

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

*На правах рукописи*

**СОРОКИН Дмитрий Алексеевич**

**«ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ  
ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ»**

**14.01.23 – урология**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, доцент  
Ф.А. Севрюков**

**Нижний Новгород - 2018 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Современные подходы к ведению пациентов с ДГПЖ и осложнениями ее хирургического лечения ( обзор литературы ) .....	13
1.1 Эпидемиология ДГПЖ, диагностика и выбор методов лечения.....	13
1.2 Современные эндохирургические методы лечения ДГПЖ, их эффективность и осложнения.....	18
1.3 Патогенез нарушений мочеиспускания при ДГПЖ и после ТУР.....	27
1.4 Патогенетическое лечение и периоперационная профилактика нарушений мочеиспускания при ДГПЖ.....	32
1.5 Обоснование и результаты применения гиалуроновой кислоты в общехирургической и урологической практике.....	37
ГЛАВА 2.Материалы и методы исследования.....	46
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования.....	46
2.2 Методы обследования пациентов и критерии оценки результатов.....	51
2.3 Характеристика объекта обследования.....	60
2.4 Методы прогнозирования сроков эпителизации ложа аденомы после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.....	66
2.5 Оценка достоверности результатов исследования.....	71
ГЛАВА 3. Клинические результаты включения препарата «УРО-ГИАЛ» в традиционную схему профилактики осложнений эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.....	73
3.1 Сравнительный анализ послеоперационных показателей пациентов после БТУР ПЖ.....	73
3.2 Сравнительный анализ послеоперационных показателей пациентов после ТУЭБ ПЖ.....	84
3.3 Частота послеоперационных осложнений БТУР и ТУЭБ ПЖ.....	94

ГЛАВА 4.Схема комплексной профилактики осложнений эндоскопических по поводу ДГПЖ и гистологическое подтверждение ее эффективности.....	101
4.1 Схема послеоперационного ведения пациентов БТУР и ТУЭБ ПЖ....	101
4.2 Результаты гистологического исследования биоптата ложа аденомы при различных схемах послеоперационной профилактики.....	105
4.3 Длительность применения препарата «УРО-ГИАЛ» после эндоскопических операций.....	108
4.4 Клинические наблюдения эффективности послеоперационного ведения пациентов с применением препарата «УРО-ГИАЛ».....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

## ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди мужчин старшего возраста. По данным мировой статистики клинические признаки ДГПЖ в форме симптомов нижних мочевых путей (СНМП) определяются у 14% мужчин в возрасте 40-49 лет, свыше 40% - в 60-79 , а к 80 годам достигают 80-90%. [159; 168]. По данным Российских исследований в 2012 г. распространенность ДГПЖ составляла 377 наблюдений на 100 тыс. взрослых мужчин. В последние годы ежегодный прирост соответствует 500 новых случаев [23; 74].

В числе наиболее эффективных методов лечения ДГПЖ остается хирургическое вмешательство, в котором к настоящему времени нуждается не менее, чем 40% мужчин [3; 132]. Потребность в хирургическом лечении ДГПЖ продолжает расти по мере прироста заболеваемости и развития малоинвазивных методов оперативного вмешательства, что демонстрирует актуальность избранной проблемы [14; 44; 82; 86].

В соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями основным методом оперативного лечения ДГПЖ на сегодняшний день являются трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) и ее различные модификации, используемые в зависимости от исходных объемов гиперплазии ткани ПЖ и от ряда других факторов, определяющих выбор метода эндоскопической операции [101; 127]. Внедрение биполярной техники эндохирургических вмешательств позволило устранить такие серьезные осложнения, как массивное интраоперационное кровотечение и «ТУР»- синдром. Однако, частота других осложнений оперативного лечения пока снижается медленно. По усредненным данным, в настоящее время количество осложнений после эндоскопического лечения ДГПЖ составляет 20% [49].

Независимо от выбранного метода ТУР ПЖ, даже при условии успешного устранения инфравезикальной обструкции, у многих больных в послеоперационном периоде отмечаются расстройства мочеиспускания,

проявляющиеся в основном симптомами наполнения мочевого пузыря и существенно снижающие качество жизни пациентов и эффективность проведенного хирургического лечения. [2; 8; 15; 38; 47; 61; 70; 80; 82].

По данным нашей урологической клиники, в ранние сроки после биполярной трансуретральной резекции (БТУР) и трансуретральной энуклеации простаты биполярной петлей (ТУЭБ ПЖ) дизурия наблюдается в среднем у 85-90% пациентов [80]. Эти нарушения, возникающие после удаления уретрального катетера (2-3 послеоперационные сутки), обычно связаны с электротермическим воздействием на рефлексогенную зону задней уретры и шейку мочевого пузыря, и, как правило, не требуют специфического лечения, поскольку купируются самостоятельно в течение 1-2 недель при благоприятном течении послеоперационного периода [79].

В более поздние послеоперационные сроки ирритативная симптоматика сохраняется, по разным данным, у 11-25% пациентов и проявляется в форме дневной и ночной поллакиурии, ургентных позывов на мочеиспускание, стрессового и ургентного недержания мочи [2; 70; 96].

Самой частой причиной нарушения мочеиспускания после ТУР ПЖ считается активация хронического воспаления в предстательной железе. [38; 59; 82; 96]. Применение в послеоперационном периоде антибактериальной и противовоспалительной терапии позволяет ликвидировать активный воспалительный процесс, однако не всегда приводит к устранению СНМП [47; 51]. Кроме того, стойкие воспалительные изменения в ложе аденомы и нарушение микроциркуляции являются пусковым механизмом развития в отдаленном послеоперационном периоде патологических рубцовых процессов в шейке мочевого пузыря и уретре, часто требующих повторного хирургического вмешательства [59].

Для уточнения характера и причин поздних расстройств мочеиспускания проводится комплексное уродинамическое исследование. По результатам цистометрии в числе причин дизурии чаще остальных определяется гиперактивность детрузора, которая проявляется спонтанным,

неконтролируемым сокращением детрузора в фазу наполнения. [15; 54; 93; 177].

Согласно отечественным стандартам и международным клиническим рекомендациям по лечению и профилактике СНМП, после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ пациентам проводится антибактериальная, гемостатическая и антикоагулянтная терапия, что позволяет предотвратить наиболее частые послеоперационные осложнения. Для лечения поздних расстройств мочеиспускания по показаниям также могут быть назначены альфа-1-адреноблокаторы, М-холиноблокаторы и их комбинации [6; 64; 100; 101; 127; 136]. Есть сообщения об успешном применении в этих целях гипербарической оксигенации, трансректальной микроволновой гипертермии и других аппаратных методов, а также фитопрепаратов и биорегуляторных пептидов [63; 69; 97; 106; 108].

В отношении выбора вариантов терапии гиперактивного мочевого пузыря в настоящее время среди урологов активно обсуждается эффективность селективных агонистов бета<sub>3</sub>-адренорецепторов, в частности препарата «Бетмига» [78]. Японские урологи в этих же целях тестировали препараты группы антагонистов кальция – «Нафтодипил» и пропиверина гидрохлорида «Миктонорм» (в России – не зарегистрированы), обладающие альфа-адренолитической и симпатолитической активностью [154].

В то же время традиционные и инновационные методы лечения не для всех пациентов являются эффективными, и длительно сохраняющиеся нарушения мочеиспускания существенно снижают качество их жизни. Поэтому поиск новых, патогенетически обоснованных методов предупреждения и лечения ирритативных расстройств после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, по-прежнему остается актуальной проблемой эндоурологии.

При изучении патогенеза дизурии, возникающей после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, рассматривают течение раневого процесса в ложе аденомы, которое аналогично заживлению любой

хирургической раны и проходит 3 стадии: 1-ая - экссудативная (воспаление и очищение раны от некротических тканей), 2-ая - пролиферативная (образование и созревание грануляционной ткани), 3-я - дифференцировки и эпителизации [76].

Нарушения мочеиспускания в ранние послеоперационные сроки возникают в результате термического воздействия на нервные окончания в шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры, а также из-за раздражающего действия мочи на раневую поверхность. При заживлении раны поврежденные ткани в виде струпа отторгаются, ложе аденомы заполняется созревшей грануляционной тканью, со стороны слизистой мочевого пузыря и уретры нарастает уротелий. По мере восстановления уротелия снижается раздражающее воздействие мочи на нервные окончания шейки мочевого пузыря и уретры, что способствует уменьшению ирритативной симптоматики. [42; 102; 170]. Сроки образования нового уротелиального покрова по данным литературы сильно варьируют от 1-3 мес. [70] до 6-18 мес. [82]. При этом именно со сроками заживления ложа аденомы связан риск развития ирритативных расстройств. В случае присоединения инфекции процессы репаративного воспаления и эпителизации резко замедляются, происходит образование грубой рубцовой ткани, что в отдаленном послеоперационном периоде грозит развитием склеротических повреждений шейки мочевого пузыря и уретры [84; 141]

По данным специальных исследований известно, что скорость восстановления эпителиального покрова зависит от интенсивности образования гликозаминогликанов и, в частности, гиалуроновой кислоты (ГК), которая способствует улучшению местной микроциркуляции и активации миграции и пролиферации клеток, участвующих в регенерации тканей. К настоящему времени доказано, что применение ГК снижает риск развития рубцовых осложнений за счет стимуляции созревания грануляционной ткани [114; 158; 165; 172].

Эти научные данные позволили патогенетически обосновать широкое применение компонентов ГК в комбустиологии, дерматологии, офтальмологии, ревматологии и гинекологии в качестве протектора и стимулятора регенерации тканей. В урологии с 2010 г. применяется препарат ГК «УРО-ГИАЛ» для лечения бактериального, интерстициального, лучевого цистита, а также в составе комплексной терапии синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Клиническая эффективность «УРО-ГИАЛа» и других препаратов ГК в лечении заболеваний данного профиля доказана многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями последних лет.[28; 40; 72; 102; 112; 116; 123; 139; 140; 143; 172; 184].

Это позволило обосновать целесообразность применения препарата «УРО-ГИАЛ» в профилактике и лечении отсроченных расстройств мочеиспускания и склеротических осложнений эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.

**Цель исследования:** улучшить результаты эндохирургического лечения ДГПЖ путем повышения эффективности профилактики послеоперационных расстройств мочеиспускания и отсроченных склеротических осложнений.

**Задачи:**

1. Оценить клиническую эффективность применения препарата ГК «УРО-ГИАЛ» после операций БТУР и ТУЭБ по поводу ДГПЖ при проведении стандартной и комплексной профилактики послеоперационных осложнений.
2. Оценить частоту возникновения осложнений после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ при различных схемах послеоперационной профилактики.
3. Исследовать процессы эпителизации и заживления ложа аденомы по данным гистологического исследования тканей в различные послеоперационные сроки.

4. На основе результатов статистического прогнозирования обосновать схему применения препарата «УРО-ГИАЛ» в послеоперационном периоде у пациентов с различным объемом оперативного вмешательства.

### **Научная новизна**

- впервые препарат ГК «УРО-ГИАЛ» применен в качестве местного медикаментозного средства профилактики и лечения осложнений эндоскопических операций по поводу ДГПЖ;

- результаты клинических наблюдений в различные послеоперационные сроки подтвердили безопасность внутрипузырного введения препарата и целесообразность его применения для повышения эффективности эндохирургического лечения пациентов данного профиля;

- в сравнительном исследовании между пациентами, получавшими в послеоперационном периоде после эндоскопических операций стандартную и комплексную терапию с применением «УРО-ГИАЛа», установлен клинический эффект исследуемого препарата, заключающийся в значимом сокращении периода восстановления нарушенных параметров мочеиспускания, частоты отсроченных расстройств мочеиспускания и осложнений склеротического характера;

- данными, полученными при гистологическом исследовании, доказано, что «УРО-ГИАЛ» улучшает репаративные процессы в ложе аденомы за счет сокращения фазы созревания грануляционной ткани и эпителизации раневой поверхности, следствием чего является ускоренный регресс ирритативной симптоматики в раннем послеоперационном периоде, предотвращение поздних расстройств мочеиспускания и развития рубцовых изменений в шейке мочевого пузыря;

- на основе результатов гистологических исследований тканей ложа аденомы простаты в различные послеоперационные сроки эмпирическим и прогностическим методами определены сроки заживления раневой поверхности при стандартной и комплексной схеме профилактики

осложнений эндоскопических операций; разработана схема и длительность внутрипузырной терапии препаратом «УРО-ГИАЛ» при различных объемах оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ и других факторах,отягощающих послеоперационный период.

### **Практическая значимость**

1. Разработаны рекомендации по послеоперационному ведению пациентов после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, позволяющие снизить выраженную ирритативную симптоматику, риск склеротических осложнений и повысить эффективность хирургического лечения.
2. Схема применения препарата ГК «УРО-ГИАЛ» в комплексе со стандартной послеоперационной медикаментозной терапией разработана с учетом объема оперативного вмешательства, возможности сочетанных операций и наличия осложнений основного заболевания.
3. Исследованием доказана безопасность и целесообразность внутрипузырных инстилляций «УРО-ГИАЛа» в качестве средства профилактики послеоперационных осложнений, что позволяет рекомендовать его к широкому внедрению в практику урологических клиник, выполняющих эндоскопические операции при заболеваниях ПЖ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клинический эффект внутрипузырного введения раствора «УРО-ГИАЛ» в раннем послеоперационном периоде в комплексе со стандартной медикаментозной профилактикой осложнений БТУР и ТУЭБ ПЖ подтверждается значительным сокращением сроков восстановления нарушенных параметров мочеиспускания, минимизацией отсроченных расстройств мочеиспускания и склеротических осложнений, что позволяет повысить эффективность эндохирургического лечения ДГПЖ и качество жизни оперированных пациентов.

2. Результаты гистологических исследований тканей ложа аденомы простаты в различные послеоперационные сроки демонстрируют патогенетическую обоснованность и целесообразность инстилляций «УРО-ГИАЛа» в качестве стимулятора репаративных процессов, так как его применение позволяет ускорить фазы созревания грануляционной ткани и эпителизации раневой поверхности после БТУР - в 4 раза и после ТУЭБ - в 2 раза.

3. Схема применения препарата «УРО-ГИАЛ» в послеоперационном периоде доказана экспериментально по срокам наступления стадии завершённой эпителизации ложа аденомы, а также прогностическим методом с применением регрессионного анализа. При кратности внутрипузырного введения раствора 1 раз в неделю, начальной дозе 20 мг и последующих - 40 мг продолжительность терапии составила 5-6 инстилляций после БТУР при неосложнённых формах ДППЖ и 9-10 инстилляций после ТУЭБ ПЖ, при осложнённых формах и сочетанных операциях.

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены на:

1. Заседании Нижегородского общества урологов (г. Нижний Новгород, 28.11.2013)
2. I Конгрессе урологов ОАО РЖД (г. Москва, 20.02.2016)
3. V конгрессе урологов Сибири с международным участием (г. Красноярск, 13.05.2016)
4. Междисциплинарной научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» (г. Москва, 01.06.2017)

## **Связь с планом научно-исследовательских работ и отраслевыми программами**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России: регистрационный номер 01201158967.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследований внедрены в работу урологического центра ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Нижний Новгород ОАО «РЖД» и в урологических стационарах Отделенческих больниц на Горьковской железной дороге.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 161 страницах машинописного текста, включает введение, литературный обзор, 3 главы исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 184 источника, в том числе 108 отечественных и 76 зарубежных. Текст иллюстрирован 24 рисунками и 11 таблицами.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в журналах рекомендованных ВАК РФ.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ И ОСЛОЖНЕНИЯМИ ЕЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Эпидемиология ДГПЖ, диагностика и выбор методов лечения

По ориентировочным статистическим оценкам сегодня на долю ДГПЖ приходится более 40% от числа всех заболеваний мужчин старше 50 лет [132; 167].

В последние десятилетия распространенность ДГПЖ растет во всем мире, и не только в связи с демографическими тенденциями, но и за счет улучшения диагностики [168]. В России за 10 лет заболеваемость болезнями ПЖ возросла на 75%, составив к 2012г. 2500 случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения [5]. Из них пятая часть случаев представлена ДГПЖ [74]. В Нижегородской области ежегодный прирост заболеваемости по последним оценкам составляет порядка 500 новых случаев ДГПЖ в год [23].

Статистика ДГПЖ основана на клинических и патоморфологических признаках и при этом достаточно разноречива. В возрасте 60-69 лет морфологические признаки ДГПЖ определены у 70% мужчин, тогда как клинические проявления в форме СНМП - только у 35% [159]. По другим данным, гистологические признаки ДГПЖ при аутопсии обнаруживаются у 8% мужчин 40-50 лет, 50% - 60-70 лет и 80% - на девятом десятилетии [145]. По результатам широкомасштабных международных опросов клиническая симптоматика ДГПЖ выявлена у 14% мужчин в 40-49 лет и к 80 годам и старше достигает 90% [169].

Прогрессирующий характер течения ДГПЖ отмечен в большинстве зарубежных и отечественных публикаций. Установлено, что после 40 лет с каждой последующей декадой жизни количество мужчин с СНМП удваивается [3; 83]. В среднем у 1/2 пациентов с подтвержденными гистологическими признаками ДГПЖ со временем происходит макроскопическое увеличение ПЖ, при этом у 25-40% больных развиваются

клинические симптомы, требующие активного лечения [10; 171].

ДГПЖ редко служит причиной летального исхода, но при этом значительно снижает качество жизни мужчин и, к тому же, провоцирует ряд серьезных осложнений, таких как: острая задержка мочеиспускания, образование камней мочевого пузыря, пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, уросепсис, и др. В этой связи своевременность и точность диагноза ДГПЖ обеспечивает более высокие результаты лечения и определяет выбор его вариантов [100; 150].

Современные национальные стандарты по оценке СНМП, лечению и последующему наблюдению пациентов с ДГПЖ базируются на международных рекомендациях, разработанных на основе метаанализа рандомизированных исследований ряда стран. Поскольку СНМП не всегда ассоциированы с заболеваниями ПЖ, в отношении пациентов с ДГПЖ в последних рекомендациях используется определение: «пациенты с ненейрогенными СНМП и доброкачественной простатической обструкцией» [113; 126; 127; 135].

В отечественной урологической практике для диагностики и лечения пациентов с ДГПЖ также используются российские клинические рекомендации. Стандарты обследования и лечения изложены в соответствующих приказах Минздрава России [64; 65; 101].

Диагностический алгоритм включает обязательные, рекомендуемые и факультативные методы обследования. Обязательный минимум предусматривает: сбор анамнеза; заполнение дневника мочеиспускания, международного опросника IPSS и QOL (влияние СНМП на качество жизни); пальпацию ПЖ; общий анализ мочи; оценку функционального состояния почек; определение ПСА; выявление сопутствующих заболеваний, влияющих на мочеиспускание (хронические формы простатита, пиелонефрита, почечной недостаточности, сахарный диабет, опухоли мочевого пузыря и органов малого таза, стриктуры уретры и т.д.) [18; 77; 113].

Шкала IPSS (International Prostate Symptom Score) представляет собой унифицированную систему оценки резервуарной и эвакуаторной функции МП на основе субъективных жалоб пациентов с нарушением мочеиспускания. Выраженность симптомов оценивается суммарным баллом при сложении результатов ответов на 7 вопросов, и имеет диапазон от 0 до 35 баллов. По суммарному баллу пациенты дифференцируются на группы по степени выраженности СНМП: при сумме от 0 до 7 баллов - легкая степень, от 8 до 19 баллов - умеренная, от 20 до 35 баллов - тяжелая степень. Степень выраженности СНМП в совокупности с другими результатами урологического обследования позволяют выбрать тактику и методы лечения [14; 100; 135].

Валидированный опросник IPSS также позволяет оценить отдельно обструктивный и ирритативный компонент СНМП. К обструктивным симптомам (нарушение оттока из МП) относят затруднение в начале и отделение мочи «по каплям» - в конце акта мочеиспускания, слабое и прерывистое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения МП и парадоксальную ишурию. Ирритативные симптомы (накопления или раздражения) включают учащенное мочеиспускание, ночную поллакиурию (ноктурию), императивные позывы и дизурию (неудержание мочи). Оценка выраженности обструктивного компонента СНМП проводится по вопросам № 1, 3, 5 и 6, ирритативного компонента - по вопросам № 2, 4 и 7 [24; 44; 127].

Шкала IPSS используется не только для выбора лечебной тактики, но и для оценки эффективности проведенного лечения, в т.ч. хирургического. В ряде отечественных публикаций показано, что послеоперационная оценка СНМП по системе IPSS позволяет определить частоту расстройств мочеиспускания [83]. В частности, наличие у пациента через 1-1,5 мес. после операции СНМП средней и тяжелой степени (8 баллов и выше) следует интерпретировать как наличие послеоперационных осложнений [4; 29; 49; 68; 70].

Рекомендуемые методы обследования включают урофлоуметрию и ультразвуковое определение количества остаточной мочи. Факультативными методами являются комплексное уродинамическое исследование и различные методы визуализации: трансабдоминальной и трансректальной эхографии, экскреторной урографии, уретроцистоскопии и др. [44; 126].

Выбор тактики лечения пациентов с ДГПЖ определяется: размерами ПЖ, выраженностью СНМП по шкале IPSS и Qmax, наличием осложнений, и сопутствующих заболеваний, прогнозом, предпочтениями пациента и др. В зависимости от этих критериев все пациенты условно могут быть подразделены на 11 групп, для каждой из которых разработаны алгоритмы лечения и стандарты ведения больных [14; 77].

Стратегическими целями лечения больных с ДГПЖ являются: улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, страдающих от расстройств мочеиспускания; предотвращение прогрессирования заболевания; сохранение и продление жизни - при наиболее тяжелых формах заболевания [46].

Во всех рекомендациях по лечению ДГПЖ представлено три стратегических подхода: динамическое наблюдение, консервативное лечение (медикаментозная терапия и аппаратные методы) и хирургическое лечение.

Динамическое наблюдение (watchful waiting) - тактика «настороженного выжидания» применяется при отсутствии инфравезикальной обструкции, незначительно или умеренно выраженных СНМП. Пациенты находятся под наблюдением уролога и периодически проходят контрольные обследования. Их доля от числа обратившихся к урологу составляет примерно 85% в год, в последующие 5 лет их доля снижается до 60%, так как остальные 25% пациентов нуждаются в активном лечении [101; 132]. При данной тактике риск серьезных осложнений не высокий, доля пациентов с умеренно выраженными СНМП, у которых развивается ОЗМ, не превышает 4-7% [20; 110].

Медикаментозная терапия показана при СНМП до 19 баллов по шкале

IPSS, при отказе пациента и абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению [118]. Опасаясь хирургических вмешательств, медикаментозную терапию выбирают 88% пациентов с незначительными симптомами, 82% с умеренными и 45% - с выраженными СНМП [13; 14].

Специфическая медикаментозная терапия также показана в профилактических целях в периоперационном периоде и при развитии осложнений, в особенности при лабильности функции детрузора МП [2; 87; 119; 147; 63].

Экономические затраты при консервативном лечении ДГПЖ значительно ниже, так как оно не связано с нетрудоспособностью и лечением послеоперационных осложнений [45; 74]. В то же время результаты часто нестабильны и около 40% больных в последствии нуждаются в операции [86].

При тяжелых СНМП, значительном снижении КЖ и развитии осложнений рекомендуется хирургическое лечение [18]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) абсолютными показаниями к оперативному лечению ДГПЖ являются: рецидивирующие инфекции мочевых путей; повторные эпизоды ОЗМ и макрогематурии; парадоксальная ишурия; дивертикул МП больших размеров; устойчивость к медикаментозной терапии; двусторонний уретерогидронефроз (с почечной недостаточностью); камни МП [127]. Объем остаточной мочи свыше 200 мл также является показанием для оперативного лечения [44].

После оперативного вмешательства увеличение показателя максимальной скорости потока мочи по данным разных авторов составляет от 79 до 130%, тогда как при применении  $\alpha$ 1-адреноблокаторов - только 18-31%, ингибиторов 5-альфа-редуктазы – 24-58% [14; 86; 87]. По ориентировочным оценкам необходимость хирургического лечения ДГПЖ в возрасте 40–49 лет составляет 13%, 50–59 лет – 24%, старше 60 лет - - 39% [32; 167].

## **1.2. Современные эндохирургические методы лечения ДГПЖ, их эффективность и осложнения**

На сегодняшний день хирургическим стандартом при объеме ПЖ 30–80 мл является ТУР ПЖ; открытая операция или равноценная по эффективности трансуретральная энуклеация гольмиевым лазером - в случае объема ПЖ свыше 80 мл при умеренных и выраженных СНМП. Чреспузырная / позадилонная аденомэктомия также показана при больших или множественных камнях мочевого пузыря и мочеточника, уретероцеле, дивертикуле, деформации лобковых костей, анкилозов тазобедренных суставов с невозможностью выполнения ТУР ПЖ. Для желез менее 30 мл рекомендуется – инцизия ПЖ [46; 127].

ТУР ПЖ с начала века служит «золотым стандартом» хирургии при ДГПЖ и является достойной альтернативой открытой операции, на ее долю сегодня приходится порядка 85-90% всех выполняемых операций [100]. В литературном архиве широко представлены сравнительные исследования, доказывающие высокую клиническую эффективность данного метода при меньшем, по сравнению с открытыми операциями, количестве и тяжести осложнений. Главными преимуществами определены: сокращение времени операции, периода восстановления самостоятельного мочеиспускания, быстрой реабилитации и восстановление трудоспособности [52; 162; 182].

В целях минимизации наиболее опасных осложнений ТУР ПЖ, возникающих при классическом монополярном варианте (ТУР-синдром, массивные кровотечения) в настоящее время активно применяется биполярный метод ТУР ПЖ (БТУР). Использование в качестве ирриганта физиологического раствора (0,9% NaCl) позволяет выполнить объемную резекцию без ограничения операционного времени при минимальном повреждении соседних тканей и риске кровотечения [62]. Воздействие на ткань производится технологией коагуляции, позволяющей одномоментно выполнять резекцию и коагуляцию при более низких температурах (40-70°C),

в результате чего окружающие ткани получают меньше побочных тепловых повреждений, что значительно ускоряет послеоперационную эпителизацию ложа гиперплазии простаты [149; 155]. Меньшее, по сравнению с монополярным вариантом ТУР ПЖ, обугливание и кровотечение улучшает визуализацию эндоскопического поля, что способствует снижению интра- и послеоперационных осложнений [11; 129].

К настоящему времени в литературе обширно представлены результаты изучения эффективности различных модификаций ТУРП для хирургического лечения ДГПЖ. Достаточно хорошо изучены клинические результаты трансуретральной вапоризации простаты (ТУВП), применяемой при размерах аденомы не более  $40 \text{ см}^3$  у пациентов с отягощенным анамнезом [49; 115]. В последнее десятилетие в зарубежных и отечественных клиниках распространение получил метод биполярной трансуретральной энуклеации ПЖ (ТУЭБ), составивший альтернативу открытой операции при объемах ПЖ свыше  $80 \text{ см}^3$ . В числе его преимуществ - сокращение времени операции, объема кровопотери, дизурических осложнений, сроков госпитализации и стоимости лечения [80; 129; 155].

Все большую популярность в хирургическом лечении ДГПЖ приобретают лазерные технологии: бесконтактная лазерная коагуляция (визуальная лазерная абляция и трансуретральная лазерная энуклеация ПЖ), контактная лазерная вапоризация и фотодинамическая абляция. Лазерные методы особенно показаны пациентам пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, получающим антикоагулянты [48; 117; 120].

В целях минимизации частоты дизурических осложнений ряд авторов рекомендует выполнять комбинацию ТУР ПЖ и фотоселективной лазерной вапоризации [18; 68; 120].

Метаанализ исследований эффективности ТУРП при лечении ДГПЖ свидетельствует, что в краткосрочном периоде достигается значимое повышение  $Q_{\text{max}}$  (+162%), понижение среднего балла IPSS (-70%), по шкале

QOL (-69%) и остаточной мочи PVR (-77%). Послеоперационная летальность в течение последних 15 лет не превышает 0,1% случаев [46; 151].

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения ДГПЖ методом ТУРП по разным данным имеют разброс от 5 до 35% случаев. Наиболее частыми причинами этого являются послеоперационное склерозирование, обструкция простатического отдела уретры, рецидивирующие ирритативные расстройства и эректильная дисфункция [19; 81; 127].

Несмотря на высокую клиническую эффективность эндоскопических методов лечения ДГПЖ, даже при использовании биполярной техники послеоперационные осложнения по-прежнему достаточно многочисленны, их частота по разным данным варьирует в широких пределах 20-35% [18; 70; 82; 119]. Значительная вариабельность статистики осложнений обусловлена различием подходов к их оценке и анализируемых модификаций ТУРП.

По периодам осложнения ТУРП разделяются на интраоперационные, ранние (первые дни после операции, обычно соответствующие срокам пребывания в стационаре) и поздние (отсроченные). Интраоперационные осложнения составляют 3,5–7%, послеоперационные ранние - 35,5-40%, поздние - 40-53% [61; 86].

По характеру осложнения ТУРП подразделяются на общие хирургические (геморрагические, травматические, аллергические, анестезиологические) и урологические (инфекционно-воспалительные, обструктивные и функциональные) [101; 181].

К интраоперационным осложнениям относят кровотечение и травматические повреждения целостности мочевых путей, сосудов, капсулы ПЖ, прямой кишки, электроожоги уретры и кожи в месте соприкосновения с пассивным электродом. Некоторые из них, например, массивная кровопотеря, экстравазация, повреждение наружного сфинктера МП, электроожоги могут проявиться только в послеоперационном периоде [30; 135].

Наиболее опасными являются массивные кровотечения, требующие гемотрансфузии, их частота колеблется от 0,3% до 7,5% - с учетом случаев тампонады МП, а в послеоперационном периоде - от 2,4 до 13,6% [79]. При открытой операции дополнительная кровопотеря может возникнуть при «вылушивании» железы из-за наличия спаек между аденоматозными узлами и капсулой ПЖ, при ТУР ПЖ - в случае избыточного кровенаполнения сосудов ПЖ [94].

Уровень интраоперационной кровопотери при ТУР ПЖ зависит от объема резецируемой ткани, кровоснабжения ПЖ и конфигурации аденоматозных узлов, а также от продолжительности операции, наличия в анамнезе гипертонической болезни, нарушений в системе коагуляции и воспалительных процессов в ПЖ [25; 34; 38]. При сочетании ДГПЖ с хроническим простатитом кровотечения во время ТУР ПЖ наблюдаются в 1,5-2 раза чаще, что необходимо учитывать при выборе метода операции [61]. Для снижения кровопотери при эндоскопических операциях на ПЖ в настоящее время есть много предложений по совершенствованию техники гемостаза и профилактической медикаментозной коррекции, позволяющей уменьшить кровоточивость аденоматозной ткани [34; 38; 49; 57].

Травматические повреждения во время ТУР ПЖ встречаются в 0,2-5% случаев, и связаны, как правило, с чрезмерно глубоким погружением режущей петли в ткань вследствие плохой визуализации эндоскопического поля из-за кровотечения [57]. Травмирование мочевых путей может стать причиной склерозивных поражений шейки мочевого пузыря и уретры с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса и возобновлением обструктивной симптоматики [182; 177]. Нарушение целостности наружного сфинктера мочевого пузыря является частой причиной позднего недержания мочи [19; 147].

В раннем послеоперационном периоде чаще всего отмечаются повторные кровотечения, ТУР-синдром (при монополярной версии ТУР ПЖ), задержка мочеиспускания, тромбогеморрагические и инфекционно-

воспалительные осложнения [8; 79; 91]. По данным метаанализа рандомизированных исследований кровотечения с необходимостью гемотрансфузии в первые сутки после ТУР ПЖ наблюдаются в 2% случаев (диапазон 0–9%), ТУР-синдром - 0,8% (0–5%), ОЗМ - 3-9% (0–13,3%), инфекция мочевыводящих путей - 4% (0–22%) [127].

Причинами ранних послеоперационных кровотечений могут быть: повторное открытие артериальных стволов вследствие некачественного гемостаза, отхождение струпа коагулированной ткани, активация местного фибринолиза, неадекватное дренирование мочевого пузыря, подъем артериального давления [11; 33; 38; 96]. Для устранения осложнений при неэффективности консервативной терапии проводится эпицистостомия, повторная установка уретрального катетера либо повторное оперативное вмешательство с ревизией МП и прошиванием кровоточащих сосудов [49; 82]. На современном этапе освоения эндохирургических методов лечения ДГПЖ повторное хирургическое вмешательство с целью гемостаза кровоточащих сосудов требуется достаточно редко – в 0,9-1,2% случаев [49].

Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ остаются значимым фактором, отягощающим течение послеоперационного периода и ухудшающим исход операции [43]. Они могут развиваться как в первые послеоперационные дни, так и в более поздние сроки после ТУР ПЖ, и суммарно встречаются у 22% оперированных больных [26; 105; 119]. На их долю по разным статистическим оценкам приходится от 4 до 30% всех послеоперационных осложнений [27; 34]. Наиболее часто они проявляются в форме обострения простатита (2,1%-3%), пиелонефрита и цистита (1,7%-10%), фуникулита и эпидидимоорхита (1,2%-3,1%), парауретральных абсцессов (5%-22%) [60; 105].

В некоторых исследованиях доля инфекционно-воспалительных осложнений оперативного лечения значительно выше. В частности, М.А. Коротеев (2008) отметил гнойно-воспалительные осложнения в

послеоперационном периоде у 68,3% больных, в том числе: обострение пиелонефрита – в 33,2%, цистит и уретрит в 18,5%, острый орхоэпидидимит – в 7,4%, уросепсис – в 3,7%, нагноение ложа простаты – в 3,7% случаев [39]. О.И. Братчиков и соавт. (2011) выявили, что самыми частыми осложнениями оперативного лечения ДГПЖ являются цистит – 38,8%, уретрит – 10%, эпидидимит - 4,6% и пиелонефрит - 8,5% [31].

Основными периоперационными факторами риска инфекционно-воспалительных осложнений ТУР ПЖ на сегодняшний день установлены: хронический пиелонефрит, простатит, цистит и признаки воспаления в анализах мочи; цистостомический дренаж и катетеризация МП; недостаточный объем обследования, неадекватная периоперационная противовоспалительная и иммунокорректирующая терапия; неправильный выбор метода операции (модификации ТУР ПЖ); наличие сопутствующих заболеваний (особенно сахарного диабета и камней МП); длительность операции более 60 мин., кровопотеря более 300 мл [60; 136; 175].

К числу ранних послеоперационных осложнений некоторые авторы также причисляют задержку мочеиспускания и дизурию, отмечаемую на 2-3 послеоперационные сутки после удаления уретрального катетера. Причинами задержки мочи может быть воспаление и отек тканей в зоне операции и мочеиспускательном канале; неполноценная резекция участка ткани простаты или уретры, которые превращаются в клапан, препятствующий оттоку мочи; снижение функции детрузора; механическое препятствие в задней уретре, обусловленное обтурацией в зоне резекции кровяными сгустками или неотмытыми из мочевого пузыря кусочками резецированной ткани простаты [79; 82]. Ирритативная симптоматика в раннем послеоперационном периоде наблюдаются у большинства оперированных пациентов, по разным данным в 35-90%. Как правило, она вызвана электротермическим воздействием на рефлексогенную зону задней уретры и шейки МП. [70; 80; 82; 96]. Кроме того, причиной дизурии, возникшей на первой послеоперационной неделе, может быть гиперактивность детрузора,

существовавшая до операции или возникшая после, обострение воспалительного процесса в простате [16; 61].

Если нарушения мочеиспускания купируются в сроки пребывания пациента в стационаре самостоятельно или при помощи медикаментозной коррекции, данная симптоматика расценивается не столько как послеоперационное осложнение, сколько как обычное функциональное отклонение [70; 91].

Среди поздних осложнений ТУР ПЖ наиболее часто диагностируются: рубцовая деформация шейки МП (ПЖ), стриктура уретры, сохранение ирритативной симптоматики, недержание мочи, ретроградная эякуляция, эректильная дисфункция [19; 49; 182].

По данным исследований, определяется достаточно большой процент больных, у которых после ТУР ПЖ ирритативная симптоматика сохраняется длительное время. По частоте поздних расстройств мочеиспускания в литературе представлены очень вариабельные данные, что связано с различными сроками и критериями диагностики и отчасти с неоднозначной трактовкой используемой терминологии [29]. Во многих публикациях приводятся данные о 5-45% случаев, наблюдаемых через 1,5-3 месяца, и 10-20% пациентов, страдающих различными формами нарушения мочеиспускания через полгода после оперативного лечения [2; 15; 119; 160; 177; 22; 151].

Клинически поздние ирритативные расстройства проявляются в формах дневной и ночной поллакиурии, императивных позывов на мочеиспускание, стрессового и ургентного недержания мочи [2; 54]. По данным Тарасова Н.И., Иващенко В.А (2016) через 6 нед. после ТУР ПЖ нарушения мочеиспускания, проявлявшиеся преимущественно симптомами наполнения, отмечали все пациенты, при этом суммарный балл IPSS составил 10,6 (средняя степень СНМП), среднесуточная частота мочеиспусканий - 9,1 раз, императивных позывов - 2,1 раз [93]. Наиболее часто сохраняются дневная и ночная поллакиурия, императивные позывы на

мочеиспускание. Полагают, что указанные симптомы должны исчезать максимум через 6 мес. после операции [4; 180].

Стрессовое недержание мочи, как осложнение эндохирургического лечения, наблюдается в среднем у 0,5–2% больных [70]. При некоторых модификациях ТУРП недержание мочи наблюдается чаще, по данным С.И. Корниенко (2012), у 2,7% пациентов - после «роликовой» вапоризации и у 3% - после вапоризирующей резекции [38]. С.А. Кириллов (2004) отметил, что у 1% больных персистирующая инконтиненция сочеталась с задержкой мочеиспускания, вызванной стриктурой мембранозного отдела уретры, что свидетельствовало о грубой травматизации в ходе операции наружного сфинктера МП [33].

Ретроградная эякуляция после ТУР ПЖ, являющаяся следствием недостаточности внутреннего сфинктерного аппарата МП, попадающего в зону хирургического воздействия при резекции в апикальной части ПЖ, определяется у 72-87% пациентов после ТУР ПЖ в различных модификациях [49; 82; 119]. Однако данная симптоматика не предопределяет эректильные дисфункции, генез которых до сих пор полностью не изучен. Существуют теории о нейрогенной, васкулогенной и психогенной природе развития расстройств эрекции. Ю.Г. Аляев и соавт. (2007) установили нейрогенный характер эректильной дисфункции у 20% больных после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ [3].

