на тези състояния. Според Gomes, C. 2001, 2004 наличието на остатъчна урина над 100 ml е значимо при мъжете (106, 107). То може да служи за мониториране на прогресията на заболяването при пациенти с установена обструкция на пикочния мехур или хипоконтрактилитет. Ние приемаме граница от 150 ml като суспектна за наличие на слабоактивен мехур. Според нас уродинамичното определяне на този критерий трябва да се извършва при пациенти с предстоящо оперативно лечение и да предвиди следоперативния резултат.

#### **VI.5.3. Дискриминантен анализ на комбинираното използване на неинвазивните показатели**

Ние установихме, че нито един от неинвазивните параметри не позволява поставяне на категорична диагноза в изследваната група. По-късно ние проведохме дискриминантен анализ за уточняване на предсказващата сила на комбинираното използване на неинвазивните показатели.

Анализът на данните от табл. 22 показва, че комбинацията от урофлоуметрично изследване и ултразвуково определяне обема на простатата и остатъчната урина при пациентите с МПСИ над 8 има добра прогностична стойност. При 86,1% от пациентите бихме имали точно класифициране спрямо 46,6% от пациентите до 50 г. Моделът позволява разграничаването на пациентите с ДПХ като 93,3% от тях бяха правилно класифицирани. Той има по-лоша прогностична стойност при пациентите със слабоактивен пикочен мехур (85,2%) и не е приложим при пациентите със свръхактивен пикочен мехур (50% от тях са погрешно диагностицирани с ДПХ). Ние сравнихме

прогностичната сила на същия модел, използван при пациентите между 51-70 години и установихме сходни резултати като 84,3% от пациентите бяха диагностицирани правилно. Нашите данни се потвърдиха от проучванията на van Venroij, G. 1996, Rosier, P. 1996 и Madersbacher, S. 1997. Те също установяват, че комбинацията от няколко неинвазивни показателя (МУД, обем на простатата и остатъчна урина) имат специфичност 70-80% и чувствителност около 80-90% за прогнозиране на обструкция (233, 194, 152). Значителна разлика установихме при проверка на прогностичната сила след добавяне на резултатите от уродинамичното изследване. При пациентите в средна възраст това добавяне подобрява диагностичната сила едва с 2,5 пункта. Това е незначимо и не оправдава провеждането на инвазивно изследване. При възрастните мъже уродинамичното изследване подобрява диагностичния модел с над 10 пункта и постига точно диагностициране в 96,5% (табл. 23). Анализът на данните от табл. 23 показва, че уродинамичното изследване подобрява значително диагностиката при пациентите със СПМ (от 50% до 83,3%) и при тези със слабоактивен мехур (от 85,2% до 92,3%).

Според нас моделът за неинвазивна диагностика позволява точно диагностициране на пациентите с обструкция на пикочния мехур. При пациентите на средна възраст неинвазивната методика е достатъчно показателна, поради относително малкото процентно участие на функционалните нарушения на пикочния мехур като самостоятелни или придружаващи нарушения. Уродинамичното изследване не се налага с изключение на определени ситуации, които подсказват възможното участие на мехурна дисфункция. При възрастните пациенти ситуацията е различна, където се забелязва значимо наличие на придружаващи функционални дисфункции на пикочния мехур (71,2%). В голяма степен тези придружаващи дисфункции са самостоятелно заболяване и са резултат от възрастовите исхемични или дегенеративни изменения и метаболитни нарушения. Уродинамичното изследване позволява диагностициране на тези скрити мехурни нарушения, които биха се изявили и биха повлияли значимо клиничната картина след евентуалното отстраняване на обструкцията.

Ние интерполирахме пациентите върху ICS номограмата (графика 16), след което анализирахме класифицираните по контрактилен и обструктивен индекс пациенти. Според нас използването на ICS номограмата е добър модел за изследване на пациентите над 70 г. На практика методът има 100% специфичност при стойности на BOOI над 40. От друга страна пациентите в междинната зона реално имащи обструкция са 36,1%.

След като анализирахме получените резултати ние разделихме нашите пациенти в няколко патологични групи, което е показано на графика 17 и табл. 25:

- Пациенти с обструкция и нормален контрактилитет (група 8), при които диагнозата би могла да бъде поставена адекватно чрез неинвазивни методи - 36% от възрастните мъже.
- Пациенти с обструкция и слаб контрактилитет (група 9) - 17,5% от нашите пациенти. Предположението за обструкция може да бъде поставено с голяма

сигурност въз основа на неинвазивните изследвания. Състоянието на контрактилната сила обаче може само да се подозира въз основа на обема на остатъчната урина. Дефинитивното определяне на контрактилитета изисква уродинамично изследване. В този случай то би имало значение за уточняване на условията, при които ще се проведе евентуално оперативно лечение, а не за потвърждаване на основната диагноза.

- Пациенти, съмнителни за обструкция със слаб контрактилитет (група 6) - 28,9%. Установените диагнози включват почти поравно ДПХ, СЛАМ и СПМ. Възможното лечебно поведение зависи изцяло от вида на диагнозата, която не може да бъде поставена категорично чрез неинвазивни изследвания. При тези пациенти уродинамичното изследване е необходимо. Особено важно е, че всички пациенти с диагноза СПМ попадат в тази група.
- Пациенти без обструкция със слаб контрактилитет (група 3) - 12,3%. В тази група почти всички пациенти са със слабоактивен пикочен мехур. Моделът на комбиниране на неинвазивните параметри диагностицира заболяването при 85,2% от пациентите. Според нас е уместно провеждането на уродинамично изследване, което увеличава диагностичната сила до 92,6%.

В заключение диагнозата на СДПП може да се постави със сигурност с неинвазивни изследвания и да се започне съответното лечение при около 36% от мъжете над 70 години. При останалите 64% от пациентите евентуалното уродинамично изследване би допринесло за уточняване на диагнозата.

Според Gormley, E. 1993 възрастните пациенти, които са потенциални кандидати за оперативно лечение на простатата и имат придружаваща императивност за уриниране може да имат по-лоша прогноза. При тях детрузорната свръхактивност най-вероятно ще персистира след операцията (109).

Cockett, A. 1993 твърди същото за възрастните пациенти с придружаващи неврологични заболявания (болест на Parkinson, церебро-васкуларна болест и множествена склероза). Той счита, че те са с висок риск за лош резултат след евентуална операция на простатата и трябва да се извърши пълно уродинамично изследване преди решението за операция (76).

Според Madersbacher, S. 2004 уродинамичното изследване трябва да се извършва рутинно при мъжете над 80 години при неуспех от оперативното лечение на субвезикална обструкция, при наличие на неврогенно заболяване и при недостатъчни данни от неинвазивните изследвания (154, 155).

Трябва да отбележим, че групата на възрастните мъже се характеризира с наличие на голям брой придружаващи неврологични, сърдечни и метаболитни заболявания. Те ограничават физическия капацитет на пациентите, поради което оперативното лечение е свързано със значителен морбидитет.

От своя страна уродинамичното изследване има потенциален, но нисък морбидитет и висока финансова стойност. Ето защо ние считаме, че то не трябва да се провежда рутинно.