Эректильная дисфункция, как следствие механической или термоэлектрической травмы сосудисто-нервных структур в ходе ТУРП, по данным Корниенко С.И. (2012) наблюдается в среднем у 9,5% из числа пациентов с сохраненной перед оперативным вмешательством эрекцией. По мнению автора, этот процент может быть меньшим, если проводить пациентам перед операцией обследование состояния эректильной функции [38].

Возобновление симптомов инфравезикальной обструкции в отдаленном периоде после эндохирургического лечения ДГПЖ часто связано

с формированием рубцового сужения мочеиспускательного канала вследствие склеротической деформации шейки МП и стриктуры уретры - основных причин повторных оперативных вмешательств [17; 61]. Риск возникновения склероза шейки МП после ТУР ПЖ составляет 4-15%, стриктуры уретры - 0,4- 12% [70; 84; 177]. При этом частота рубцово-склеротических осложнений в значительной степени зависит от методики выполнения ТУР ПЖ [98; 160].

Усиленное рубцевание везико-уретрального сегмента в отсроченном периоде может быть следствием сопутствующего воспалительного процесса, при котором заживление раны происходит с гиперпродукцией соединительной ткани [26; 94]. Кроме того, рубцовые осложнения, нарушая уродинамику, способствуют обострению хронического воспалительного процесса в различных отделах мочевыделительного тракта, наиболее часто - простатита и пиелонефрита [68; 170]

Стриктур уретры может образоваться в любом отделе мочеиспускательного канала из-за неправильного соотношения между диаметром инструмента и диаметром уретры или в результате травматического выделения аденоматозных узлов, сопровождавшегося разрывами капсулы шейки МП или отрывом уретры. Возникновение стриктур зависит от сроков реэпителизации простатического ложа вследствие воспаления и сроков дренирования МП (слишком длинных) [66; 68]. Ряд авторов в числе предикторов развития патологического рубцового процесса в шейке МП и уретре также отмечают нарушение микроциркуляции и энергетического метаболизма [12; 15; 59].

### 1.3. Патогенез нарушений мочеиспускания при ДГПЖ и после ТУР

Патогенез расстройств мочеиспускания, наблюдающихся как в предоперационной клинике ДГПЖ, так и в послеоперационном периоде, невозможно рассматривать в отрыве от этиопатогенеза самого заболевания. К настоящему времени большинство ученых поддерживают теорию возрастного гормонального дисбаланса мужского организма. Основы дисгормональной теории были заложены еще в прошлом столетии сторонниками андрогенной, эстрогенной, метаболической и статико-динамической концепций [24; 148; 141].

На современном этапе актуальна концепция многофакторного этиопатогенеза ДГПЖ, как системного ассоциированного с возрастом гормонально-метаболического заболевания [44; 168]. Одно из центральных положений теории касается роли  $5\alpha$ -редуктазы ( $5\alpha$ -Р) и дигидротестостерона (ДГТ) [42].

В 2001г. Е.Б. Мазо и М.Н. Белковская опубликовали статью о патогенетической фармакотерапии ДГПЖ и ее осложнений, в которой приведен ряд основных положений концепций патогенеза ДГПЖ, не потерявшие своей значимости и в настоящее время. Во-первых, в процессе старения снижается уровень тестостерона, который под действием  $5\alpha$ -Р превращается в метаболит - ДГТ, определяющий нормальный и патологический рост ткани ПЖ. Во-вторых, гормональная трансформация также проявляется в преобладании эстрогенов, вызывающих вначале доброкачественный аденоматозный процесс, а впоследствии гипофункцию ПЖ и ее склерозирование. В-третьих, необходимо учитывать статико-динамическую концепцию, которая раскрывает причину инфравезикальной обструкции при ДГПЖ, развивающейся под воздействием механического (при сдавлении уретры) и динамического компонентов (за счет повышения тонуса гладких мышц ПЖ и шейки МП) через раздражение  $\alpha$ -адренорецепторов [53].

В настоящее время в патогенезе расстройств мочеиспускания большое значение отведено детрузорному компоненту, поскольку более половины пациентов с ДГПЖ имеют поражение детрузора (гиперактивность или снижение сократимости) за счет внепростатических причин [51; 148]. Кроме того, установлено, что в патогенезе ДГПЖ значимую роль играет межклеточное взаимодействие в ткани ПЖ и нарушения локальных механизмов регуляции клеточной пролиферации (апоптоз). Не меньшее значение имеет влияние отека и воспаления на репаративные процессы в ПЖ [99; 141].

Большой вклад в изучение патогенеза расстройств мочеиспускания при ДГПЖ сделан А.Е. Вишневым (2007), определившим значение нарушений энергетического метаболизма. Согласно результатам его исследования, симпатическая нервная система вовлечена в формирование дисфункции МП и клиники расстройств мочеиспускания на 3-х уровнях – шеечно-уретральном, детрузорном и внепузырном. Повышение ее активности приводит к динамической уретральной обструкции, к циркуляторной гипоксии МП и общим нарушениям кислородно-энергетического метаболизма с повышенной генерацией свободных радикалов, что усугубляет механический компонент уретральной обструкции [12].

При выборе патогенетически обоснованной терапии поздних ирритативных осложнений ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ необходимо учитывать все известные на сегодня причины и механизмы их развития. В большинстве актуальных на сегодня публикаций приведены следующие: хирургические погрешности; обострение воспалительного процесса; морфофункциональные изменения МП, возникающие на фоне циркуляторной гипоксии детрузора; повышение активности симпато-адреналовой системы в послеоперационном периоде; наличие скрытой гиперактивности детрузора и возможность ее развития в послеоперационном периоде; инволютивные изменения нижних мочевых путей; возрастной гормональный дисбаланс [2; 15; 29; 51; 177; 181].

В числе ятрогенных причин наиболее часто рассматривается

возможность термического или механического повреждения наружного сфинктера МП, как результат длительного дренирования уретральным катетером большого размера, стриктуры МП и мембранозного отдела уретры [19; 84]. Причиной облитерации простатического отдела уретры также может стать неполная резекция в апикальной зоне ПЖ аденоматозной ткани, не отторгшейся после восстановления самостоятельного мочеиспускания. Окклюзия также может быть вызвана сгустком крови, попавшим в уретру [49; 70; 82].

В ряде последних публикаций в качестве механизмов развития расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ все чаще рассматривается послеоперационный отек и нарушение кровообращения в ткани ПЖ, вызывающее гипоксию детрузора и изменение тонуса МП, проявляющееся в форме его гипертонии или гипотонии [9; 42; 58]. При этом многие урологи поддерживают точку зрения о первопричинности дисфункции детрузора в патогенезе послеоперационных нарушений мочеиспускания и гиперактивного МП, в особенности, если до операции имели место снижение сократительной способности детрузора (СССД) или его гиперактивность (ГД) [21; 78; 92]. ГД является наиболее частой причиной дизурии после ТУР ПЖ, и по разным данным в послеоперационном периоде выявляется у 16-80% пациентов [9; 15; 29; 38; 47].

Большинство авторов указывают на первозначимость обострения хронического воспалительного процесса в ПЖ и нижних мочевыводящих путях, особенно если перед операцией было подтверждено наличие хронического процесса (простатита, цистита и т.д.) в латентной фазе воспаления [15; 35; 66; 151; 170]. В замкнутом пространстве ложа удаленной аденомы происходит инфицирование остатков ткани и сгустков крови, приводящее к нагноению и лизису последних, следствием чего может стать вторичное кровотечение или возникновение орхоэпидидимита [43; 170; 175]. Риск развития отсроченных дизурических осложнений повышается при наличии у пациента предшествующих операции эпизодов ОЗМ или в случае

длительного использования цистостомы и уретрального катетера [39; 89; 105; 110; 150].

По результатам патоморфологии резецированных тканей после оперативного лечения ДГПЖ О.В. Теодорович и Н.Б. Забродина (2002) определили значимое увеличение частоты воспалительных и дизурических осложнений в группах пациентов с диагностированным хроническим простатитом (41,6%) [94]. А.И. Неймарк (2005) считает, что в связи с высокой частотой локализации патологической микрофлоры в ПЖ, гиперплазированной ткани и семенных пузырьках, мочевые пути, как правило, инфицированы даже при стерильной моче [60]. Такого же мнения придерживаются Е.Б. Мазо и соавт. (2001), определив, что хронический простатит имеет место у 80-90% больных ДГПЖ, они обосновали необходимость проведения соответствующей медикаментозной предоперационной подготовки [53]. По данным Ю.В. Олефира и соавт. (2004) при проведении предоперационной медикаментозной коррекции у пациентов с хроническим простатитом частота обструктивных осложнений после ТУРП снижается с 13,8% до 5,3% [66].

Важное место среди причин развития гнойно-воспалительных осложнений ДГПЖ в до- и послеоперационном периодах занимает иммунный статус, что необходимо учитывать при медикаментозном лечении пациентов пожилого возраста и с почечной недостаточностью [24; 44; 95].

В руководствах и статьях, затрагивающих вопросы периоперационной тактики ведения пациентов с ДГПЖ, в целях профилактики инфекционно-воспалительных осложнений рекомендуются следующие мероприятия: выявление активного воспалительного процесса в ПЖ; антибактериальная предоперационная подготовка; вазостомия с введением антибактериальных препаратов (первые 6 суток послеоперационного периода); назначение адекватной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде [37; 136; 63].

В последние годы в научных кругах активно дискутируются вопросы

формирования поздних ирритативных расстройств под влиянием замедленной регенерации уротелия в ложе удаленной аденомы. В соответствии с данной концепцией, течение послеоперационного раневого процесса в ложе аденомы после электрорезекции сопоставимо с заживлением инфицированной ожоговой раны в условиях механического, химического и биологического действия на рану инфицированной мочи [42; 71; 102].

В процессе заживления раны поврежденные ткани отторгаются, сроки очищения раневой поверхности и покрытия её новым уротелием по данным литературы очень вариабельны: от 1-3 мес. [19; 22; 70] до 6-18 мес. [82]. Значимое различие в сроках связано с разными подходами к их оценке, в частности с возможностью пролонгации процесса заживления ложа аденомы вследствие развития гнойно-воспалительных процессов в зоне оперативного вмешательства, в особенности при сопутствующем хроническом простатите, пиелонефрите, уролитиазе и у пациентов с цистостомой [39; 51].

Образование нового уротелиального покрова способствует исчезновению симптомов дизурии. При воспалении в ложе аденомы процесс заживления протекает длительно с формированием соединительной ткани [158]. Как указывают Э.Н. Ситдыков и соавт., (2004), присоединение к раневой поверхности инфекции замедляет формирование грануляционной ткани, а порой ведет к её гнойному расплавлению [85]. При замедлении регенерации происходит образование грубой рубцовой ткани и повышается риск развития рубцовой деформации шейки МП, стриктур уретры и недержания мочи [59; 109]. Кроме того, при развитии воспаления в предпузыре образуются мочевые камни, вследствие чего сохраняется постоянная дизурия [108; 147].

О.И. Братчиков и соавт. (2011) также указывают на гнойный процесс в ложе аденомы, который, являясь источником инфекции, обуславливает вторичность заживления и пролонгирует процессы рубцевания и эпителизации. В результате после ТУР ПЖ нарушение анатомической и функциональной целостности в пузырно-уретральном сегменте приводит к

развитию пузырно-мочеточниковых, уретро-семинальных, уретро-простатических рефлюксов (особенно при нарушении сроков дренирования МП и повышении гидростатического давления) и генерализации инфекции (уретрит, простатит, цистит, пиелонефрит, везикулит, эпидидимоорхит, нагноение послеоперационной раны, остеоит лонных костей) [31].

#### **1.4. Патогенетическое лечение и периоперационная профилактика нарушений мочеиспускания при ДГПЖ**

Для лечения и профилактики расстройств мочеиспускания, являющихся основным клиническим симптомокомплексом ДГПЖ и частым осложнением эндоскопических операций у пациентов данного профиля, в современной урологической практике применяют следующие фармакологические группы препаратов: 1)  $\alpha$ 1-адреноблокаторы; 2) ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы; 3) М-холиноблокаторы; 4) ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа 5) фитотерапевтические средства; 6) тканевые препараты 7) комбинированная терапия [51; 87; 95].

В патогенетически обоснованной терапии препаратами первой линии выступают антагонисты  $\alpha$ 1-адренорецепторов -  $\alpha$ 1-адреноблокаторы: альфузозин, доксазозин, силодозин, тамсулозин, теразозин [46]. Препараты данной группы воздействуют на динамический компонент нарушений мочеиспускания, возникающих за счет увеличения тонуса гладкой мускулатуры интерстиция ПЖ, шейки МП и задней уретры [53]. По данным метаанализа долгосрочных исследований монотерапия  $\alpha$ 1-адреноблокаторами позволяет добиться снижения выраженности СНМП и повышения  $Q_{max}$ , что нередко определяет выбор пациентов [13; 153].

$\alpha$ 1-адреноблокаторы также рекомендуются в терапии поздних ирритативных расстройств после ТУР ПЖ [68; 71; 96]. В раннем послеоперационном периоде их применение улучшает процесс реабилитации

после ТУР ПЖ крупных размеров и повышает эффективность проведенного лечения [51; 91]. В то же время препараты данной группы не снижают размер ПЖ.

К тому же ни один из  $\alpha$ -адреноблокаторов не является абсолютно уроселективным, поскольку  $\alpha$ -адренорецепторы присутствуют также и в сосудистой системе. Поэтому результат их воздействия на СНМП может считаться хорошим только при отсутствии их отрицательного влияния на артериальное давление, что особенно важно для пожилых пациентов с сопутствующей АГ, нарушением ритма сердца, при употреблении других сосудистых препаратов [20; 29; 47].

Препаратами этиотропной терапии ДГПЖ также считаются ингибиторы  $5\alpha$ -редуктазы, которые через определенные протеазы активируют апоптоз в эпителии и строме ПЖ, что приводит к уменьшению ее объема. Они наиболее эффективны при объеме ПЖ более  $40\text{см}^3$ , и, в отличие от  $\alpha 1$ -адреноблокаторов, способны снижать риск прогрессирования ДГПЖ, в том числе риск ОЗМ – на 57-68% и хирургического вмешательства – на 48-64% [45]. Чаще применяются 2 препарата данной группы: дутастерид и финастерид. В литературе широко представлены результаты успешного применения дутастерида в качестве профилактики функциональных осложнений ТУР ПЖ [55; 147]. Однако при назначении данного препарата необходимо помнить о возможных побочных эффектах - нарушение эрекции, снижение либидо, уменьшение количества эякулята, наблюдающихся у 3-7% пациентов [53].

В случае небольших размеров ПЖ, преобладания симптомов накопления и ПСА $<1,3$  нг/мл также показаны антагонисты мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторы), способные снижать императивное недержание мочи и частоту мочеиспускания в дневное время [146]. В настоящее время используются 6 препаратов этой группы: дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и хлорид троспия. Многими исследованиями доказан положительный эффект

препаратов данной группы у пациентов с гиперактивным МП и сопутствующими инфекционно-воспалительными осложнениями. На этом основании антимускариновые препараты также активно используются для лечения послеоперационных осложнений функционального характера [54; 98; 179].

При симптомах накопления и опорожнения в сочетании с эректильной дисфункцией или без таковой, а также молодым пациентам с низким индексом массы тела и с тяжелыми СНМП рекомендуют и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) - тадалафил (5 мг) [153]. В то же время множеством исследований эффективности этиотропных препаратов в лечении СНМП доказана целесообразность их комбинированного применения. В частности, монотерапия ингибиторами ФДЭ-5 приводит к значимому улучшению индекса эректильной функции и IPSS, но практически не влияет на Qmax и PVR, что позволяет достичь его комбинация с  $\alpha$ 1-адреноблокатором [134].

В отношении симптомов накопления при недостаточной эффективности монотерапии М-холиноблокаторами или  $\alpha$ 1-адреноблокаторами, а также при ГД с выраженными СНМП, также применяется комбинированная терапия, чаще  $\alpha$ 1-адреноблокатора в сочетании с М-холиноблокатором [58; 128; 130; 173] или с препаратами 5 $\alpha$ -редуктазы [178] или в комбинации с гормональными средствами [36; 54].

При выборе вариантов терапии симптомов гиперактивного МП, часто наблюдаемых после ТУР ПЖ, в последние годы среди отечественных и зарубежных урологов активно обсуждается эффективность селективных агонистов бета<sub>3</sub>-адренорецепторов, в частности, препарата Мирабегрон («Бетмига») с доказанной уродинамической безопасностью, в особенности среди пациентов после неэффективной терапии М-холиноблокаторами [78]. С этой же целью японские урологи тестировали препараты группы антагонистов кальция «Нафтодипил» и пропиверина гидрохлорида «Миктонорм» (в России – не зарегистрированы), обладающие  $\alpha$ -

адренолитической и симпатолитической активностью [154].

При незначительном увеличении ПЖ в сочетании с умеренными признаками инфравезикальной обструкции, а также для профилактики осложнений ТУРП по поводу ДГПЖ в урологической практике достаточно часто используются экстракты растительного происхождения: *Cucurbita pepo*, *Nuxoxis rooperi*, *Pygeum africanum*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Utrica dioica* [3]. Эффективность фитотерапевтических препаратов определяется содержанием фитостеролов, фармакологическое действие направлено на уменьшение объема ПЖ, снижение частоты учащенного мочеиспускания и увеличение емкости МП [44; 95]. Однако, в связи с недостаточностью доказательной базы по результатам плацебо-контролируемых испытаний, специалисты EAU и AUA не дают рекомендаций для лечения ДГПЖ препаратами, содержащими растительные экстракты [46; 101].

При сочетании ДГПЖ с сопутствующим хроническим простатитом и пиелонефритом, для лечения эректильной дисфункции, а также в целях профилактики и лечения осложнений ТУР ПЖ достаточно часто применяются тканевые препараты (биорегуляторные пептиды) «Простатилен» или «Витапрост», содержащие экстракт ПЖ быка [88]. По данным ряда исследований их применение в послеоперационном периоде позволяет сократить длительность курса антибактериальной терапии, частоту мочеиспусканий, быстрее снизить болевой синдром и добиться улучшения качества жизни пациентов [2; 63; 97; 108].

Важной частью этиотропного лечения ДГПЖ и периоперационной профилактики осложнений является антибактериальная терапия, направленная также на снижение сроков пребывания пациентов в стационаре и общей стоимости лечения, предотвращение летальных исходов [16].

К настоящему времени разработаны базовые рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике в урологии. Главной целью является предупреждение симптоматических и раневых послеоперационных инфекций мочевыводящих путей. Для периоперационной профилактики

рекомендуются пероральные или парентеральные фторхинолоны, цефалоспорины III поколения, ингибитор-защищенные пенициллины. Антибиотикопрофилактика противопоказана при продлении дренирования мочевыводящих путей после операции (постоянный катетер, стент, нефростомический дренаж) [136]. В отечественных рекомендациях для профилактики осложнений ТУРП в качестве альтернативы фторхинолонам предложено применять Фосфомицина триметамол [6].

Рост частоты инфекционно-воспалительных осложнений ТУРП обусловлен стремительным увеличением штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. Поэтому эмпирическая антибиотикотерапия должна использоваться только при развитии симптомов инфекции, во всех остальных случаях перед ТУРП следует выполнять бактериологический посев секрета ПЖ и проводить антибиотикопрофилактику в зависимости от чувствительности выделенных штаммов [31; 39].

Вопросы подбора терапевтической схемы терапии для послеоперационной профилактики урологических инфекций по-прежнему дискуссионны.

Большинство ученых считают, что применение для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных осложнений только антибактериальных препаратов – недостаточно.

На сегодняшний день доказано, что любое оперативное вмешательство снижает реактивность иммунной системы, наиболее ослабленную в пожилом возрасте при снижении бактерицидной активности фагоцитирующих клеток. Это ограничивает применение антибиотиков, большинство которых усиливают иммуносупрессию, отрицательно влияют на физиологические процессы в тканях, ведут к развитию дисбактериоза, создавая тем самым условия для эндогенного инфицирования мочевых путей условно-патогенной флорой [19]. Для предотвращения интоксикации, возникающей вследствие ускоренного разрушения микробных тел, и риска развития уросепсиса многие урологи считают обоснованным применение у больных ДГПЖ перед

операцией иммунокорректирующих и иммуномоделирующих средств [26; 43; 44].

Также существует мнение, что для профилактики осложнений ТУРП послеоперационную этиотропную профилактику и антибиотикотерапию необходимо сочетать с препаратами, улучшающими трофику и микроциркуляцию в тканях ПЖ [105; 59], с антиоксидантами и гипербарической оксигенацией, влияющими на функциональную активность иммунной системы и способствующими уменьшению воспаления [35; 41; 106], с различными аппаратными методами физиотерапии, включая трансректальную микроволновую гипертермию [51; 68; 93; 59].

Есть положительные отзывы о не прямой электрохимической детоксикации организма при помощи гипохлорита натрия. По мнению разработчиков, ряд специфических свойств данного препарата (дезагрегационное, антикоагулянтное, антигипоксическое, иммуностимулирующее, бактерицидное и др.) способствует снижению активности воспалительного процесса [107].

В этих же целях в хирургической практике, в том числе в урологии, достаточно широко применяется метод эндолимфатического введения лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, при котором блокируется лимфогенный путь распространения инфекции из очага гнойного воспаления и уменьшается воспалительный отек [26; 37].

### **1.5. Обоснование и результаты применения гиалуроновой кислоты в общехирургической и урологической практике**

Процесс заживления ран складывается из 3 стадий: 1 - фаза воспаления, разделяемая на период сосудистых изменений и период очищения раны от некротических тканей; 2 - фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; 3 - фаза дифференцировки и эпителизации [76].

После хирургического вмешательства наиболее ранним системным

ответом является острое воспаление (вазодилатация, повышение проницаемости сосудистой стенки, хемотаксис лейкоцитов в первичный очаг). Заживление раневой поверхности включает в себя высвобождение тромбоцитарных факторов, содействующих миграции воспалительных клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток в область раны. Фибробласты образуются из недифференцированных мезенхимальных клеток, находящихся в тканях раневой поверхности, и из гематогенных элементов (лимфоциты и моноциты) раневого инфильтрата [1]. По мере заживления раны поврежденные ткани в виде струпа отторгаются, и начинается образование грануляционной ткани, уникальным свойством которой является интенсивное образование из фибробластов мукополисахаридов (гликозаминогликанов) - гиалуроновой кислоты (ГК), хондроитинсульфата и гепарина [76].

Аналогичные стадии заживления операционной раны наблюдаются после электрорезекции по поводу ДГПЖ. Стойкий спазм сосудов микроциркуляторного русла приводит к ишемии уротелия и к нарушению синтеза гликозаминогликанового слоя, являющегося барьером для активных раздражающих компонентов мочи и токсинов бактериальной флоры [54; 79]. При инфицировании стадии пролиферации и регенерации уротелия замедляются, снижается синтез и секреция гликозаминогликанов [103; 165]. Те же звенья присутствуют в патогенезе интерстициального цистита (ИЦ), наиболее изученном с точки зрения поиска патогенетической терапии [90; 158].

Об уникальном воздействии ГК на регенерацию тканей известно с середины XX века, о чем свидетельствуют многочисленные публикации и патенты отечественных и зарубежных авторов. Как показали исследования, ГК участвует в контроле таких процессов, как репаративная регенерация тканей, клеточная дифференцировка, морфогенез, ангиогенез и воспаление. На стадии воспаления ГК взаимодействует с биологическими компонентами воспаления, связывает свободные радикалы и выступает в качестве

иммуномодулятора [16; 139; 170]. На ранней стадии образования грануляционной ткани ГК содействует пролиферации и миграции в область раны клеток, участвующих в регенерации тканей. Ее ангиогенические свойства позволяют улучшить местную микроциркуляцию [50; 72].

Процесс заживления находится в прямой зависимости от способности тканей синтезировать мукополисахариды, содержание которых уменьшается по мере формирования коллагеновых волокон [73; 103].

Недостаток эндогенного содержания ГК можно компенсировать местным применением препаратов, изготовленных на ее основе. В естественных условиях ГК встречается в виде натриевой соли, является гомополимером М-ацетил-глюкозамина и D-глюконовой кислоты, соединенных бета 1-3 связью. Молекулярная масса колеблется в пределах от 1000 до нескольких миллионов дальтон [72].

Растворы ГК обладают уникальными реологическими свойствами, благодаря гелеобразной консистенции и высокой гидрофильности легко образуют дисперсионный матрикс с водными молекулами, что важно для поддержания защитных механизмов и эластичности слизистых оболочек. Нативная ГК или лекарственные системы с ГК применяются в хирургии, комбустиологии, офтальмологии, ревматологии, дерматологии и косметологии. ГК входит в состав противоспаечных и раневых пленок, заменителей синовиальной жидкости суставов, используется в качестве среды при проведении глазных операций, сохранении и транспортировке клеток [104].

В урологии патогенетическое воздействие препаратов ГК на процессы регенерации уротелия наиболее изучено для лечения ИЦ и синдрома болезненного / нейрогенного мочевого пузыря (СБМП), лучевого и геморрагического цистита, чему посвящено значительное количество научных работ зарубежных и отечественных авторов [7; 28; 72; 103; 112; 131; 138; 157].

Популярными препаратами, разработанными на основе ГК для

стимуляции регенерации уротелия являются «Cystistat» (Гиалуронат натрия) и «Геран-instill» (Хондроитинсульфат) немецких производителей, «Инстилан» итальянских производителей [72].

Для повышения эффективности воздействия еще в конце прошлого столетия европейскими учеными была разработана техника внутрипузырного введения растворов ГК в МП [143; 140]. При орошении полости МП растворы ГК формируют вязкую эластичную пленку на слизистой оболочке, что обеспечивает временную защиту и восстановление уротелия не только при воспалении МП, радиационной терапии органов малого таза, но также при различных хирургических вмешательствах и урологических манипуляциях (цистоскопия и др.) [163; 164; 183].

На отечественном фармрынке долгое время не было сертифицированного препарата ГК для инстилляций. До 2010г. к ограниченному использованию в медицине был представлен только один препарат ГК – «Куриозин» в форме гиалуроната цинка (производитель Венгрия) [72]. В связи с отсутствием разрешения МЗ РФ на внутрипузырное введение данного препарата первые исследования были проведены на животных. В частности, отечественные ученые П.Л. Хазан (2010) и Ю.В. Кудрявцев с соавт. (2011) при моделировании ИЦ *in vitro* отметили значительное снижение экссудации (отека), стабилизацию системы гликозамингликанов в интерстициальной ткани МП (реакция метакромазии) и более интенсивную краевую эпителизацию (количество эпителиоцитов в поле зрения в крае язвенного дефекта), которая при однократном применении препарата на 14,4% превосходила таковую у животных контрольной группы, а при 3-х кратном введении - на 21,5%. В клиническом эксперименте *in vivo* была доказана безопасность и высокая клиническая эффективность гиалуроната цинка (положительный эффект у 83,3% пациентов) при лечении различных форм хронического цистита [73; 103].

Сегодня на Российском фармрынке существует зарегистрированный препарат ГК «УРО-ГИАЛ», разработанный МКС Laboratories (Россия) из

высокоочищенной ГК. Отечественное производство препарата «УРО-ГИАЛ» увеличило его экономическую доступность и значительно расширило его применение в урологической практике [72].

В связи с необходимостью повышения доказательности экспериментальной базы исследования эффективности препаратов ГК в лечении ИЦ / СБМП *in vitro* и *in vivo* продолжаются и в настоящее время.

В частности, несколько научных коллективов различных стран при экспериментальном моделировании ИЦ / СБМП установили, что инстиляция препаратов ГК в МП приводит к значительному угнетению воспалительного процесса в его стенке, снижению частоты и амплитуды сокращений, уменьшению повреждения эпителия, снижению уровня бактериального роста [124; 144; 165; 172]. Р. Rooney et al. (2015) также на модели *in vitro* отметили снижение индуцированной продукции цитокинов, трансэпителиальной проницаемости и риска воспалительного процесса, увеличение образования сульфатированных гликозаминогликанов [139].

Британские ученые по данным архива научных публикаций за 1980-2010гг. изучили результаты применения препаратов ГК для лечения геморрагического цистита, индуцированного лучевой терапией рака ПЖ. С позиции доказательной медицины установлено, что интравезикальные инстиляции и орошения мочевого пузыря оказались патогенетически обоснованной и наиболее эффективной профилактической и терапевтической мерой [116].

Воздействие инстиляций ГК при индуцированных формах ИЦ/СБМП, возникших вследствие химио- и радиотерапии новообразований МП и ПЖ, также тестировалась итальянскими учеными. Через 4 недели лечения у 97% больных наблюдалось полное купирование боли, императивных позывов к мочеиспусканию и увеличение емкости мочевого пузыря. Кроме того, при цитологическом исследовании уротелия не выявлено прогрессирования рака после отсрочки противоопухолевого лечения [174].

Результаты аналогичного исследования греческих ученых показали,

что применение внутрипузырных инстилляций ГК у пациентов с радиационно-индуцированными ИЦ/СБМП после лучевой терапии по поводу аденокарциномы способствует снижению гематурии, болевого синдрома и императивных позывов. При оценке выраженности симптомов общий балл до и после применения ГК составлял 2,7 и 1,4 соответственно ( $p < 0,01$ ) [184]

Австрийские ученые при изучении затрат на длительное лечение ИЦ определили более низкую стоимость препаратов ГК в сравнении со специфической медикаментозной терапией [166]. К тем же выводам пришли и другие научные коллективы, отметив новый подход в профилактике рецидивирующих инфекций мочевых путей при инстилляции в МП растворов ГК, позволяющий сократить расходы на профилактическую антибиотикотерапию [114; 123; 161].

В отечественной урологической практике сегодня не менее активно используются новые цитопротективные методики с применением мукополисахаридов – ГК, гепарин и пентосан полисульфат, обеспечивающих защиту стенки МП от раздражающего действия мочи и ее токсических компонентов. При тестировании нового отечественного препарата «УРО-ГИАЛ» для лечения ИЦ/СБМП, отмечено полное исчезновение рецидивов или снижение их частоты, снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение частоты мочеиспускания, отсутствие побочных эффектов [16; 28; 40; 50; 102].

Результатом многолетних рандомизированных исследований эффективности внутрипузырных инстилляций препаратов ГК явилось их включение в руководства и клинические рекомендации Европейской, Японской и Американской ассоциаций урологов в качестве важного составного компонента комплексной терапии ИЦ и СБМП [121; 136; 137; 152; 156].

В руководстве Международной комиссии по лечению ИЦ/СБМП (2016) представлены разные по составу смеси для внутрипузырного введения, содержащие анестетики, антибиотики, стероиды, антиагреганты,

антикоагулянты и компоненты ГК [121]. Ниже представлены авторские смеси, наиболее часто используемые в урологической практике.

1. Анестезирующая смесь (автор - Robert Moldwin, MD), в составе: бупивакаин, лидокаин, гиалуронат натрия (или гепарина сульфат), кеналог (или риамзинолон), гентамицин (или ципрофлоксацин) [152].

2. Бупивакаино-стероидная смесь (автор - Nagendra Mishra, MD), в составе: бупивакаин, гиалуронат натрия (или гепарина сульфат), дексаметазон [121].

3. Смесь с димексидом (автор - Philip Hanno, MD), в составе: димексид, кеналог, гиалуронат натрия (или гепарина сульфат) [125].

4. Смесь с гепарином (автор - Kristene Whitmore, MD), в составе: гепарин, гидрокортизон в форме натрия сукцината, гентамицин и бупивакаин [121].

5. Обезболивающие смеси, содержащие лидокаин и пентосан (автор - Jurjen J. Vade, MD) либо гепарин (автор - C. Lowell Parsons, MD) [111; 176].

В то же время существует мнение о недостаточной эффективности интравезикальных инстилляций фарсмесей, основанной на пассивной диффузии, что обеспечивает малую проникающую способность. В этой связи В.В. Протошак (2012) предложил оригинальную конструкцию для электрофоретического введения препаратов в полость МП (внутрипузырный электрод-катетер и наружный электрод-трусы), обеспечившую более быстрое восстановление уродинамических показателей и снижение интенсивности болевого синдрома, более длительную ремиссию ИЦ/СБМП [75].

Применение препаратов ГК в периоперационном периоде при эндоурологических вмешательствах на сегодняшний день изучено мало, в доступном литературном архиве найдены лишь единичные публикации.

В частности, испанские ученые сообщили об успешном применении ГК при эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. В данном случае препараты ГК использовались в качестве фиксирующих

веществ, вводимых под устье мочеточника. После инъекции ГК во время манипуляции в течение 4-х лет рецидивов заболеваний не наблюдалось [109].

Положительные результаты использования ГК получены при проведении урологических вмешательств у детей. Превентивные инстиляции ГК перед хирургическими операциями на шейке МП в целях лечения СБМП, позволили избежать развитие стриктур и гидронефроза [122; 133].

Среди отечественных публикаций следует отметить результаты применения препарата ГК у пациента после открытой простатэктомии, у которого в послеоперационном периоде на фоне сопутствующей инфекции длительно сохранялся отек шейки МП. На основании сходства данной симптоматики с клинической картиной ИЦ для ускорения репаративных процессов в слизистой МП были успешно применены инстиляции ГК в комбинации с лазеротерапией [102].

## **ВЫВОДЫ**

Таким образом, по данным литературы установлено, что большинство урологических осложнений ТУР ПЖ по поводу ДППЖ (инфекционно-воспалительные, функциональные и обструктивные) так или иначе связаны с процессом заживления операционной раны и имеют общие этиопатогенетические механизмы с ИЦ и СБМП, что обосновывает применение ГК у пациентов после ТУР. К настоящему времени установлено положительное воздействие ГК на ускорение процесса эпителизации поврежденного уротелия и восстановления нарушенных параметров мочеиспускания. Высокая эффективность внутрипузырного введения лекарственных смесей и растворов с ГК доказана метаанализом множества зарубежных и отечественных исследований, что послужило обоснованием для включения данного метода в составе комплексной терапии ИЦ / СБМП в международные рекомендации.

В числе наиболее современных инстиллятов на основе ГК большую популярность получил раствор «УРО-ГИАЛ», относительно недавнее появление данного препарата на российском фармацевтическом рынке повысило его доступность для обширного контингента урологических пациентов.

Сходство патогенеза симптомокомплекса, наблюдающегося при ИЦ / СБМП и расстройств мочеиспускания в позднем послеоперационном периоде после ТУР ПЖ позволяет предположить обоснованность и целесообразность инстилляций раствора «УРО-ГИАЛ» в послеоперационной профилактике. Однако в доступном литературном архиве подобных сведений найти не удалось, что и послужило целью предпринятого исследования.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования**

Работа выполнена на базе стационара урологического центра Дорожной клинической больницы на ст. Н. Новгород ОАО «РЖД» в 2014 – 2017 гг.

Предметом исследования было установление безопасности и эффективности послеоперационной профилактики осложнений эндоскопического лечения ДГПЖ раствором гиалуроната натрия «УРО-ГИАЛ».

Объектом исследования были пациенты, которые после выполнения эндоскопических операций в послеоперационном периоде получали различные схемы медикаментозной профилактики послеоперационных осложнений.

Программа исследования включала: оценку клинических показателей в различные сроки после оперативного вмешательства, параметров мочеиспускания по данным дневников пациентов, частоты послеоперационных осложнений, изучение причин развития поздних ирритативных расстройств, анализ сроков заживления хирургической раны по данным гистологического исследования тканей ложа аденомы, статистическое прогнозирование длительности применения изучаемого препарата и разработку схемы послеоперационного ведения пациентов после эндоскопического лечения ДГПЖ с включением препарата ГК «УРО-ГИАЛ».

Исследование по характеру было рандомизированным внутри групп и контролируемым, по методам отбора единиц наблюдения - типологическим направленным. Методический комплекс включал проведение клинического эксперимента, текущего и ретроспективного наблюдения, применение социологических методов, оценку результатов патоморфологического исследования, математическое прогнозирование на основе методов

регрессионного анализа и другие методы статистической обработки результатов исследования.

При сборе информации использовалась выкопировка сведений из следующих учетных документов: «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у); «Направление на патологогистологическое исследование (форма № 014/у); «Дневник мочеиспусканий»; стандартизованная анкета шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score) и QoL (Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания).

Необходимый объем наблюдений определен с применением классической формулы бесповторного отбора и альтернативного распределения результирующего признака, в нашем исследовании – частоты поздних проявлений дизурии после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, выраженной в %.

$$n = \frac{t^2 pq}{\Delta^2}$$

где n – минимальный объем выборки;

t - доверительный коэффициент, показывающий какова вероятность того, что размеры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется  $t = 2$ , что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза);

p – величина показателя распространенности изучаемого признака, в нашем случае - частоты поздних проявлений дизурии (по данным литературы);

$$q = 100 - p;$$

$\Delta$  - предельная ошибка показателя, принятая в наших расчетах за  $\pm 7$ .

Согласно литературным данным, в поздний послеоперационный

период (более 3 мес.) ирритативная симптоматика наблюдается у 11-25% пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ. [2; 49; 54; 70; 96]. При использовании усредненного показателя, составившего 18%, минимальный объем наблюдений для нашего исследования составил 120,5 единиц, поэтому выборка в количестве 201 пациент обеспечила репрезентативность выборочной совокупности.

В общую выборку было включено 2 группы пациентов, оперированных в объеме БТУР - 100 чел. и ТУЭБ ПЖ - 101 чел.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- наличие показаний к оперативному лечению ДГПЖ, а именно: наличие инфравезикальной обструкции, подтвержденной КУДИ (выраженное снижение  $Q_{\max}$  менее 10 мл/с, отсутствие изолированного снижения сократительной способности детрузора), наличие цистостомического дренажа (сроком до 6 месяцев); камней мочевого пузыря, острой задержки мочеиспускания.
- возраст  $\geq 50$  лет;
- ПСА до 4 нг/мл (при повышении его уровня и отсутствии данных о наличии рака простаты, включение – по результатам биопсии).
- итоговый показатель по международной системе оценки симптомов нижних мочевых путей (IPSS)  $\geq 8$  баллов;
- объем ПЖ  $< 80 \text{ см}^3$  - при отборе на БТУР и  $\geq 80 \text{ см}^3$  - при отборе на ТУЭБ;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: печеночная и тяжелая почечная недостаточность, нестабильная стенокардия, сопутствующие угрожающие жизни состояния; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, диагностированный рак простаты.

В целях сравнительной оценки эффективности медикаментозной профилактики послеоперационных осложнений внутри каждой выборки пациенты распределялись по схемам лечения. В основных группах (25

пациентов после БТУР и 26 – после ТУЭБ простаты) в послеоперационном периоде наряду с традиционной терапией проведено внутривезикулярное введение раствора препарата ГК «УРО-ГИАЛ». Пациенты контрольных групп (75 - после БТУР и 75 - после ТУЭБ простаты) в послеоперационном периоде лечились по стандартной терапевтической схеме без применения ГК.

Современные стандарты послеоперационного ведения пациентов после эндоскопических операций на ПЖ, разработанные на основе международных и отечественных рекомендаций, предусматривают применение антибактериальной и противовоспалительной терапии, а также гемостатических и антикоагулянтных препаратов в целях профилактики кровотечений и тромбозов. [6; 64; 100; 101; 127].

В случае сохранения ирритативной симптоматики по результатам комплексного уродинамического исследования через 1-1,5 мес. после операции пациентам также могут быть назначены альфа-1-адреноблокаторы и М-холинолитики и их комбинации в комплексе с аппаратными методами и биорегуляторными пептидами. [29; 47; 54; 71; 93].

В качестве стандартной послеоперационной терапии в нашей клинике пациентам назначались: антибактериальные препараты, гемостатики (раствор «Этамзилат» 12,5% по 2 мл 2 раза в день) и антикоагулянты («Клексан» по 40 мг п/к 1 раз в сутки). Антибактериальные препараты назначались с учетом посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. Чаще всего это были цефалоспорины 3-го поколения – «Цефотаксим» или «Цефтриаксон» но назначались также и аминогликозиды («Амикацин» ) и фторхинолоны («Абактал»). При этом антибиотики и гемостатические препараты применялись в течение всего времени пребывания в стационаре (5-7 дней), а антикоагулянты - 2-3 дня после операции.

Амбулаторно после выписки больных из стационара также с учетом посева мочи на флору, пациенты перорально принимали антибиотик. Чаще всего это был антибактериальный препарат фторхинолонового ряда «Левифлоксацин» по 500 мг 1 раз в день, либо нитрофуран «Фурамаг» по 50

мг 3 раза в день.

К этому лечению у пациентов основных групп было добавлено внутривезикулярное введение раствора гиалуроната натрия «УРО-ГИАЛ». Препарат «УРО-ГИАЛ», разработанный компанией МКС Laboratories, зарегистрирован в России с 2010г. в качестве протектора слизистого слоя уретры и мочевого пузыря и предназначен для внутривезикулярного введения в целях лечения рецидивирующего, интерстициального и лучевого циститов, а также гиперактивного мочевого пузыря в составе комплексной терапии (в сочетании с М-холинолитиками).

В соответствии с описанием препарат представляет собой стерильный, апиrogenный, прозрачный, вязкоэластичный раствор гиалуроната натрия с рН 6,5 – 7,5. Выпускается в виде стерильного раствора гиалуроната натрия в герметично закупоренном флаконе объемом 50 мл, предназначенном для разового применения. По инструкции, предварительно подогретый до 20 градусов раствор, через катетер вводится внутрь опорожненного мочевого пузыря. Время экспозиции препарата в мочевом пузыре должно быть не менее 30 мин. Согласно рекомендованной схеме для лечения цистита процедура проводится 1 раз в неделю и требует повторения от 4-х до 12 раз.

В нашем исследовании внутривезикулярное введение препарата «УРО-ГИАЛ» пациентам основных групп проведено в соответствии с инструкцией. Однако в целях установления переносимости препарата и безопасности его применения в раннем послеоперационном периоде первые 2 процедуры производились в течение 1-ой недели после операции в половинной дозировке - 20 мг (25 мл). Первое введение «УРО-ГИАЛА» проводилось через установленный во время операции уретральный катетер Фолея на 2-3 сутки после операции. После введения препарата катетер Фолея удалялся. Все последующие инстилляции выполнялись после катетеризации мочевого пузыря через уретральный катетер. Время экспозиции раствора в мочевом пузыре составило 1,5-2 часа. Первые 2 инстилляций произведены в условиях стационара, последующие процедуры осуществлялись после выписки

пациентов амбулаторно в дозировке 40 мг (50 мл раствора) с кратностью 1 раз в неделю еще в течении месяца (4 инстилляций). В общей сложности было выполнено 6 инстилляций.

Применение препарата «УРО-ГИАЛ» в послеоперационном периоде проводилось в соответствии с официальным разрешением локального этического комитета Нижегородской государственной медицинской академии и на основе информированного согласия пациентов, принявших участие в исследовании.

## **2.2. Методы обследования пациентов и критерии оценки результатов**

Всем пациентам, включенным в исследование, на предоперационном этапе проведено стандартное обследование, состоящее из подробного сбора анамнеза, урологического осмотра, данных анкетирования, лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики (УЗИ органов мочеполовой системы, ТРУЗИ простаты, комплексное уродинамическое исследование, включающее урофлоуметрию, цистометрию наполнения, исследование «давление-поток»; по показаниям обзорная и экскреторная урография, восходящая уретроцистография.

Для оценки результатов использовали критерии, рекомендованные Четвертым совещанием Международного согласительного комитета по вопросам ДГПЖ (Париж, 1997), а именно: 1) СНМП по Международной шкале оценки простатических симптомов IPSS, с выделением обструктивного и ирритативного компонента нарушений мочеиспускания (средний балл); 2) качество жизни пациента вследствие расстройства мочеиспускания - по анкете QOL (средний балл); 3) средний объем ПЖ по данным УЗИ в см<sup>3</sup>; 4) максимальная объемная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии; 5) количество остаточной мочи по данным УЗИ (RVR в мл); 6) содержание простатоспецифического антигена в сыворотке крови (уровень PSA в нг/мл); 7) количество и характер осложнений,

связанных с оперативным лечением (% в группе).

Все полученные показатели анализировались в динамике послеоперационного периода в сравнении с исходными значениями. Контрольные сроки наблюдения были определены через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Важной частью урологического осмотра было выполнение пальцевого ректального исследования, во время которого оценивались: размер ПЖ, консистенция, болезненность, симметричность долей, подвижность стенки прямой кишки.

Стандартный объем лабораторного обследования предусматривал оценку результатов общих анализов крови и мочи, микроскопии осадка мочи, биохимических показателей крови, коагулограммы, группы крови и резус фактора, исследований на гепатиты, ВИЧ и сифилис.

Всем пациентам перед проведением диагностических и лечебных манипуляций проводилось определение общего содержания простатического специфического антигена в сыворотке крови (PSA). Количественный анализ показателя проводили, используя иммуноферментный тест системы «PSA COBAS CORE» фирмы «Хоффманн - Ла Рош». Перед забором крови для определения уровня PSA на протяжении 5-7 дней больным не проводили исследований, связанных с механическим давлением на предстательную железу (пальцевое ректальное исследование, клизма), анамнестически исключались запоры и половые акты. При значении показателя свыше 4 нг/мл пациентам выполнялась мультифокальная биопсия простаты не менее чем из 12 точек. Если при гистологическом исследовании выявлялся рак простаты, пациенты не включались в исследование.

В случае наличия анамнестических данных о недавно перенесенных хронических воспалительных заболеваниях мочеполовых органов, а также при выявлении на дооперационном этапе воспалительных изменений в общем анализе мочи (лейкоцитурия, бактериурия), проводилось бактериологическое исследование секрета простаты, мазков из уретры, мочи

для выявления роста бактериальной флоры с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

В числе инструментальных методов обследования использовали следующие: УЗИ органов мочеполовой системы (почки, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, простата); трансректальное УЗИ простаты (ТРУЗИ); урофлоуметрия; по показаниям обзорная и экскреторная урография, комплексное уродинамическое исследование, восходящая уретроцистография.

УЗИ органов мочеполовой системы выполнялось в целях оценки состояния верхних и нижних мочевыводящих путей. Трансректально оценивались размеры, пространственное расположение, конфигурация, эхоструктура, симметричность, объем ПЖ и объем узлов гиперплазии. При подозрении на злокачественное новообразование ПЖ по результатам ТРУЗИ, пациентам выполнялась мультифокальная биопсия простаты.

Объем ПЖ, определяемый на основании УЗИ и ТРУЗИ, является не только важным диагностическим критерием болезни, но и имеет определяющее значение при выборе метода эндоскопической операции. Верхней условной границей нормального объема ПЖ принято считать 30 см<sup>3</sup>. В соответствии с российскими и европейскими рекомендациями при выборе того или иного оперативного метода также следует учитывать и другие факторы, влияющие на исход оперативного лечения (наличие камней или дивертикулов мочевого пузыря, осложнений ДГПЖ) [100; 127]. Согласно рекомендациям, в нашем исследовании с учетом прочих факторов при исходном объеме простаты до 80 см<sup>3</sup> выполнялась БТУР, при объеме простаты 80 см<sup>3</sup> и выше – операция ТУЭБ.

В числе объективных параметров при оценке клинического течения ДГПЖ и состояния пациента после ее хирургического удаления использовали показатели урофлоуметрии. Исследование уродинамики нижних мочевыводящих путей проводили у всех пациентов, включенных в исследование, на предоперационном этапе и в контрольные сроки

наблюдения после операции. Урофлоуметрию выполняли с помощью аппарата фирмы БКА (Дания), снабженного компьютером для расчета всех параметров акта мочеиспускания. Оценивались параметры максимальной объемной скорости мочеиспускания, средней объемной скорости мочеиспускания, продолжительности акта мочеиспускания, отдельно анализировалась кривая графического отображения с определением типа мочеиспускания.

Особенно информативен в этих целях показатель максимальной объемной скорости мочеиспускания, в норме превышающий 15 мл/сек. Степень нарушения акта мочеиспускания может быть легкой, средней и тяжелой. При легкой степени нарушения значение  $Q_{max}$  варьирует в пределах от 10 до 15 мл/сек, при средней степени - от 5 до 10 мл/сек., при тяжелой степени значение показателя ниже 5 мл/сек.

Проблемой чувствительности данного метода является то, что максимальная объемная скорость мочеиспускания зависит не только от уретрального сопротивления, но и от функционального состояния детрузора, и при малых значениях  $Q_{max}$  невозможно отличить наличие обструкции, вызванной ДГПЖ, от ослабленной сократительной способности детрузора [3; 9; 15;]

В этих целях всем пациентам перед операцией и в различные послеоперационные сроки (1-ая неделя, 1,5 мес., 1 год после операции) выполнялось уродинамическое исследование ( цистометрия наполнения, исследование «давление-поток»), необходимое для изучения функционального состояния детрузора, гиперактивность которого является самой частой причиной поздних ирритативных расстройств.

По результатам исследования регистрировались следующие показатели: внутрипузырное давление; внутрибрюшное давление; детрузорное давление; показатели давления во время максимальной скорости потока мочи. Гиперактивность детрузора была интерпретирована как результат непроизвольного подъема детрузорного давления с амплитудой

выше 15 см.вод.ст. Низкие показатели объемной скорости мочеиспускания на фоне высокого внутрипузырного давления свидетельствовали о наличии инфравезикальной обструкции (ИВО). С другой стороны, сочетание низкого внутрипузырного давления с относительно высокими цифрами  $Q_{\max}$  указывает на необструктивный характер мочеиспускания. По значению детрузорного давления ( в норме оно 40-45 см.вод.ст) при максимальной объемной скорости потока мочи оценивали сократительную способность детрузора.

Количество остаточной мочи, не менее важный показатель, характеризующий состояние детрузора. Для его определения использовали неинвазивный метод – трансабдоминальное УЗИ.

Если по данным УЗИ определялись изменения со стороны верхних мочевых путей пациентам выполнялась обзорная и экскреторная урография. По показаниям (подозрение на сопутствующую стриктуру уретры) производилась восходящая уретроцистография.

Международная система суммарной оценки симптомов заболеваний ПЖ IPSS позволяет выделить две категории СНМП - обструктивные (симптомы опорожнения) и ирритативные (симптомы наполнения).

К обструктивным симптомам относят: вялую струю мочи, затрудненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, натуживание при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание. Ирритативными симптомами считаются: учащенное мочеиспускание (более 6 раз), urgentные позывы к мочеиспусканию, ноктурия( более 1-2 раз).

По рекомендации Международного комитета по ДГПЖ количество баллов заболевания от 0 до 7 свидетельствует о легкой степени симптоматики, от 8 до 19 - об умеренной симптоматике, от 20 до 35 - о тяжелой симптоматике заболевания. Наличие у пациента после операции средне выраженной симптоматики (от 8 до 19 баллов) и значительное превышение баллов ирритативного компонента над обструктивным, интерпретировалось нами как сохранение ирритативной симптоматики в

послеоперационном периоде.

Критерии качества жизни (QoL) вследствие расстройств мочеиспускания в соответствии с международными рекомендациями оценивались по 6-ти балльной шкале: очень хорошо, хорошо, удовлетворительно, смешанное чувство, неудовлетворительно, ужасно плохо.

В дополнение к стандартным методам опроса пациентов по шкале IPSS также использовались данные саморегистрации параметров суточного мочеиспускания на дооперационном этапе, сразу после операции и через 1,5 мес., полученные из дневников мочеиспусканий пациентов. В числе оценочных критериев анализировались такие среднесуточные показатели, как: частота мочеиспусканий, средний разовый объем мочи в мл, наличие и частота ургентных позывов и эпизодов недержания мочи.

Для профилактики осложнений эндоскопических операций на ПЖ в нашем исследовании использовался препарат ГК «УРО-ГИАЛ». Он ускоряет процесс эпителизации и заживления ложа аденомы, снижает раздражающее действие мочи на нервные окончания в шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры, что приводит к уменьшению ирритативной симптоматики и дизурии. Кроме того, за счет стимуляции процессов созревания грануляционной ткани и ускоренной эпителизации раневой поверхности снижается риск отсроченных рубцовых повреждений шейки мочевого пузыря и уретры.

В целях оценки стадии заживления операционной раны и степени эпителизации ложа аденомы простаты было выполнено патоморфологическое исследование участков тканей из ложа аденомы, взятых во время и после оперативного вмешательства через определенные промежутки времени с помощью цистоскопии и ТУР-биопсии. При проведении ТУР-биопсии петлей резектоскопа в ложе аденомы производилось 4 коротких среза на 5 и 7 часах условного циферблата в области шейки мочевого пузыря и апикальной части простаты. Из

полученных биоптатов было подготовлено для исследования от 8 до 14 гистологических срезов. Препараты подвергались окраске гематоксилином и эозином. Сравнение проводилось между препаратами, полученными в группах пациентов со стандартной (группа сравнения) и комплексной (основная группа) схемой медикаментозной профилактики послеоперационных осложнений, включающей внутривезикулярные инстилляции «УРО-ГИАЛа». Ввиду инвазивности манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ ПЖ. Через 6 нед. после операции были изучены результаты гистологического исследования ложа аденомы 27 пациентов после БТУР и 21 – после ТУЭБ; через 8 нед. - 10 и 16 пациентов – соответственно; 12 нед. – 9 и 13; 16 нед. – 8 и 9; 24 нед. – 7 и 6 пациентов. Целью гистологического исследования была оценка стадии заживления и степени эпителизации ложа аденомы простаты, проведенная на основе изучения от 8 до 14 гистологических срезов каждого биоптата.

Заживление ложа аденомы простаты, как и любой другой хирургической раны, происходит вторичным натяжением, и его условно подразделяют на 3 стадии [76]:

1-ая - экссудативная, идет воспаление и очищение раны от некротических тканей (гистологически определяется воспалительными изменениями в виде лимфолейкоцитарной инфильтрации, иногда с участками некрозов);

2-ая - пролиферативная, - образование и созревание грануляционной ткани (гистологически определяется грануляционная ткань);

3-я - дифференцировки и эпителизации, когда на созревшую грануляционную ткань со стороны мочевого пузыря и уретры нарастает уротелий.

В соответствии со стадиями заживления раны оценка фазы эпителизации ложа аденомы включала 3 градации признака: 1 - фаза эпителизации завершена; 2 – фаза эпителизации не наступила; 3 - фаза эпителизации завершена неполностью. В последнем случае также оценивался процент гистологических срезов, в которых были отмечены признаки полной

эпителизации, от общего числа исследованных срезов каждого биоптата.

На рис. 2.1 представлен пример гистологического среза с завершенной фазой эпителизации поверхности. Как можно видеть на рисунке, переходный эпителий покрывает всю поверхность взятого фрагмента ложа аденомы простаты, в строме определяются участки неоваскуляризации с большим количеством тесно расположенных мелких сосудов.

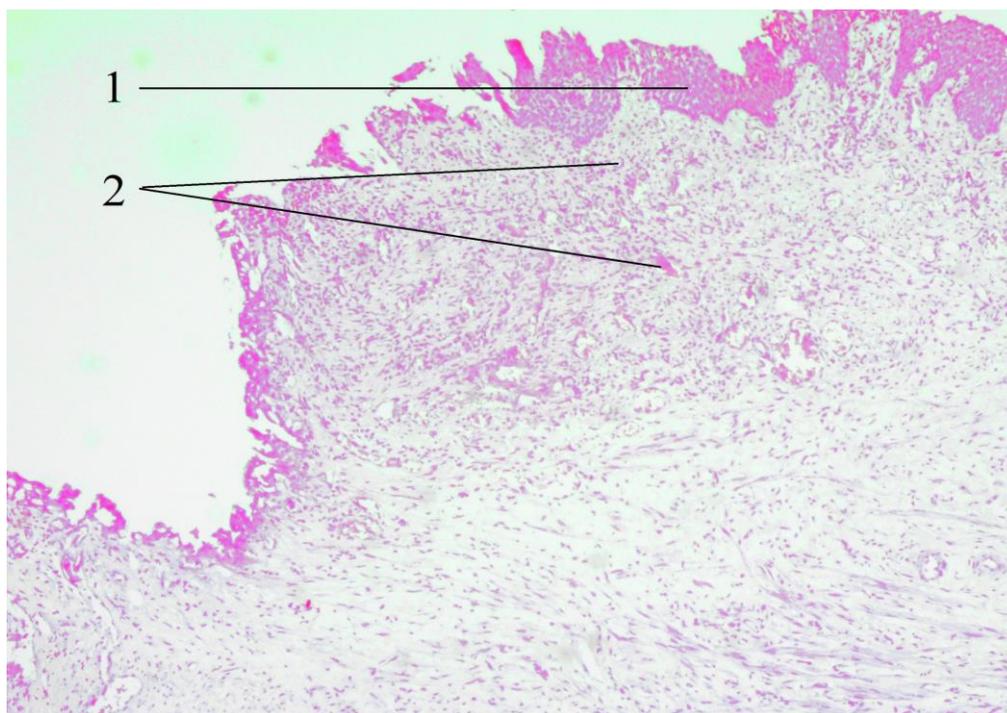


Рисунок 2.1. Гистологический срез биоптата ложа аденомы через 6 нед. после БТУР ПЖ с признаками эпителизации.

\*Обозначения: 1 - эпителизированная поверхность;  
2 - образовавшиеся мелкие сосуды в грануляционной ткани.

На рис. 2.2. показан гистологический срез биоптата ложа аденомы простаты с отсутствием признаков эпителизации. В поле зрения поверхность фрагмента представлена грануляционной тканью и реорганизацией эпителиального пласта с формированием гнезд Брунна.

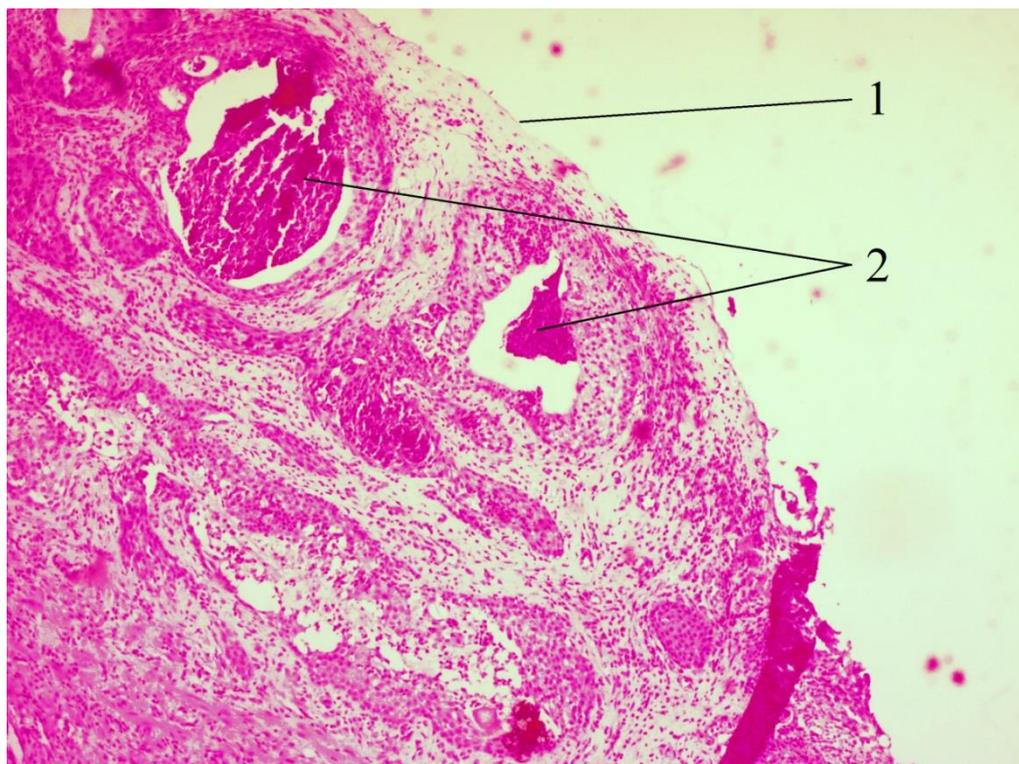


Рисунок 2.2. Гистологический срез биоптата ложа аденомы через 6 нед. после БТУР ПЖ без признаков эпителизации

\*Обозначения: 1 - гнезда Брунна; 2 - грануляционная ткань, признаков эпителизации нет.

На рис. 2.3. приведен пример гистологического среза биоптата ложа аденомы простаты с не полностью завершённой фазой эпителизации через 16 нед. после выполнения ТУЭБ ПЖ. Поверхность препарата представлена многослойным плоским эпителием, выраженной грануляционной тканью с множеством мелких сосудов и незначительной частью атрофического уротелия.

Учитывая небольшие объёмы наблюдения, полученные показатели были подвергнуты углубленному статистическому анализу, позволившему рассчитать прогностические коэффициенты скорости заживления операционной раны и тем самым подтвердить результаты, полученные на малых выборках пациентов.

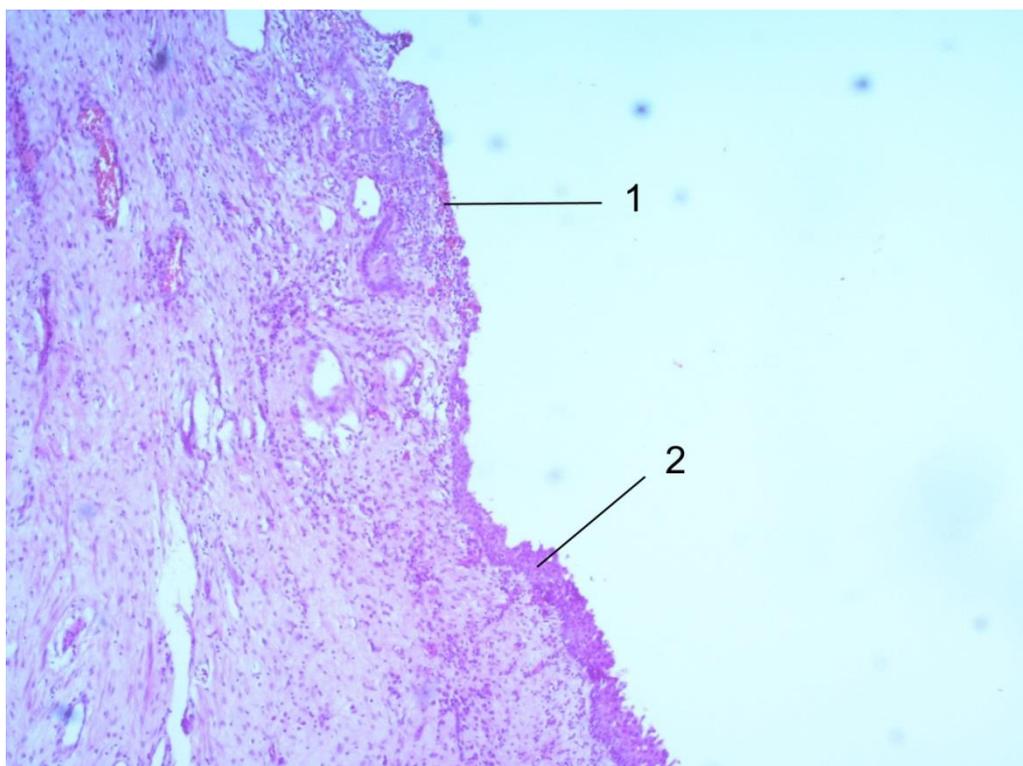


Рисунок 2.3. Гистологический срез биоптата ложа аденомы через 16 нед. после ТУЭБ ПЖ с признаками неполной эпителизации

\*Обозначения:

1 - эпителизирующаяся поверхность с выраженной грануляционной тканью и множеством мелких образовавшихся сосудов;

2 - законченная эпителизация

### 2.3. Характеристика объекта исследования

Группы пациентов, получивших в послеоперационном периоде стандартную и комплексную медикаментозную терапию с включением «УРО-ГИАЛа», были однородны и сопоставимы по основным параметрам сравнения, что демонстрируют таблицы 2.1 и 2.2. Средний возраст пациентов, оперированных методом БТУР и ТУЭБ, варьировал в пределах 65-66 лет (min – 54, max – 85 лет), без значимого различия по группам сравнения ( $p=0,871$ ;  $p=0,080$ ). Средний объем простаты в выборке БТУР, составляя  $64,2 \text{ см}^3$  (min – 45, max –  $80 \text{ см}^3$ ) в основной группе и  $57,8 \text{ см}^3$  (min – 26, max –  $78 \text{ см}^3$ ) – в группе контроля, отличался статистически незначимо ( $p = 0,061$ ). Межгрупповое различие по исходному объему ПЖ по выборке

ТУЭБ (среднее значение - 118,2 см<sup>3</sup>, min – 80, max – 251 см<sup>3</sup>; среднее - 109,4 см<sup>3</sup>, min – 87, max – 117 см<sup>3</sup>), также было не значимым (p = 0,304).

Таблица 2.1

**Исходные показатели пациентов основной (О) и контрольной (К) групп до операции БТУР по поводу ДГПЖ (средние - M±m, минимальные и максимальные значения; абс. числа и % в группе - P±m)**

Показатели	О (n=25)	К (n=75)	p
Средний возраст, лет (M±m)	65,5±1,2	65,2±0,9	0,871
min	54	51	-
max	75	85	-
УЗ V простаты, см <sup>3</sup> (M±m)	64,2±1,6	57,8±1,9	0,061
min	45	26	-
max	80	78	-
PSA, нг/мл (M±m)	3,2±0,4	3,9±0,4	0,340
min	0,8	0,1	-
max	9,8	12,0	-
Q max, мл/с (M±m)	10,1±0,7	8,5±0,4	0,107
min	3,1	2	-
max	15	18	-
PVR, мл (M±m)	81,4±8,7	79,8±7,9	0,913
min	0	0	-
max	274	361	-
IPSS общий балл, (M±m)	24,9±0,9	24,3±0,6	0,619
в том числе:			
обструктивные симптомы	15,8±0,6	15,8±0,4	0,989
ирритативные симптомы	9,0±0,5	8,5±0,3	0,355
QoL, баллы (M±m)	5,2±0,14	5,1±0,1	0,671

Признаки воспаления по данным лабо-раторного исследования мочи, % (P±m)	56,0±10,3	34,7±5,5	0,067
Признаки гиперактивности детрузора по данным цистометрии, абс. и % (P±m)	(10) 40,0±10,0	(33) 44,0±5,7	0,727
Осложнения ДГПЖ всего, % (P±m)	(11) 44,0±9,9	(33) 44,0±5,7	1,000
в том числе:			
наличие цистостомы	(3) 12,0±6,5	(10) 13,3±3,9	0,842
камни мочевого пузыря	(5) 20,0±8,0	(14) 18,6±4,5	1,000
острая задержка мочи	(3) 12,0±6,5	(9) 12,0±3,8	1,000

Примечание: \* – различия статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2.2

**Исходные показатели пациентов основных (О) и контрольных (К) групп до операции ТУЭБ по поводу ДГПЖ (средние - M±m, минимальные и максимальные значения, абс. числа и % пациентов в группе - P±m)**

Показатели	О (n=26)	К (n=75)	p
Средний возраст, лет (M±m)	65,2±0,9	67,2±0,7	0,080
min	55	53	-
max	74	77	-
УЗ V простаты, см <sup>3</sup> (M±m)	118,2±7,6	109,4±3,4	0,304
min	80	87	-
max	251	117	-
PSA, нг/мл (M±m)	5,1±0,6	4,2±0,2	0,173
min	1,2	0,6	-
max	10,8	14	-

Q max, мл/с (M±m)	9,6±0,5	9,1±0,4	0,426
min	5	1	-
max	13	19	-
PVR, мл (M±m)	115,2±8,1	110,9±8,9	0,735
min	0	20	-
max	358,4	400	-
IPSS общий балл, (M±m)	25,4±0,9	25,0±0,6	0,326
в том числе:			
обструктивные симптомы	16,8±0,7	16,1±0,4	0,341
ирритативные симптомы	8,6±0,5	8,9±0,3	0,577
QoL, баллы (M±m)	5,1±0,1	4,8±0,1	0,174
Признаки воспаления по данным лабораторного исследования мочи, абс. и % (P±m)	(15) 57,5±9,9	(27) 36,0±5,6	0,053
Признаки гиперактивности детрузора по данным цистометрии, % (P±m)	(12) 46,2±10,0	(36) 48,0±5,8	0,873
Осложненное течение ДГПЖ всего, абс. и % (P±m)	(7) 28,0±9,0	(21) 28,0±5,2	0,921
в том числе:			
наличие цистостомы	(3) 11,5±6,4	(9) 12,0±3,8	0,618
камни мочевого пузыря	(2) 7,7±5,3	(8) 10,6±3,6	0,690
острая задержка мочи	(2) 7,7±5,3	(4) 5,3±2,6	0,727

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Лабораторные показатели также были сопоставимы, в частности признаки воспаления по данным лабораторного исследования мочи были отмечены почти у половины пациентов, по операции БТУР - у 56,0% - в основной группе и 34,7% - в контроле ( $p = 0,067$ ), ТУЭБ (у 57,5% и 36% -

соответственно), без статистической разности ( $p = 0,053$ ). Средний уровень PSA, колеблясь в пределах 3,2-3,9 нг/мл среди пациентов групп БТУР и 4,2-5,1 нг/мл – групп ТУЭБ, также был сопоставимым ( $p = 0,340$ ;  $p = 0,173$ ).

По клиническим показателям различий между сравниваемыми группами не установлено. Среди пациентов БТУР разность показателей  $Q_{\max}$  в мл/с и PVR в мл составила всего 1,6 ( $p = 0,107$ ;  $p = 0,913$ ). В группе ТУЭБ разность показателей  $Q_{\max}$  была 0,5 мл/с ( $p = 0,426$ ), PVR – 4,3 мл ( $p = 0,735$ ).

Анализ исходных баллов по шкале IPSS между группами пациентов БТУР и ТУЭБ показал возможность сопоставления результатов. В группах БТУР предоперационная оценка составила в среднем 24,3 и 24,9 баллов ( $p = 0,619$ ), причем в обеих группах обструктивная симптоматика превышала ирритативную почти в 2 раза. В основной и контрольной группах ТУЭБ общий балл IPSS составил 25,0 и 25,4 ( $p = 0,326$ ), а соотношение ирритативного и обструктивного компонента было таким же, как и в группах БТУР.

Средний балл по шкале качества жизни QoL варьировал в пределах 4,8-5,2 без существенной разности по группам сравнения ( $p = 0,174$ ;  $p = 0,671$ ). Группы сравнения также анализировались по исходным данным цистометрии, в частности гиперактивность детрузора до операции БТУР отмечалась у 40 и 44% пациентов ( $p = 0,727$ ), до ТУЭБ – у 46 и 48% пациентов ( $p = 0,873$ ), что свидетельствовало о возможности сравнения этих показателей.

Количество пациентов с осложненным течением ДГПЖ было одинаковым в основных и контрольных группах - по 44,0% в каждой группе БТУР ( $p=1,000$ ) и по 28,0% - в группах ТУЭБ ( $p=0,921$ ).

Наиболее частым осложнением были конкременты мочевого пузыря, наблюдающиеся у каждого 5-6-го пациента групп БТУР ( $p = 1,000$ ) и 10-12-го пациента групп ТУЭБ ( $p = 0,690$ ). Наличие цистостомы, рассматриваемой как результат осложненного течения ДГПЖ, встречалось в каждом 8-ом

наблюдении независимо от метода операции ( $p = 0,618$  и  $p = 0,842$ ). С такой же частотой в анамнезе пациентов групп БТУР определялась острая задержка мочи ( $p = 1,000$ ), среди пациентов групп ТУЭБ данное осложнение было менее распространенным - 7,7% в основной группе и 5,3% - в группе контроле, без существенной разности показателей ( $p = 0,727$ ).

Таблица 2.3

**Исходные показатели суточного мочеиспускания пациентов до проведения оперативных вмешательств (средние -  $M \pm m$ , мин. и макс. значения)**

Показатели		Группы БТУР		p	Группы ТУЭБ		p
		О (n=25)	К (n=75)		О (n=26)	К (n=75)	
Число мочеиспусканий в сутки	min	7	7	-	8	6	-
	max	12	12	-	12	12	-
	$M \pm m$	$8,7 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,2$	0,100	$9,7 \pm 0,2$	$9,5 \pm 0,2$	0,479
Разовый объем мочи	min	70	70	-	100	90	-
	max	230	250	-	220	210	-
	$M \pm m$	$144,3 \pm 9,5$	$151,8 \pm 8,8$	0,570	$138,2 \pm 7,1$	$147,1 \pm 6,5$	0,639
Количество ургентных позывов	$M \pm m$	$1,8 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1$	0,077	$1,8 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	0,479
	min	1	1	-	1	1	-
	max	3	4	-	3	4	-
Частота эпизодов недержания мочи	$M \pm m$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	1,00	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	1,00

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В целях межгруппового сравнения также анализировались показатели суточного мочеиспускания, полученные из дневников пациентов по материалам саморегистрации параметров мочеиспускания в предоперационном периоде, табл. 2.3. По среднесуточному числу мочеиспусканий средние значения варьировали в промежутке 8,7-9,7 без межгрупповой разности по методам операции ( $p = 0,100$ ;  $p = 0,479$ ). Разовый объем мочи также колебался незначительно, составляя 144-152 мл в группах БТУР ( $p = 0,570$ ) и 138-147 мл в группах ТУЭБ ( $p = 0,639$ ). Среднесуточная частота urgentных позывов составляла от 1,8 до 2,2 случаев и была сопоставима по всем группам сравнения ( $p = 0,077$ ;  $p = 0,479$ ). Эпизодов недержания мочи ни в одной из групп пациентов до оперативного вмешательства не наблюдалось.

#### **2.4. Методы прогнозирования сроков эпителизации ложа аденомы после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ**

Результаты гистологического исследования тканей ложа аденомы у пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ по поводу ДГПЖ, нуждались в статистическом подтверждении, прежде всего, вследствие малых выборок. Увеличение количества единиц наблюдения на данном этапе исследования было ограничено инвазивностью манипуляции и высокой стоимостью исследуемого лекарственного средства. Несмотря на возможность сравнения показателей, полученные на малых выборках, при помощи непараметрических методов статистики (в нашем исследовании с этой целью применен критерий U-Манна-Уитни), надежность полученных результатов недостаточно высокая.

Для повышения надежности выводов было применено статистическое прогнозирование, главной задачей которого было определить сроки эпителизации ложа аденомы после эндоскопических операций на ПЖ при использовании стандартной и комплексной схемы профилактики осложнений с включением препарата «УРО-ГИАЛ».

Для прогнозирования использовали метод парного регрессионного анализа зависимости результативного и факторного признаков, предусматривающий следующие этапы расчетов: аналитическое выравнивание динамического ряда, построение и анализ уравнения и графика линии тренда развития процесса, экстраполяция. Экстраполяция для нашего исследования - это предположение о сохранении тренда, которое основано на допущении неизменности влияющих факторов. Осуществляется путем подставления в найденное уравнение аппроксимации не фактического значения временного интервала, а тех периодов, на которые прогнозируется результат.

Поскольку после оценки показателей скорости заживления ложа аденомы непараметрическими методами главным вопросом оставался срок завершения эпителизации после выполнения операции ТУЭБ ПЖ, расчеты производились по данным гистологического исследования препаратов у пациентов этих групп.

Результативными признаками ( $y$ ) были взяты показатели завершенности эпителизации (% гистологических препаратов с фазой полной эпителизации), в качестве факторного признака использовали временной интервал ( $t$ ).

Аналитическое выравнивание значений результативного признака, представленных в виде динамических рядов, показало равномерное увеличением уровней (т.к. наблюдение проводилось через равные промежутки времени), что позволило характеризовать тенденции развития процесса (заживление операционной раны) при помощи уравнения линейной регрессии. В нашем исследовании результативный признак рассматривали как функцию от одного аргумента (одного факторного признака), то есть линейное уравнение выглядит следующим образом:  $y = f(x)$ .

При выборе формы уравнения исходили из объема имеющейся информации. В нашем случае были использованы только 2 значения

результативного признака, тогда уравнение тренда приняло следующий вид:

$$y = a_1t + a_0$$

Далее для построения уравнения линейной регрессии были проведены расчеты, представленные ниже в соответствующей последовательности.

1. Вычислили параметры уравнения тренда при помощи метода наименьших квадратов, что представлено в табл. 2.4.

Таблица 2.4.