За групата мъже над 70 години ние предлагаме извършване на уродинамично изследване в следните случаи:

- При пациенти над 75 години, при които началната консервативна терапия, започната след извършване на неинвазивните изследвания, е без ефект.
- То е задължително при хронична ретенция на урината с данни за раздут пикочен мехур или при остатъчна урина над 150 ml с прояви на инконтиненция.
- При пациенти насочени за оперативно лечение и наличие на остатъчна урина над 150 ml с оглед изключване на хипоконтрактилитет.
- При пациенти с персистиращи оплаквания след предшестващо оперативно лечение за ДПХ.
- При наличие на придружаващи неврологични заболявания с потенциален ефект върху ДПП и умерени до тежки симптоми.

#### **VI.5.4. Обсъждане на лечението при мъжете над 70 г.**

Нашите резултати от проведеното лечение на пациентите в тази група са показани на табл. 26 и табл. 27. Те са сходни с тези от предходната възрастова група, тъй като основните нарушения са както при мъжете на средна възраст. На табл. 26 са представени данните от лечението на нарушеното евакуиране на урината. При пациентите с ДПХ подобрението на МУД след използване на алфа блокери е предвидимо, макар и в сравнително ниска степен (установихме 24% подобрение спрямо изходния МУД). Ние установихме, че при изходни нива на МУД под 10 ml/sec вероятността за неуспех от консервативното лечение се увеличава силно. В тези случаи трябва да се премине към дезобструктивна оперативна интервенция. Извършването на ТУРП подобряваше значително уринния дебит с до 110% от изходните нива (табл. 26).

Хипоконтрактилното състояние на пикочния мехур силно затрудняваше лечебните възможности при тази група пациенти, поради наличието на странични ефекти от холиномиметичното лечение (табл. 26). Ето защо най-честото активно поведение беше хирургичното лечение (ТУРП), което подобряваше стойностите на МУД. Ние установихме тенденция в далечен план за постепенно намаление на МУД с увеличаване на остатъчната урина. Това налагаше при тази група пациенти готовност за дълготрайно проследяване с оглед възможно преминаване към асистирано изпразване на мехура.

Нашите резултати показаха, че основния подход за консервативно лечение с алфа блокери и преминаване към оперативна дезобструкция при стойности на МУД под 10 ml/sec се запазват и при тази група. Увеличената честота на придружаващите мехурни нарушения (СПМ,СлАМ) изискваха активното им диагностициране чрез уродинамично

изследване при наличие на алармиращи симптоми като инконтиненция или хронична задръжка на урината над 150 ml.

Част от пациентите със СПМ бяха след проведено оперативно лечение по повод ДПХ и запазване на оплакванията при съхранението на урината (табл.27). Ние установихме добро повлияване на тези пациенти от холинолитичната лечение. Уродинамичното изследване не можеше да разграничи дали наличната детрузорна свръхактивност е идиопатична или резултат от придружаваща обструкция.

Ние считаме, че при наличие на ОДПП е уместно предварителното ѝ повлияване чрез консервативно или оперативно лечение и при необходимост последващо лечение на СПМ. Според нас в тези случаи предоперативното уродинамично изследване е показано при анамнестични данни за инконтиненция, придружаващ хипоконтрактилитет или неуспех от емпиричното консервативно лечение на СПМ.

## **VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В представения дисертационен труд ние си поставихме за цел да проучим ролята на съвременните уродинамични изследвания в диагностиката на СДПП при мъжете. Доказахме участието на различни патогенетични механизми в заболяванията на долните пикочни пътища в отделните възрастови групи. Доказахме, че най-честото нарушение при мъжете в средна и напреднала възраст е обструкцията от ДПХ, която не налага уродинамична диагностика. От друга страна диагностицирането на функционалните нарушения на пикочния мехур и везико-сфинктерния апарат изисква задължително извършването на уродинамично изследване, често пъти придружено от рентгеново изследване на микцията. Извършихме анализ на терапевтичните възможности при най-честите заболявания в отделните възрастови групи.

В хода на решаването на заложените от нас задачи се очертаха допълнителни въпроси, свързани с диагностиката и лечението на СДПП. Така например, необходимо е уточняване на диагностицирането на обструкция при съпътстващ хипоконтрактилитет, доколкото измерваните стойности на детрузорното налягане не могат да покрият утвърдените критерии за обструкция. По отношение на лечението на слабоактивния мехур е необходимо извършването на допълнителни разработки с цел създаване на оптимален терапевтичен алгоритъм, както и изясняването на възможностите на трансуретралната резекция на простатата с цел подобряване на евакуацията на урината. Ние считаме също така, че са необходими задълбочени изследвания относно оптималния терапевтичен подход при дисфункционалното уриниране и при сензорните нарушения на пикочния мехур.

## **VIII. ИЗВОДИ**

### **VIII.1. Общи изводи**

1. Синдромът на долните пикочни пътища има неспецифична клинична картина, която не е достатъчна за поставяне на точна етиологична диагноза.
2. Функционалните нарушения на пикочния мехур (липса на субвезикална обструкция) са водеща причина при 30% от пациентите със СДПП.
3. Самостоятелното използване на МУД, обема на простатата и остатъчната урина не позволява поставянето на точна етиологична диагноза.
4. Уродинамичното изследване доказва наличието на функционални нарушения на пикочния мехур и субвезикална обструкция. Добавянето на контрастно рентгеново изследване по време на уринирането позволява локализирането на обструкцията при младите мъже.
5. Уродинамичното изследване трябва да се извършва, когато получената информация би повлияла на лечебното поведение.

### **VIII.2. СДПП при млади мъже между 18 и 50 г.**

1. Диагностицирането на СДПП при младите мъже изисква задължително провеждането на видеоуродинамично изследване. При липса на подходяща техническа обезпеченост е възможно то да се замести от конвенционалната уродинамика с последваща контрастна цистография без опасност от компрометиране на резултатите.
2. Доказването на субвезикална обструкция се извършва чрез контрастно изобразяване на ФКЗ, регистрирания при уродинамиката МУД и съответното му детрузорно налягане. Локализацията на субвезикалната обструкция става чрез контрастното изследване и диагностиката може да бъде допълнително подпомогната от електромиографско изследване на външния уретрален сфинктер.
3. Слабоактивен пикочен мехур е налице при стойности на детрузорното налягане при МУД ( $P_{detQmax}$ ) под 40 cm воден стълб и в комбинация с МУД ( $Q_{max}$ ) под 12 ml/sec. Необходимо е рентгенологично верифициране на липса на обструкция на ФКЗ.
4. Диагнозата при нарушения в съхранението на урината се поставя чрез клиничната симптоматика и липсата на данни за субвезикална обструкция. Детрузорната свръхактивност не е задължителен критерий за диагнозата.
5. Лечението на нарушенията е етиологично специфично. Хирургичното лечение е показано основно в подгрупата на ДМШ при липса на ефект от консервативното лечение.

### **VIII.3. СДПП при мъже в средна и напреднала възраст над 51 г.**

1. Основната причина за нарушенията в съхранението и/или евакуирането на урината в тази възрастова група е доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ).
2. Обструкция в резултат от ДПХ е с вероятност над 85% при стойности на МУД под 13ml/sec, данни за увеличена простатна жлеза над 30 cm<sup>3</sup> и липса на сигнификантно увеличение на остатъчната урина (до 50% от функционалния капацитет).
3. С напредване на възрастта над 70 г. нараства честотата на функционалните нарушения на пикочния мехур (СПМ, СЛАМ). Те могат да се проявят самостоятелно или като придружаващи заболявания.
4. Основното лечение при ДПХ е консервативно. При МУД под 10 ml/sec и липса на ефект от медикаментозното лечение се препоръчва оперативен подход.
5. Уродинамичното изследване е показано при:
  - a. Подозрение за комплексно нарушение на ДПП:
    - i. Напреднала възраст над 75 г. и липса на ефект от консервативното лечение
    - ii. Наличие на придружаващи заболявания (неврологични, метаболитни и др.) с влияние върху функцията на ДПП
    - iii. Инконтиненция на урината
    - iv. Увеличен обем на остатъчна урина (задължително – при мъжете с хронична ретенция над 350 ml и препоръчително предоперативно при наличие на остатъчна урина над 100 ml за мъжете във възрастта 51-60 г. и над 150 ml при мъжете в групата над 60 г.).
  - b. Липса на корелация между данните от неинвазивните изследвания
  - c. Липса на подобрение след предходно оперативно лечение

## IX. ПРИНОСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Извършено е задълбочено проучване на физиологичните основи на уродинамичното изследване (цистометрия и ИНД) и значението му за етиологичното уточняване на причините за СДПП при мъжете в различните възрастови групи.
2. Определена е ролята и значението на контрастната цистография (преди уродинамика - видеоуродинамика, след уродинамика - микционна цистография) за диагностициране етиологията на микционните обструктивни заболявания при млади мъже.
3. Внедрено е рутинното използване на уродинамичното изследване (със и без допълнителна цистография) за диагностично уточняване на СДПП при мъжете в различните възрастови групи с оглед определяне на последващото лечение.
4. Уточнена е ролята на мехурните дисфункции в патогенезата на СДПП при мъжете в различните възрастови групи.
5. Определени са диагностичните критерии за дефиниране на нарушенията при съхраняването на урината (самостоятелно и като резултат от предшестваща обструкция):
  - Свърхактивен пикочен мехур
  - Свърхсетивен пикочен мехур
6. Въведено е рутинно определяне на мехурния контрактилитет при различните възрастови групи. Дефинирани са диагностичните критерии за нозологичните единици „Слабоактивен пикочен мехур“ и „Субвезикална обструкция“ при мъже в различните възрастови групи.
7. Определена е диагностичната сила на най-честите неинвазивни показатели за СДПП като прогностични критерии за субвезикална обструкция
  - Самостоятелно
  - В комбинация
  - Представена е комбинация от неинвазивни показатели, прогнозираща субвезикална обструкция при ДПХ с оглед преценка за последващо оперативно лечение.
8. Изработен е алгоритъм за приложението на уродинамичното изследване за диагностика и лечение на мъжете със СДПП в различните възрастови групи.

## **Х. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Х.1. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ В ПЪЛЕН ОБЕМ**

1. **Halachev N.**, Smilov N., Mladenov D.  
The underactive bladder as a cause for the lower urinary tract symptoms in elderly men.; Eur Urol Suppl 2013;12;e1158
2. **Н. Халачев**, Н. Смилов, П. Лозев  
Патофизиологични механизми на синдрома на долните пикочни пътища при възрастни пациенти, Съвременни медицински проблеми, бр. 1/2014 стр.31-37.
3. **Халачев Н.**, Н.Смилов, Д.Младенов  
Сврѣхактивния пикочен мехур като причина за СДПП при мъжете; Урология, том 20, бр. 2/2014, стр. 57-63
4. **Халачев Н.**, Н. Смилов, В.Младенов  
Уродинамични характеристики на СДПП при млади мъже; Урология, том 20, бр. 3/2014, стр.75-79

### **Х.2. НАУЧНИ ДОКЛАДИ С РЕЗЮМЕТА**

1. Смилов Н., **Н. Халачев**, Хр.Върлев, П. Лозев  
Уродинамични изследвания при ДПХ - 16-ти Национален симпозиум по урология с международно участие, 09-11.06.2011, Сандански, Резюмета стр.17
2. Смилов Н., **Н.Халачев**, Хр. Върлев, П.Лозев  
Роля на уродинамичните изследвания при млади мъже със СДПП - XXIII Варненски урологични дни 15 – 17.09.2011, Слънчев бряг, Резюмета
3. **Халачев Н.**, Н. Смилов, П. Лозев, В. Стаев  
Обструктивен ефект на уретралния катетър при инвазивното уродинамично изследване - XXIV Варненски урологични дни, 13 - 15.09.2012; Слънчев бряг, Резюмета, стр.12
4. **Халачев Н.**, Н. Смилов, П. Лозев, Хр. Върлев, Т. Славов, Т. Пепелджийски, Д. Младенов  
Профилотричното изследване на уретрата - допълнителна диагностична възможност при заболяванията на долните пикочни пътища - 18-ти Национален симпозиум по урология с международно участие 06-08.06.2013, Сандански, Резюмета, стр.36
5. **Халачев Н.**, Н. Смилов, П. Лозев, В. Стаев, Т. Славов, Д. Младенов  
Сравнителна характеристика на уродинамичните системи с въздушна и водна среда за измерване на налягането - 18-ти Национален симпозиум по урология с международно участие 06-08.06.2013, Сандански, Резюмета, стр.38
6. Смилов Н., **Н. Халачев**, П. Лозев, В. Стаев, Хр. Върлев, Т. Пепелджийски  
Оперативно лечение при слабоактивен пикочен мехур 18-ти Национален симпозиум по урология с международно участие 06-08.06.2013, Сандански, Резюмета, стр.40