**Пример расчетов параметров уравнения тренда результативного показателя (% эпителизации) в зависимости от факторного признака (периода времени t)**

t	y	t <sup>2</sup>	y <sup>2</sup>	t * y
6	66,7	36	4448,89	400,2
7	76,2	50	5896,69	542,9
8	85,7	64	7344,49	685,6
14	152,4	100	11793,38	1085,8

Система уравнений данного метода включает:

$$a_0n + a_1\sum t = \sum y$$

$$a_0\sum t + a_1\sum t^2 = \sum y*t$$

С учетом данных, представленных в таблице система уравнений приняла следующий вид:

$$(1) 2a_0 + 14a_1 = 152.4$$

$$(2) 14a_0 + 100a_1 = 1085.8$$

Из первого уравнения выразили  $a_0$  и подставили во второе уравнение, в результате получили:  $a_0 = 9,7$ ,  $a_1 = 9,5$

Тогда уравнение тренда представляет собой:  $y = 9,5 t + 9,7$

При этом коэффициент тренда  $a_1 = 9,5$  показывает среднее изменение результативного показателя (в единицах измерения  $y$ ) с изменением периода времени  $t$  на единицу его измерения.

В нашем случае: с увеличением  $t$  на 1 неделю,  $y$  (% гистологических препаратов с фазой полной эпителизации) возрастает в среднем на 9,5%.

## 2. Оценка качества найденного уравнения тренда.

С этой целью анализировали следующие критерии: ошибка аппроксимации, эмпирическое корреляционное отношение, коэффициент детерминации.

Для оценки качества уравнения тренда с помощью средней относительной ошибки аппроксимации использовали следующую формулу:

$$\bar{A} = \frac{\sum |y_t - y_i| : y_i}{n} 100 \%$$

Ошибка аппроксимации в пределах 5%-7% свидетельствует о хорошем подборе уравнения тренда к исходным данным, в нашем случае она была близка к 0.

$$\bar{A} = \frac{0}{2} 100 \% = 0 \%$$

Вывод: поскольку ошибка аппроксимации получилась менее 5%, то данное уравнение можно использовать в качестве тренда.

Эмпирическое корреляционное отношение вычисляется для всех форм связи и служит для измерения тесноты связи (не характеризует ее направление), изменяется в пределах  $[0;1]$ . Критерий вычислили по формуле:

$$\eta = \sqrt{\frac{\sum (\bar{y} - y_t)^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2}} = \sqrt{\frac{180,5}{180,5}} = 1$$

где

$$\sum (\bar{y} - y_t)^2 = 180,5 - 0 = 180,5$$

Связи между признаками различаются по силе, для чего критерии оценивают по шкале Чеддока следующим образом:

$0.1 < \eta < 0.3$  - слабая;

$0.3 < \eta < 0.5$  - умеренная;

$0.5 < \eta < 0.7$  - заметная;

$0.7 < \eta < 0.9$  - высокая;

$0.9 < \eta < 1$  - весьма высокая;

Вывод: полученная величина свидетельствует о весьма высокой степени связи между признаками, т.е. изменение временного периода  $t$  существенно влияет на  $y$  (% препаратов с фазой полной эпителизации).

Коэффициент детерминации позволяет оценить правильность подбора уравнения тренда, для его расчета использовали следующую формулу:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(y_i - y_t)^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2}$$

$$R^2 = 1 - \frac{0}{180.5} = 1$$

Вывод: факторный признак  $t$  в 100% случаев влияет на изменение  $y$  (% гистологических препаратов с фазой полной эпителизации), т.е. точность подбора уравнения тренда - высокая.

3. Расчет точечных прогнозов, необходимых для построения графика линии тренда (представлен в гл 4.3.). В соответствии с найденным коэффициентом тренда ( $a_1 = 9,5$ ) точечный прогноз % эпителизации на сроках 9, 10 и 11 нед. после операции составит:

$$t = 9 \text{ недель: } y(9) = 9.5 \cdot 9 + 9.7 = 95.2\%;$$

$$t = 10 \text{ недель: } y(10) = 9.5 \cdot 10 + 9.7 = 104.7\%;$$

$$t = 11 \text{ недель: } y(11) = 9.5 \cdot 11 + 9.7 = 114.2\%.$$

Вывод: Исходя из полученного уравнения тренда при неизменности влияющих признаков эпителизация ложа аденомы у пациентов, перенесших операцию ТУЭБ, завершается полностью на сроке между 9 и 10 послеоперационными неделями, что соответствует 9-10 инстилляциям

препарата «УРО-ГИАЛ».

Таким образом, применение статистических методов прогнозирования сроков заживления операционной раны позволило рассчитать минимально необходимое количество инстилляций дорогостоящего препарата и разработать схему его применения в послеоперационном периоде.

## 2.5. Оценка достоверности результатов исследования

Для обработки данных исследования использовался комплекс математико-статистических методов: расчет относительных и средних величин, стандартных ошибок и показателей оценки вариационных рядов.

Достоверность результатов исследования, прежде всего, обеспечивалась сопоставимостью исходных параметров пациентов по данным предоперационного обследования.

Выбор метода оценки достоверности различий сравниваемых показателей и выборок был основан на предварительном анализе нормальности распределения, проведенном по одному из основных признаков, определяющих объем оперативного вмешательства. Распределение оценивалось для выборки, состоящей из исходных значений объема простаты в см<sup>3</sup> при числе наблюдений - 201.

Анализируя ряд числовых значений, вначале находили показатели центра распределения вариационного ряда (средняя взвешенная и медиана), рассчитывали абсолютные показатели вариации (размах вариации, среднее линейное отклонение, дисперсию и среднее квадратическое отклонение). Далее рассчитывали относительные показатели вариации (коэффициент вариации и коэффициент осцилляции).

Затем на основе проведенных расчетов приступили к определению показателей формы распределения, в частности степени асимметрии.

Моментный коэффициент асимметрии оказался равным 0,17 и его положительное значение свидетельствовало о наличии правосторонней

асимметрии распределения.

Далее была проведена оценка существенности показателя асимметрии при помощи его средней квадратической ошибки. В соответствии с основами вариационной статистики, если соотношение коэффициента асимметрии и его средней квадратической ошибки менее 3, то асимметрия считается несущественной, и ее наличие объясняется влиянием различных случайных обстоятельств. Если соотношение более 3, то асимметрия существенная и распределение признака в генеральной совокупности не является симметричным.

Проведенные расчеты показали, что соотношение равно 1,54, поскольку  $1,54 < 3$ , следовательно, в анализируемом ряду распределение признака является симметричным, и для оценки достоверности сравниваемых величин можно использовать параметрические методы.

В этой связи при сравнении двух рядов данных по их средним величинам и величинам стандартных отклонений от средней, нами использовалось соотнесение величин по t-критерию Стьюдента.

Для сравнительного анализа результатов гистологического исследования ложа аденомы после эндоскопических операций использовались малые выборки пациентов, вследствие чего распределение вариационного ряда было оценить невозможно. Поэтому достоверность различия показателей определялась непараметрическим методом, а именно при помощи критерия U-Манна-Уитни (Mann-WhitneyU), позволяющего проводить сравнение 2-х независимых малых выборок без предварительной оценки распределения.

Полученные результаты сравнивались с табличными величинами с учетом степеней свободы и количества числа наблюдений, определялась значимость различий (p). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Обработка данных проводилась с применением специализированных пакетов программного комплекса STATISTICA- 6.0.

### **ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА «УРО-ГИАЛ» В ТРАДИЦИОННУЮ СХЕМУ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ДГПЖ**

#### **3.1. Сравнительный анализ послеоперационных показателей пациентов после БТУР ПЖ**

Клинический эффект лечения и профилактики осложнений БТУР по поводу ДГПЖ оценивался путем сравнения послеоперационных показателей у пациентов основной ( $n = 25$ ) и контрольной групп ( $n = 75$ ), рассчитанные по результатам наблюдения через 1, 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. В основной группе наряду со стандартной схемой лечения и профилактики было проведено внутривезикулярное введение раствора ГК «УРО-ГИАЛ» по рекомендованной схеме применения препарата. Пациентам в сумме было выполнено 6 инстилляций: 2 – в условиях стационара в дозе 20 мг (25 мл) и 4 последующие – амбулаторно 1 раз в неделю в дозе 40 мг (50 мл). Время экспозиции препарата в мочевом пузыре составило 1,5-2 часа. Пациенты контрольной группы в послеоперационном периоде лечились по стандартной терапевтической схеме.

Измерение объема ПЖ по данным УЗИ свидетельствует о значительном положительном эффекте оперативного вмешательства в обеих группах пациентов, наиболее выраженном в 1-ый месяц после операции, табл. 3.1., рис. 3.1. В основной группе объем простаты в сравнении с исходным показателем уменьшился на 44,8% до  $19,4 \pm 0,7$  см<sup>3</sup>, в группе контроля - на 36,0% до  $21,8 \pm 0,3$  см<sup>3</sup>. В последующие контрольные сроки значения практически не менялись, варьируя в пределах допустимой точности измерения ( $\pm 5$  см<sup>3</sup>). Существенных различий показателей между сравниваемыми группами за весь период наблюдения не отмечалось (1 мес. -  $p = 0,090$ ; 3 мес. -  $p = 0,921$ ; 6 мес. -  $p = 0,075$ ; 12 мес. -  $p = 0,060$ ). Отсутствие разности объясняется тем, что данный параметр обусловлен

наличием гиперплазии ткани ПЖ, характеризует радикальность оперативного лечения, и не чувствителен к результатам послеоперационного лечения осложнений.

Таблица 3.1

**Сравнение результирующих показателей после БТУР по поводу ДГПЖ в различные послеоперационные сроки (средние значения,  $M \pm m$ )**

Сроки, группы		Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	PVR, мл	PSA, нг/мл	Q <sub>max</sub> , мл/сек	IPSS общий, баллы	IPSS обстр., баллы	IPSS иррит., баллы	QoL, баллы
Показатели									
До операции	О	64,2±1,6	81,4±8,7	3,2±0,4	10,1±0,8	24,9±0,9	15,8±0,6	9,0±0,5	5,2±0,1
	К	57,8±1,9	79,8±7,9	3,9±0,4	8,5±0,4	24,3±0,6	15,8±0,4	8,5±0,3	5,1±0,1
p O-K		0,061	0,913	0,340	0,107	0,619	0,986	0,355	0,618
1 мес.	О	19,4±0,7	3,4±1,7	1,6±0,3	26,3±0,7	7,8±0,8	3,0±0,6	4,8±0,4	1,4±0,1
	К	21,8±0,3	17,7±1,6	2,1±0,2	18,5±0,4	11,4±0,3	3,4±0,2	8,0±0,3	2,6±0,1
p O-K		0,090	<0,001*	0,222	<0,001*	<0,001*	0,395	<0,001*	0,006*
Прирост в абс. ед.	О	-44,8	-78,0	-1,6	16,2	-17,1	-12,8	-4,2	-3,8
	К	-36,0	-62,2	-1,8	10	-12,9	-12,5	-0,4	-2,4

3 мес.	О	22,2±0, 6	5,2±1,3	1,1±0,1	25,8±0, 8	5,4±0,6	1,8±0,6	3,6±0,2	1,3±0,2
	К	22,4±0, 3	16,8±1, 6	1,4±0,1	19,4±0, 5	8,4±0,3	2,8±0,2	5,7±0,2	1,9±0,1
p O-K		0,921	0,043*	0,064	<0,001 *	<0,001 *	0,057	<0,001 *	0,006*
Прирост в абс. ед.	О	2,4	1,8	-0,6	-0,5	-2,4	-1,2	-1,2	-0,1
	К	0,6	-0,8	-0,7	0,9	-2,9	-0,6	-2,4	-0,7
6 мес.	О	25,2±0, 7	8,4±0,9	0,9±0,1	24,2±0, 7	3,8±0,4	1,1±0,3	2,7±0,2	1,0±0,1
	К	22,4±0, 3	11,7±0, 9	1,2±0,1	22,5±0, 4	4,3±0,1	2,0±0,1	2,4±0,1	1,3±0,1
p O-K		0,075	0,053	0,054	0,080	0,233	0,023*	0,141	0,066
Прирост в абс. ед.	О	3,4	3,2	-0,1	-1,5	-1,6	-0,7	-0,9	-0,3
	К	0,0	-5,2	-0,1	3,0	-4,1	-0,8	-3,3	-0,7
12 мес.	О	25,6±0, 5	13,3 ±1,6	0,8±0,1	24,9±0, 7	3,0±0,3	1,0±0,2	2,0±0,2	0,7±0,1
	К	23,4±0, 3	11,4±0, 9	1,1±0,1	22,9±0, 6	3,5±0,3	1,8±0,2	1,7±0,1	1,0±0,1
p O-K		0,060	0,291	0,057	0,062	0,197	0,050*	0,082	0,055
Прирост в абс. ед.	О	0,4	4,9	-0,1	0,7	-0,8	-0,1	-0,7	-0,3
	К	1,0	-0,3	-0,2	0,4	-0,9	-0,2	-0,7	-0,3

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

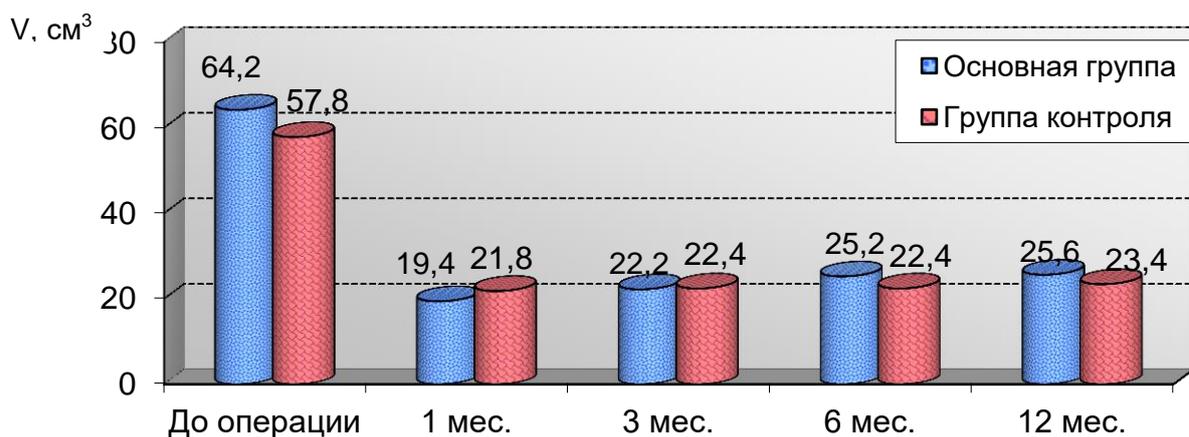


Рисунок 3.1. Динамика объема простаты по данным УЗИ в разные сроки после БТУР простаты (средний объем в см<sup>3</sup>)

Аналогичные результаты получены при изучении динамики показателя PSA сыворотки крови, табл. 3.1., рис. 3.2. Через 1 мес. после операции его значение снизилось в 2 раза – в основной группе и в 1,9 раза – в контроле ( $p = 0,222$ ). В дальнейшем снижение происходило более плавно – в 1,5 раза к 3-х месячному сроку ( $p = 0,064$ ), в 1,2 раза - к полугодовому периоду ( $p = 0,054$ ) и в 1,1 раза – к году ( $p = 0,057$ ), причем последние два значения составили норму для данного показателя. На всех сроках наблюдения межгрупповое различие показателей отсутствовало, так как данный параметр является только маркером объемных процессов в ПЖ.

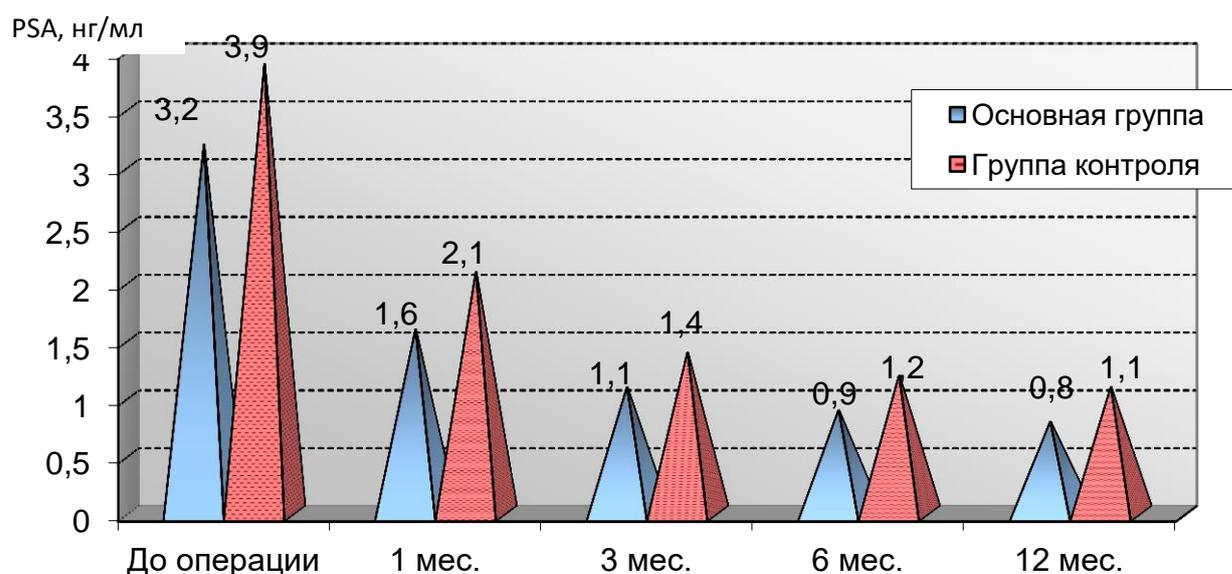


Рисунок 3.2. Динамика показателей PSA сыворотки крови в разные сроки после БТУР простаты (среднее значение в нг/мл)

Исследование динамики эвакуаторной функции мочевого пузыря в послеоперационном периоде выявило существенную межгрупповую разность показателей, наиболее выраженную в сроки наблюдения 1 и 3 мес., табл. 3.1., рис. 3.3. Через 1 мес. у пациентов с внутривезикулярным введением «УРО-ГИАЛА» объем остаточной мочи от исходного значения сократился в 23,9 раза (до  $3,4 \pm 1,7$  мл), при стандартной схеме лечения – только в 4,5 раза (до  $17,7 \pm 1,6$  мл,  $p < 0,001$ ). Через 3 мес. межгрупповое различие также значимо ( $p = 0,043$ ), в более поздние сроки разность постепенно нивелируется (в 6 мес.  $p = 0,053$ ; в 12 мес.  $p = 0,291$ ) и уровни показателей PVR, находясь в пределах 8-13 мл, соответствовали физиологической норме.

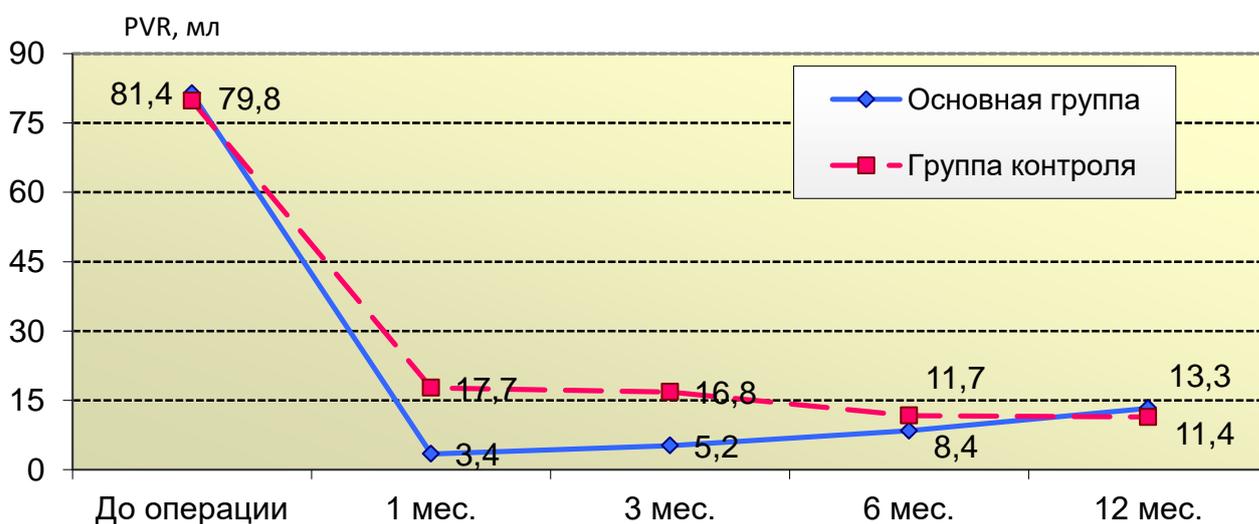


Рисунок 3.3. Динамика показателей количества остаточной мочи в разные сроки после БТУР простаты (средний RVR в мл)

Схожие тенденции отмечены по результатам урофлоуметрии, табл. 3.1., рис. 3.4. После оперативного вмешательства положительная динамика показателя максимальной объемной скорости потока мочи ( $Q_{max}$ ) отмечена у всех пациентов, но в группах после инстилляций препарата ГК выражена значительно больше. Через 1 мес. в основной группе  $Q_{max}$  возрос в 2,6 раза (до  $26,3 \pm 0,7$  мл/сек), в группе контроля в 2,2 раза (до  $18,5 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ). Разность показателей между группами сохраняется до 3-х мес. ( $p < 0,001$ ), затем

различие становится менее существенным, составляя  $p=0,080$  через полгода и  $p=0,062$  – через год после операции. Показатели  $Q_{\max}$ , варьируя в обеих группах в пределах 22 – 25 мл/сек, приближаются к верхней границе нормы изучаемой возрастной группы мужчин.

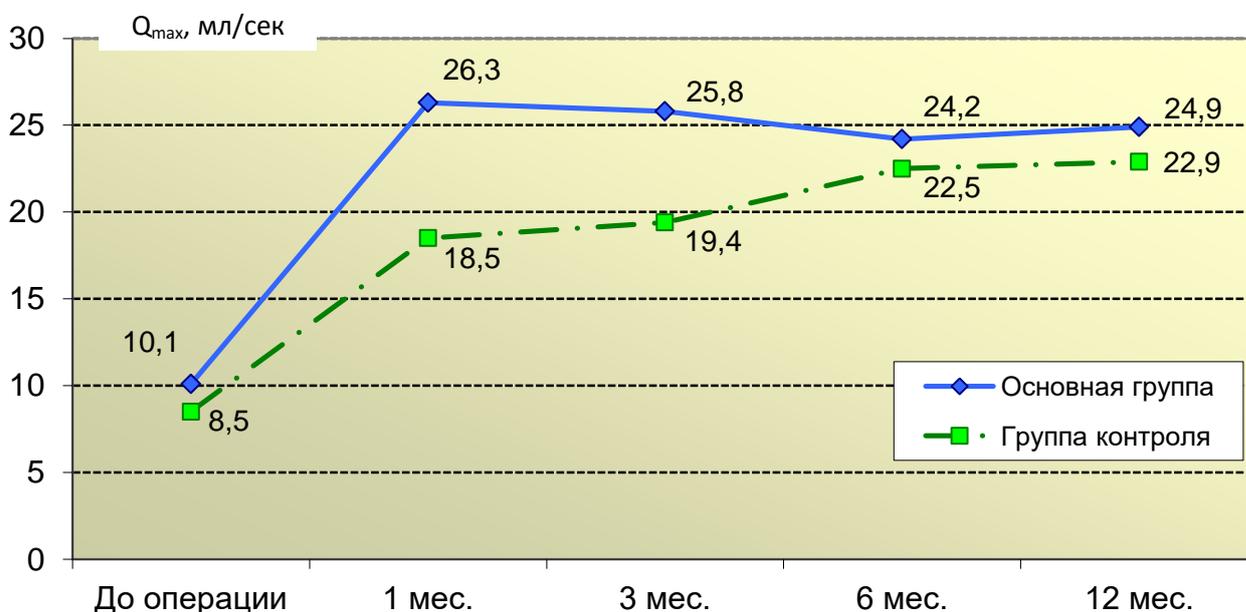


Рисунок 3.4. Динамика показателя максимальной скорости потока мочи по данным урофлоуметрии в разные сроки после БТУР простаты (средняя  $Q_{\max}$  мл/сек)

Динамика выше обозначенных объективных показателей коррелирует с результатами оценки симптомов по шкале IPSS, свидетельствующими о значительном снижении общего балла у всех пациентов независимо от вида послеоперационной профилактики, наиболее выраженном через 1 и 3 мес. после операции, табл. 3.1., рис. 3.5. В то же время в основной группе месячная динамика показателя более интенсивная, чем в контрольной группе: в среднем общий балл IPSS сократился в 3,2 раза, в группе контроля – в 2,1 раза ( $p<0,001$ ). Выявленное различие между группами сохраняется и через 3 мес., в основной группе общий балл снижен до  $5,4\pm 0,6$ , в группе контроля до  $8,4\pm 0,3$  ( $p<0,001$ ). Через полгода значения показателей выравнивается и разность между ними не существенна ( $p = 0,233$ ). К 12 мес.

после операции оценка симптомов по шкале IPSS демонстрирует норму, составляя 3-3,5 балла без значимой разности по группам ( $p = 0,197$ ).

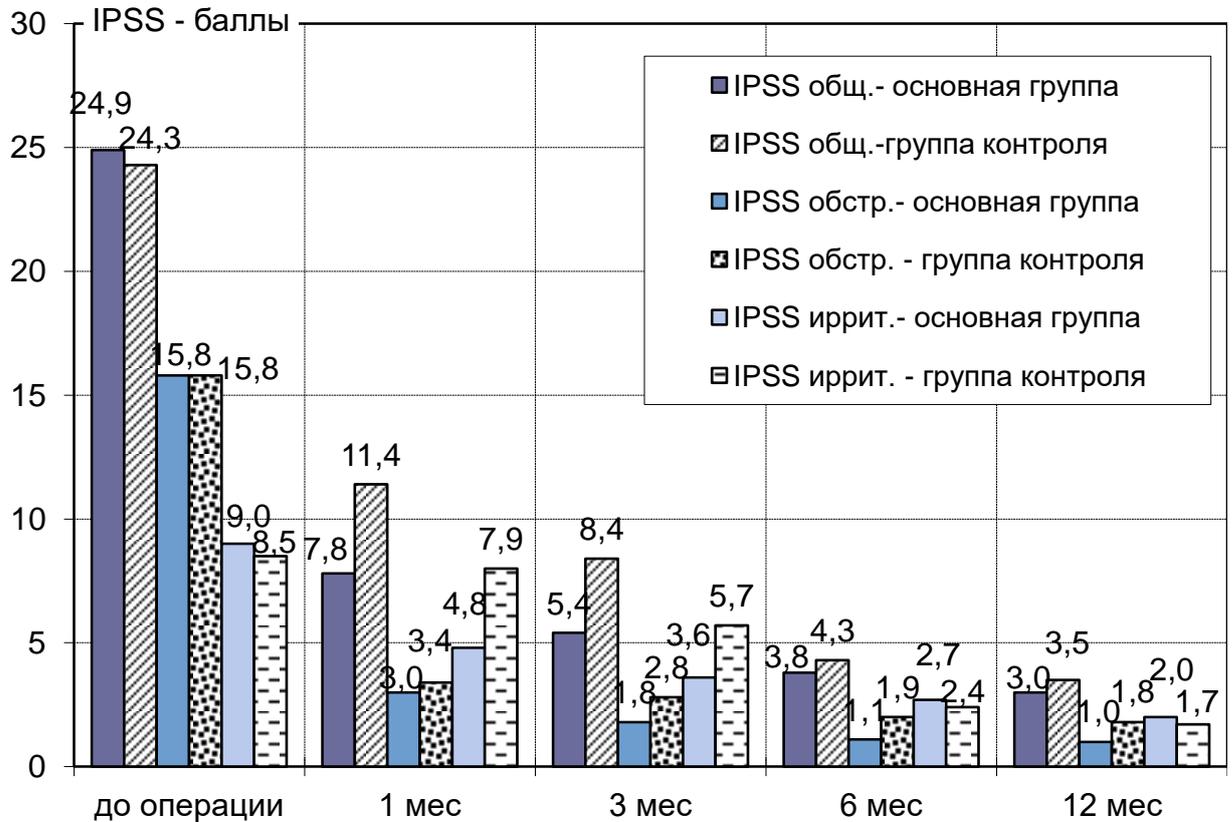


Рисунок 3.5. Динамика ирритативных и обструктивных симптомов по шкале оценки IPSS в разные сроки после БТУР простаты (средний балл)

Детализация оценки резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря по шкале IPSS показала, что оперативное лечение приводит к исчезновению обструктивной симптоматики у большинства пациентов уже в ближайшем послеоперационном периоде. Через 1 мес. после БТУР признаки интравезикальной обструкции в сравнении с исходным уровнем сокращаются в 4,5-5 раз без значимой межгрупповой разности ( $p = 0,395$ ). В более поздний период балл обструктивного компонента в обеих группах продолжает снижаться, причем в основной группе динамика более выражена на сроках обследования через 6 и 12 мес. после операции. Через год оценка симптомов опорожнения в основной группе в среднем составила  $1,0 \pm 0,2$ , в контрольной группе -  $1,8 \pm 0,2$  балла ( $p = 0,050$ ).

Ирритативная симптоматика в послеоперационном периоде до 3х мес. достоверно меньше выражена у пациентов после применения «УРО-ГИАЛа». Через 1 мес. после БТУР ПЖ симптомы накопления в группе контроля присутствуют практически с исходной частотой (убыль всего -0,4 балла), в основной группе средний балл сократился с  $9,0 \pm 0,5$  до  $4,8 \pm 0,4$ , что при сравнении обеспечило существенное различие ( $p < 0,001$ ). Через 3 мес. среди пациентов основной группы показатель снизился до  $3,6 \pm 0,2$ , против  $5,7 \pm 0,2$  баллов в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В более поздние сроки разность по ирритативному компоненту нарушения мочеиспускания между группами нивелируется.

Длительное сохранение ирритативной симптоматики после операции у больных контрольной группы негативно влияет на показатели качества жизни в связи с расстройствами мочеиспускания (QoL), табл. 3.1., рис. 3.6. Среди них показатель QoL через 1 мес. после БТУР снижается только на 2,4 балла, в основной группе - на 3,8 ( $p = 0,006$ ). Достоверное различие сохраняется до 3-х мес., в дальнейшем показатели в сравниваемых группах уравниваются до 0,7-1 балла, не превышая нормы.

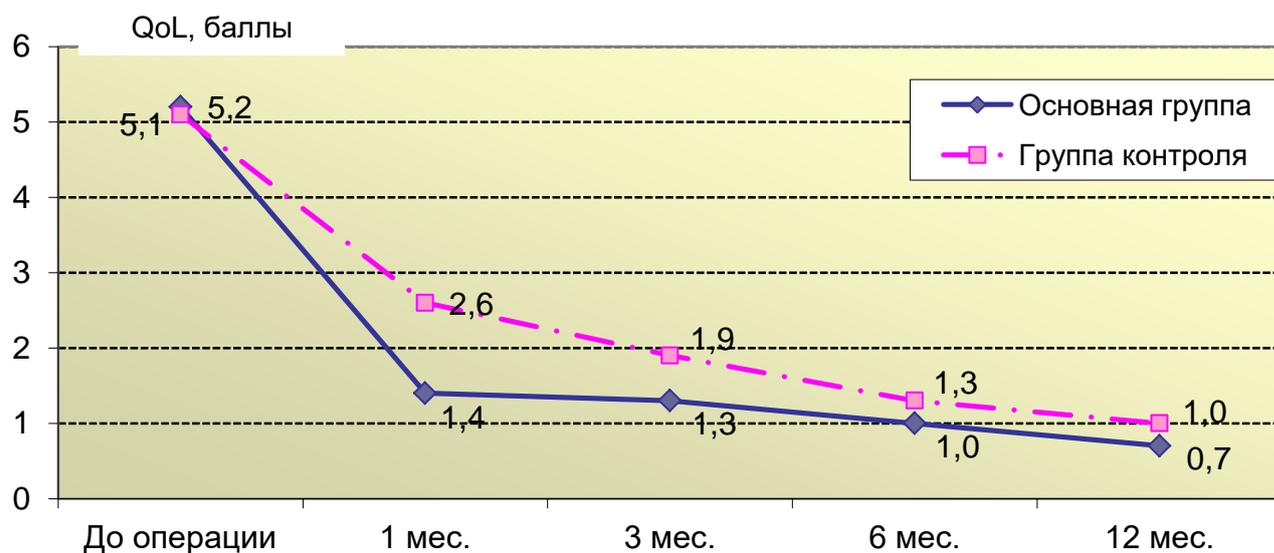


Рисунок 3.6. Динамика качества жизни в связи с расстройствами мочеиспускания по шкале оценки QoL в разные сроки после БТУР простаты (средний балл)

Таблица 3.2

**Динамика показателей суточного мочеиспускания при различных схемах послеоперационной профилактики осложнений БТУР (по данным дневников пациентов, средние -  $M \pm m$ , min и max значения)**

Сроки, группы			Частота мочеиспусканий	Объем мочеиспусканий, мл	Частота ургентных позывов	Частота эпизодов недержания мочи
Показатели						
До операции	О	$M \pm m$	8,7±0,3	144,3±9,5	1,8±0,2	0,0±0,0
		min	7	70	1	0
		max	12	230	3	0
	К	$M \pm m$	9,3±0,2	151,8±8,8	2,2±0,1	0,0±0,0
		min	7	70	1	0
		max	12	250	4	0
p O-K			0,100	0,570	0,077	1,000
Ранний послеоперационный период	О	$M \pm m$	14,2±0,6	106,7±7,0	8,5±0,7	3,9±0,5
		min	8	30	2	1
		max	19	250	16	8
	К	$M \pm m$	15,1±0,3	132,2±6,7	10,3±0,5	4,0±0,3
		min	8	30	2	1
		max	20	270	21	9
p O-K			0,183	0,010*	0,039*	0,865
1,5 мес. после операции	О	$M \pm m$	7,5±0,2	241,9±8,1	1,3±0,12	0,0±0,0
		min	5	150	1	0
		max	10	350	2	0
	К	$M \pm m$	9,0±0,2	248,8±6,5	1,7±0,11	1,3±0,06
		min	6	130	1	1
		max	12	390	4	2
p O-K			<0,001*	0,511	0,016*	<0,001*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Выявленные различия подтверждаются данными, полученными из дневников мочеиспусканий, заполненных пациентами до проведения операции, в период пребывания в стационаре (ранний послеоперационный период) и через 1,5 мес. после БТУР простаты (после окончания курса инстилляций ГК в основной группе) табл. 3.2.

В соответствии с записями, оперативное вмешательство приводит к учащению мочеиспусканий в раннем послеоперационном периоде на 38-39%, в сутки средняя частота в основной группе составила  $14,2 \pm 0,6$  (от 8 до 19), в контрольной группе -  $15,1 \pm 0,3$  (от 8 до 20),  $p = 0,183$ . В связи с дисфункцией детрузора в 1-ые послеоперационные дни также наблюдается снижение разового объема мочеиспусканий - на 26% - в основной группе и на 13% - в группе контроля,  $p=0,01$ . Частота ургентных позывов возросла в 5-6 раз, в среднем до  $8,5 \pm 0,7$  (от 2 до 16) – в основной группе и до  $10,3 \pm 0,5$  (от 2 до 21) – в контрольной группе,  $p=0,039$ . Эпизоды недержания мочи проявились с равной частотой в обеих группах, составляя в среднем 4 случая (от 1 до 9),  $p = 0,865$ .

Через 1,5 мес. после операции записи пациентов обеих групп демонстрируют восстановление нарушенных параметров мочеиспускания, но среди пациентов, получавших инстилляции ГК, восстановление происходит достоверно быстрее: частота мочеиспусканий снизилась в среднем на 13,8% в сравнении с исходной, в группе контроля - только на 3,2% ( $p < 0,001$ ); частота ургентных позывов и эпизодов недержания мочи минимизировалась соответственно до  $1,3 \pm 0,12$  и 0,0, в контрольной группе эти проявления частично сохранились ( $1,7 \pm 0,11$  и  $1,3 \pm 0,06$ ;  $p = 0,016$  и  $p < 0,001$ ). Разовый объем мочеиспускания в обеих группах пациентов увеличился в сравнении с исходным практически в равной степени – на 41% (до  $241,9 \pm 8,1$  мл) в основной группе и на 39% (до  $248,8 \pm 6,5$  мл) – в контрольной группе,  $p = 0,511$ .

В целях оценки распространенности признаков гиперактивности

детрузора, как наиболее частой причины сохранения ирритативной симптоматики после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, в те же сроки пациентам выполнялась цистометрия, рис. 3.7.

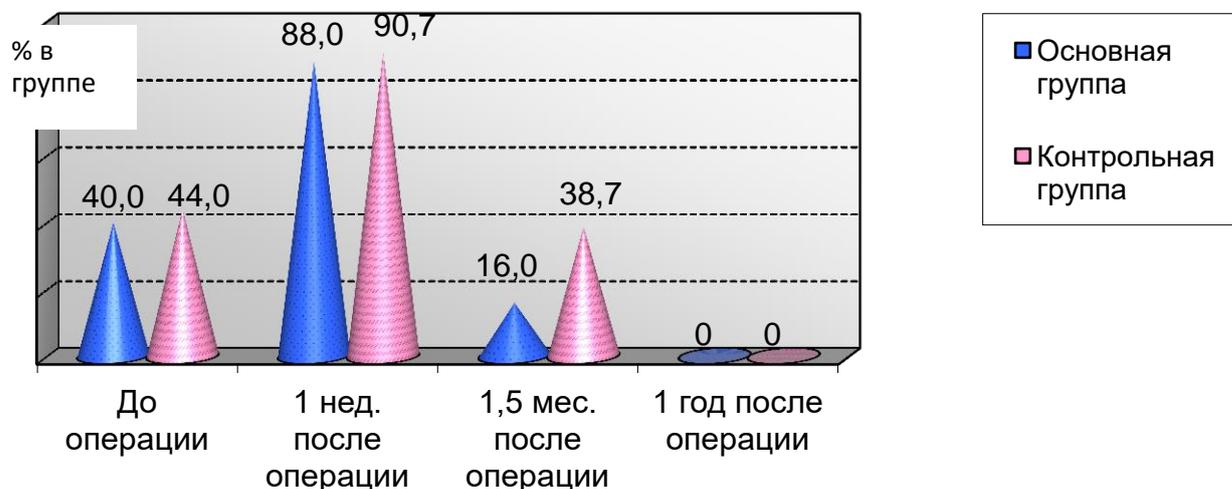


Рисунок 3.7. Частота признаков гиперактивности детрузора по данным цистометрии в разные сроки после БТУР простаты (% наблюдений в группе)

По исходным измерениям, признаки гиперактивности детрузора имели место у 40,0% пациентов основной группы и у 44% - в группе контроля ( $p = 0,727$ ). В 1-ые дни после операции эти показатели возросли вдвое в обеих группах ( $p = 0,720$ ). Обследование через 1,5 мес. по окончании курса инстилляций ГК в основной группе, выявило значительное межгрупповое различие. Количество пациентов с признаками гиперактивного мочевого пузыря в основной группе сократилось в 2,5 раза от исходного уровня, среди пациентов со стандартной послеоперационной терапией динамика была не существенна ( $p = 0,017$ ).

Через год после операции результаты цистометрии демонстрируют отсутствие данных признаков вне зависимости от метода послеоперационной профилактики дизурии ( $p=1,0$ ).

### 3.2. Сравнительный анализ послеоперационных показателей пациентов после ТУЭБ ПЖ

В целях оценки эффективности препарата ГК в лечении и профилактике послеоперационных осложнений пациенты с показаниями для выполнения ТУЭБ по поводу ДГПЖ также были разделены на основную группу (n = 26; с применением «УРО-ГИАЛа») и контрольную группу (n = 75; стандартная схема лечения).

Таблица 3.3

#### Сравнение результирующих показателей после ТУЭБ по поводу ДГПЖ в различные послеоперационные сроки (средние значения, $M \pm m$ )

Сроки, группы		Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	PVR, мл	PSA, нг/мл	Q <sub>max</sub> , мл/сек	IPSS общий, баллы	IPSS обстр., баллы	IPSS иррит., баллы	QoL, баллы
Показатели									
До операции	О	118,4±7,6	115,2±8,1	5,1±0,6	9,6±0,5	25,4±0,9	16,8±0,7	8,6±0,5	5,1±0,1
	К	109,4±3,4	110,9±8,9	4,2±0,2	9,1±0,4	25,0±0,6	16,1±0,4	8,9±0,3	4,8±0,1
p О-К		0,304	0,735	0,304	0,426	0,326	0,331	0,580	0,137
1 мес.	О	18,0±0,8	2,6±2,0	1,4±0,2	28,2±1,4	6,8±0,6	1,5±0,3	5,3±0,4	1,5±0,2
	К	22,0±0,4	12,2±2,6	1,8±0,1	24,4±0,7	10,4±0,4	2,5±0,2	7,9±0,3	2,0±0,1
p О-К		0,092	0,003*	0,092	0,014*	<0,001*	0,003*	<0,001*	0,018*
Прирост в абс. ед.	О	-100,4	-112,6	-3,6	18,6	-18,6	-15,3	-3,3	-3,6
	К	-87,4	-98,7	-2,4	15,3	-14,6	-13,5	-1,1	-2,8

3 мес.	О	19,6±0,9	1,9±1,9	1,2±0,2	25,3±1, 1	4,4±0,6	1,0±0,3	3,5±0, 3	0,9±0, 3
	К	25,6±0,4	7,8±1,9	1,5±0,1	25,2±0, 7	6,7±0,3	1,9±0,3	4,8±0, 2	1,3±0, 1
p O-К		0,055	0,030*	0,059	0,921	0,001*	0,039*	<0,001 *	0,137
Прирост в абс. ед.	О	1,6	-0,7	-0,3	-3	-2,4	-0,5	-1,8	-0,6
	К	3,6	-4,4	-0,3	0,8	-3,7	-0,6	-3,1	-0,8
6 мес.	О	21,2±0,9	1,8±0,5	0,9±0,1	28,5±1, 5	2,7±0,2	0,4±0,1	2,3±0, 2	0,5±0, 1
	К	23,4±0,4	2,9±1,1	1,2±0,1	25,5±0, 6	3,2±0,2	0,8±0,1	2,0±0, 1	0,7±0, 1
p O-К		0,274	0,573	0,058	0,075	0,092	0,029*	0,845	0,165
Прирост в абс. ед.	О	1,6	-0,1	-0,2	3,3	-1,8	-0,7	-1,2	-0,3
	К	-2,2	-4,9	-0,3	0,3	-3,5	-0,9	-2,5	-0,6
12 мес.	О	23,6±0,9	0,2±0,2	0,9±0,1	27,8±1, 3	2,0±0,2	0,7±0,1	1,7±0, 1	0,5±0, 1
	К	24,2±0,4	5,3±2,8	1,1±0,1	25,5±0, 6	2,8±0,3	0,7±0,2	2,0±0, 1	0,7±0, 1
p O-К		0,765	0,075	0,069	0,113	0,084	0,932	0,080	0,165
Прирост в абс. ед.	О	2,4	-1,6	-0,1	-0,7	-0,7	-0,1	-0,6	-0,1
	К	0,8	2,4	-0,1	-0,3	-0,4	-0,3	-0,2	0

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

По результатам УЗИ значительное сокращение объема ПЖ через 1 мес. после операции свидетельствовало о радикальности проведенного лечения у всех оперированных пациентов, табл. 3.3., рис. 3.8.

В основной группе объем резецированной ткани составил в среднем  $100,4 \text{ см}^3$  (снижение на 84,6% в сравнение с исходным значением), в контрольной группе -  $87,4 \text{ см}^3$  (снижение на 79,9%), без значимой разности показателей ( $p = 0,092$ ). В более поздние сроки средний объем ПЖ у пациентов обеих групп менялся не существенно, варьируя в пределах  $\pm 5 \text{ см}^3$  и не превышая возрастной нормы ( $\leq 25 \text{ см}^3$ ).

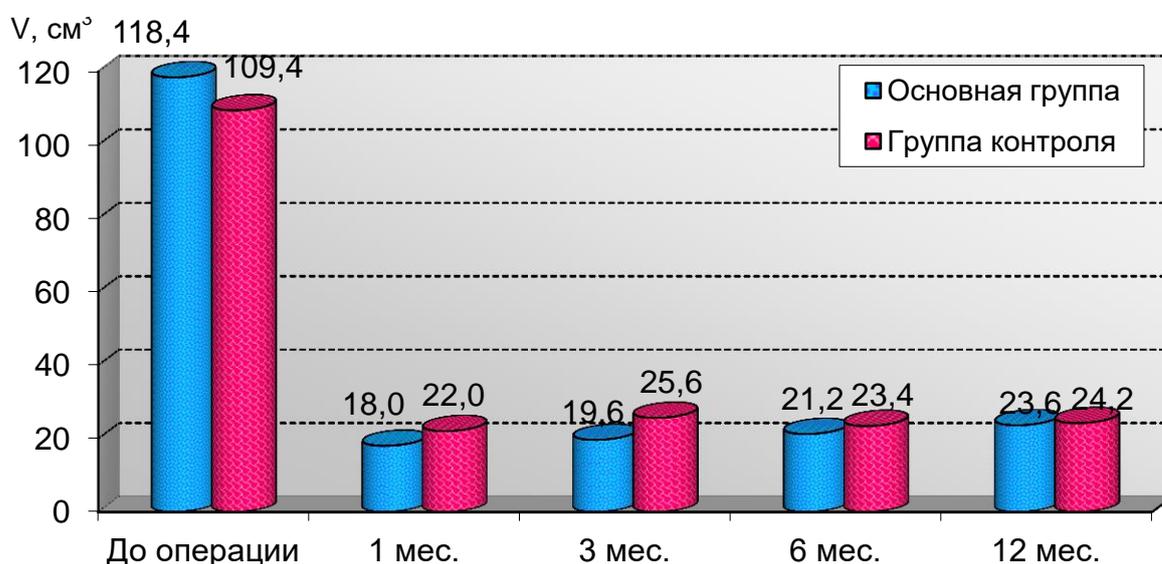


Рисунок 3.8. Динамика объема простаты по данным УЗИ в разные сроки после ТУЭБ простаты (средний объем в  $\text{см}^3$ )

Снижение уровня содержания PSA в сыворотке крови также наиболее выражено к 1-му контрольному наблюдению, что может демонстрировать редукцию объемных процессов в простате, табл. 3.3., рис. 3.9. В основной группе показатель уменьшился в 3,6 раза, в группе контроля – в 2,3 раза, без существенной разности между группами ( $p = 0,092$ ). В последующие сроки наблюдения уровни равномерно снижаются в обеих изучаемых группах до нижних пороговых значений нормы онкомаркера ( $\leq 4 \text{ нг/мл}$ ).

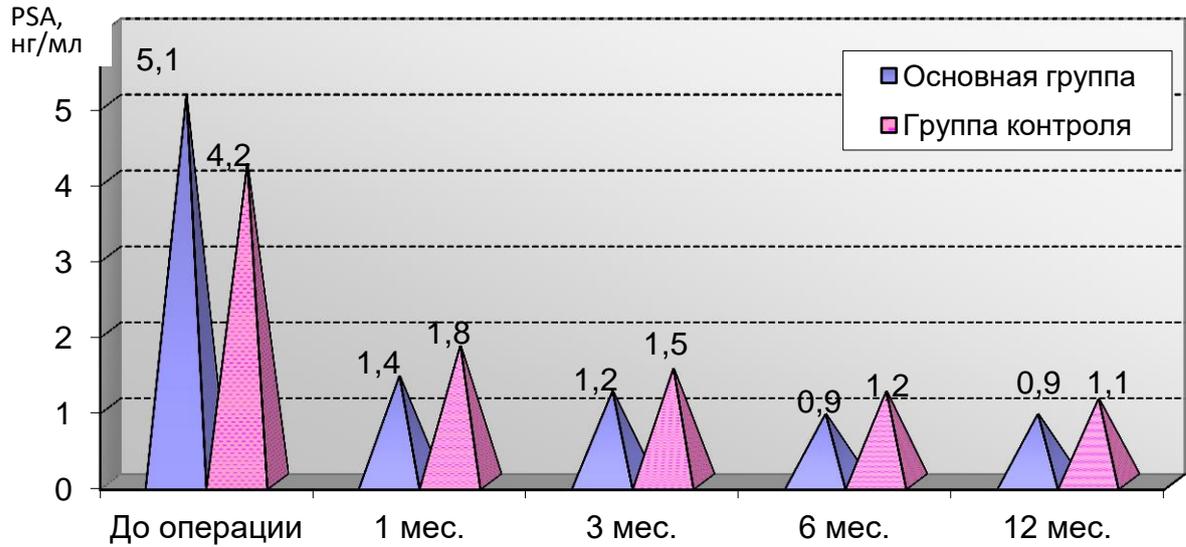


Рисунок 3.9. Динамика показателей PSA сыворотки крови в разные сроки после ТУЭБ простаты (среднее значение в нг/мл)

Динамика показателей эвакуаторной функции мочевого пузыря в послеоперационном периоде оказалась более показательна в аспекте изучения эффективности ГК, табл. 3.3., рис. 3.10.

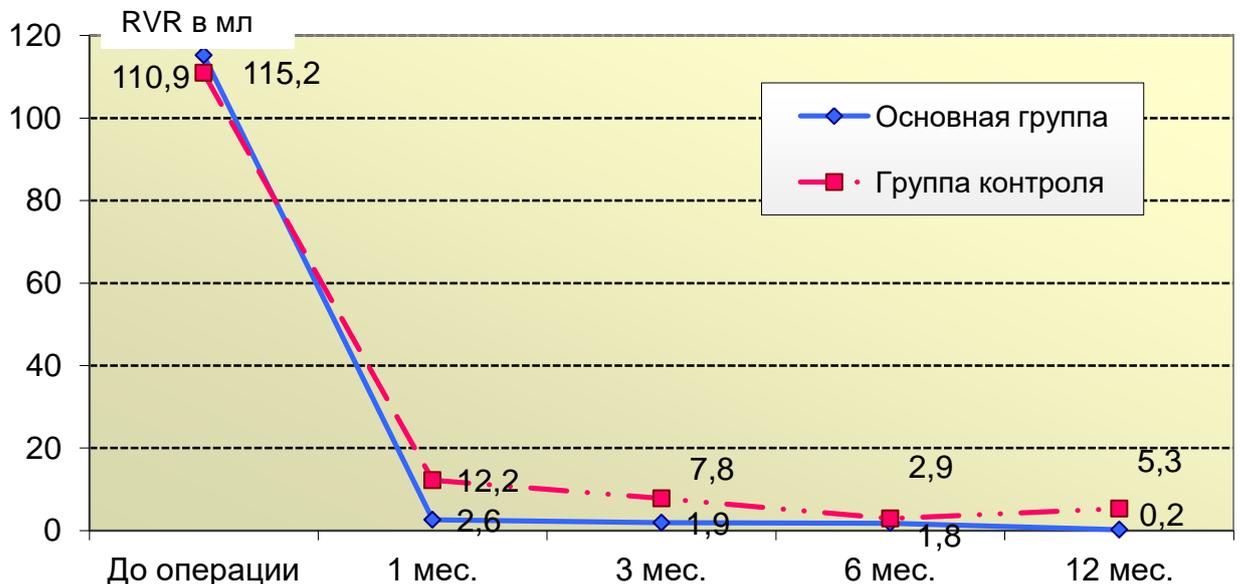


Рисунок 3.10. Динамика показателей количества остаточной мочи в разные сроки после ТУЭБ простаты (средний RVR в мл)

В группе с применением «УРО-ГИАЛа» к 1-му контрольному осмотру снижение исходного объема остаточной мочи составило 97,7%, в группе контроля значимо меньше – 89,0% ( $p = 0,003$ ). Через 3 мес. межгрупповое

различие сохраняется ( $p = 0,030$ ), но в более поздние сроки значения показателей выравниваются, варьируя в пределах 0-5 мл, и разность нивелируется (6 мес. -  $p = 0,573$ ; 12 мес. –  $p = 0,075$ ).

Максимальная объемная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии в обеих группах пациентов существенно нарастает к 1-му контрольному наблюдению, однако в основной группе прирост  $Q_{\max}$  был значимо больше, составляя 18,6 мл/сек., в группе контроля – 15,3 мл/сек ( $p = 0,014$ ), табл. 3.3., рис. 3.11. Через 3, 6 и 12 мес. после операции межгрупповая разность показателей не определялась ( $p=0,921$ ;  $p = 0,075$ ;  $p = 0,113$  – соответственно), значения  $Q_{\max}$  в обеих группах оставались практически на одном и том же уровне 25-29 мл/сек., составляя возрастную норму.

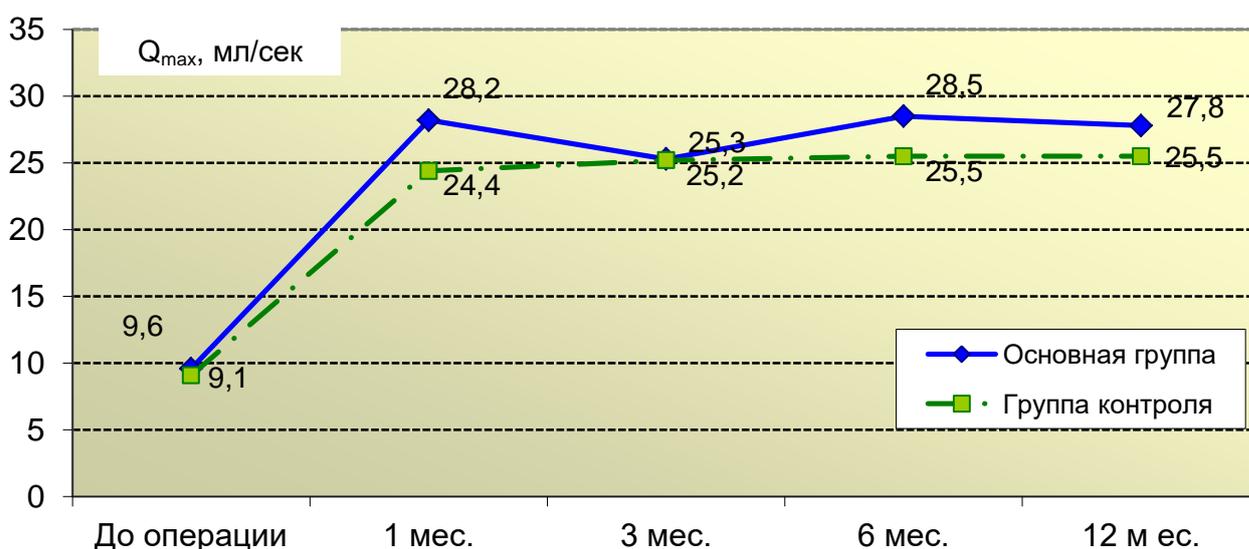


Рисунок 3.11. Динамика показателя максимальной скорости потока мочи по данным урофлоуметрии в разные сроки после ТУЭБ простаты (средняя  $Q_{\max}$ , мл/сек)

Оценка симптомов опорожнения мочевого пузыря по шкале IPSS показала, что оперативное лечение способствует значительному снижению обструкции, наиболее выраженному к 1-му контрольному наблюдению, табл. 3.3., рис. 3.12. В группе пациентов с применением ГК динамика более

существенна: через 1 мес. после операции средний балл обструктивного компонента снизился на 91,1%, в контроле – на 84,5% ( $p = 0,003$ ), через 3 мес. – на 33,3% и 24,0% - соответственно ( $p = 0,039$ ). Через 6 мес. межгрупповая разность показателей еще определялась ( $p = 0,029$ ), но к 12 мес. средний балл в обеих группах выравнился ( $p = 0,932$ ).

Ирритативная симптоматика по шкале IPSS после операции сохраняется дольше в обеих группах пациентов. Наиболее интенсивная убыль среднего балла в основной группе отмечена к 1-му и 2-му контрольным осмотрам, в сравнении с исходным значением снижение составило 38,4% и 59,3%. В группе контроля в те же сроки наблюдения динамика выражена меньше, снижение среднего балла составило 11,2% и 46,1%, что обеспечило достоверное межгрупповое различие ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). В более поздние послеоперационные сроки различие показателей сглаживается (6 мес. –  $p = 0,845$ ; 12 мес. –  $p = 0,080$ ) и средний балл, колеблясь в пределах 1,7 – 2,3, приближается к норме.

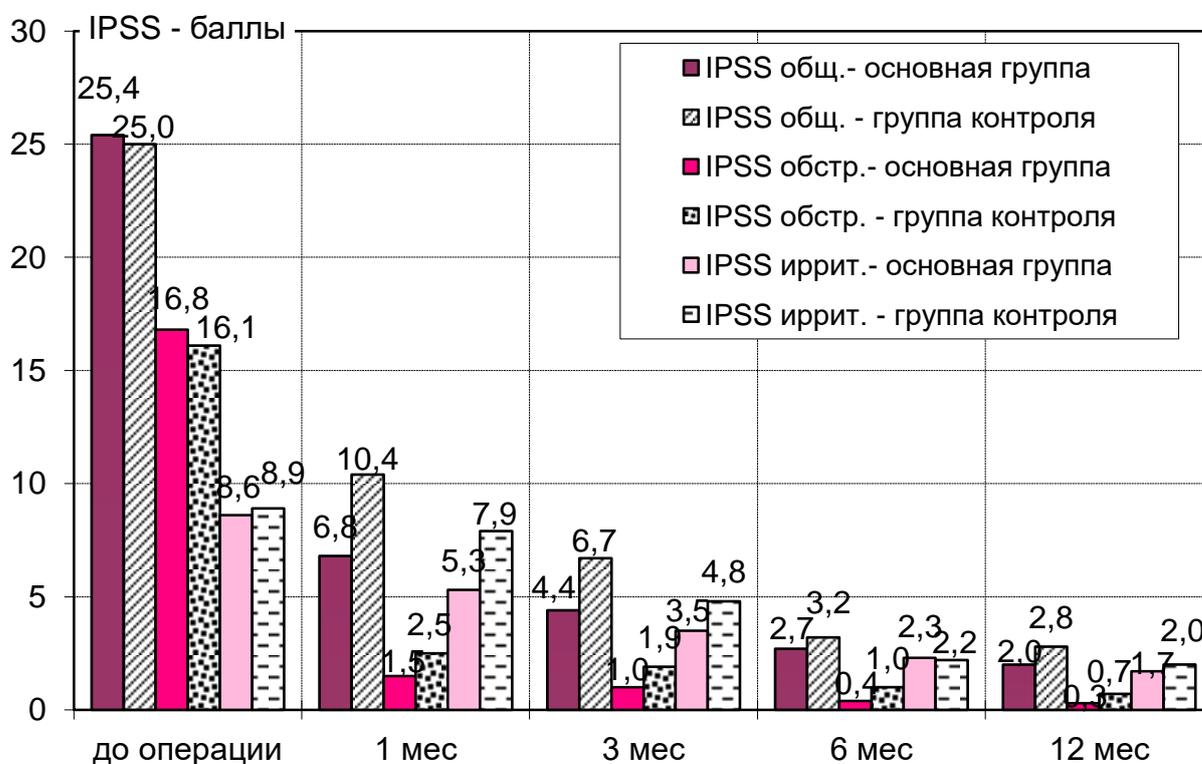


Рисунок 3.12. Динамика показателей IPSS в разные сроки после ТУЭБ простаты (средний балл)

Из изменений среднего балла по ирритативному и обструктивному компоненту складывается динамика общего балла по шкале IPSS. С исходных статистически равных значений ( $25,4 \pm 0,9$  баллов в основной группе и  $25,4 \pm 0,9$  – в группе контроля;  $p = 0,326$ ) показатели через 1 мес. после операции убывают на 73,2% и 58,4% - соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 3 мес. убыль среднего балла практически равная (35,3% и 35,6%), но различие показателей еще существенно ( $p = 0,001$ ). В последующие сроки разность показателей не определяется, средний балл к последнему сроку осмотра минимальный -  $2,0 \pm 0,2$  – в основной группе и  $2,8 \pm 0,3$  – в контрольной группе ( $p = 0,084$ ).

Аналогичная тенденция отмечена по показателям качества жизни по шкале QoL, табл. 3.3., рис. 3.13. Наиболее интенсивное снижение среднего балла отмечено в течение 3-х мес. после операции, причем динамика наиболее значима в группе пациентов, получивших лечение «УРО-ГИАЛОМ».

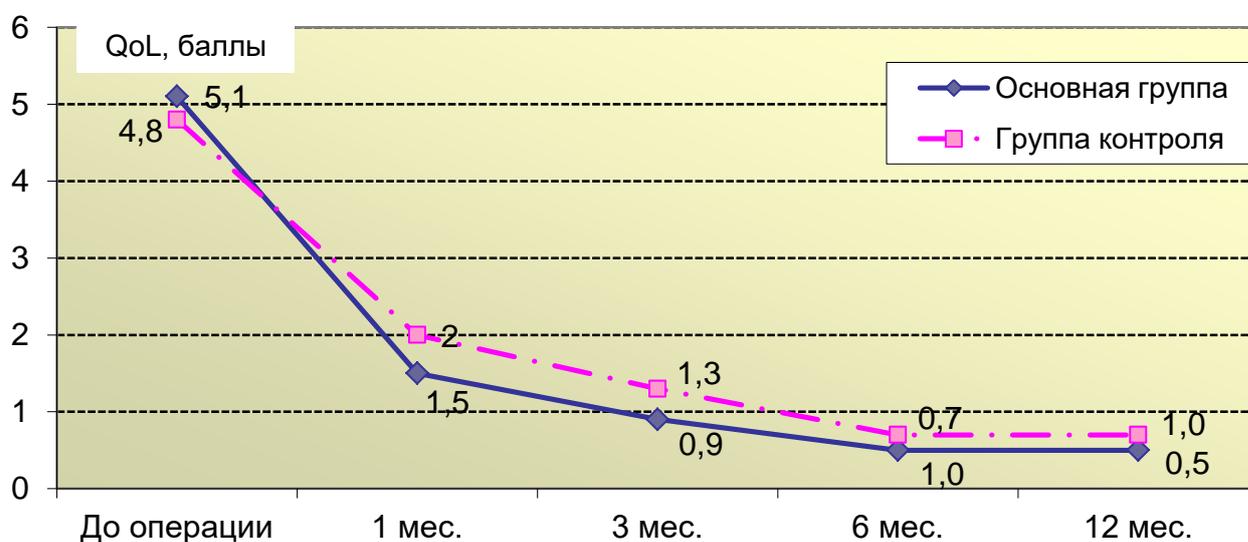


Рисунок 3.13. Динамика показателей качества жизни в связи с расстройствами мочеиспускания в разные сроки после ТУЭБ простаты (средний балл QoL)

Среди них через 1 мес. после операции уменьшение жалоб в связи с расстройствами мочеиспускания в баллах произошло на 70,6%, в группе контроля – на 58,3% ( $p = 0,018$ ). В последующие 2 мес. средний балл в обеих группах снизился еще на 40,0%, при осмотрах в 6 и 12 мес. после операции значения практически сравнялись, составляя в среднем  $0,5 \pm 0,1$  балла в основной группе и  $0,7 \pm 0,1$  – в контрольной, межгрупповое различие стало не существенным (3 мес.  $p = 0,137$ ; 6 и 12 мес.  $p = 0,165$ ).

Анализ дневников мочеиспусканий, заполненных пациентами до и после операции (в раннем послеоперационном периоде), и через 1,5 мес. (по окончании амбулаторного курса лечения), подтверждает выше описанные тенденции, табл. 3.4. Частота мочеиспусканий в первые дни после операции возрастает на 29,2% в основной группе и на 32,6% - в контрольной группе, составляя соответственно  $13,7 \pm 0,6$  (от 9 до 19) и  $14,1 \pm 0,4$  (от 7 до 20) эпизодов ( $p = 0,584$ ).

Через 1,5 мес. лечение с применением инстилляций препарата ГК демонстрирует большую эффективность в сравнение со стандартной схемой профилактики послеоперационной дизурии. Частота мочеиспусканий в основной группе сокращается до нормы, составляя  $6,8 \pm 0,3$  (от 5 до 9) эпизодов в сутки, в контрольной группе остается высокой -  $8,1 \pm 0,2$  (от 5 до 12),  $p < 0,001$ . Второй анализируемый показатель по дневникам пациентов – разовый объем мочеиспускания, который значительно снизился после оперативного вмешательства в обеих группах, - на 36% (до  $87,8 \pm 4,9$  мл) - в основной группе и на 22% (до  $113,8 \pm 6,4$  мл) - в группе контроля ( $p = 0,002$ ). Раннее начало комплексного лечения с внутривезикулярным введением препарата ГК позволило полностью восстановить данный параметр среди пациентов основной группы, через 1,5 мес. после операции разовый объем мочи возрос до  $217,7 \pm 7,2$  (от 150 до 350 мл), т.е. на 37% по отношению к исходному значению. В контрольной группе полуторамесячная динамика также положительна, но менее значима; объем мочеиспусканий увеличился до  $207,3 \pm 6,7$  (от 90 до 360 мл), прирост составил 29% ( $p < 0,001$ ).

**Динамика показателей суточного мочеиспускания пациентов при различных схемах послеоперационной профилактики осложнений ТУЭБ (по данным дневников пациентов, средние -  $M \pm m$ , min и max значения)**

Сроки, группы		Показатели	Частота мочеиспусканий	Объем мочеиспусканий	Частота ургентных позывов	Частота эпизодов недержания мочи
До операции	О	$M \pm m$	9,7±0,2	138,2±7,1	1,8±0,1	0,0±0,0
		min	8	100	1	0
		max	12	220	3	0
	К	$M \pm m$	9,5±0,2	147,1±6,5	1,9±0,1	0,0±0,0
		min	6	90	1	0
		max	12	210	4	0
p O-K			0,479	0,639	0,479	1,000
Ранний послеоперационный период	О	$M \pm m$	13,7±0,6	87,8±4,9	7,0±0,7	3,3±0,2
		min	9	30	1	2
		max	19	150	15	5
	К	$M \pm m$	14,1±0,4	113,8±6,4	8,6±0,5	4,1±0,3
		min	7	20	1	1
		max	20	280	17	10
p O-K			0,584	0,002*	0,392	0,037*
1,5 мес. после операции	О	$M \pm m$	6,8±0,3	217,7±7,2	1,2±0,09	0,0±0,0
		min	5	150	1	0
		max	9	350	2	0
	К	$M \pm m$	8,1±0,2	207,3±6,7	1,6±0,13	1,6±0,09
		min	5	90	1	1
		max	12	360	5	3
p O-K			<0,001*	0,292	0,013*	<0,001*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Касательно частоты ургентных позывов и эпизодов недержания мочи ситуация была однозначно лучше среди пациентов, получавших «УРО-ГИАЛ». Через 1,5 мес. показатели в контрольной группе были выше -  $1,6 \pm 0,13$  (от 1 до 5) и  $1,6 \pm 0,09$  (от 1 до 3) эпизодов соответственно, против  $1,2 \pm 0,09$  (от 1 до 2) и  $0,0 \pm 0,0$  эпизодов в основной группе, различие существенно ( $p = 0,013$  и  $p < 0,001$ ).

По данным цистометрии, до операции признаки гиперактивности детрузора имели место почти у половины пациентов – у  $46,2 \pm 10,0\%$  в основной группе и у  $48,0 \pm 5,8\%$  – в группе контроля ( $p = 0,873$ ), рис. 3.14. В раннем послеоперационном периоде они были отмечены практически у всех пациентов без разности по группам ( $96,2 \pm 3,9\%$  и  $97,3 \pm 1,9\%$ , соответственно,  $p = 0,780$ ).

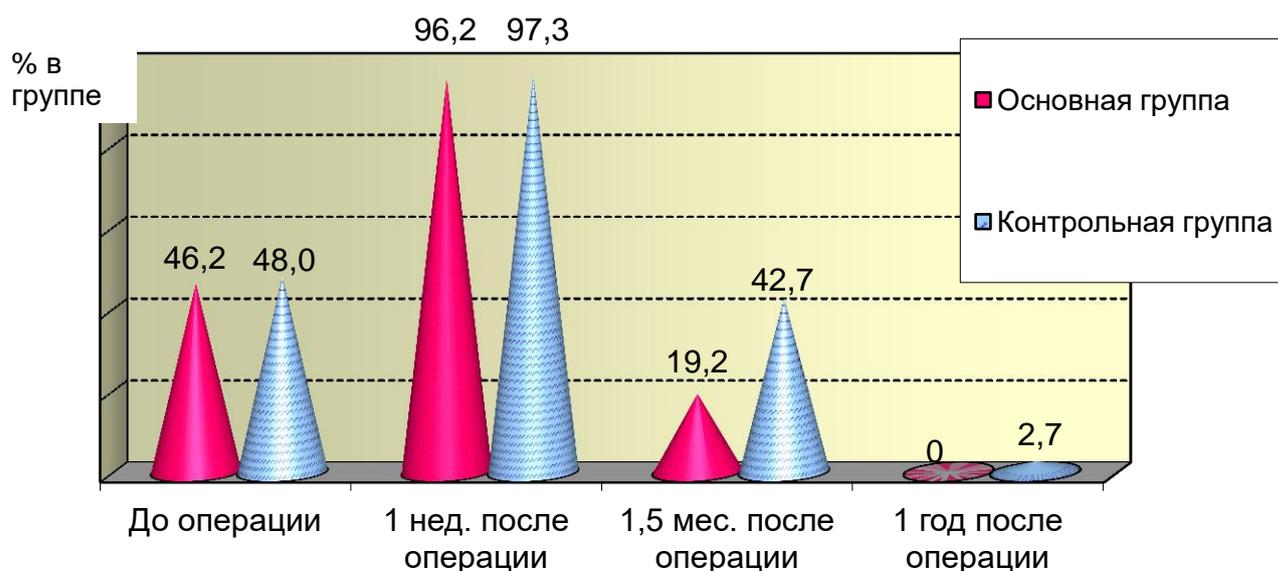


Рисунок 3.14. Частота признаков гиперактивности детрузора по данным цистометрии в разные сроки после ТУЭБ простаты (% пациентов в группе)

По окончании курса лечения «УРО-ГИАЛом» в основной группе положительная динамика наиболее значима, где количество пациентов с гиперактивным мочевым пузырем снизилось до  $19,2 \pm 7,9\%$  (убыль на  $58,4\%$  от исходного значения), в контрольной группе – только до  $42,7 \pm 5,7\%$  (убыль

на 11%), межгрупповая разность достоверна ( $p = 0,018$ ).

Результаты цистометрии, проведенной пациентам через 1 год после операции, свидетельствуют о полном исчезновении признаков гиперактивности детрузора у пациентов основной группы, в группе контроля они сохранились у 2-х пациентов ( $2,7 \pm 1,9\%$ ), без статистически значимой разности по группам ( $p = 0,156$ ). Следовательно, положительное воздействие препарата ГК на процессы восстановления уротелиального покрова в аспекте редукции ирритативной симптоматики, наиболее выражено в первые месяцы после операции.

### **3.3. Частота послеоперационных осложнений БТУР и ТУЭБ ПЖ**

В соответствии с целью исследования в первую очередь изучалось воздействие инстилляций препарата ГК на частоту развития стойких ирритативных расстройств, часто ухудшающих исходы эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.

В качестве индикатора использовали результаты оценки по шкале IPSS резервуарной и эвакуаторной функции МП при контрольном обследовании пациентов через 1, 3, 6 и 12 мес. после операции. Критериями были взяты: степень выраженности СНМП и соотношение баллов обструктивного и ирритативного компонентов. Определение умеренной и тяжелой симптоматики (от 8 баллов и выше по шкале IPSS) и значительного превышения ирритативных баллов над обструктивными (в 2,5 и более раз) интерпретировалось как наличие отсроченной ирритативной симптоматики.

Расчеты показали, что независимо от метода эндоскопического вмешательства клинический эффект «УРО-ГИАЛа» наиболее выражен в первые 3 послеоперационных месяца. При 1-ом контрольном обследовании расстройства мочеиспускания с превалированием ирритативной симптоматики в группах с применением инстилляций раствора ГК были выявлены у 20,0% пациентов после БТУР и 26,9% - после ТУЭБ, табл. 3.5.

**Частота ирритативных расстройств после БТУР и ТУЭБ по поводу  
ДГПЖ (абс. и % в группе)**

Сроки Группы	после БТУР		p	после ТУЭБ		p
	О (n=25)	К (n=75)		О (n=26)	К (n=75)	
1 мес.	(5) 20,0±8,0	(35) 46,7±5,8	0,002*	(7) 26,9±8,7	(41) 54,7±5,7	0,012*
3 мес.	(1) 4,0±3,9	(17) 22,7±4,8	0,001*	(2) 7,7±5,2	(13) 17,3±4,4	0,077
6 мес.	0,0±0,0	(1) 1,3±1,3	0,323	0,0±0,0	0,0±0,0	1,00
12 мес.	0,0±0,0	0,0±0,0	1,00	0,0±0,0	0,0±0,0	1,00

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При стандартной послеоперационной профилактике нарушениями мочеиспускания страдала половина пациентов – 46,7% после БТУР и 54,7% – после ТУЭБ. Межгрупповая разность показателей в обоих случаях была существенна,  $p = 0,002$  и  $p = 0,012$  – соответственно. Клинически выявленные расстройства мочеиспускания чаще проявлялись в форме дневной и ночной поллакиурии (30,8% от общего числа пациентов; 62/201), императивных позывов на мочеиспускание (9,0%; 18/201), реже – в форме стрессового и ургентного недержания мочи (3,5%; 7/201). Через 3 мес. после операции, когда внутрипузырное введение ГК было закончено в обеих основных группах, ирритативные расстройства отмечались только у 1 пациента (4,0%) после БТУР и 2-х (7,7%) - после ТУЭБ. В контрольных группах таких пациентов было достоверно больше – 17 (22,7%) после БТУР и 13 (17,3%) после ТУЭБ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,077$ , соответственно). В более поздние сроки дизурия была отмечена только у 1 (1,3%) пациента контрольной группы

ТУЭБ при обследовании через полгода после операции. Следовательно, отсутствие в отсроченном периоде признаков умеренных или выраженных СНМП у пациентов после БТУР и ТУЭБ не было связано с результатом применения ГК, но при этом характеризовало радикальность и высокую клиническую эффективность выполненных операций.

В рамках данного исследования анализировались не только проявления дизурии, но также и другие послеоперационные осложнения, возникающие при выполнении БТУР и ТУЭБ ПЖ, табл. 3.6.

Таблица 3.6

**Частота ранних и поздних послеоперационных осложнений у пациентов после БТУР и ТУЭБ по поводу ДГПЖ (% наблюдений в группе)**

Частота осложнений, % в группе	после БТУР		p	после ТУЭБ		p
	О (n=25)	К (n=75)		О (n=26)	К (n=75)	
Ранние осложнения, в том числе:	8,0±5,4	8,0±3,1	1,000	3,9±3,8	5,3±2,6	0,767
Кровотечение	0,0±0,0	5,3±2,6	0,043*	0,0±0,0	2,7±1,9	0,152
Инфекционно- воспалительные осложнения	8,0±5,4	2,7±1,9	0,358	3,9±3,8	2,7±1,9	0,765
Поздние осложнения, в том числе:	0,0±0,0	6,7±2,9	0,022*	0,0±0,0	6,7±2,9	0,022*
Рубцовая деформация шейки мочевого пузыря	0,0±0,0	5,3±2,6	0,041*	0,0±0,0	5,3±2,6	0,041*
Стриктура уретры	0,0±0,0	1,3±1,3	0,323	0,0±0,0	1,3±1,3	0,323
ИТОГО	8,0±5,4	14,7±4,1	0,326	3,9±3,8	12,0±3,8	0,074

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Без учета частоты дизурии общее количество зарегистрированных ранних осложнений после операции БТУР оказалось статистически равным в основной и контрольной группах пациентов ( $8,0 \pm 5,4$  и  $8,0 \pm 3,1\%$ ;  $p = 1,00$ ).

При детализации осложнений раннего послеоперационного периода установлено, что кровотечений было достоверно больше в группе контроля ( $5,3 \pm 2,6$  против  $0,0\%$  – в основной группе;  $p = 0,043$ ), а инфекционно-воспалительных осложнений немного больше в основной группе, но без статистически значимой разности ( $8,0 \pm 5,4$  против  $2,7 \pm 1,9\%$ ;  $p = 0,358$ ).

После ТУЭБ частота ранних осложнений также различалась по группам не существенно ( $3,9 \pm 3,8$  и  $5,3 \pm 2,6\%$ ;  $p = 0,767$ ). Кровотечений в основной группе не зарегистрировано, в группе контроля было 2 случая ( $0,0$  и  $2,7 \pm 1,9$ ;  $p = 0,152$ ). Осложнения инфекционно-воспалительного характера в основной группе зарегистрированы у 1 пациента, в контроле – у 2-х больных, без существенной межгрупповой разности ( $3,9 \pm 3,8$  и  $2,7 \pm 1,9$ ;  $p = 0,765$ ).