## XI. БИБЛИОГРАФИЯ

### Използвана литература на български език:

1. Ванков В.; Г. Гълъбов; Анатомия на човека, Медицина и физкултура, 1990
2. Бакърджиев И, И. Дечев, Д. Давчева, М. Младенова Роля на свързания и свободния PSA в диагностиката на простатния карцином; 19-ти Национален симпозиум по урология Сандански 05-07.06.2014, стр.11
3. Донков И., Е. Попов., Еленков Ч. Свърхактивен пикочен мехур 4-ти Национален конгрес Заболявания на отделителната система; 13-15.04.2006 г., стр.12.
4. Деримачковски Г.; В. Младенов; В. Йотовски; В. Киров; Д. Младенов Диагностична и прогностична стойност на уродинамичните изследвания при пациент с ДПХ 7-ми Национален конгрес по урология, София, ноември 2011г стр. 67
5. Деримачковски Г.; В. Йотовски; В. Младенов; Д. Младенов, Уродинамично изследване – златен стандарт за диагностициране на субвезикална обструкция при мъже, Урология, том 20, 3/2014, стр. 81-85.
6. Деримачковски Г., В. Йотовски., В. Младенов, К. Янев, П. Симеонов, Д. Младенов Диагностициране на субвезикална обструкция с Pressure-flow при пациенти с ДПХ; 19-ти Национален симпозиум по урология Сандански 05-07.06.2014, стр.12
7. Дечев И., Доброкачествена простатна хиперплазия - диагностика и лечение, Медикарт 04/2014 стр3-6
8. Ичев К.; Хирургична анатомия, Медицинско издателство „Арко“, 2000 стр.194-199
9. Кънчев С., Н. Минков, Уродинамични методи за изследване на разстройствата в микцията, Уродинамика, под редакцията на Н. Минков, Медицина и физкултура, 1991, София, стр.39-79
10. Кънчев С., Г. Музикаджиева, Е. Доросиев Свърхактивен пикочен мехур Нефрология и Урология 1/2012 38-42
11. Минков М., Уронеурологични системни дисфункции, Венел, 1995, София. 403
12. Минков М. Детска урология; Лик 2004, София стр.184-196
13. Минков Н.; Гоцев Г. Трансуретрална резекция при аденом на простатната жлеза, Трансуретрални операции, под редакцията на Т. Патрашков, Медицина и физкултура, 1990, София, стр.68-85
14. Младенов Д., М. Цветков Принос към консервативното лечение на простатната хиперплазия, Урология 2/2005 стр.36 – 44.
15. Младенов Д., М. Цветков, МПСИ, възраст и доброкачествена простатна хиперплазия - Урология, 2007, 13, 3, 68-76
16. Младенов Д., Доброкачествена простатна хиперплазия – прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение - Докторска дисертация, София, 2007
17. Младенов Д., А. Михайлова, Е. Наумова Клетъчен имунитет при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), Урология 4/2010 104 – 108
18. Младенов Д., Доброкачествена простатна хиперплазия – клинична стойност на ПСА като прогностичен и диагностичен критерии и нейното съвременно лечение; Нефрология и Урология 1/2012 38-42
19. Младенов Д. Симптоми на долните пикочни пътища – доброкачествена простатна хиперплазия и карцином на простатната жлеза - Нефрология и урология, 2013

20. Нейков К., П.Панчев. Трансуретрална инцизия при първична обструкция на мехурната шийка. Хирургия, кн.3, 1994, стр 25-27
21. Нейков К., П.Панчев Субвезикална обструкция след хроничен бактериален простатит, Хирургия, кн.5,1994, стр17-19
22. Нейков К. Склероза на мехурната шийка, Клинична урология, 2004 стр. 444-453
23. Салтиров И., Д.Младенов,Комплексен подход при лечението на симптомите на долния уринарен тракт при доброкачествена простатна хиперплазия, Урология 2/2005 стр.45 – 50
24. Салтиров И., Ц.Петков, Св.Николов и сътр. Трансректална 10 точкова биопсия на простатата под ехографски контрол; 7-ми Национален конгрес по урологи, София, ноември 2011 г, стр. 40
25. Славов Ч., Е. Попов; С.Славов; Н. Смилов Функционална диагностика при свръхактивен пикочен мехур – роля при диагностиката и проследяване на ефекта от лечението с антиму斯卡ринови препарати; 7-ми Национален конгрес по урологи, София, ноември 2011 г, стр. 40
26. Смилов Н., Д. Младенов. Трансректална пункционна биопсия под ултразвуков контрол за диагностика на простатния карцином. Урология 2010; 4: 97-103
27. Смилов Н., Д. Младенов. Ребиопсия на простатата по повод на продължаващо съмнение за наличие на простатен карцином. Урология 2011; 1: 6-13.
28. Смилов Н., Д. Младенов Диагноза и лечение на свръхактивния пикочен мехур –Медикарт, 2013
29. Цветков М., Младенов Д., Маринов Ч.; Нови възможности за лечение на ДПХ, 4-ти Национален конгрес Заболявания на отделителната система; 13-15.04.2006 г. , стр.11.
30. Цветков М., Д. Младенов, А. Александров, Свръхактивен пикочен мехур – синдром на 21-ви век - Урология, 2008, 14, 4, 122-125
31. Хинев А.; Тазова лимфна дисекция и радикална простатектомия при рак на простатната жлеза, изд. Фабер, 2012г ,стр.18-36
32. Derimachkovski, G., Mladenov, V., Yotovskii, V., Kirov, V., Mladenov, D. – Diagnostic and Predictive Value of Uroflowmetry in Patients with BPH – The New Journal of Urology, 2013, 1, 148

**Използвана литература на английски език:**

33. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both? Curr Urol Rep 2002;3: 445–51
34. Abrams PH, Skidmore R, Poole AC, Follett D. The concept and measurement of bladder work. Br J Urol 1977;49(2): 133-8.
35. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for “prostatism”. BMJ 1994;308:929–30.
36. Abrams P: In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. Urology 1994; 44:153-155.
37. Abrams P. Objective evaluation of bladder outlet obstruction. Br J Urol 1995;76(Suppl 1):11–5.
38. Abrams, 1999. Abrams P: Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: Three simple indices to define bladder voiding function. Br J Urol 1999; 84:14-15.
39. Abrams P. Benign prostatic hyperplasia has precise meaning. BMJ 2001;322:106
40. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. Standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourology and Urodynamics 2002;21:167-178.

41. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*. 2003 Nov;62 (5 Suppl 2):28-37
42. Abrams P. *Urodynamics* Springer-Verlag London Limited 2006
43. Al-Hayek S, Thomas A, Abrams P. Natural history of detrusor contractility—minimum ten-year urodynamic follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2004;215:101-108.
44. Amarenco G. *Explorations urodynamiques et troubles de la miction*. Issy-les Moulineaux:Agence 3C2000,- 220p.
45. Ameda K, Steele GS, Sullivan MP, Stember D, Yalla SV. Detrusor contraction duration as a urodynamic parameter of bladder outlet obstruction for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *J Urol*1998;160(2):482-6
46. Ameda K, Sullivan MP, Bae RJ, Yalla SV. Urodynamic characterization of nonobstructive voiding dysfunction in symptomatic elderly men. *J Urol* 1999;162:142–6
47. American Urological Association; American Academy of Orthopedic Surgeons: Antibiotic prophylaxis for urological patients with total hip replacements, 2002
48. Andersson K-E. Bladder Underactivity *European urology* 65 (2014 ) 399 – 401
49. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. Oxford, Blackwell scientific publication, 1994.
50. Azadzo KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. *J Urol*. 1999;161:1626-1635.
51. Azadzo KM, Tarcan T, Kozlowski R, et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol*. 1999; 162:1768-1778.
52. Azadzo KM, Shinde VM, Tarcan T, et al Increased leukotriene and prostaglandin release, and overactivity in the chronically ischemic bladder. *J Urol*. 2003;169:1885-1891.
53. Azadzo KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit *J Urol*. 2003; 170(pt 1):659-663.
54. Bates P, Bradley WE, Glen E, et al: [Function of the lower urinary tract. 3rd report on standardization of terminology.]. *Urologie A* 1980; 19:315-317
55. Bayliss M, Wu C, Newgreen D, et al.: A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol* 1999, 162:1833–1839
56. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474-9.
57. Birder LA, de Groat WC: Mechanisms of disease: Involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nature clinical practice* 2007; 4:46-54.
58. Blaivas JG: Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia. Indications and interpretation. *Urol Clin North Am* 1990; 17:543-552.
59. Blaivas JG. Obstructive uropathy in the male. *Urol Clin North Am* 1996;23(3):373-84.
60. Boiteux JP. Graphic interpretation of pressure-flow analysis (published erratum appears in *Prog Urol*1999 Feb;9(1):13). *Prog Urol*1998;8(6):1065-73.
61. Bosch, JL, Hop, WC, Kirkels, WJ, et al. Natural history of benign prostatic hyperplasia: appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology* 1995; 46:34.
62. Bottaccini MR, Gleason DM: Urodynamic norms in women. I. Normals versus stress incontinents. *J Urol* 1980; 124:659-662.

63. Brading AF: A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A):57-6
64. Brooks JD, Chao W-M, Kerr J: Male pelvic anatomy reconstructed from the Visible Human data set. *J Urol* 1998; 159:868-872
65. Brooks J. D. *Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia*, Campbell-Walsh Urology, 9th ed. 2007 Saunders
66. Burnstock G. The past, present and future of purine nucleotides as signalling molecules *Neuropharmacology*. 1997;36:1127-1139
67. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, AxeIrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. *J Urol* 1991;145(4):810-2
68. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4): 651-8.
69. Chapple C.; MacDiarmid S.; Patel A. *Urodynamics Made Easy* 3d ed. Chirchill Livingstone, 2009
70. Charlton RG, Morley AR, Chambers P, et al.: Focal changes in nerve, muscle, and connective tissue in normal and unstable human bladder. *BJU Int* 1999, 84:953–960.
71. Chen Po-Cheng , Chung-Cheng Wang Managing voiding dysfunction in young men, *Urological Science* 24 (2013) 78-83
72. Chung-Cheng Wang *Diagnosis and Treatment of Primary Bladder Neck Obstruction in Young Men; , Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2007;1:9-11
73. Chung-Hsin K. Yeh, Thomas I-S Hwang, Han-Sun Chiang, Is OAB Different from Bladder Hypersensitivity and Detrusor Overactivity; *Incont. Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 2(Suppl 1): 5-6
74. Chute, CG, Panser, LA, Girman, CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85.
75. Claus, S, Berges, R, Senge, T, Schulze, H. Cell kinetic in epithelium and stroma of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 158:217.
76. Cockett AT, Khoury S, Aso Y. *Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Scientific Communications International Ltd., 1993
77. Crowe R, Noble J, Robson T, Soediono P, Milroy EJ, Burnstock G: An increase of neuropeptide Y but not nitric oxide synthase-immunoreactive nerves in the bladder neck from male patients with bladder neck dyssynergia. *J Urol* 1995; 154:1231-1236.
78. Cunningham G; Kadmon D. *Epidemiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia*, www. Up-to-date.com
79. Cunha, GR, Donjacour, AA, Cooke, PS, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987; 8:338
80. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277:1794-1801.
81. Deindl FM, Vodusek DB, Bischoff CH, Hofmann R, Hartung R. Dysfunctional voiding in women: Which muscles are responsible? *Br J Urol* 1998;82:814-823
82. De Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A): 36-56
83. DeLancey, 1989. DeLancey JO: The pubovesical ligament: A separate structure from the urethral supports (“pubo-urethral ligaments”). *Neurourol Urodyn* 1989; 8:53-62.

84. Dorschner W, Biesold M, Schmidt F, Stolzenburg JU. The dispute about the external sphincter and the urogenital diaphragm. *J Urol* 1999; 162(6):1942–5.
85. Dmochowski R: Cystometry. *Urol Clin North Am* 1996; 23:243-252.
86. Dmochowski R. Bladder Outlet Obstruction: Etiology and Evaluation *Rev Urol.* 2005;7(suppl 6):S3-S13
87. Drach GW, Steinbronn DV: Clinical evaluation of patients with prostatic obstruction: Correlation of flow rates with voided, residual or total bladder volume. *J Urol* 1986; 135:737-740.
88. Drake MJ, Mills IW, Gillespie J: Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001; 358:401-403
89. Drake MJ, Harvey IJ, Gillespie J, Van Duyl WA: Localised modular contractions in the normal human bladder and in urinary urgency. *BJU Int* 2005; 95:1002-1005
90. Drake M., Adams P. Overactive Bladder In *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. 2007 Saunders
91. DuBeau CE, CE, Sullivan MP, Cravalho E, Resnick NM, Yalla SV. Correlation between micturitional urethral pressure profile and pressure-flow criteria in bladder outlet obstruction. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1):498-503.
92. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms, prostate volume, and urodynamic findings in elderly male volunteers without and with LUTS and in patients with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58:966–71.
93. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol* 1993; 150:1657–67.
94. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150: 1668–80.
95. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993; 150:1681–95
96. Engstrom G, Henningsohn L, Steineck G, Leppert J. Selfassessed health, sadness and happiness in relation to the total burden of symptoms from the lower urinary tract., *BJU Int* 2005; 95:810–5.
97. En Meng Recent Research Advances in the Pathophysiology of Overactive Bladder, *Incont 205 Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 3(Suppl 1):5-7
98. Fry CH, Sui GP, Kanai AJ, Wu C: The function of suburothelial myofibroblasts in the bladder. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(Suppl 6):914-919
99. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices, *J Urol*, 166: 910–913, 2001
100. Glémain L., Buzelin M., Bertrand, B. Multifactorial urodynamnic study of 115 patients with dysuria and benign prostatic hypertrophy *Prog Urol* 1992; 2(3):363-71.
101. Geirsson G, Lindstrom S, Fall M: The bladder cooling reflex and the use of cooling as stimulus to the lower urinary tract. *J Urol* 1999; 162:1890-1896.
102. Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskov P, et al: High flow infravesical obstruction in men: Symptomatology, urodynamics and the results of surgery. *J Urol* 1982; 127:943-945
103. Gillespie J: The autonomous bladder: A view of the origin of bladder overactivity and sensory urge. *BJU Int* 2004; 93:478-483.
104. Glémain PC, J.P. Le Normand, L. Kararn, G. Buzelin, J.M. Instantaneous pressure-flow relations in a continuous flow in a collapsible tube: impact on the evaluation of urethral resistance. *Prog Urol* 1993; 3(4):644-57.