В числе инфекционно-воспалительных осложнений были установлены единичные случаи острого орхоэпидидимита, у пациентов основных ( $3/51$ ) и контрольных групп ( $4/150$ ). Все диагностированные случаи были связаны с осложненным течением ДППЖ, наличием конкрементов в мочевом пузыре и исходных признаков воспаления по анализам мочи (при концентрации патологических микроорганизмов свыше  $10^5$  КОЕ/мл). В одном наблюдении пациент из группы БТУР был оперирован на фоне острой задержки мочеиспускания с неоднократной катетеризацией мочевого пузыря в течение нескольких дней до операции. У нескольких пациентов перед операцией была установлена цистостома.

Поздние послеоперационные осложнения после БТУР и ТУЭБ ПЖ были зарегистрированы только в группах контроля, причем с одинаковой частотой - по  $6,7 \pm 2,9\%$  ( $5/75$ ) наблюдений. Осложнения проявлялись наличием патологического рубцового процесса в шейке мочевого пузыря ( $5,3 \pm 2,6\%$ ;  $8/150$ ) и простатическом отделе уретры ( $1,3 \pm 1,3\%$ ;  $2/150$ ). Выявленные случаи склероза шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры

развились у пациентов контрольных групп вероятно, как результат обострения воспалительного процесса и замедления процесса регенерации в зоне хирургического воздействия. Данные осложнения возникли, несмотря на проводимую в послеоперационном периоде антибиотикотерапию, однако заживление операционной раны происходило недостаточно быстро, что способствовало образованию рубцовой ткани. В результате для устранения обструкции 3-м пациентам потребовалось выполнение ТУР шейки мочевого пузыря.

Среди пациентов основных групп, получавших в течение 1,5 мес. после операции в составе комплексной терапии препарат «УРО-ГИАЛ», поздних осложнений склеротического характера не выявлено, что обеспечило достоверное межгрупповое различие в сравнении с контрольными группами ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,022$ ).

## **ВЫВОДЫ**

Клинические результаты хирургического лечения ДГПЖ демонстрируют эффективность выполнения БТУР и ТУЭБ при различных исходных размерах ПЖ, так как оба оперативных метода позволяют восстановить нарушенные параметры мочеиспускания и повысить качество жизни пациентов.

В то же время установлено, что схема послеоперационной профилактики хирургических осложнений в значительной степени определяет ожидаемые результаты. Как показало проведенное исследование, раннее начало внутривезикулярного введения раствора «УРО-ГИАЛ» в комплексе со стандартной послеоперационной терапией (антибактериальные, гемостатические и антикоагулянтные препараты) позволяет предотвратить развитие дизурии и склерозивных осложнений, и тем самым повысить эффективность хирургического лечения.

Исследованием доказано, что положительное воздействие ГК наиболее ярко выражено в первые 3 мес. после операции, когда большинство результирующих показателей достоверно больше подвержены положительной динамике у пациентов основных групп, в сравнении с контрольными.

В частности через 3 мес. после ТУЭБ ПЖ у пациентов основной группы отмечены следующие изменения: снижение объема остаточной мочи в 60,6 раза (в группе контроля – в 14,2); увеличение объемной скорости потока мочи в 3 раза (в группе контроля – 2,7); снижение среднего балла по обструктивному компоненту IPSS в 16,8 раз (в группе контроля – 8,5), по ирритативному компоненту - в 2,5 раза (в группе контроля – 1,6), по качеству жизни QoL в 5,7 раз (в группе контроля – 3,7). Через 1,5 мес. суточная частота мочеиспусканий после резкого подъема в первые дни после операции в основной группе сокращается в 2 раза (в группе контроля – в 1,7), разовый объем мочи возрастает в 2,5 раза (в группе контроля – в 1,8).

Через 3 мес. после БТУР в группе с применением «УРО-ГИАЛа» остаточный объем мочи снижается в 15,6 раз (в группе контроля – в 4,8); максимальная скорость потока мочи увеличивается в 2,6 раза (в группе контроля – 2,1); средний балл обструктивного компонента IPSS сокращается в 8,8 раз (в группе контроля – 5,6), ирритативного компонента – в 2,5 раза (в группе контроля – 1,5), качества жизни по шкале QoL – в 4 раза (в группе контроля – 2,7). К 1,5 мес. сроку после операции средняя частота мочеиспусканий в сравнении с послеоперационным показателем в основной группе снижается в 2 раза (в группе контроля – в 1,7), разовый объем мочи возрастает в 2,5 раза (в группе контроля – 1,8).

Кроме того установлено, что частота ургентных позывов и эпизодов недержания мочи через 1,5 мес. независимо от методов операции в основных группах существенно меньше или нулевая, в сравнении с контрольными группами.

Послеоперационный объем простаты и PSA сыворотки крови явились

неинформативными показателями с точки зрения изучения эффективности инстилляций ГК для послеоперационной профилактики.

Касательно осложнений оперативного лечения, установлено отсутствие достоверного межгруппового различия их суммарной частоты на ранних послеоперационных сроках. В то же время следует отметить благоприятное воздействие ГК на снижение частоты послеоперационных кровотечений, что можно объяснить ускорением процессов заживления зоны хирургического вмешательства. Отсроченные послеоперационные осложнения в форме рубцовых изменений шейки мочевого пузыря и парауретральных тканей были отмечены только в контрольных группах пациентов, что подтверждает репаративные свойства ГК, стимулирующей процессы эпителизации в ложе удаленной аденомы.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ результатов эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, доказывает клиническую эффективность внутрипузырного введения препарата «УРО-ГИАЛ» и целесообразность его включения в стандартную схему профилактики и лечения послеоперационных осложнений.

## **ГЛАВА 4. СХЕМА КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ДГПЖ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

### **4.1. Схема послеоперационного ведения пациентов после выполнения БТУР и ТУЭБ ПЖ**

Схема стандартного послеоперационного ведения больных, перенесших эндоскопические операции по поводу ДГПЖ, включает комплексную терапию, направленную на профилактику и лечение наиболее часто развивающихся осложнений оперативного лечения – кровотечений, инфекционно-воспалительных процессов, нарушений мочеиспускания и отсроченных склерозивных повреждений тканей парауретральной зоны. Применение биполярной техники трансуретральной электрорезекции простаты позволяет избежать таких грозных осложнений, как «ТУР – синдром» и снизить риск развития массивных послеоперационных кровотечений, однако остальные осложнения требуют профилактики и медикаментозной коррекции.

Согласно данным нашей урологической клиники, в ближайшие сроки после БТУР и ТУЭБ простаты дизурия наблюдается в среднем соответственно у  $85,3 \pm 3,1\%$  и  $90,2 \pm 2,2\%$  пациентов [80]. Эти нарушения обычно не связывают с понятием послеоперационных осложнений и чаще ассоциируют с функциональным состоянием, вызванным электротермическим воздействием на рефлексогенную зону задней уретры и шейку мочевого пузыря. Они возникают на 2-3 послеоперационные сутки после удаления уретрального катетера и, как правило, не требуют специфического лечения, поскольку при благоприятном течении послеоперационного периода купируются самостоятельно в течение 1-2 недель (реже – в течение 4-х недель) [70].

Однако примерно у пятой части пациентов (по разным данным - у 11-25%) ирритативная симптоматика сохраняется и в более поздние

послеоперационные сроки, проявляясь в форме дневной и ночной поллакиурии, императивных позывов на мочеиспускание, стрессового и ургентного недержания мочи [2; 49; 54; 70; 97].

При установлении патогенеза поздних расстройств мочеиспускания, прежде всего, исключают технические ошибки при выполнении операции, связанные с повреждением шейки мочевого пузыря, капсулы простаты, либо с неполным удалением гиперплазированной ткани, перекрывающей просвет задней уретры и нарушающей отток мочи. Такие технические ошибки, требующие повторного выполнения ТУР, наблюдаются у 2-10% пациентов [79].

В числе причин отсроченных расстройств мочеиспускания не ятрогенного генеза рассматриваются системные нарушения микроциркуляции, гипоксия детрузора, гормональный дисбаланс, обострение воспалительного процесса в хирургической зоне, что приводит к гиперактивности либо к снижению сократимости мочевого пузыря. Гиперактивность детрузора, является наиболее частой причиной дизурии после ТУР простаты, по данным разных исследований в 16-80 % случаев [9; 13; 15; 29; 38; 47]. По нашим данным признаки гиперактивности детрузора определяются через 1,5 мес. после БТУР и ТУЭБ ПЖ в 39-43% случаев.

В целях предотвращения развития осложнений эндоскопических операций в российских урологических клиниках используется традиционная схема послеоперационной медикаментозной терапии, разработанная на основе отечественных стандартов и международных клинических рекомендаций по лечению и профилактике СНМП [6; 64; 100; 101; 127].

Медикаментозная профилактика в раннем послеоперационном периоде предусматривает применение противовоспалительной, гемостатической и антикоагулянтной терапии. При этом антибиотики и гемостатические препараты применялись нами в течение всего времени пребывания пациентов в стационаре (5-7 дней), а антикоагулянты - 2-3 дня после операции.

Кроме того, пациентам после выписки из стационара амбулаторно в течении 10 дней был рекомендован пероральный прием антибактериального препарата с учетом посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

Согласно цели исследования стандартная схема послеоперационной профилактики и лечения осложнений применялась у пациентов контрольных групп (75 чел. – после БТУР и 75 чел. – после ТУЭБ ПЖ). Пациентам основных групп (25 чел. – после БТУР и 26 чел. – после ТУЭБ ПЖ) в дополнение к стандартной терапии было проведено внутривезикулярное введение препарата ГК «УРО-ГИАЛ». Первые 2 инстилляций раствора были выполнены в условиях стационара в дозе 20 мг (25 мл), последующие – амбулаторно 1 раз в неделю в дозе 40 мг (50 мл). Время экспозиции препарата в мочевом пузыре составило 1,5-2 часа.

При отсутствии положительной динамики по СНМП через 6 нед. после выполнения БТУР и 9-10 нед. после выполнения ТУЭБ простаты для определения причин расстройств мочеиспускания нами рекомендовано выполнить КУДИ и цистоскопию. При обнаружении технических погрешностей выполнения операций: неполное удаление гиперплазированной ткани, наличие «клапана» в области задней уретры выполняем ТУР этих неудаленных во время операции тканей. Кроме того, при цистоскопии визуально оцениваем ложе аденомы, наличие фибрина, отека, гиперемии тканей, наличие изъязвлений слизистой. При необходимости рекомендуем выполнить ТУР биопсию участков ложа аденомы с целью патоморфологического определения степени эпителизации послеоперационной раны. При сопоставлении данных КУДИ и гистологического исследования решаем вопрос о продлении инстилляций ГК свыше рекомендованного, либо о необходимости включения в схему лечения препаратов из групп  $\alpha$ -адреноблокаторов, м-холинолитиков, селективных агонистов  $\beta_3$  – адренорецепторов.

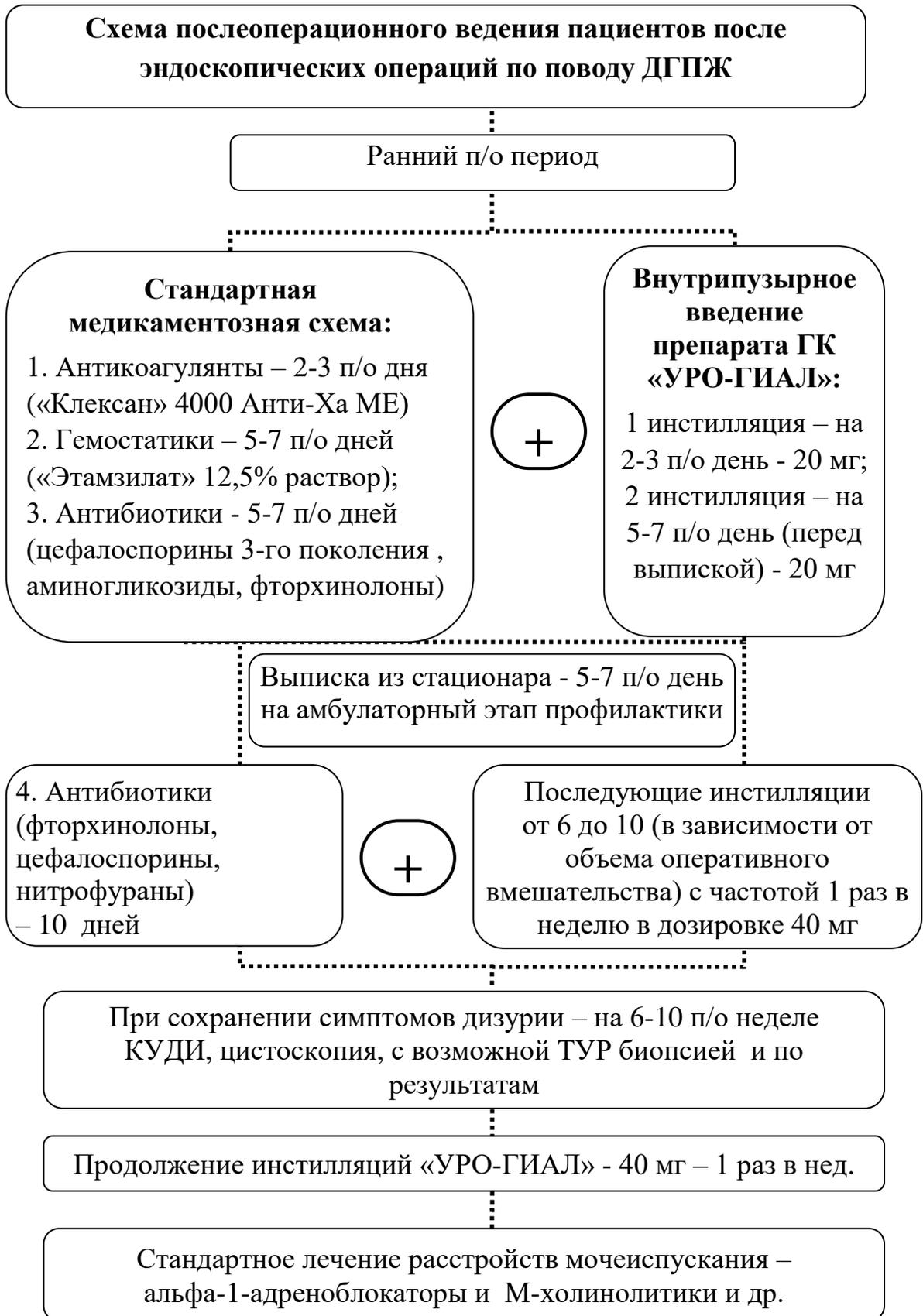


Рисунок 4.1. Схема послеоперационного ведения пациентов после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.

#### **4.2. Результаты гистологического исследования биоптата ложа аденомы при различных схемах послеоперационной профилактики**

В целях гистологического подтверждения полученных клинических результатов оперированным пациентам в различные сроки послеоперационного периода была выполнена цитоскопия с ТУР-биопсией участков ткани из ложа аденомы. В связи с инвазивностью манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ по поводу ДГПЖ.

Сравнение проводилось между группами пациентов: 1) со стандартной схемой медикаментозной профилактики послеоперационных осложнений (группа сравнения); 2) с применением инстилляций препарата «УРО-ГИАЛ» в комплексе со стандартной терапией (основная группа).

Цитоскопия с ТУР-биопсией выполнялась в разные послеоперационные сроки. Через 6 недель после операции были изучены результаты гистологического исследования препаратов ПЖ 27 пациентов после БТУР и 21 – после ТУЭБ; через 8 нед. - 10 и 16 пациентов – соответственно; 12 нед. – 9 и 13; 16 нед. – 8 и 9; 24 нед. – 7 и 6 пациентов. Биопсия выполнялась разным пациентам. Одному пациенту выполнялась биопсия только один раз в определенный послеоперационный срок.

Целью гистологического исследования была оценка стадии заживления и степени эпителизации ложа аденомы простаты, проведенная на основе изучения от 8 до 14 гистологических срезов каждого биоптата.

Через 6 нед. у пациентов после БТУР, получивших к этому сроку 6 инстилляций «УРО-ГИАЛА», во всех препаратах определена стадия полной эпителизации раневой поверхности. Гистологическое подтверждение положительных клинических результатов предложенной схемы профилактики осложнений оперативного лечения позволило сделать вывод о возможности завершения курса лечения «УРО-ГИАЛом».

**Сроки заживления ложа аденомы по данным гистологического исследования биоптата ложа аденомы после БТУР и ТУЭБ ПЖ (P±m; степень эпителизации в % от числа гистологических срезов каждого препарата)**

П/о сроки и стадии эпителизации	После БТУР		p	После ТУЭБ		p
	О (n=13)	К (n=14)		О (n=9)	К (n=12)	
6 недель						
Полная (во всех срезах)	100±0,0	0,0±0,0	0	66,7±5,7	0,0±0,0	<0,001*
Не полная, в том числе:	0,0±0,0	35,7 ±4,8	0,016*	33,3±5,7	0,0±0,0	0,031*
до 50 % (от числа срезов)	0,0±0,0	35,7±4,8	0,016*	22,2±3,3	0,0±0,0	0,094
более 51% (от числа срезов)	0,0±0,0	0,0±0,0	0	11,1±1,2	0,0±0,0	0,258
Признаки эпителизации отсутствуют	0,0±0,0	64,3±5,3	<0,001*	0,0±0,0	100±0,0	-
ВСЕГО	100	100	-	100	100	-
8 недель	-	К (n=10)	-	О (n=7)	К (n=9)	-
Полная (во всех срезах)	-	10,0±1,0	-	85,7±9,9	0,0±0,0	<0,001*
Не полная / отсутствие	-	90,0±10,4	-	14,3±2,3	100±0,0	<0,001*
ВСЕГО	-	100	-	100	100	-
12 недель	-	К (n=9)	-	О (n=6)	К (n=7)	-
Полная (во всех срезах)	-	44,4±7,3	-	100,0±0,0	28,6±3,1	0,050
Не полная / отсутствие	-	55,6±9,2	-	0,0±0,0	71,4±8,28	0,050
ВСЕГО	-	100	-	100	100	-
16 недель	-	К (n=8)	-	-	К (n=9)	-
Полная (во всех срезах)	-	87,5±10,1	-	-	88,9±10,3	-

Не полная / отсутствие	-	12,5±1,6	-	-	11,1±1,2	-
ВСЕГО	-	100	-	-	100	-
24 недели	-	К (n=7)	-	-	К (n=6)	-
Полная (во всех срезах)	-	100±0,0	-	-	100±0,0	-
ВСЕГО	-	100	-	-	100	-

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В то же время в контрольной группе фазы завершенной эпителизации не наблюдалось ни в одном препарате. Эпителий полностью отсутствовал в  $64,3 \pm 5,3\%$  наблюдений ( $p < 0,001$ ), присутствовал менее чем в половине срезов каждого биоптата в  $35,7 \pm 4,8\%$  наблюдений ( $p = 0,016$ ).

Как видно из данных таблицы, наиболее интенсивное образование эпителиального покрова при обычной схеме послеоперационной профилактики начинается только на сроке 4 мес. после операции (16 нед.), когда процесс заживления раны завершен в  $87,5 \pm 10,1\%$  препаратов. И только контрольное гистологическое исследование биоптата на сроке 6 мес. после операции (24 нед.) показало, что эпителизация ложа аденомы полностью закончена у всех пациентов.

В препаратах, полученных при ТУР-биопсии гистологического материала после ТУЭБ ПЖ, картина менее позитивна. После инстилляций «УРО-ГИАЛА» на сроке 6 нед. после операции во многих срезах присутствовали все 3 фазы заживления, наблюдались и воспалительные изменения, и грануляционная ткань, и частичная эпителизация. Это связано с тем, что скорость эпителизации зависит от площади раневой поверхности, которая тем больше, чем больше объем удаленной ткани. При выполнении ТУЭБ исходный объем простаты был большим (в среднем -  $118,2 \pm 7,6 \text{ см}^3$ ), чем при БТУР (в среднем -  $64,2 \pm 1,6 \text{ см}^3$ ), поэтому резецировался больший объем аденоматозной ткани с большей площадью раневой поверхности.

В гистологическом материале пациентов основной группы стадия

законченной эпителизации была определена в  $66,7 \pm 5,7\%$  случаев, в остальных препаратах эпителий полностью визуализировался менее чем в половине срезов – у  $22,2 \pm 3,3\%$  и более чем в половине срезов - у  $11,1 \pm 1,2\%$  пациентов. В большинстве биоптатов контрольной группы в срезах ткани определялись выраженные воспалительные изменения (1 фаза заживления), реже - интенсивное образование грануляционной ткани (2 фаза заживления), но признаков эпителизации не отмечено ни в одном срезе ( $p < 0,001$ ).

На сроке 8 нед. после ТУЭБ в препаратах основной группы пациентов выявлена выраженная положительная динамика, эпителизация завершилась в  $85,7 \pm 9,9\%$  наблюдений. В контрольных препаратах заживление операционной раны по-прежнему оставалось без значимых изменений, переходного эпителия не обнаружено ( $p < 0,001$ ).

После ТУЭБ начало образования уротелиального покрова при стандартной схеме послеоперационной терапии отмечается только на 12-ой нед., когда стадия завершенной эпителизации фиксировалась в  $28,6 \pm 3,1\%$  препаратов. При этом в основной группе к этому сроку процесс эпителизации был завершен в 100% препаратов ( $p = 0,05$ ).

Как показали заключительные гистологические исследования, проведенные в контрольной группе в целях уточнения сроков заживления ложа удаленной аденомы, полное завершение эпителизации наступает только на сроке между 16-ой и 24-ой нед. после ТУЭБ ПЖ.

#### **4.3. Длительность применения препарата «УРО-ГИАЛ» после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ**

Исследованием установлено, что разработанная схема комплексной профилактики послеоперационных осложнений должна иметь отличия по длительности применения препарата ГК «УРО-ГИАЛ» в зависимости от исходного объема гиперплазированной аденоматозной ткани и, соответственно, от метода эндоскопической операции.

Согласно полученным данным, после БТУР ПЖ полное заживление ложа аденомы простаты наблюдается через 6 нед. после 6 инсталляций препарата «УРО-ГИАЛ». Однако в случае выполнения ТУЭБ ПЖ, показанной пациентам при большем объеме оперативного вмешательства ( $80 \text{ см}^3$  выше и/или при осложненных формах ДГПЖ и сочетанных операциях), однозначной рекомендации по длительности внутрипузырной терапии получено не было. Сроки полной эпителизации по данным гистологического исследования препаратов находились в интервале между 8-ой и 12-ой послеоперационными неделями, поэтому было необходимо более точно рассчитать количество инстилляций препарата для пациентов данной группы.

В этих целях был применен регрессионный анализ данных, полученных в результате гистологического исследования биоптатов ложа аденомы пациентов после ТУЭБ ПЖ. С помощью функции регрессии по средней величине одного признака была определена средняя величина другого признака, корреляционно связанного с первым.

В качестве результативного признака ( $y$ ) использовали показатели завершенности эпителизации (% гистологических срезов с фазой полной эпителизации от общего числа срезов).

Факторным признаком был взят временной интервал ( $t$ ). Значения показателей (результаты измерений на сроке 6 и 8 нед. после операции), представленные в виде динамических рядов, характеризовались равномерным увеличением уровней, что позволило прогнозировать тенденцию заживления операционной раны при помощи прямой линейной зависимости. То есть результативный признак рассматривали как функцию от одного аргумента (одного факторного признака), где  $y = f(x)$ .

Примененный метод аналитического выравнивания включал построение уравнения линейной регрессии. При выборе формы уравнения исходили из объема имеющейся информации, поскольку для

прогнозирования были использованы только 2 значения результативного признака, то линейное уравнение тренда имеет следующий вид:  $y = a_1t + a_0$ .

Система уравнений данного метода включает:

1.  $a_0n + a_1\sum t = \sum y$ ;
2.  $a_0\sum t + a_1\sum t^2 = \sum y*t$ .

Параметры уравнения тренда результативного показателя (% эпителизации) в зависимости от факторного признака (периода времени  $t$ ) вычислили при помощи метода наименьших квадратов, примеры расчетов представлены в главе 2.

В частности, при  $t = 14$ ,  $y = 152.4$ , тогда  $t * y = 1085.8$ .

При использовании полученных значений, система уравнений принимает следующий вид:

1.  $2a_0 + 14a_1 = 152.4$
2.  $14a_0 + 100a_1 = 1085.8$

Выраженное из 1-го уравнения  $a_0$  подставляем во 2-е уравнение и получаем:  $a_0 = 9.7$ ;  $a_1 = 9.5$

Тогда, уравнение тренда можно представить следующим образом:

$$y = 9.5 t + 9.7$$

Коэффициент тренда  $a_1 = 9.5$  показывает среднее изменение результативного показателя (в %) с изменением периода времени  $t$  (в нед.), т.е. с увеличением  $t$  на 1 нед., количество случаев завершенной эпителизации возрастает в среднем на 9.5%.

В соответствии с найденным коэффициентом точечный прогноз % эпителизации на сроках 9, 10 и 11 нед. после операции составит:

- $t = 9$  недель:  $y(9) = 9.5*9 + 9.7 = 95.2\%$ ;
- $t = 10$  недель:  $y(10) = 9.5*10 + 9.7 = 104.7\%$ ;
- $t = 11$  недель:  $y(11) = 9.5*11 + 9.7 = 114.2\%$ .

Линия тренда, образованная на основе точечных прогнозов, представлена на рис. 4.2.

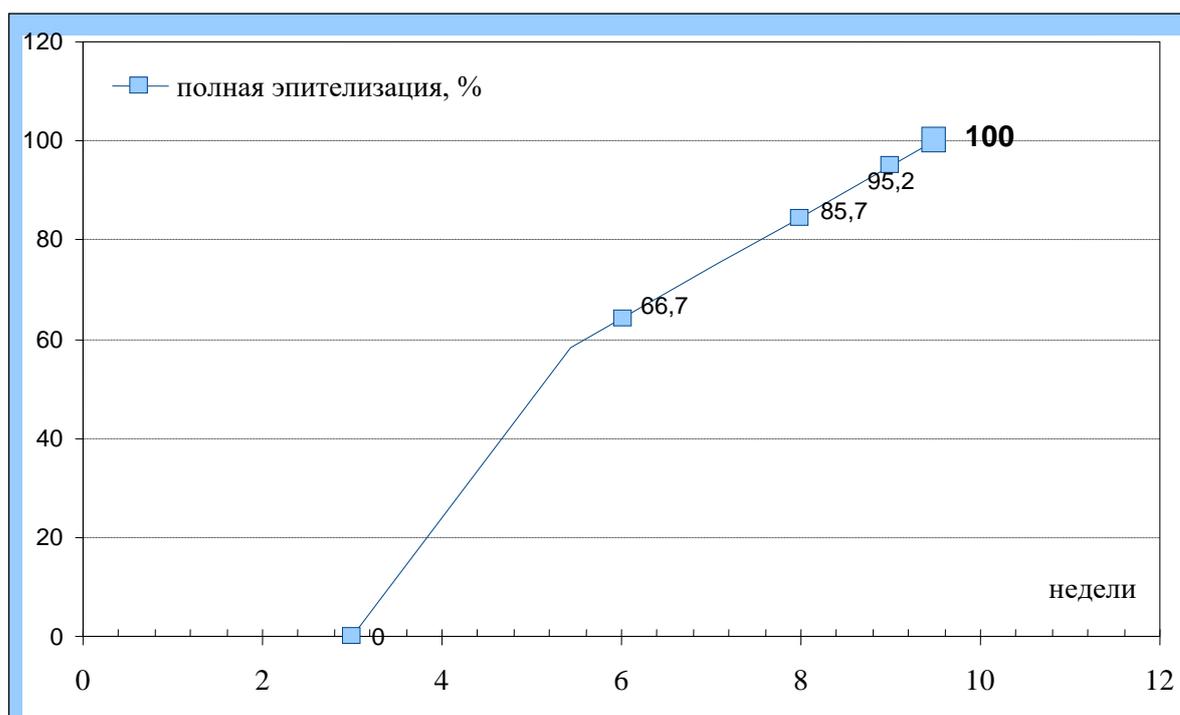


Рисунок 4.2 Прогностический тренд сроков эпителизации ложа аденомы после ТУЭБ ПЖ при инстилляциях препарата «УРО-ГИАЛ»

Таким образом, выполненные статистические расчеты позволили уточнить представленные в подглаве 4.2 результаты оценки сроков заживления операционной раны по степени эпителизации ложа аденомы простаты в гистологических срезах, проведенные на малых выборках (9, 7 и 6 пациентов после ТУЭБ с применением препарата «УРО-ГИАЛ»).

Исходя из полученного уравнения тренда, эпителизация завершается полностью на сроке между 9 и 10 послеоперационными неделями, т.е. при кратности внутривезикулярного введения препарата – 1 раз в неделю пациентам после ТУЭБ требуется 9-10 инстилляций. Данная длительность курса терапии «УРО-ГИАЛом» в сравнении со стандартной послеоперационной схемой профилактики позволит сократить сроки заживления ложа аденомы в 2 раза и предотвратить поздние расстройства мочеиспускания и осложнения склеротического характера.

#### **4.4. Клинические наблюдения эффективности послеоперационного ведения пациентов с применением препарата «УРО-ГИАЛ»**

Целесообразность и эффективность применения препарата ГК «УРО-ГИАЛ» у пациентов, перенесших трансуретральные эндоскопические операции по поводу ДППЖ, наглядно демонстрируют ниже приведенные клинические наблюдения.

##### **Клиническое наблюдение №1**

*Пациент Б., 61 год, история болезни № 13-12771, поступил в Урологический центр ДКБ в плановом порядке 02.12.2014г.*

*Диагноз: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.*

*Из анамнеза известно, что считает себя больным около 2 лет, когда стал отмечать затрудненное, учащенное, вялой струей мочеиспускание, ночную поллакиурию до 2-3 раз. Принимал тамсулозин, без особого эффекта.*

*При обследовании: УЗИ почек и верхних мочевых путей, лабораторные данные - без особенностей. Объем простаты 70 см<sup>3</sup>, выражена средняя доля, Qmax - 9 мл/с, PVR - 160 мл, 1-PSS - 29, QoL - 5, PSA -3,2 нг/мл.*

*04.12.14 г. больному произведена БТУР. Время операции составило 1ч.10 мин., количество использованной промывной жидкости 17л. Интраоперационных осложнений и осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. Гистологическое заключение: железисто-стромальная гиперплазия простаты.*

*В послеоперационном периоде больной получал стандартное лечение - антибактериальная, гемостатическая терапия, антикоагулянты. В дополнение применялись инстилляции в мочевой пузырь раствора «УРО-ГИАЛ» в дозировке 25 мл (20 мг) с экспозицией 2 часа, 1-ая - произведена на 2 сутки после операции перед удалением уретрального катетера, (после удаления уретрального катетера восстановилось адекватное самостоятельное мочеиспускание), 2-ая - на 5-е сутки перед выпиской из стационара. В дальнейшем инстилляции проводились амбулаторно в дозе 50*

мл (40 мг) 1 раз в неделю в течении 4 недель. Переносимость препарата была хорошая, дизурия в послеоперационном периоде у больного была незначительной.

16.01.14г. (через 1,5 мес. после операции) больному выполнена ТУР-биопсия ложа аденомы простаты с целью изучения процессов эпителизации. Петлей резектоскопа в ложе аденомы было выполнено 4 коротких среза на 5 и 7 часах условного циферблата (2 - ближе к шейке мочевого пузыря и 2 - в области апикальной части простаты). Из данного материала получено 8 гистологических срезов, во всех срезах определяется картина полной эпителизации, рис. 4.3.

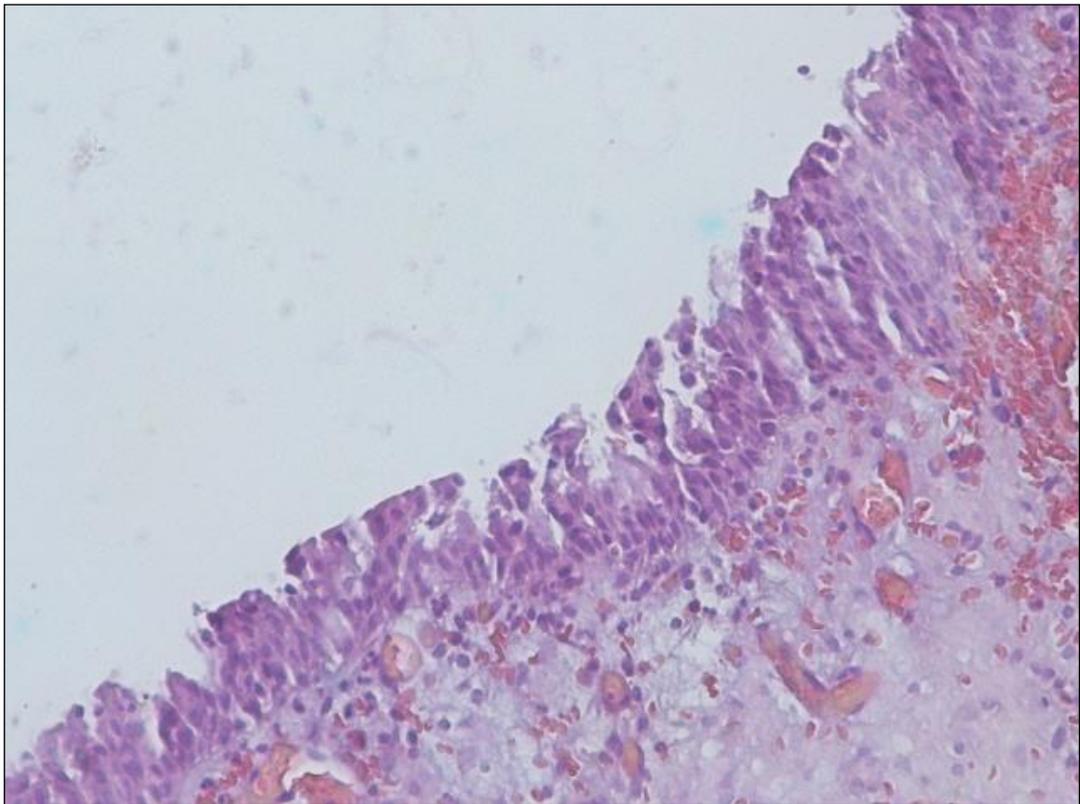


Рисунок 4.3. Картина полностью завершённой эпителизации в гистологическом срезе биоптата ложа аденомы через 6 нед. после БТУР по поводу ДГПЖ (история болезни № 13-12771; гистологический материал от 16.01.2014;

окраска - гематоксилин и эозин; x100)

*Контрольное обследование, проведенное через 1,5; 3; 6; 12 мес. после операции, демонстрировало значительное улучшение субъективных и объективных показателей: объем простаты сократился до 15, 17, 19, 18 см<sup>3</sup> соответственно; IPSS - до 5, 4, 3, 2 баллов соответственно; QoL - до 2, 1, 1, 1 баллов соответственно; Q<sub>max</sub> возрос до 25, 25,7, 26, 27 мл/с соответственно; остаточной мочи нет. Осложнений в позднем послеоперационном периоде не наблюдалось.*

*Резюме: БТУР, эффективный оперативный метод для лечения аденомы объемом до 80 см<sup>3</sup>, внутривезикулярное введение «УРО-ГИАЛА» в раннем послеоперационном периоде ускоряет процессы созревания грануляционной ткани, что позволило достичь полного завершения фазы эпителизации ложа аденомы к сроку контрольного наблюдения 1,5 мес после операции. Ускоренное образование нового уротелиального покрова вероятнее всего предотвратило развитие расстройств мочеиспускания и отсроченных рубцовых осложнений.*

### **Клиническое наблюдение №2**

*Больной Б., 73 год, история болезни № 13-11158, поступил в Урологический центр ДКБ в плановом порядке 22.10.2013г.*

*Диагноз: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Камень мочевого пузыря. Сопутствующий диагноз: ИБС. Стенокардия II КФК, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст.*

*Жалобы при поступлении на вялую струю мочи, затрудненное, прерывистое мочеиспускание, рези и боли при мочеиспускании, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Из анамнеза известно, что считает себя больным с мая 2013 года, когда стал отмечать вышеперечисленные жалобы.*

При обследовании: УЗИ почек и верхних мочевых путей - без особенностей. УЗИ мочевого пузыря – конкремент 11 мм в мочевом пузыре, остаточной мочи 100 мл. УЗИ простаты – объем простаты 63 см<sup>3</sup>. Лабораторные данные – в общем анализе мочи повышение Лк до 15-20 в п/зр, Эр 7-10 в п/зр. Qmax - 3,1 мл/с, 1-PSS — 21 балл, QoL — 4 балла, PSA – 3.8 нг/мл,

24.10.13г. выполнена БТУР простаты и лазерная цистолитотрипсия. В ходе операции в мочевом пузыре выявлено 3 конкремента - по 1х1,5 см каждый. Время операции составило 50 мин., количество использованной промывной жидкости 15л. Интраоперационных осложнений и осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. Гистологическое заключение: железисто-стромальная гиперплазия простаты с картиной хронического простатита с обострением.

В послеоперационном периоде больному вместе со стандартным лечением (антибактериальная, гемостатическая терапия, антикоагулянты), проводились инстилляции в мочевой пузырь раствора «УРО-ГИАЛ». Первые 2 инстилляции выполнены в стационаре на 2 и 5 сутки в дозировке по 25 мл (20 мг). После выписки из стационара 4 инстилляции выполнены амбулаторно 1 раз в неделю в количестве 50 мл (40 мг).

Через 1,5 мес. после выполнена ТУР-биопсия ложа аденомы простаты. Петлей резектоскопа в ложе аденомы было выполнено 4 коротких среза на 5 и 7 часах условного циферблата (2 - ближе к шейке мочевого пузыря и 2 - в области апикальной части простаты). Из данного материала получено 10 гистологических срезов, из них в 3-х - картина полной эпителизации, в остальных 7-и - эпителизация частичная.

На рис. 4.4 представлены фрагменты простаты с картиной хронического простатита с обострением. Отмечается частичная эпителизация.