105. Glémain PC, IP. Le Normand, L. Buzelin, J.M. Instantaneous pressure/flow ratio for non-permanent flows. Impact on the assessment of urethral resistance Prog Urol 1996;6(6):891-900.
106. Gomes CM, Trigo-Rocha F, Arap MA, Arap S. Bladder outlet obstruction and urodynamic evaluation in patients with benign prostatic hyperplasia. Braz J Urol 2001;27(6):575-88
107. Gomes CM et al. Voiding dysfunction and urodynamic abnormalities in elderly patients. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 59(4):206-215, 2004.
108. Gontero P., Marchioro G, Maso G, Tizzani A, Frea B Cadaveric anatomy of structures related to the prostate, Radical Prostatectomy: from open to robotic 2007 Informa UK Ltd p.11,23
109. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, McPhee MS. Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. Neurourol Urodyn 1993;12(5):445-53.
110. Gravas S, A. Bachmann, A.Descazeaud et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction (BPO) Eur Urol 2014
111. Griffiths D, van Mastrigt R, Bosch R: Quantification of urethral resistance and bladder function during voiding, with special reference to the effects of prostate size reduction on urethral obstruction due to benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn 1989; 8:12-27
112. Griffiths DJ Assessment of detrusor contraction strength of contractility. Neurourol Urodynam 1991;10:1-18.
113. Griffiths D. Basics of pressure-flow studies. World J UroI1995;13(I):30-3.
114. Griffiths DJ Pressure-flow studies of micturition. Urol Clin North Am 1996;23(2):27997.
115. Griffiths D, Hofuer K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spangberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. Neurourol Urodyn 1997;16(1):1-18.
116. Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA, Moore KN. Urge incontinence and impaired detrusor contractility in the elderly. Neurourol Urodyn 2002;21(2):126-31
117. Grino PB, Bruskewitz R, Blaivas JG, et al: Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: Automatic or visual interpretation. J Urol 1993; 149:339-341.
118. Guess, HA, Arrighi, HM, Metter, EJ, et al. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1990; 17:241.
119. Hashim H, Abrams P: Overactive bladder: An update. Current opinion in urology 2007; 17:231-236.
120. Hashim H. , Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? J Urol 2006 175: 191-194.
121. Hashitani H, Yanai Y, Suzuki H: Role of interstitial cells and gap junctions in the transmission of spontaneous Ca<sup>2+</sup> signals in detrusor smooth muscles of the guinea-pig urinary bladder. J Physiol 2004; 559:567-581.
122. Haab F. Contribution of pressure-flow relationship studies in the evaluation of benign hypertrophy of the prostate. Prog UroI1999;9(1): 151-5.
123. Hansen F, L. Atan, A. Nordling, I Pressure-flow studies: short-time repeatability. Neurourol Urodyn 1999;18(3):205-14.
124. Hansen F, Olsen L, Atan A, Jakobsen H, Nordling I. Pressure-flow studies: an evaluation of within-testing reproducibility--validity of the measured parameters. Neurourol Urodyn 1997;16(6):521-32.

125. Hermieu JF. Pressure-flow analysis of micturition in men in clinical practice. *Prog Urol* 1999;9(2):345-8.
126. Holtgrewe HL. Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia., *Urology* 1998;51:1-7.
127. Homma Y, Imajo C, Takahashi S, Kawabe K, Aso Y. Urinary symptoms and urodynamics in a normal elderly population. *Scand J Urol Nephrol* 1994;157(Suppl):27-30.
128. Homma Y. Pressure-flow studies in benign prostatic hyperplasia: to do or not to do for the patient? *BJU Int* 2001;87:19-23.
129. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, et al. Prevalence and clinical features of detrusor underactivity among elderly with lower urinary tract symptoms: a comparison between men and women. *Korean J Urol* 2012;53:342-8.
130. Hutch JA. A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. IV. The urinary sphincteric mechanism. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1966; 58:42-9.
131. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG: Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 2001, 166:550-553.
132. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al., Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study, *Eur Urol*, 2006;50(6):1306-15
133. Jaffe WI, Te AE Overactive bladder in the male patient: epidemiology, etiology, evaluation, and treatment. *Curr Urol Rep.* 2005 Nov;6(6):410-8.
134. Jorgensen JB, Jensen KM, Mogensen P: Longitudinal observations on normal and abnormal voiding in men over the age of 50 years. *Br J Urol* 1993; 72:413-420.
135. Jennifer T. Pollak ;Minda Neimark; Jason T. Connor G. Willy Davila Air-charged and microtransducer urodynamic catheters in the evaluation of urethral function *Int Urogynecol J* (2004) 15: 124-128
136. Jiang Y, Liao C, Wang C, Kuo H, Heterogeneity of male LUTS /BPH – Analysis of videourodynamic diagnosis based on total prostate volume and age ; ICS Meeting, Barcelona 26-30.08.2013
137. Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP, et al: Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. *Urology* 1996; 47:836-839.
138. Karami H, Valipour R, Lotfi B, Mokhtarpour H, Razi A. Urodynamic findings in young men with chronic lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2011;30:1580-5.
139. Kessler TM, Burkhard FC, Z'Brun S, et al: Effect of thalamic deep brain stimulation on lower urinary tract function. *Eur Urol* 2008; 53: 607-612.
140. Khoury JM, Marson L, Carson CC, 3rd. A comparative study of the Abrams-Griffiths nomogram and the linear passive urethral resistance relation to determine bladder outlet obstruction. *J Urol* 1998;159(3):758-60.
141. Kim JC, Park EY, Seo SI, et al. Nerve growth factor and prostaglandine in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol.* 2006;175:1773-1776; discussion 1776.
142. Klingler HC, Madersbacher S, Djavan B, et al: Morbidity of the evaluation of the lower urinary tract with transurethral multichannel pressure-flow studies. *J Urol* 1998; 159:191-194.
143. Kuo HC: Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in aged men without bladder outlet obstruction. *Urol Int* 2000; 64:86-92.27
144. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int* 2004;94:1283-6.

145. Lemack GE, Zimmern PE. Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. *J Urol* 2000;163(6):1823-8
146. Lepor HT, C. Randomized double-blind study comparing the efficacy of terazosin versus placebo in women with prostatism-like symptoms. *J Urol* 1995;154(1):116-8.
147. Lim CS, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol* 1995;13(1):34-9.
148. Lips KS, Wunsch J, Zarghooni S, et al: Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol* 2007; 51:1042-1053.
149. Lucas M, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence *Eur Urol* (2015)
150. Macarak and Howard, 1999. Macarak EJ, Howard PS: The role of collagen in bladder filling. *Adv Exp Med Biol* 1999; 462:215
151. Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M. Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996;156:1662-7
152. Madersbacher S, Klingler HC, Djavan B, Stulnig T, Schatzl G, Schmidbauer J, et al. Is obstruction predictable by clinical evaluation in patients with lower urinary tract symptoms? *Br J Urol* 1997;80:72-7.
153. Madersbacher S Pycha A, Klingler CH, Mian C, Djavan B, Stulnig T, et al Interrelationships of bladder compliance with age, detrusor instability, and obstruction in elderly men with lower urinary tract symptoms *Neurourol Urodyn* 1999;18(1):3-15.
154. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 Nov;46(5):547-54
155. Madersbacher S. *European Urology* 45 (2004) 557-560 Urodynamics Prior to Prostatectomy: Pros
156. Madsen FAR, P. R. Bruskewitz, R C. Reproducibility of pressure-flow variables ID patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46(6):816-20.
157. Maggi CA, Santicioli P, Parlani M, Astolfi M, Patacchini R, Meli A: The presence of mucosa reduces the contractile response of the guinea-pig urinary bladder to substance P. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39:653-655.
158. Manieri C, Carter SS, Romano G, Trucchi A, Valenti M, Tubaro A The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol* 1998;159(3):761-5.
159. McGuire EJ: Urodynamic evaluation of stress incontinence. *Urol Clin North Am* 1995; 22:551-555
160. McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA, O'Connell HE: Videourodynamic studies. *Urol Clin North Am* 1996; 23:309-321
161. Milsom I, Stewart W, Thuroff J: The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000; 6 (Suppl 11): S565-S573.
162. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87:760-766
163. Minoru Miyazato, The Other Bladder Syndrome: Underactive Bladder *Rev. Urol.* 2013;15(1):11-22
164. Mishra VK, Kumar A, Kapoor R, Srivastava A, Bhandari M: Functional bladder neck obstruction in males: A progressive disorder? *Eur Urol* 1992; 22:123-129.
165. Meng E, Young JS, Brading AF: Spontaneous activity of mouse detrusor smooth muscle and the effects of the urothelium. *Neurourol Urodyn* 2008; 27:79-87