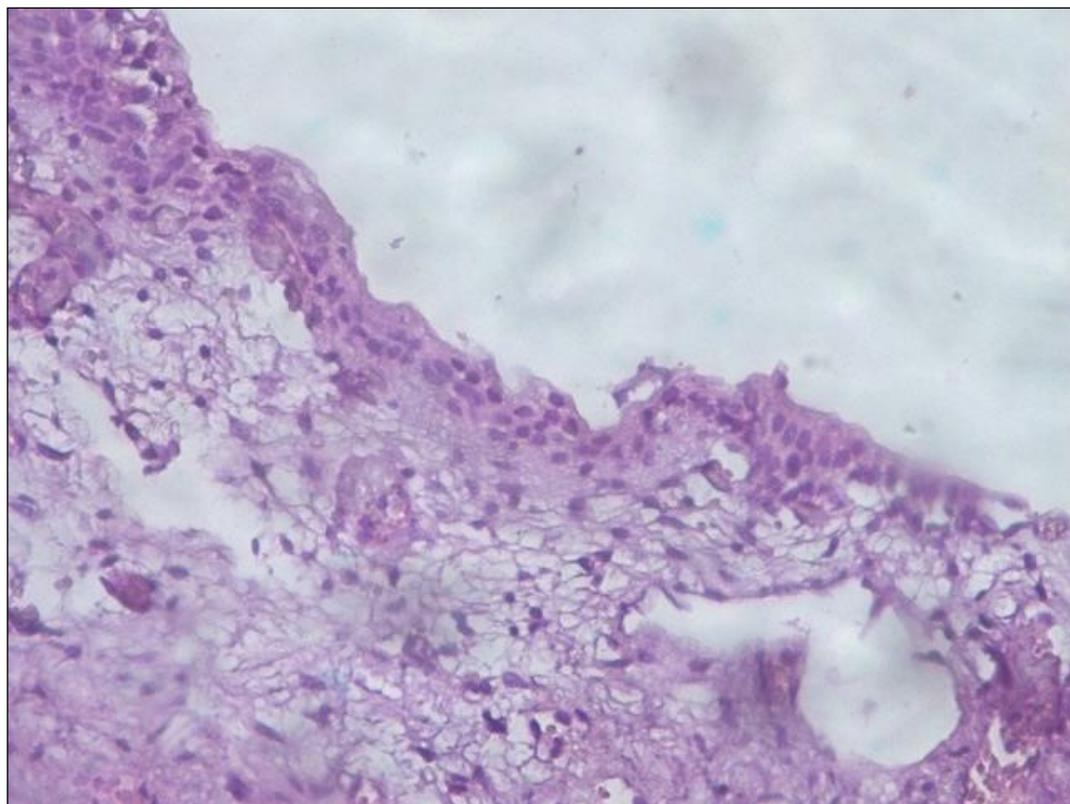


Рисунок 4.4. Картина частичной эпителизации в гистологическом срезе биоптата ложа аденомы через 6 нед. после БТУР по поводу ДГПЖ (история болезни № 13-11158; гистологический материал от 24.10.2013; окраска - гематоксилин и эозин; x100)

*Результаты контрольных обследований через 1,5; 3; 6 и 12 месяцев свидетельствуют о значительном улучшении субъективных и объективных показателей: объем простаты снизился до 5, 7, 5, 5 см<sup>3</sup> соответственно; IPSS - 2, 3, 3, 2 соответственно; QoL - до 2, 2, 1, 1 баллов соответственно; Qmax увеличился до 21, 25, 30, 31 мл/с соответственно; остаточной мочи нет. Осложнений в позднем послеоперационном периоде не наблюдалось.*

Резюме: В данном клиническом случае у пациента отмечалось осложнение течения заболевания в виде наличия множественных конкрементов в мочевом пузыре и явлений хронического цистита. Больному выполнена сочетанная операция – цистолитотрипсия и БТУР простаты. Гистологическое исследование удаленного материала выявило наряду с доброкачественной гиперплазией наличие воспалительного процесса в предстательной железе, вызывающего замедление формирования

грануляционной ткани и процессов эпителизации ложа аденомы. Это могло стать причиной формирования расстройств мочеиспускания и рубцовых повреждений в позднем послеоперационном периоде. Инстилляции «УРО-ГИАЛа» вероятно позволили предотвратить развитие этих патологических процессов, дизурич в раннем и позднем послеоперационном периоде были минимальные, осложнений склеротического характера выявлено не было. Следовательно, применение данного препарата в послеоперационном периоде можно рекомендовать пациентам с осложненным течением заболевания и имеющим высокий риск развития отсроченных осложнений.

### **Клиническое наблюдение № 3**

*Больной К., 67 лет, история болезни №13-07384, поступил в Урологический центр ДКБ в плановом порядке 16.07.2013г.*

*Диагноз: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 типа.*

*Из анамнеза известно, что считает себя больным с ноября 2012 г., когда стал отмечать затрудненное, учащенное мочеиспускание вялой струей, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, ночную поллакиурию до 3-4 раз. Принимал тамсулозин, без особого эффекта.*

*При обследовании: УЗИ почек и верхних мочевых путей - без особенностей. Лабораторные данные – в общем анализе мочи повышение Лк до 15-20 в п/зр, в посевах мочи выявлен *Staphylococcus epidermis* -  $3 \times 10^3$  КОЕ/мл. УЗИ объём простаты -  $138 \text{ см}^3$ , Qmax - 5 мл/с, PVR - 240 мл, I-PSS – 26 баллов, QoL – 5 баллов, PSA -4,2 нг/мл.*

*17.07.13 г. больному по показаниям произведена ТУЭБ. Время операции составило 90 мин., количество использованной промывной жидкости - 31л. Интраоперационных осложнений и ранних послеоперационных осложнений не наблюдалось. Гистологическое заключение: железисто-стромальная гиперплазия простаты.*

*В послеоперационном периоде больной получал стандартное лечение*

(антибактериальная. гемостатическая терапия, антикоагулянты) в комплексе с внутривезикулярным введением раствора «УРО-ГИАЛ». В стационаре выполнено 2 инстилляций в дозе 25 мл (20 мг) раствора с экспозицией 2 часа. Остальные 4 инстилляций выполнены на амбулаторном этапе лечения в дозе 50 мл (40 мг) с частотой 1 раз в неделю. Переносимость препарата была хорошая, дизурию пациент отмечал в течении недели после операции, в дальнейшем расстройства мочеиспускания больного не беспокоили.

26.08.13. (через 1,5 мес. после операции) выполнена ТУР-биопсия ложа аденомы простаты. Петлей резектоскопа в ложе аденомы произведено 4 коротких среза на 5 и 7 часах условного циферблата (в стандартных проекциях). Из данного материала получено 8 гистологических срезов, в которых выявлена гистологическая картина хронического цистита с выраженной эпителизацией. Причем в 2х срезах эпителизация была полной, а в 6 срезах – частичной, рис. 4.5.

При контрольном обследовании через 1,5; 3; 6; 12 мес. после операции установлено значительное улучшение субъективных и объективных показателей: объем простаты – снижение до 10, 7, 5, 5см<sup>3</sup> соответственно; IPSS – до 10, 3, 3, 2 баллов соответственно; QoL - до 3, 2, 1, 1 баллов соответственно; Q<sub>max</sub> – повышение до 36,7, 38, 48, 45мл/с соответственно; остаточной мочи нет. Осложнений в позднем послеоперационном периоде не наблюдалось.

Резюме: Оперативный метод ТУЭБ показан при лечении ДГПЖ размером свыше 80см<sup>3</sup>, и в целях повышения его эффективности на послеоперационном этапе стандартную схему профилактики осложнений необходимо дополнить внутривезикулярным введением раствора «УРО-ГИАЛ». Вследствие удаления аденомы больших размеров площадь ложа (раневая поверхность) увеличивается, и полное заполнение ее грануляционной тканью с последующей эпителизацией идет медленнее. Применение препарата ГК повышает скорость восстановления уротелия, однако после 6 инстилляций

(1,5 мес. после операции) гистологически определяются участки завершенной и частичной эпителизации с включениями грануляционной ткани. Установленная гистологическая картина свидетельствует о необходимости пролонгации курса лечения «УРО-ГИАЛом» до 9-10 инстилляций, что будет способствовать ускорению процессов заживления операционной раны и предотвращению поздних послеоперационных осложнений.

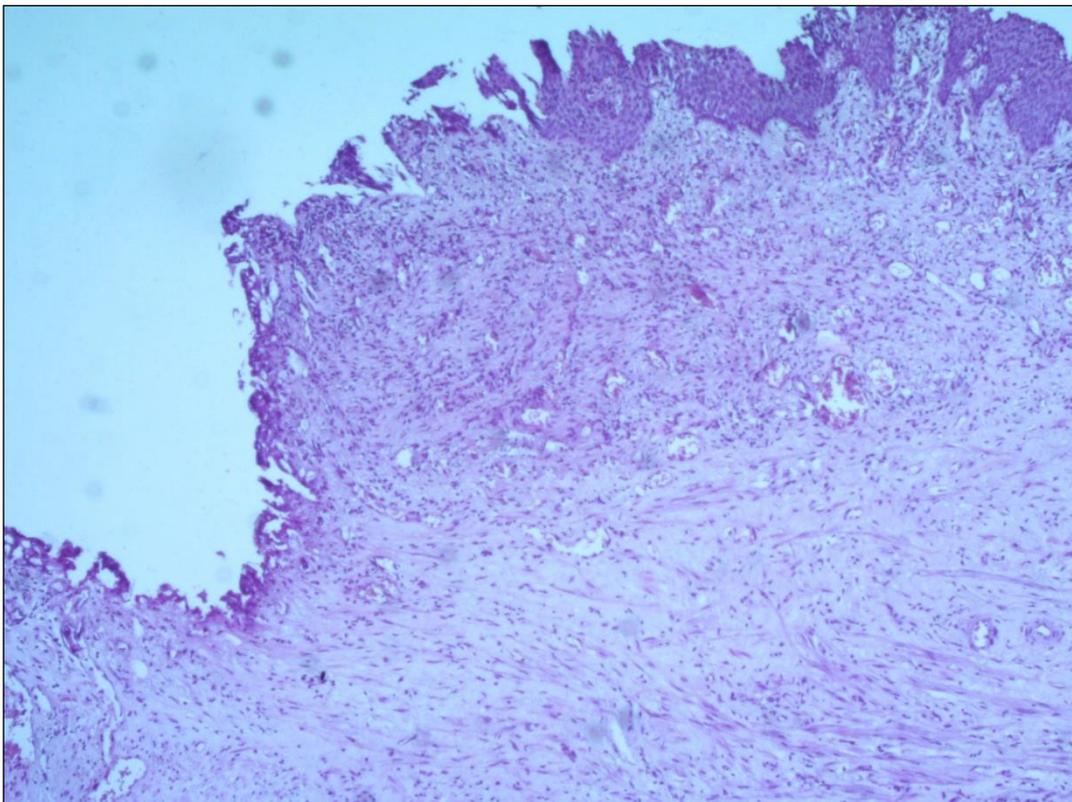


Рисунок 4.5. Картина частичной эпителизации в гистологическом срезе биоптата ложа аденомы через 6 нед. после ТУЭБ по поводу ДГПЖ (история болезни №13-07384; гистологический материал от 26.08.2013; окраска - гематоксилин и эозин; x100)

#### **Клиническое наблюдение № 4**

*Больной Т., 64 года, история болезни № 13-01003, поступил в Урологический центр ДКБ в плановом порядке 02.02.2013г.*

*Диагноз: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.*

*При поступлении выраженное затруднение мочеиспускания, ощущение*

неполного опорожнения мочевого пузыря, жалобы на ночную поллакиурию до 4-5 раз за ночь.

При обследовании: данные УЗИ почек и верхних мочевых путей и лабораторные данные – без особенностей. Объем простаты - 49 см<sup>3</sup>, Qmax - 5 мл/с, PVR - 120 мл, I-PSS - 25 баллов, QoL – 5 баллов, PSA – 0.9 нг/мл.

04.02.13г. больному выполнена операция БТУР. Время операции составило 40 мин, количество использованной промывной жидкости 15 л. Гистологическое заключение: железисто-стромальная гиперплазия простаты.

После операции больной получал стандартное лечение – антибактериальная, гемостатическая терапия, антикоагулянты.

В послеоперационном периоде - выраженная дизурия, учащенные болезненные мочеиспускания (по 15-17 раз в сутки, порциями - по 50-100 мл).

19.03.13г. (через 1,5 мес. после проведенной операции) всвязи с сохраняющейся дизурией больному выполнена операция ре-ТУР. В ходе операции выявлены участки неудаленной ткани в области апикальной части простаты, которые удалены петлей резектоскопа. Одновременно взята гистология из ложа аденомы для изучения процессов эпителизации. Из данного материала получено 24 гистологических среза, в которых признаков эпителизации выявлено не было. Фрагменты простаты были с массивными некрозами, лимфолейкоцитарной инфильтрацией и грануляционной тканью, рис. 4.6.

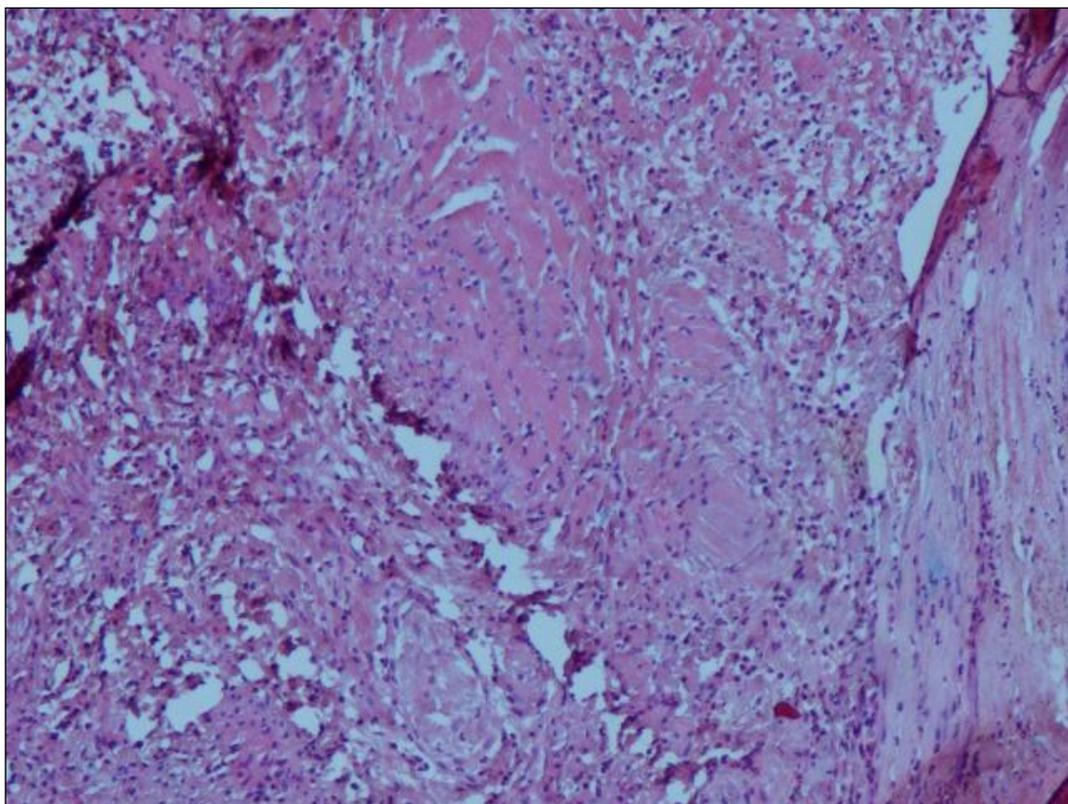


Рисунок 4.6. Картина отсутствия признаков эпителизации в гистологическом срезе биоптата ложа аденомы через 6 нед. после БТУР по поводу ДГПЖ (история болезни № 13-01003; гистологический материал от 19.03.13г.; окраска: гематоксилин и эозин; x100)

*Пациенту в послеоперационном периоде наряду с назначением стандартной антибактериальной и противовоспалительной терапии было выполнено 6 инстилляций «Урогиала» в дозе 40 мг 1 раз в неделю.*

*При обследовании через 1,5 мес. после повторной операции установлено улучшение субъективных и объективных показателей: объем простаты снизился до 10 см<sup>3</sup>; IPSS – до 6 баллов, ирритативная симптоматика преобладала над обструктивной; QoL – 1 балл; Qmax - 20 мл/с; остаточной мочи нет.*

*06.05.2013 выполнена цистоскопия с ТУР- биопсией ложа аденомы по вышеописанной методике. Получено 7 гистологических срезов, была обнаружена эпителизация, причем в двух срезах – полная, в 5 других – частичная, рис.4.7.*

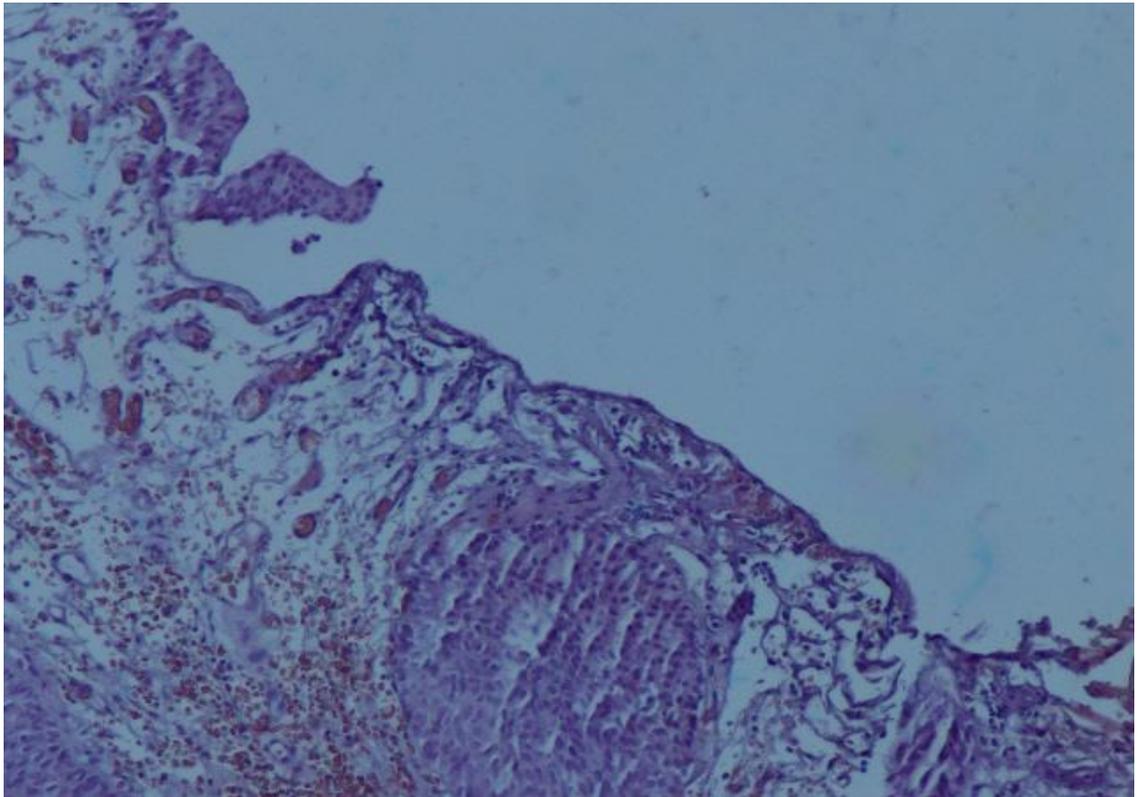


Рисунок 4.7. Картина частичной эпителизации в гистологическом срезе биоптата ложа аденомы через 6 нед. после операции реТУР простаты по поводу ДГПЖ; гистологический материал от 06.05.2013; окраска гематоксилин и эозин

Резюме: После проведенной операции БТУР ПЖ у больного сохранялась выраженная дизурия, вызванная во-первых, не полным удалением аденоматозной ткани в апикальной части простаты, и во-вторых, обострением воспалительного процесса в простате, что было гистологически доказано по результатам биопсии в ходе повторной операции. Кроме того, гистологическое исследование ложа аденомы показало полное отсутствие эпителизации послеоперационной раны. В связи с этим, решено было провести курс инстилляций «УРО-ГИАЛа» с целью ускорения репаративных процессов, стимуляции регенерации и эпителизации в ложе аденомы. Контрольное обследование, проведенное через 1,5 мес после повторной операции и окончания лечения ГК показало значительное улучшение клинических показателей, исчезновение ирритативной

симптоматики. Гистологическое исследование ложа аденомы в этот период показало наличие эпителизации, хотя в большинстве гистологических срезов частичной. Установленная гистологическая картина доказала, что применение препарата ГК «УРО-ГИАЛ» ускорило процесс заживления ложа аденомы и следствием этого явилось уменьшение ирритативной симптоматики и дизурии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДГПЖ составляет более 40% в структуре всех заболеваний мужчин старше 50 лет, и ее распространенность имеет мировые тенденции к росту в связи с продолжающимся старением населения. Данное заболевание не только снижает качество жизни мужчин, но и опасно своими осложнениями – острой задержкой мочи, формированием хронических воспалительных процессов в органах мочеполовой системы и злокачественным перерождением.

Оценка потребности в хирургическом лечении ДГПЖ проводится на основе размеров гипертрофированной ПЖ и выраженности СНМП, измеряемых по международной стандартизированной шкале I-PSS, с учетом осложнений и сопутствующей возрастной патологии. В последние десятилетия в связи с развитием новых малоинвазивных методов эндоскопических операций показания к хирургическому лечению ДГПЖ существенно расширились. На сегодняшний день стандартом хирургического вмешательства является ТУР ПЖ и ее модификации (энуклеация, вапоризация, инцизия и др.).

Большой вклад в повышение эффективности оперативного лечения внесло внедрение биполярной техники, позволившей избегать таких серьезных осложнений, как ТУР-синдром и массивное интраоперационное кровотечение. Тем не менее, даже использование биполярных модификаций ТУР не является гарантией устранения послеоперационных осложнений и редукции СНМП после оперативного вмешательства. По усредненным оценкам частота осложнений эндоскопических операций по поводу ДГПЖ достигает 20%, повторных оперативных вмешательств - 7 %. В числе наиболее частых осложнений эндохирургического лечения - послеоперационное склерозирование шейки мочевого пузыря, обструкция простатического отдела уретры, рецидивирующие ирритативные расстройства и эректильные дисфункции.

В первые дни после эндоскопических операций на ПЖ ирритативная симптоматика присутствует у 80-90% оперированных пациентов, и данные проявления считаются физиологическими, поскольку в большинстве случаев связаны с электротермическим воздействием на рефлексогенную зону задней уретры и шейки мочевого пузыря. Сохранение ирритативной симптоматики в более поздние сроки расценивается как функциональное осложнение оперативного лечения, что по данным литературы наблюдается у 11-25% оперированных пациентов. Поздние расстройства мочеиспускания проявляются в форме дневной и ночной поллакиурии, императивных позывов, стрессового и ургентного недержания мочи. Без своевременной и адекватной терапии они приводят к образованию склеротических процессов в шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры, требующих повторного хирургического вмешательства.

Стандартом послеоперационной медикаментозной терапии, направленной на профилактику осложнений оперативного лечения, являются антибактериальные, противовоспалительные, гемостатические и антикоагулянтные препараты, а также альфа-1-адреноблокаторы, М-холинолитики и их комбинации, назначаемые для лечения поздних ирритативных расстройств мочеиспускания. К стандартной схеме лечения дизурии многие отечественные урологи успешно подключают фитопрепараты и биорегуляторные пептиды (препарат «Витапрост» и его аналоги). В некоторых урологических клиниках дополнительно применяют гипербарическую оксигенацию и трансректальную микроволновую гипертермию.

Однако не для всех пациентов рекомендованная терапия является эффективной, и длительно сохраняющиеся симптомы нарушения мочеиспускания значительно снижают качество жизни пациентов и эффективность хирургического лечения, что свидетельствует об актуальности поиска новых патогенетически обоснованных методов

профилактики послеоперационных расстройств мочеиспускания и склеротических осложнений.

В патогенезе отсроченных послеоперационных расстройств мочеиспускания многие урологи в первую очередь обращают внимание на активацию хронического воспаления в ПЖ, что приводит к резкому замедлению процесса эпителизации ложа аденомы и формированию рубцовых повреждений в шейке мочевого пузыря. Не менее часто в качестве причины сохранения ирритативных симптомов выступает гиперактивность детрузора.

Согласно достаточно изученному на сегодняшний день патогенезу поздней дизурии, стимуляция процессов заживления ложа аденомы после ТУР ПЖ уменьшит патологическое воздействие мочи на нервные окончания и ожоговую послеоперационную поверхность, что позволит предотвратить склерозирование шейки мочевого пузыря. К настоящему времени установлено, что скорость восстановления поврежденных тканей зависит от интенсивности образования глюкозаминогликанов, и в частности ГК, стимулирующей 2-ую и 3-ю фазы заживления хирургических ран - созревание грануляционной ткани и образование нового эпителиального слоя клеток.

Регенеративные свойства ГК известны давно, что позволяет широко использовать ее в комбустиологии, дерматологии, офтальмологии, ревматологии и гинекологии. В урологии с 2010 г. успешно используется препарат ГК «УРО-ГИАЛ», разработанный для лечения бактериального, интерстициального и лучевого цистита. Нами было предложено использование данного препарата в качестве дополнения к стандартной медикаментозной схеме послеоперационного ведения больных.

Изучение безопасности и эффективности внутрипузырных инстилляций раствора «УРО-ГИАЛ» после выполнения различных эндоскопических операций у пациентов с ДГПЖ с целью улучшения

результатов хирургического лечения и явилось поводом предпринятого исследования.

В числе задач, поставленных и решенных в ходе исследования, были следующие:

- сравнение клинических результатов операций БТУР и ТУЭБ по поводу ДГПЖ при стандартной и комплексной профилактике послеоперационных осложнений;

- оценка частоты осложнений БТУР и ТУЭБ при различных схемах медикаментозной профилактики;

- анализ скорости заживления ложа аденомы по данным гистологического исследования тканей, полученных в различные сроки после эндоскопических операций;

- разработка схемы применения препарата «УРО-ГИАЛ» в послеоперационном периоде на основе результатов эксперимента и статистического прогнозирования.

Базой исследования, проведенного в 2014 – 2017 гг., был стационар урологического центра Дорожной клинической больницы на ст. Н. Новгород ОАО «РЖД». Объектом исследования были пациенты, которым по показаниям были выполнены БТУР и ТУЭБ в соответствии с исходным размером ПЖ ( $<80 \text{ см}^3$  и  $\geq 80 \text{ см}^3$ ), и пролеченные в послеоперационном периоде по различным схемам послеоперационной профилактики хирургических осложнений.

Методы исследования включали текущее и ретроспективное клиническое наблюдение, социологические и патоморфологические методы, параметрические и непараметрические методы статической обработки, включая математическое прогнозирование с применением регрессионного анализа эмпирических данных.

По характеру исследование было рандомизированным в группах, контролируемым, по методам отбора единиц наблюдения - типологическим направленным. Для сравнительного анализа в основные и контрольные

группы отбирались пациенты, сопоставимые по исходным клиническим параметрам и давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В 2-х основных группах (25 пациентов после БТУР и 26 – после ТУЭБ ПЖ) в послеоперационном периоде наряду с традиционной медикаментозной схемой проведено внутрипузырное введение раствора «УРО-ГИАЛ». Препарат применялся в соответствии с инструкцией с периодичностью 1 раз в неделю под гистологическим контролем тканей, полученных посредством ТУР-биопсии из ложа удаленной аденомы в различные послеоперационные сроки. Пациенты контрольных групп (по 75 чел. - после БТУР и ТУЭБ простаты) в послеоперационном периоде лечились по стандартной терапевтической схеме без применения ГК.

По рекомендации 4-го Международного согласительного комитета по ДГПЖ (Париж, 1997) для сравнения клинических результатов лечения между основными группами и контролем использовались следующие критерии: 1) объем предстательной железы по данным УЗИ; 2) выраженность СНМП по 35-бальной шкале IPSS с выделением обструктивных и ирритативных симптомов; 3) качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания по 6-бальной шкале QOL; 4) максимальная скорость потока мочи; 5) количество остаточной мочи; 6) уровень PSA; 7) количество и характер осложнений, связанных с оперативным лечением.

Кроме стандартного объема лабораторно-инструментального обследования в целях оценки функционального состояния детрузора всем пациентам перед операцией и в различные послеоперационные сроки выполнялась уродинамическое исследование. В дополнение к стандартизированной анкете IPSS также использовались данные дневников пациентов по самооценке параметров суточного мочеиспускания. Клинический эффект послеоперационного лечения оценивался в динамике через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции.

Патоморфологическое исследование участков тканей из ложа аденомы, взятых во время и в определенные сроки после оперативного вмешательства, проводилось с целью оценки стадии заживления ложа аденомы ПЖ. В связи с инвазивностью ТУР-биопсии данная часть работы проводилась на выборочном контингенте пациентов, принявших участие в исследовании. Оценка предусматривала определение степени завершенности фазы эпителизации в 8-14 гистологических срезах, подготовленных из каждого биоптата.

Анализ клинических результатов послеоперационного лечения показал, что положительное воздействие ГК наиболее выражено в первые 3 мес. после операции, так как большинство оцениваемых показателей больше подвержено положительной динамике у пациентов основных групп, в сравнении с контрольными. В частности, через 3 мес. после БТУР в группе после применения «УРО-ГИАЛа» остаточный объем мочи снизился в 15,6 раз (в группе контроля – в 4,8); максимальная скорость мочевого потока увеличилась в 2,6 раза (в группе контроля – 2,1); средний балл обструктивного компонента IPSS сократился в 8,8 раз (в группе контроля – 5,6), ирритативного компонента – в 2,5 раза (в группе контроля – 1,5), качества жизни по шкале QoL – в 4 раза (в группе контроля – 2,7).

В эти же сроки после ТУЭБ ПЖ в основной группе объем остаточной мочи уменьшился в 60,6 раза (в группе контроля – в 14,2); объемная скорость потока мочи возросла в 3 раза (в группе контроля – 2,7); средний балл по обструктивному компоненту IPSS сократился в 16,8 раз (в группе контроля – 8,5), по ирритативному компоненту - в 2,5 раза (в группе контроля – 1,6), по качеству жизни QoL - в 5,7 раз (в группе контроля – 3,7).

По записям в дневниках пациентов также установлено, что средняя частота мочеиспусканий после резкого подъема в первые дни после БТУР и ТУЭБ ПЖ уже через 1,5 мес. после операции снизилась в 2 раза (в группе контроля – в 1,7), разовый объем мочи возрос в 2,5 раза (в группе контроля – 1,8).

При анализе послеоперационных осложнений установлено, что их общее количество у пациентов после применения «УРО-ГИАЛа» составило 12% в группе после БТУР и 11,5% - после ТУЭБ, что было соответственно в 3 и в 2,5 раза меньше, чем при стандартной терапевтической схеме.

По осложнениям раннего послеоперационного периода определено отсутствие значимого межгруппового различия показателей. Их частота не имела связи с послеоперационной схемой профилактики, но учитывалась для оценки риска развития отсроченных осложнений. Инфекционно-воспалительные осложнения в основных и контрольных группах встречались практически с равной частотой – по 2 случая после БТУР, после ТУЭБ - у 1 пациента основной группы и у 2-х – в группе контроля. Кровотечения, купированные консервативными методами, были отмечены у 6 пациентов контрольных групп. Таким образом, достоверное различие по общему количеству осложнений обусловлено значительным сокращением отсроченных послеоперационных осложнений функционального и обструктивного характера среди пациентов, получивших инстилляцию «УРО-ГИАЛа».

Ирритативная симптоматика на 1-ом обследовании в основных группах БТУР и ТУЭБ были отмечены менее чем у четверти пациентов (23,5%), в группе контроля – у половины (50,7%). В большинстве случаев нарушение мочеиспускания проявлялись в форме дневной и ночной поллакиурии, в 9% - императивных позывов на мочеиспускание, в 3,5% - в форме стрессового и ургентного недержания мочи. На 2-ом контрольном обследовании после окончания курса инстилляций ГК ирритативные нарушения были единичны - 5,9%, при стандартной схеме лечения – у 20,0%. В более поздние сроки разность по частоте дизурических осложнений нивелировалась, что характеризует действие ГК как катализатора репаративных процессов в области хирургической раны.

Ведущей причиной длительного сохранения ирритативной симптоматики установлена гиперактивность детрузора, выявленная по

результатам цистометрии предоперационно у 40-48% пациентов и у 88-97% в первые дни после операции. Положительное воздействие ГК проявилось в ускорении заживления раны и регенерации уротелия, что способствовало снижению ирритативных проявлений. Уже через 1,5 мес. после БТУР количество пациентов с признаками ГД в основной группе сократилось в 5,5 раз (в контрольной группе – в 2,4 раза), после ТУЭБ – в 5 раз (в контрольной группе – в 2,2 раза).

Отсроченные обструктивные осложнения отмечены только в контрольной группе - у 10 пациентов, причем с одинаковой частотой - по 5,3% случаев рубцовой деформации шейки МП и по 1,3% - стриктуры уретры, в 2% случаев для устранения обструкции потребовалось выполнение ТУР шейки МП. В основных группах развитие рубцовых процессов удалось предотвратить, что подтверждает репаративные свойства ГК, позволяющих ускорить процессы заживления операционной раны до начала образования соединительной ткани.

Результаты гистологического исследования ткани ложа аденомы, полученных при ТУР-биопсии, показали, что через 6 нед. после БТУР в основной группе пациентов во всех препаратах определена стадия полной эпителизации раневой поверхности. К этому сроку пациентам было проведено 6 инстилляций «УРО-ГИАЛА».

В контрольной группе завершенной эпителизации не наблюдалось ни в одном препарате, при этом эпителий отсутствовал полностью в 64,3% случаев, в 35,7 % присутствовал менее чем в половине срезов каждого биоптата. Последующие гистологические исследования показали, что после БТУР при стандартной послеоперационной терапии наиболее интенсивное образование эпителиального покрова начинается на сроке 4 мес. после операции (87,5% препаратов), но заканчивается процесс заживления только через 6 мес.

В препаратах группы ТУЭБ ПЖ гистологическая картина менее позитивна, что связано с большей площадью раневой поверхности,

образующейся при удалении большего объема аденоматозной ткани. После инстилляций «УРО-ГИАЛА» на сроке 6 нед. после операции во многих срезах присутствовали все 3 фазы заживления, наблюдались и воспалительные изменения, и грануляционная ткань, и частичная эпителизация. Стадия законченной эпителизации была определена в 66,7% случаев. Через 8 нед. после ТУЭБ признаки завершённой эпителизации регистрировались в 85,7% препаратов, окончание заживления было установлено через 12 нед.

Анализ контрольных гистологических препаратов показал, что заживление ложа аденомы происходило очень медленно: к 6-ой и 8-ой нед. после операции в большинстве срезов фиксировались выраженные воспалительные изменения, что соответствует 1-ой фазе заживления раны, в единичных срезах имело место образование грануляционной ткани (2 фаза заживления), но признаков переходного эпителия обнаружено не было. Дальнейшие исследования показали, что начало образования уротелиального покрова при стандартной схеме послеоперационной терапии отмечается только на 12-ой нед. (28,6% препаратов), окончание эпителизации - только на сроке между 16-ой и 24-ой нед. после ТУЭБ ПЖ.

В итоге сравнение результатов гистологического исследования между группами пациентов, которым на послеоперационном этапе применялась стандартная терапевтическая схема и дополненная инстилляциями раствора «УРО-ГИАЛ» показало, что ГК позволяет ускорить процесс заживления ложа аденомы для пациентов после БТУР - в 4 раза, после ТУЭБ ПЖ – в 2 раза.

В целях уточнения сроков завершения эпителизации для определения длительности применения достаточно дорогого препарата «УРО-ГИАЛ» данные, полученные по результатам гистологии, были подвергнуты дополнительной статистической обработке с применением прогнозирования методом регрессионного анализа.

С помощью функции регрессии по средней величине результативного признака была определена средняя величина факторного признака,

корреляционно связанного с первым. В нашем исследовании в качестве результативного признака были использованы показатели завершенности эпителизации (% гистологических препаратов с фазой полной эпителизации), в качестве факторного признака использовали временной интервал.

Построение уравнения и графика линейного тренда позволило определить, что полное окончание заживления ложа аденомы для пациентов, перенесших операцию ТУЭБ, наступает на сроке между 9 и 10 послеоперационными неделями, что соответствует 9-10 инстилляциям препарата «УРО-ГИАЛ».

На основе клинических, патоморфологических и прогностических данных была разработана и апробирована комплексная схема послеоперационного ведения пациентов после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.

В комплексе со стандартной терапией, включающей антибактериальные, гемостатические и антикоагулянтные препараты, целесообразно проводить внутривезикулярное введение препарата ГК «УРО-ГИАЛ». Схема применения препарата предусматривает проведение первых 2-х инстилляций в условиях стационара в половинной дозировке дозе (20 мг /25 мл) в целях установления безопасности и переносимости препарата, и последующих инстилляций - амбулаторно с периодичностью 1 раз в неделю в полной дозировке (40 мг / 50 мл). Время экспозиции препарата в мочевом пузыре - 1,5-2 часа.

Длительность применения препарата зависит от исходного объема аденоматозной ткани и, соответственно, от метода эндоскопической операции. Для пациентов, перенесших операцию БТУР при неосложненных формах ДГПЖ, достаточно 6 инстилляций препарата, что при кратности их выполнения 1 раз в неделю соответствует 5-6 послеоперационных недель. В случае выполнения ТУЭБ ПЖ, при осложненных формах ДГПЖ и сочетанных операциях продолжительность применения препарата

необходимо увеличить до 9-10 нед. после операции, что соответствует 9-10 инстилляциям препарата.

Таким образом, проведенным исследованием доказано, что применение препарата ГК «УРО-ГИАЛ» после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ патогенетически обосновано, так как он ускоряет процесс эпителизации и заживления ложа аденомы, и следствием этого является уменьшение ирритативной симптоматики и дизурии за счет стимуляции созревания грануляционной ткани с последующим образованием уротелия.

Раннее начало внутрипузырного введения раствора ГК в комплексе со стандартной послеоперационной терапией позволяет форсировать восстановление нарушенных параметров мочеиспускания, предотвратить отсроченные рубцовые осложнения, избежать повторных хирургических вмешательств, и тем самым улучшить качество жизни оперированных пациентов.

Следовательно, что для повышения эффективности эндохирургического лечения ДГПЖ с различными исходными размерами простаты, и в особенности при осложненных формах и сочетанных оперативных вмешательствах, в раннем послеоперационном периоде целесообразно применять схему комплексной профилактики осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Независимо от метода операции положительное воздействие ГК наиболее выражено в первые 3 мес. после операции, к этому сроку при сравнении с группой контроля быстрее нормализуются показатели: PVR (в 4,5-5 раз), Qmax (в 1,1-1,2 раза), обструктивные симптомы по шкале IPSS (в 1,5-2 раза), ирритативные симптомы по шкале IPSS (в 1,6-1,9 раза), качества жизни QoL (в 1,5-1,9 раза), суточной частоты мочеиспусканий (в 1,2-1,3 раза) и разового объема мочи (в 1,1 раза) при отсутствии ургентных позывов и эпизодов недержания мочи.
2. Раннее применение ГК позволило уменьшить в 3,4 раза (до 5,9%) частоту поздних ирритативных расстройств в основных группах (20,0% - в контрольных группах), и привести к полному отсутствию обструктивных осложнений в основных группах (в контрольных группах - 5,3% случаев рубцовой деформации шейки МП, 1,3% – стриктуры уретры).
3. По результатам цистометрии гиперактивность детрузора в первые дни после операции была выявлена у 88-97% пациентов. Благодаря применению ГК через 1,5 мес. после БТУР количество пациентов с признаками гиперактивного мочевого пузыря в основной группе сократилось в 5,5 раз (в группе контроля – в 2,4 раза), после ТУЭБ – в 5 раз (в группе контроля – в 2,2 раза).
4. Применение ГК приводит к полному заживлению раневой поверхности через 1,5 мес. после БТУР и через 3 мес. после ТУЭБ. При стандартной послеоперационной схеме лечения эпителизация ложа аденомы независимо от объема оперативного вмешательства полностью завершается только через полгода после операции. Препарат ГК «УРО-ГИАЛ» позволяет ускорить процессы заживления ложа аденомы после БТУР в 4 раза и после ТУЭБ в 2 раза

5. С применением методов статистического прогнозирования определено, что после БТУР необходимо произвести 5-6 внутрипузырных инстилляций; после ТУЭБ, при осложненном течении ДГПЖ, сочетанных операциях будет достаточно 9-10 процедур при кратности их выполнения 1 раз в неделю в начальной дозе 20 мг и последующих дозах – 40 мг активного вещества.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях повышения эффективности трансуретральных эндоскопических операций по поводу ДГПЖ в послеоперационном периоде наряду со стандартной медикаментозной терапией, включающей антикоагулянтные, гемостатические и антибактериальные препараты, целесообразно использовать патогенетически обоснованное средство профилактики отсроченных дизурических и обструктивных осложнений – внутрипузырное введение раствора ГК «УРО-ГИАЛ», позволяющее ускорить процесс заживления простатического ложа в 2-4 раза.

2. Для пациентов, перенесших операцию БТУР при неосложненных формах ДГПЖ, достаточно 6 инстилляций препарата, что при кратности их выполнения 1 раз в неделю соответствует 5-6 послеоперационным неделям. При показаниях для выполнения ТУЭБ ПЖ, а также при осложненных формах ДГПЖ и сочетанных операциях продолжительность применения препарата должна быть увеличена до 9-10 нед. после операции, что соответствует 9-10 инстилляциям препарата.

3. Для повышения безопасности манипуляции и определения переносимости препарата первые 2 инстилляции следует производить в стационарных условиях (на 2-3 день - после операции и на 5-7 день после операции – перед выпиской пациента) в половинной дозировке препарата - 20 мг (25 мл раствора). Последующие инстилляции выполняются на амбулаторном этапе с частотой 1 раз в неделю в дозировке 40 мг (50 мл). Время экспозиции препарата в мочевом пузыре должно быть не менее 1,5 часа.

4. Всем пациентам, перенесшим эндоскопические операции по поводу ДГПЖ, в целях контроля резервуарной и эвакуаторной функции МП рекомендуется периодически, на протяжении 6 мес. после операции вести дневник мочеиспускания, содержащий следующие суточные показатели: частота мочеиспусканий в сутки, объем мочеиспускания в дневное и ночное время, среднесуточное количество ургентных позывов и эпизодов недержания мочи.

5. Контроль эффективности инстилляций препарата ГК необходимо проводить при помощи оценки СНМП по шкале IPSS, записям дневников мочеиспускания и данных уродинамического исследования, позволяющие установить причину сохранения ирритативных нарушений и скорректировать схему их терапии. В соответствии с предложенной схемой применения «УРО-ГИАЛа» первые контрольные обследования целесообразно назначать в предполагаемые сроки завершения лечения: 1-ое – через 1-1,5 мес. (при выполнении 6 инстилляций), 2-ое – через 2,5-3 мес. (при выполнении 9-10 инстилляций).

6. При отсутствии положительной динамики по СНМП в рамках очередного контрольного обследования рекомендуется выполнение ТУР-биопсии фрагмента ложа аденомы с его гистологическим исследованием для оценки стадии заживления и степени эпителизации операционной раны. По результатам гистологии и КУДИ следует решать вопрос о продлении курса внутривезикулярных инстилляций ГК или необходимости включения в схему послеоперационного лечения альфа-адреноблокаторов и М-холинолитиков.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДГПЖ	- доброкачественная гиперплазия предстательной железы
СНМП	- симптомы нижних мочевых путей
ТУР ПЖ	- трансуретральная резекция предстательной железы
БТУР ПЖ	- биполярная трансуретральная резекция предстательной железы
ПЖ	- предстательная железа
ТУЭБ	- трансуретральная энуклеация простаты биполярной петлей
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ТРУЗИ	- трансректальное ультразвуковое исследование простаты
УЗ V простаты	- объем простаты по данным УЗИ ( см <sup>3</sup> )
ПСА	- уровень простатоспецифического антигена сыворотки крови (нг/мл)
PVR	- количество остаточной мочи ( мл)
IPSS	- Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы ( баллы )
Q <sub>max</sub>	- максимальная скорость потока мочи ( мл/сек)
QOL	- Международная шкала оценки качества жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания ( баллы)
ГК	- Гиалуроновая кислота
ГД	- Гиперактивность детрузора
СССД	- Снижение сократительной способности детрузора
ФДЭ-5	- Фосфодиэстераза 5 типа
ОЗМ	- Острая задержка мочеиспускания
КЖ	- Качество жизни
МП	- Мочевой пузырь

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абаев, Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2006. – С. 7-15.
2. Аль-Шукри, С.Х. Профилактика ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / С.Х. Аль-Шукри, И.Н. Ткачук // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С 67-71.
3. Аляев, Ю.Г. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, Д.В. Чиненов // Лечащий врач. – 2007. – N 4. – С. 70-72.
4. Амдий, Р.Э. Диагностика нарушений функции нижних мочевых путей у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Р.Э. Амдий, Т.Г. Гиоргобиани // Урологические ведомости. – Т. 2, № 2, – 2012. – С. 32-37.
5. Анализ урологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012) / О.И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 4-12.
6. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клин. рекомендации / Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, В.А. Руднов, Л.А. Синяква. – М.: [б. и.], 2015. – 72 с.
7. Аполихина, И.А. Роль и место объемобразующего средства Декстраномер гиалуроновой кислоты в лечении стрессового недержания мочи у женщин / И.А. Аполихина, А.С. Саидова // Вестник МЕДСИ. – 2011. – № 11. – С. 42-45.
8. Бегаев, А.И. Трансуретральная резекция предстательной железы при гиперплазии (ошибки, опасности, осложнения): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27; 14.00.40 / Алексей Иванович Бегаев ; науч. руководитель Н.Ф. Сергиенко [и др.]. – М., 2005. – 23 с.

9. Белик, С.М. Влияние открытой и трансуретральной аденомэктомии на функциональное состояние детрузора у больных аденомой предстательной железы: автореф. дис ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Сергей Мартикович Белик ; науч. руководители А.А. Камалов, В.И. Кирпатовский. – М., 2010. – 28 с.
10. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы / С.Ю. Калинин, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворслов, И.А. Тюзиков // Русский медицинский журнал. – № 34. – 2013. – С. 1768.
11. Биполярная трансуретральная резекция в физиологическом растворе при осложненных формах доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В.В. Гордеев [и др.] // Тихоокеанский мед. журнал. – 2016. – № 1. – С. 79–81.
12. Вишневский, А.Е. Нарушения энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование их медикаментозной коррекции: автореф. ... докт. дис. : 14.00.40 / Алексей Евгеньевич Вишневский. – М., 2007. – 36 с.
13. Вишневский, А.Е. Предпочтения пациентов в выборе альфа-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ / А.Е. Вишневский, И.В. Лукьянов, А.В. Марков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 2. – С 51-55.
14. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы: Монография / Ю.Г. Аляев [и др.] – М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 2005.
15. Гаджиева, З.К. Нарушения мочеиспускания: руководство / З.К. Гаджиева; ред. Ю.Г. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
16. Гаджиева, З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей / З.К. Гаджиева // Урология. – 2013. – № 3. – С. 84-91.

17. Глыбочко, П.В. Интегративная урология. Руководство для врачей / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М.: Медфорум, 2014. – 326 с.
18. Глыбочко, П.В. Практическая урология. Руководство для врачей / ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М.: Медфорум, 2012. – 352 с.
19. Гориловский, Л.М. Послеоперационные осложнения трансуретральной резекции простаты / Л.М. Гориловский, М.Б. Зингеренко // Клиническая геронтология. – 2011. – N 9. – С. 3-7.
20. Гудков, А. В. Современный подход к лечению пациентов с легкой и средней степенью выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии простаты / А. В. Гудков // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 92-95.
21. Дарагма, Г.И. Значение определения сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Г.И. Дарагма ; науч. рук. Р.Э. Амдий – СПб., 2011. – 114 с.
22. Динамика IPSS после различных видов оперативного лечения ДГПЖ / Ю.М. Захматов, Г.И. Варенцов, А.И. Ответчиков, А.И. Корнев // Материалы X российского съезда урологов. – М., [б. и.], 2002. – С. 112–114.
23. Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области / О.И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – N 3. – С. 4-7.
24. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и ее осложнения в общемедицинской практике / А.Л. Верткин [и др.] // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 14-22.
25. Дуб, И.Д. Профилактика кровопотери при трансуретральной резекции гиперплазированных тканей предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / И.Д. Дуб ; науч. рук. С.Б. Петров – СПб., 2007. – 23 с.
26. Задаев, Р.Ш. Лечение воспаления ложа аденомы после простатэктомии: дис. ...канд. мед. наук : 14.00.27 ; 14.00.40 / Р.Ш. Задаев ; науч. рук. М.Г. Арбулиев, М. М. Магомедов. – Махачкала, 2005. – 127 с.

27. Золотухин О.В. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных и тромбогеморрагических осложнений у больных, оперированных по поводу доброкачественной гиперплазии простаты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / О.В. Золотухин ; науч. рук. В.В. Кузьменко. – Воронеж, 2002. – 24 с.
28. Иванов, Д.Д. Применение препаратов гиалуроновой кислоты в терапии хронического цистита / Д.Д. Иванов, Я.А. Домбровский // Почки. – 2015. – Т.3, № 13. – С. 85-89.
29. Иващенко, В.А. Диагностика и медикаментозная коррекция симптомов нижних мочевых путей после ТУР доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В.А. Иващенко, А.А. Дюсюбаев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 62-66.
30. Интраоперационные урологические осложнения при трансуретральных оперативных вмешательствах по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.Г. Мартов [и др.] // Урология. – 2005. – № 4. – С. 3-8.
31. Инфекционно-воспалительные осложнения простатэктомии у больных аденомой предстательной железы : [Электронный ресурс] / О.И. Братчиков [и др.] // Научные ведомости. Фармация. – 2011. – Т. 4, № 99. – Вып. 13/2. – С. 13-21. – Серия "Медицина". – Режим доступа: [http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/13659/1/Bratchikov\\_Infektsionno.pdf](http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/13659/1/Bratchikov_Infektsionno.pdf). – Дата обращения: 9.12.2017.
32. К вопросу о выборе способа операции при аденоме предстательной железы / Н.Ф. Сергиенко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 38–42.
33. Кириллов, С.А. Сравнительная оценка различных модификаций трансуретральных резекций при лечении доброкачественной гиперплазии простаты: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / С.А. Кириллов ; науч. рук. Я.Д. Кан. – М., 2004. – 41 с.
34. Князев, М.Ш. Профилактика послеоперационных воспалительных

осложнений при оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 ; 14.00.40 / М.Ш. Князев ; науч. рук. М.Т. Таукенов. – Нальчик, 2006. – 12 с.

35. Колбасов Д. Н. Гипербарическая оксигенация в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / Д.Н. Колбасов ; науч. рук. О.Б. Лоран – М., 2009. – 10 с.

36. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность / С.Ю. Калинин [и др.] // Consilium Medicum. – 2012. – № 7. – С. 10-18.

37. Коридзе, Д.Д. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после ТУР простаты / Д.Д. Коридзе, В.К. Шишло, А.Н. Волков // Вестник лимфологии. – 2008. – № 2. – С. 46-47.

38. Корниенко, С.И. Осложнения трансуретральных эндоурологических вмешательств при заболеваниях нижних и верхних мочевых путей: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.23 / С.И. Корниенко ; науч. консультант А.Г. Мартов. – М., 2012. – 62 с.

39. Коротеев, М.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / М.А. Коротеев ; науч. рук. Д.Г. Кореньков. – СПб., 2008. – 16 с.

40. Кочеров, А.А. Применение «Уро-Гиал» в лечении стойкой дизурии у больных с хроническим циститом / А.А. Кочеров, Е.В. Кочерова // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 102-104.

41. Кочетов, М.В. Антиоксиданты мексидол и гипоксен в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В.В. Кузьменко, М.В. Кочетов, Б.В. Семенов // Мужское здоровье и долголетие. Материалы 6-го Российского научного форума. – М.: [б. и.], 2008. – С. 56.

42. Кудрявцев, Ю.В. Морфологические изменения в ткани предстательной

- железы при доброкачественной гиперплазии / Ю.В. Кудрявцев, А.В. Сивков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 18-22.
43. Кузнецов, В. В. Факторы риска развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и оценка их информационной значимости / В.В. Кузнецов // Журнал ГрГМУ. – 2013. – № 4. – С. 65-69.
44. Кузьменко, В.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / В.В. Кузьменко, М.В. Кочетов, Б.В. Семенов. – Воронеж: Новый Взгляд, 2008. – 141 с.
45. Кульченко, Н.Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфаредуктазы. Клинико-морфологическое исследование / Н.Г. Кульченко // Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 101-106.
46. Локшин, К.Л. Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП и с доброкачественной простатической обструкцией) : [Электронный ресурс] / К.Л. Локшин // Вестник урологии. – 2014. – № 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-novyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-evropeyskoy-assotsiatsii-urologov-po-lecheniyu-i-vedeniyu-bolnyh-s-neneyrogennymi-simptomami>. – Дата обращения: 9.12.2017.
47. Локшин, К.Л. Современные возможности медикаментозной терапии при сохранении ирритативных симптомов после ТУР ДГПЖ / К.Л. Локшин, М.Р. Тангриберганов, З.К. Гаджиева // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – № 1. – С. 24-27.
48. Лопаткин, Н.А. Лазерная хирургия аденомы предстательной железы. Избранные лекции по урологии / ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова. – М.: ООО «МИА», 2008. – С. 417-424.
49. Лопаткин, Н.А. Трансуретральные операции на простате. Осложнения трансуретральной резекции простаты // Урология. Национальное

- руководство / ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 190–195.
50. Лоран, О.Б. Медикаментозное лечение интерстициального цистита / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова // Медицинский совет. – 2008. – № 1-2. – С. 42-43.
51. Лоран, О.Б. Патогенетический подход к терапии ирритативных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / О.Б. Лоран, И.В. Лукьянов, А.В. Марков // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 3. – С. 57-59.
52. Лукьянов, И.В. Сравнительный анализ результатов позадилоной аденомэктомии и трансуретральной резекции простаты / И.В. Лукьянов, Д.С. Баранцев // Инфекции и воспаление в урологии и нефрологии: материалы южно-региональной научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, [б. и.], 2013. – С. 19.
53. Мазо, Е.Б. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии простаты / Е.Б. Мазо, М.Н. Белковская // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 16. – С. 672-675.
54. Марков, А.В. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты и аденомэктомии / А.В. Марков, И.В. Лукьянов, О.Б. Лоран // Урология. – 2007. – № 4. – С. 41–44.
55. Мартов, А.Г. Возможности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков // Эффективная фармакотерапия. – 2013 – №3. – С. 18-24.
56. Место альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы в консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы) / В.М. Попков [и др.] // БМИК. – 2016. – № 2. – С. 264-266.
57. Мосоян М.С. Осложнения трансуретральной резекции простаты у

больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / М.С, Мосоян ; науч. рук. С.Х. Аль-Шукри – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2004. – 17 с.

58. Назаров, Т. Н. Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с клиническими симптомами гиперактивного мочевого пузыря / Т. Н. Назаров, В. В. Михайличенко, В. Н. Фесенко // Клиническая геронтология. – 2007. – N 11. – С. 51-56.

59. Нашивочникова, Н.А. Патогенез склероза шейки мочевого пузыря. Особенности профилактики в послеоперационном периоде: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.23 / Н.А. Нашивочникова : науч. рук. Крупин В.Н. – Н.Новгород, 2012. – 142 с.

60. Неймарк, А.И. Риск развития инфекционно-воспалительных осложнений при проведении эндоскопических вмешательств в урологии / А.И. Неймарк, А.А. Воронин // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 8. – С. 41-41

61. Новиков, И.Ф. Ранние и поздние осложнения ТУР / И.Ф. Новиков, В.П. Александров, Г.В. Учваткин // Эндоскопические методы лечения урологических заболеваний. – СПб.: [б. и.], 2002. – С. 60-76.

62. Новое направление электрохирургии простаты – биполярная трансуретральная резекция / Ю.Г. Аляев [и др.] // Здоровоохранение Башкортостана – 2005. – № 3. – С. 265.

63. Ноздрачев, Н.А. Применение препарата Витапрост Плюс в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции простаты у больных аденомой предстательной железы / Н.А. Ноздрачев, А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк. // Урология. – 2011. – № 4. – С. 55-60

64. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гиперплазией предстательной железы: приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.11.2006 N 747.

65. Об утверждении стандарта первичной медико-социальной помощи при гиперплазии предстательной железы: приказ Минздравсоцразвития РФ от 9.11.2012 г. N 697н.
66. Олефир, Ю.В. Воспалительный компонент инфравезикальной обструкции при доброкачественной гиперплазии простаты / Ю.В. Олефир, Э.О. Дадашев, А.В. Касаикин // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Саратов, 8-10 июня 2004 г. – Саратов: [б. и.], 2004. – С. 142.
67. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы / О.И. Братчиков [и др.] // Человек и его здоровье. – 2011. – № 3. – С. 34-41.
68. Отдаленные результаты фотоселективной вапоризации предстательной железы в лечении аденомы простаты / А.А. Камалов [и др.] // Урология. – 2012. – №3. – С. 31-33.
69. Патрикеев, А.А. Медицинская реабилитация больных после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / А.А. Патрикеев ; науч. рук. Н.И. Тарасов. – СПб., 2005. – 22 с.
70. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы / А.Г. Мартов [и др.] // Урология. – 2006. – № 2. – С. 25-32.
71. Применение альфа-адреноблокаторов для лечения нарушений мочеиспускания у больных после трансуретральной резекции предстательной железы / А.Г. Мартов, Б.Л. Гущин, В.Н. Ощепков, Д.В. Ергаков // Урология. – 2002. – № 5. – С. 23-26.
72. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита / П.В. Глыбочко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Урология. – 2011. – № 5. – С. 30-35.
73. Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка при экспериментальном моделировании острого бактериального

и интерстициального цистита / Ю.В. Кудрявцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 39-44.

74. Просянных, М.Ю. Медико-экономическая эффективность стандартизированной диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 / М.Ю. Просянных ; науч. рук. И.М. Сон. – М., 2014. – 24 с.

75. Протошак, В.В. Внутрипузырная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря : автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.23 / В.В. Протошак ; науч. консультант А.Ю. Шестаев. – СПб., 2012. – 48 с.

76. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства / А.Д. Манграм [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.– 2003. – Т.5, № 1. – С.74-101.

77. Пушкарь, Д.Ю. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер // Урология. – 2007. – № 3. – С. 87-93.

78. Ромих, В.В. Мирабегрон. Состоится ли революция в фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря? / В.В. Ромих, Л.Ю. Борисенко, А.В. Захарченко // Урология. – 2015. – № 5. – С. 110-117.

79. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты / А.Г. Мартов, Н.А. Лопаткин, Б.Л. Гущин, А.К. Чепуров. – М.: Триада-Х, 2006. – 144 с.

80. Севрюков, Ф.А. Комплексные медико-социальные и клинико-экономические аспекты профилактики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.23 / Ф.А. Севрюков. – М., 2012. – 52 с.

81. Сергиенко, Н.Ф. К вопросу о так называемом «золотом стандарте» оперативного лечения аденомы предстательной железы / Н.Ф. Сергиенко [и др.] // Урология. – 2012. – № 4. – С.69-72.

82. Сергиенко, Н.Ф. Ошибки и осложнения трансуретральной резекции

предстательной железы при аденоме: монография / Н.Ф. Сергиенко, А.И. Бегаев, М.И. Васильченко. – М.: Возрождение, 2007. – 155 с.

83. Сивков, А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: персональный взгляд / А.В. Сивков // Урология сегодня. – 2010. – № 6. – С.7-11.

84. Ситдыков, Э. Н. Обструктивные осложнения оперативного лечения ДГПЖ / Э.Н. Ситдыков // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 356–359.

85. Ситдыков, Э.Н. Выбор метода лечения больных с аденомой предстательной железы / Э.Н. Ситдыков, А.Ю. Зубков, Э.А. Зубков // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т.85, №5. – С. 356-359.

86. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.А. Камалов [и др.] // Урология. – 2004. – № 1. – С. 30-34.

87. Современные возможности медикаментозного лечения аденомы предстательной железы / Аполихин О.И. [и др.] // Урология. – 2010. – № 2. – С.54-59.

88. Сорока, И.В. Клинико-лабораторная эффективность монотерапии препаратом «Простатилен» (Prostatilenum) доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевыводящих путей / И.В. Сорока, С.В. Петленко // Медицинские новости. – № 5. – 2012. – С. 59-61.

89. Спирин, П.В. Факторы риска и прогнозирование осложнений эндоскопического лечения инфравезикальной обструкции: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / П.В. Спирин ; науч. рук. П.В. Глыбочко. – Саратов, 2004. – 23 с.

90. Стрельцова, О.С. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении / О.С. Стрельцова, В.Н. Крупин // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – С.18–24.

91. Суранчиев, А.Ж. Особенности раннего послеоперационного периода после выполнения трансуретральной электрорезекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы крупных размеров / А. Ж. Суранчиев //

Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – № 2. – С. 39-40.

92. Тангриберганов, М.Р. Результаты медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с симптомами гиперактивного мочевого пузыря / М.Р. Тангриберганов, К. Л. Локшин, Э. К. Гаджиева // Андрология и генитальная хирургия. – 2010. – № 4. – С. 57-61.

93. Тарасов, Н.И. Лечение расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы / Н.И. Тарасов, В.А. Иващенко // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 1. – С. 98-105.

94. Теодорович, О.В. Анализ результатов оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в зависимости от патоморфологического исследования простаты / О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина // X Российский съезд урологов: Материалы. – М.: [б. и.], 2002. – С. 189-190.

95. Ткачук, В.Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В.Н. Ткачук. – М.: Медицина для всех, 2009. – 228 с.

96. Ткачук, И.Н. Осложнения трансуретральной резекции простаты у больных ДГПЖ и пути их профилактики: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / И.Н. Ткачук – СПб.: [б. и.], 2011. –166 с.

97. Ткачук, И.Н. Применение препарата витапрост-форте для профилактики ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И.Н. Ткачук, В.Н. Ткачук // Материалы I съезда урологов Республики Беларусь – Минск: [б. и.], 2008. – С.132-133.

98. Трапезникова, М.Ф. Медикаментозная терапия хронического простатита у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы : [Электронный ресурс] / М.Ф. Трапезникова, К.В. Поздняков, А.П.

Морозов // Трудный пациент. Журнал для врачей. – 2007. – Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6024/>. – Дата обращения: 10.12.2017.

99. Тюзиков, И.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2016. – Т. 4, № 33. – С. 32-46.

100. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина; Российское общество урологов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.

101. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. — М. : ГЭОТАР- Медиа, 2016. – 496 с.

102. Устранение длительного послеоперационного отека шейки мочевого пузыря у пациента после чрезпузырной аденомэктомии : [Электронный ресурс] / А. А. Камалов [и др.] – Режим доступа: <http://uroclinica.ru/ustranenie-dlitelnogo-posleoperacio>, свободный.

103. Хазан П.Л. Современный подход к медикаментозной терапии хронического цистита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / П.Л. Хазан ; науч. рук. Т.С. Перепанова. – М., 2010. – 32 с.

104. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине / Н.Н. Сигаева, С.В. Колесов, П.В. Назаров, Р.Р. Вильданова // Вестник Башкирского университета. – 2012. – № 3. – Т. 17 – С. 1220—1244.

105. Шолох, П.И. Профилактика и лечение воспалительных осложнений при трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.40 / П.И. Шолох. – Алма-Аты, 2005. – 19 с.

106. Шорманов, И.С. Гипербарическая оксигенация в лечении расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы / И.С. Шорманов, А.И. Рыжков // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 205–212.

107. Экстракорпоральное непрямо́е электрохимическое окисление крови в урологии / В.В. Иващенко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – № 4. – С. 104-109.
108. Ярошенко, В.П. Ирритативные расстройства мочеиспускания после трансуретральной электрорезекции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / В.П. Ярошенко, А.М. Миллер // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2011. – № 1. – С. 27–28.
109. Acute and delayed vesicoureteral obstruction after endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer: Why and how to manage / L. García-Aparicio [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 493-497.
110. Acute urinary retention increases the risk of complications after transurethral resection of the prostate: a population-based study / J.S. Chen, C.H. Chang, W.H. Yang, Y.H. Kao // British Journal of Urology. – 2012. – Vol. 110, № 11. – P. 896-901.
111. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis / C.L. Parsons [et al.] // Journal of Sexual Medicine. – 2012. – № 9. – P. 207–212.
112. Altarac, S. The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate / S. Altarac, D. Papes // Vjesnik Liječnicki. – 2011. – № 9-10. – P. 354-355.
113. AUA Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Revised, 2010: [Electronic resource] / T. Kevin [et al.] // – 496 p. – Mode of access: <http://www.auanet.org/education/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia.cfm>. – Date of access: 10.12.2017
114. Bassi, P.F. Glycosaminoglycan therapy - A new approach to the prevention of recurrent urinary tract infections / P.F. Bassi, R. Tarricone, O. Ciani // European Urological Review. – 2013. – Vol. 7, № 1– P. 85-89.
115. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective,

- randomized, long-term comparison / B. Geavlete [et al.] // *Urology*. – 2011. – Vol. 78, № 4. – P. 930-935.
116. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges / H. Payne [et al.] // *British Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 112, № 7. – P. 885-97.
117. Chen, C.H. Outcome of GreenLight HPS laser therapy in surgically high-risk patients: [Electronic resource] / C.H. Chen, S.E. Lin, P.H. Chiang // *Lasers in Medical Science*. – 2013. – Vol. 28, iss. 5. – P. 1297-1303. – Mode of access: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-012-1234-9>. – Date of access: 10.12.2017
118. Clifford, G.M. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature / G.M. Clifford, R.D. Farmer // *European Urology*. – 2000. – Vol. 38, № 1. – P. 2-19.
119. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention / J. Rassweiler, D. Teber, R. Kuntz, R. Hofmann // *European Urology*. – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 969-979.
120. Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH) / S. Gravas [et al.] // *British Journal of Urology*. – 2011. – Vol. 107, № 7. – P. 1030-1043.
121. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis bladder pain syndrome : [Electronic resource] / Ashley Cox [et al.]. – 2016. – 155 c. – Mode of access: <http://www.cua.org/themes/web/assets/files/3786v3.pdf>. – Date of access: 10.12.2017.
122. Dajusta, D. Dextranomer/hyaluronic acid bladder neck injection for persistent outlet incompetency after sling procedures in children with neurogenic urinary incontinence / D. Dajusta, P. Gargollo, W. Snodgrass // *Journal of Pediatric Urology*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 278-282.
123. Damiano, R. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: A placebo-controlled randomised trial / R. Damiano, G. Quarto, I. Bava // *European Urology*. – 2011. – Vol. 59, № 4. – P. 645-651.

124. Damiano, R. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease / R. Damiano, A. Cicione // *Therapeutic Advances in Urology*. – 2011. – Vol. 3, № 5. – P. 223-32.
125. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: [Electronic resource] / P. M. Hanno [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 193, iss. 5. – P. 1545-1553. – Mode of access: <http://www.auanet.org/documents/education/clinical-guidance/IC-Bladder-Pain-Syndrome-Revised.pdf>. – Date of access: 10.12.2017.
126. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction / C. Gratzke [et al.] // *European Urology*. – 2015. – Vol. 67, № 6. – P. 1099-1109.
127. EAU guidelines on the treatment and follow-up of nonneurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction / M. Oelke [et al.] // *European Urology*. – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 118–140.
128. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB / C.G. Roehrborn [et al.] // *Urology*. – 2008. – Vol. 72, № 5. – P. 1061–1067.
129. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button-type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia / S.Y. Zhang [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2012. – Vol. 125, № 21. – P. 3811-3814.
130. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study / S.A. MacDiarmid [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2008. – Vol. 83, № 9. – P. 1002-1010.
131. Efficacy of interstitial Cystitis treatment: a review / G. Karsenty, W. AlTaweel, S. Hajebrahimi, J. Corcos // *EAU-EBU update*. – 2006. – Vol. 4, iss. 2. – P. 47-61 – (series 4).
132. Embaron, M. Benign prostate hyperplasia: Social impact and patient's perspective / M. Embaron // *European Urology*. – 2008. – Vol. 5, № 11 – P. 45-56.

133. Fotso Kamdem, A. Long-term incidence of febrile UTI after DxHA treatment of VUR / A. Fotso Kamdem , G. Galli , D. Aubert // Journal of Pediatric Urology. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 56-61.
134. Gacci, M.A. Systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia / M. Gacci [et al.] // European Urology. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 994–1003.
135. Guidelines for the management of BPH. Update / J.C. Nickel [et al.] // Canadian Urological Association Journal. – 2010. –Vol. 4, № 5. – P. 310–316.
136. Guidelines on urological infections. 2015: [Electronic resource] / European Association of Urology. – Mode of access: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>. – Date of access: 10.12.2017.
137. Homma, Y. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome: Guidelines (Review) / Y. Homma [et al.] // International Journal of Urology. – 2009. – Vol. 16, № 7. – P. 597-615.
138. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome / C.R. Riedl [et al.] // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 717-721.
139. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis / P. Rooney [et al.] // Acta Biomater. – 2015. – № 19. – 66-75.
140. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis / D. Porru [et al.] // Int. Urogynecol J. – 2012. – № 23. – 1193-1199.
141. Inflammation, apoptosis and BPH: What is the evidens? / G. Novara [et al.] // European Urology Supplements. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 401-409.
142. Intravesical Alkalinized Lidocaine (PDS597) Offers Sustained Relief from Symptoms of Interstitial Cystitis and Painful Bladder Syndrome / J.C. Nickel [et al.] // British Journal of Urology. – 2009. – Vol. 103, № 7. – P. 910-918.
143. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis /

- A. Morales [et al.] // *Journal of Urology*. – 1996. – Vol. 156, № 8 – P. 45.
144. Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis / Y.S. Ly [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 601-607.
145. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review / A. Alcaraz [et al.] // *European Urology*. – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 864-73.
146. Kaplan, S.A. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia / S.A. Kaplan, K. Walmsley, A.E. Te // *Journal of Urology* – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 2273–2275.
147. Konservative Therapie der postoperativen Harninkontinenz des Mannes / J.N. Nyarangi-Dix [et al.] // *Urologe*. – 2010. – Vol. 49, № 9 – P. 408-503.
148. Kuo, H. C. Analysis of the pathophysiology of lower urinary tract symptoms in patients after prostatectomy / H. C. Kuo // *International Journal of Urology*. – 2002. – Vol. 68, № 2. – P. 99-104.
149. Mamoulakis, C. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Mamoulakis C., Ubbink D.T., de la Rosette J. // *European Urology*. – 2009. – Vol. 56, № 5. – P. 798–809.
150. McVary, K.T. BPH: epidemiology and comorbidities / K.T. McVary // *Am J Manag Care*. – 2006. – № 12. – P. 122–128.
151. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement / S.A. Ahyai [et al.] // *European Urology*. – 2010. – Vol. 58, № 3. – P. 384–397.
152. Moldwin R. Guidelines for Intravesical Drug Instillation: [Electronic resource] / North shore long island jewish health sytem; Smith Institute for urology. –International Painful Bladder Foundation, 2009. – 3 p. – Mode of access: [http://www.painful-bladder.org/pdf/guidelines%20for%20intravesical%20drug%20instillation\\_smith%20instit](http://www.painful-bladder.org/pdf/guidelines%20for%20intravesical%20drug%20instillation_smith%20instit)

[ute.pdf](#). – Date of access: 10.12.2017.

153. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial / M. Oelke [et al.] // *European Urology*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 917–925.

154. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study / T. Yokoyama [et al.] // *Scandinavian Journal Of Urology And Nephrology*. – 2009. – Vol. 43, № 4. – P. 307–314.

155. Nakagava, K. A new minimally invasive medical treatment for prostatic hyperplasia: its current situation and actual practice of the operation; TUEB / K. Nakagava // *Urology View*. – 2007. – Vol. 5. – P. 95-97.

156. Nordling, J. Global Concepts of Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) / J. Nordling, M. Fall, P. M. Hanno // *World Journal of Urology*. – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 457-464.

157. Nordling, J. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multinational, multi-centre, prospective observational clinical trial / Nordling J., van Ophoven A. // *Arzneimittelforschung*. – 2008. – P. 328.

158. Parsons, C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis / C.L. Parsons // *Urology*. – 2007. – № 69. – P. 9–16.

159. Parsons, J.K. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. / J.K. Parsons // *Current Bladder Dysfunction Reports*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 212-218.

160. Patel, A. Transurethral electrovaporization and Vapour-resection of the prostate / A. Patel, G. Fuchs // *British Journal of Urology*. – 2000. – Vol. 85. – P. 202-210.

161. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain

- syndrome: Insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study / J.C. Nickel [et al.] // *J Urol.* – 2015. – № 193. – P. 857-862.
162. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies / X. Yu, S.P. Elliott, T.J. Wilt, A.M. McBean // *Journal of Urology.* – 2008. – Vol. 180, № 1. – P. 241–245.
163. Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome / A. Kim, B. Lim, M. Song, M.-S. Choo // *International Neurourology Journal.* – 2014. – Vol. 18. – P. 163-167.
164. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study / C. Constantinides, T. Manousakas, P. Nikoipoulos, A. Stanitsas // *British Journal of Urology.* – 2004. – Vol. 93. – № 9. – P. 1262–1266.
165. Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations / A. Cicione [et al.] // *International Journal of Urology.* – 2014. – Vol. 21, № 8. – P. 763-768.
166. Riedl, C. Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmacoeconomic approach following current guidelines / C. Riedl, P. Engelhardt, B. Schwarz // *Clinical Drug Investigation.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 737-742.
167. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study / E.T. Kok [et al.] // *Journal of Urology.* – 2009. – Vol. 181, № 2. – P. 710-716.
168. Roehrborn, C.G. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History / C.G. Roehrborn // *Campbell-Walsh Urology.* – 10-th ed. – 2012. – P. 2570- 2610.
169. Roehrborn, C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE / C.G. Roehrborn // *British Journal of Urology.* – 2008. – Vol. 101. – Suppl. 3. – P. 17–21.

170. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis / S. Grover [et al.] // *Therapeutic Advances in Urology*. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 19–33.
171. Santos Dias, J. Benign prostatic hyperplasia: clinical manifestations and evaluation. / J. Santos Dias // *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. – 2012. – Vol. 15, № 4. – P. 265-269.
172. Schulz, A. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulfate preparation in an in vitro bladder model / A. Schulz, A. Vestweber, D. Dressler // *Aktuelle Urologie*. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 109-12.
173. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial / W.D. Koltun [et al.] // *European Urology*. – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 158–165.
174. Sommariva, M. L. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis / M. L. Sommariva, S. D. Sandri, V. Ceriani // *Minerva Urol Nefrol*. – 2010. – Vol. 62, № 2. – P. 145-50.
175. Stojadinovic, M.M. Predictors of surgical site infection in dirty urological surgery / M.M. Stojadinovic, S.R. Micric, D.R. Milovanovic // *International Journal of Urology* 2008. – № 15. – P. 699–7039.
176. Teiichiro, A. Intravesical Non-Alkalinized Lidocaine Instillation for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients / A. Teiichiro, T. Masaaki // *Journal of Urology*. – 2012. – № 2. – P. 223-226.
177. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow up of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction / A.W. Thomas [et al.] // *Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174, № 5. – P. 1887–1891.
178. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study / C.G. Roehrborn [et al.] // *European Urology*. – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 123–131.
179. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of

overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update / J.D. McConnell [et al.] // *European Urology*. – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 94-105.

180. The role of pelvic floor excises on post-prostatectomy incontinence / A. Parekh [et al.] // *Journal of Urology*. – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 130-133.

181. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients / W. Mebust, H. Holtgrewe, A. Cockett, P. Peters // *Journal of Urology*. – 2002. – Vol.167, № 1. – P. 5-9.

182. Transurethral Resection of the Prostate / M. Marszalek [et al.] // *European Urology Supplements*. – 2009, № 8. – P. 504-512.

183. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product / E.B. Kallestrup [et al.] // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. – 2005. – Vol. 39, № 2. – 143-147.

184. Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation / V. Kouloulis [et al.] // *Journal Bioequiv Availab*. – 2014. – № 6. – P. 18-22.