166. Mundy A, Stephenson T, Wein A Urodynamics Principles, Practice and application Churchill Livingstone 1984
167. Nitti VW, Combs AJ: Urodynamics: When, why and how. In Practical Urodynamics, Philadelphia: WB Saunders; 1998
168. Nitti VW Urodynamic and Videourodynamic Evaluation of Voiding Dysfunction In Campbell-Walsh Urology, 10th ed 2007 Saunders 1847 -1871
169. Nitti VW, Lefkowitz G, Ficazzola M, Dixon CM: Lower urinary tract symptoms in young men: Videourodynamic findings and correlation with noninvasive measures. *J Urol* 2002; 168:135-138.
170. Nitti VW Primary Bladder Neck Obstruction in Men and Women; *Reviews in Urology* 2005, vol. 7, suppl.8, s12-17
171. Norlen LJ, Blaivas JG: Unsuspected proximal urethral obstruction in young and middle-aged men. *J Urol* 1986; 135:972-976.
172. Oelrich TM. The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat* 1980; 158(2):229–46
173. O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, et al: P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002; 167:157-164.
174. O'Reilly BA, Kosaka AH, Chang TK, et al.: A quantitative analysis of purinoceptor expression in the bladders of patients with symptomatic outlet obstruction. *BJU Int* 2001, 87:617–622.
175. Osman NI, et al. Detrusor Underactivity and the Underactive Bladder: A New Clinical Entity? A Review of Current Terminology, Definitions, Epidemiology, Aetiology, and Diagnosis. *Eur Urol* (2013),
176. Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PHL, et al. A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and transtrigonal posterior prostatectomy. *Br J Urol.* 1973;45:44-59
177. Pearson, JD, Lei, HH, Beaty, TH, et al. Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology* 2003; 61:781
178. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, et al. The International Continence Society “Benign Prostatic Hyperplasia” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157:885-9
179. Peterson A. C.; Webster G.D. –Urodynamic and Videourodynamic Evaluation of Voiding Dysfunction Campbell-Walsh Urology, 9th ed; 2007 Saunders
180. Kuo HC. Videourodynamic analysis of pathophysiology of men with both storage and voiding lower urinary tract symptoms. *Urology* 2007;70:272–6.
181. Po-Cheng Chen ,Chung-Cheng Wang, Managing voiding dysfunction in young men, *Urological Science* 24 (2013) 78-83
182. Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* 1987;257(22):3076- 81.
183. Resnick NM, Yalla SV, Laurino E. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. *N Engl J Med* 1989;320:1–7.
184. Resnick NM, Elbadawi A, Yalla SV. Age and the lower urinary tract: What is normal? *Neurourol Urodyn* 1995;14(6):577-9.
185. Reynard JM, Lirn C, Swamî S, Abrarns P. The obstructive effect of a urethral catheter. *J Urol*1996;155(3):901-3.
186. Reynard, John; Brewster, Simon; Biers, Suzanne; Neuropathic bladder In *Oxford Handbook of Urology*, 1st Edition 2006 Oxford University Press p.492

187. Rischmann P. Urodynamics Prior to Prostatectomy: Con European Urology 45 (2004) 561–563
188. Rohr, HP, Bartsch, G. Human benign prostatic hyperplasia: a stromal disease? Urology 1980; 16:625
189. Rollema HJ, Van Mastrigt R: Improved indication and followup in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: A prospective study. J Urol 1992; 148:111-115.
190. Rosario DJ, Woo HH, Chapple CR. Definition of normality of pressureflow parameters based on observations in asymptomatic men. Neurourol Urodyn 2008;27:388–94.
191. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44: 637–49
192. Rosette J; G.Alivizatos, S.Madersbacher et al; Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia; European Urologic Association 2009 Edition p.26;
193. Rosier PFWM, de la Rosette JJMCH. Is there a correlation between prostate size and bladder-outlet obstruction? World J Urol 1995;13: 9–13.
194. Rosier PF, deWildtMJ, WijkstraH, Debruyne FF, de la Rosette JJMCH. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms: development and urodynamics validation of a clinical prostate score for objective diagnosis of bladder outlet obstruction. J Urol 1996;155:1649–54.
195. Rowan D, James ED, Kramer AE, et al: Urodynamic equipment: Technical aspects. Produced by the International Continence Society Working Party on Urodynamic Equipment. J Med Eng Technol 1987; 11:57-64.
196. Sanda, MG, Doehring, CB, Binkowitz, B, et al. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. J Urol 1997; 157:876
197. Schäfer W. Urodynarnic concepts of physiological and pathological bladder outlet function during voiding. Neurourol Urodynam 1985;4:161-201.
198. Schäfer W, Noppeney R, Rubin H, Lutzeyer W: The value of free flow rate and pressure/flow studies in the routine investigation of BPH patients. Neurourol Urodyn 1988; 7:219-221
199. Schäfer W. Principles and clinical application of advanced urodynarnic analysis of voiding function. Urol Clin North Am 1990;17(3):553-66.
200. Schäfer W. Analysis of active detrusor function during voiding with the bladder working function. Neurourol Urodynam 1991;10:19-35.
201. Schäfer W. A new concept for simple but specific grading of bladder outflow conditions independent from detrusor function. J Urol 1993,149, A574.
202. Schäfer W: Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: From complex to simple. World J Urol 1995; 13:47-58.
203. Schäfer W, Abrams P, Liao L, et al: Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol Urodyn 2002; 21:261-274.
204. Schmidt F, Shin P, Jorgensen TM, Djurhuus JC, Constantinou CE. Urodynamic patterns of normal male micturition: influence of water consumption on urine production and detrusor function. J Urol 2002;168:1458–63.
205. Scholtmeijer and Nijman, 1994. Scholtmeijer RJ, Nijman RJ: Vesicoureteric reflux and videourodynamic studies: Results of a prospective study after three years of follow-up. Urology 1994; 43:714-718.
206. Seong Jin Jeong, Jae Seung Yeon, et al. Chronic Lower Urinary Tract Symptoms in Young Men Without Symptoms of Chronic Prostatitis: Urodynamic Analyses in 308 Men Aged 50 Years or Younger Korean J Urol. 2014 May;55(5):341-348

207. Sibley GN: Developments in our understanding of detrusor instability. *Br J Urol* 1997; 80 Suppl 1:54-61).
208. Sinha S. Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. *Indian J Urol* 2011;27:437-47
209. Siroky M. B. The Aging Bladder, *Rev Urol*. 2004;6(suppl 1):S3-S7
210. Smith DJ, Chapple CR: In vitro response of human bladder smooth muscle in unstable obstructed male bladders: a study of pathophysiological causes? *Neurourol Urodyn* 1994, 13:414–415.
211. Steiner et al., 1991. Steiner MS, Morton RA, Walsh PC: Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol* 1991; 145:512-514.
212. Steers WD, Barret DM, Wein AJ: Voiding dysfunction: Diagnosis, classification and management. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW [eds]: *Adult and Pediatric Urology*, 3rd ed. St. Louis, Mosby–Year Book, 1996, Fig. 26B-1
213. Steven Soifer, Greg Nicaise, Michael Chancellor, David Gordon Paruresis or Shy Bladder Syndrome: An Unknown Urologic Malady? *Urol Nurs*. 2009;29(2):87-94.
214. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20:327-336.
215. Susset JG: Cystometry. In: Krane RJ, Siroky MB, ed. *Clinical Neuro-urology*, 2nd ed.. Boston: Little, Brown; 1991:163-184.
216. Susset I. Urethral resistance and bladder contractility. *Ann Urol (Paris)* 1993;27(5):2803.
217. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8.
218. Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ, Azadzozi KM. Isoprostane 8-epi PGF<sub>2</sub>alpha, a product of oxidative stress, is synthesized in the bladder and causes detrusor smooth muscle contraction. *Neurourol Urodyn*. 2000;19:43-51.
219. Tarnneta TL, Schäfer W, Barrett DM, Abrarns P, Hedlund H, Rollema HJ, etai. Repeated pressure-flow studies in the evaluation of bladder outlet obstruction due to benign prostatic enlargement. Finasteride Urodynamics Study Group. *Neurourol Urodyn* 1999;18(1): 17-24.
220. Tanagho EA, McCurry E. Pressure and flow rate as related to lumen caliber and entrance configuration. *J Urol* 1971;105(4):583-5.
221. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. Urethral resistance: its components and implications. II. Striated muscle component. *Invest Urol* 1969; 7(3):195–205.
222. Tessier J, Schick E. Does urethral instrumentation affect uroflowmetry measurements? *Br JUrol* 1990;65(3):261-3.
223. Thomas AW, Abrams P. Patient selection: the value of pressure-flow urodynamics. *Curr Opin Urol* 1998;8:5–9.
224. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated detrusor underactivity. *BJU Int* 2005;96:1295–300.
225. Toh KL, Ng CK. Urodynamic studies in the evaluation of young men presenting with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2006;13:520-3.
226. Toppercer A, Tetreault JP: Compliance of the bladder: An attempt to establish normal values. *Urology* 1979; 14:204-205.

227. Trockman BA, Gerspach J, Dmochowski R, Haab F, Zimmern PE, Leach GE: Primary bladder neck obstruction: Urodynamic finding and treatment results in 36 men. *J Urol* 1996; 156: 1418-1420.
228. Tubaro A: Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004, 64(suppl 6A):2-6.
229. Uhlenthuth E: *Problems in the Anatomy of the Pelvis*. Philadelphia, JB Lippincott, 1953
230. Valentini F, Besson G, Nelson P. [Obstructive effect of a urethral catheter of urination parameters: theoretical study]. *Prog Urol* 1999;9(2):361-8; discussion 369-70.
231. van Koeveeringe GA, Vahabi B, Andersson KE, Kirshner-Herrmans R, Oelke M. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *Neurourol. Urodyn.* 2011; 30: 723-28.
232. Van Mastriegt R, Kranse M. Computer-assisted pressure-flow analysis. *Urol Clin North Am* 1996;23(3):393-405.
233. van Venrooij GE, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamics analysis. *J Urol* 1996;155:2014-8.
234. Van Venrooij GE, Van Melick HH, Eckhardt MD, et al. : Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2002, 169:605-609
235. Wang CC, Yang SSD, Chen YT, Hsieh JH: Videourodynamics identifies the causes of young men with lower urinary tract symptoms and low uroflow. *Eur Urol* 2003; 43:386-390.
236. Wang, W, Bergh, A, Damber, JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004; 61:60.
237. Webster GD, Lockhart JL, Older RA: The evaluation of bladder neck dysfunction. *J Urol* 1980; 123:196-198.
238. Yalla SV, Gabilondo FB, Blunt KJ, Fam BA, Castello A, Kaufman JM: Functional striated sphincter component at the bladder neck: Clinical implication. *J Urol* 1977; 118:408-411.
239. Yalla, S. V M. Sullivan Urodynamics of Overactive Bladder Syndrome: Pro and Con ; *J Urol Urogynäkol* 2007; 14 (1): 24-26.
240. Yamaguchi O, Honda K, Nomiya M, et al: Defining overactive bladder as hypersensitivity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(Suppl 6):904-907
241. Yang SSD, Wang CC, Hsieh CH, Chen YT: Alpha-Adrenergic blockers in young men with primary bladder neck obstruction. *J Urol* 2002; 168:571-574
242. Yang SSD, Wang CC: Outpatient biofeedback relaxation of the pelvic floor in treating pediatric dysfunctional voiding: A short-course program is effective. *Urol Int* 2005; 74:118-122.
243. Yang SSD, Tsai YC, Chen JJ, Peng CH, Hsieh JH, Wang CC: Modified transurethral incision of bladder neck treating primary bladder neck obstruction in young men: A method to improve voiding function and to preserve antegrade ejaculation. *Urol Int* 2007
244. Yeh Chung-Hsin. Hwang Thomas I-S, Chiang Han-Sun, Is OAB Different from Bladder Hypersensitivity and Detrusor Overactivity Incont Pelvic Floor Dysfunct 2008; 2(Suppl 1):5-6
245. Yoshimura N.; Chancellor M. *Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra* In Campbell-Walsh Urology, 9th ed. 2007 Saunders,
246. Yoshimura N: Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(Suppl 6):908-913

247. Yucel S, Baskin LS. An anatomical description of the male and female urethral sphincter complex. *J Urol* 2004; 171(5):1890–7.
248. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53:1–6.
249. Zvara P, Carrier S, Kour N-W, Tanagho EA: The detailed neuroanatomy of the human striated urethral sphincter. *Br J Urol* 1994; 74:182-187.

**Използвана литература на френски език:**

250. Buzelin JM, Lacoste J, Glémain P, Abakka T. Physiologie vésico-sphinctérienne. *Encycl. Méd. Chir,(Paris, France)*, 1986, Rein, 18202 A10,2-1986,6p.
251. Buzelin JM, Glémain P, Labat JJ, Le Normand L. Physiologie et explorations fonctionnelles de la voie excrétrice urinaire. Enseignement du Collège d'Urologie, éd. Synthélabo France, 1993.
252. Depireux P, de Leval J. Obstruction infravesical. *Ann Urol (Paris)* 1993;27(5):284-7.
253. Rouvière H. Anatomie descriptive et topographique-ve éd. Paris: éd Masson et Cie, 1962