

На правах рукописи

СОРОКИН

Дмитрий Алексеевич

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

14.01.23 – урология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Севрюков Федор Анатольевич

Официальные оппоненты:

Гаджиева Заида Камалудиновна – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), УКБ №2, урологическое отделение №1, врач-уролог

Зайцев Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится «___»_____2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___»_____2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По данным мировой статистики мужчины старшей возрастной группы в 60-80% случаев страдают доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ), 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%. [Parsons J.K., 2010; Roehrborn, C.G.,2012]. В числе наиболее эффективных методов лечения ДГПЖ остается хирургическое вмешательство, в котором к настоящему времени нуждается не менее, чем 40% мужчин [Аляев Ю.Г.,2007; Embaron M., 2008].

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 [Аляев Ю.Г., 2012; Oelke M. et al.,2013]. 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% [Лопаткин Н.А., 2011].

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. [Мартов А.Г., 2002; Аль-Шукри С.Х., 2008; Гаджиева З.К.,2010; Корниенко С.И., 2012; Локшин К.Л.,2012; Севрюков Ф.А., 2012].

Самой частой причиной нарушения мочеиспускания после ТУР ПЖ считается активация хронического воспаления в предстательной железе.[Сергиенко А.И., 2007; Ткачук И.Н., 2011; Корниенко С.И., 2012; Нашивочникова Н.А., 2012].

Для лечения поздних расстройств мочеиспускания по показаниям могут быть назначены альфа-1-адреноблокаторы, М-холиноблокаторы и их комбинации

[Лопаткин Н.А., 2009; Oelke M. et al.,2013 ; Аляев Ю.Г.,2016]. В настоящее время среди урологов активно обсуждается эффективность селективных агонистов бета₃-адренорецепторов, в частности препарата «Бетмига» [Ромих В.В., 2015]. Есть сообщения об успешном применении в этих целях гипербарической оксигенации, трансректальной микроволновой гипертермии и других аппаратных методов, а также фитопрепаратов и биорегуляторных пептидов [Патрикеев А.А.,2005; Ткачук И.Н.,2008; Ноздрачев Н.А.,2011; Шорманов И.С.,2011; Ярошенко В.П.,2011].

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. [Кудрявцев Ю.В.,2010; Grover S. at al.,2011; Камалов А.А.,2013]. 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 [Ситдыков Э.Н.,2004; Novara G at al.,2006]

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 [Parsons, C.L.,2007; Schulz A. at al.,2009; Bassi P.F. at al.,2013; Cicione A. et al.,2014].

Это позволило обосновать целесообразность препарата ГК «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 внутривезикулярного введения препарата и целесообразность его применения для повышения эффективности эндохирургического лечения пациентов данного профиля;
- 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;

- разработана схема и длительность внутривезуэрной 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 внутривезуэрных 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 внутривезуэрного 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 эмпирически по срокам наступления стадии завершённой эпителизации ложа аденомы, а также прогностическим методом с применением регрессионного анализа. При кратности внутривезикулярного 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 ДГПЖ 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)
5. Апробация диссертации состоялась на совместной конференции кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «НмжГМА Минздрава России» и Проблемно-плановой комиссии по хирургии ФГБОУ ВО «НижГМА Минздрава России» 27 декабря 2017 г.

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.

Публикации

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

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 – урология (медицинские науки). Область исследования п.3 – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

В общую выборку было включено 2 группы пациентов, оперированных в объеме биполярной трансуретральной резекции предстательной железы (БТУР ПЖ) - 100 чел. и трансуретральной энуклеации предстательной железы биполярной петлей (ТУЭБ ПЖ) - 101 чел.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- наличие показаний к оперативному лечению ДГПЖ, а именно: наличие инфравезикальной обструкции, подтвержденной КУДИ, наличие цистостомического дренажа (сроком до 6 месяцев); камней мочевого пузыря, острой задержки мочеиспускания.
- возраст ≥ 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) ≥ 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.

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 внутрипузырное 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.

В качестве стандартной послеоперационной терапии в нашей клинике пациентам назначались: антибактериальные препараты (с учетом посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам), гемостатики и антикоагулянты.

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

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 внутрипузырное 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.

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.

Группы пациентов, получивших в послеоперационном периоде стандартную и комплексную медикаментозную терапию с включением «УРО-ГИАЛа», были однородны и сопоставимы по основным параметрам сравнения, что демонстрирует таблица 1. Следует отметить, что количество пациентов с осложненным течением ДГПЖ (наличие цистостомы, камней мочевого пузыря, острой задержки мочеиспускания) было одинаково в основных и контрольных группах и составляло 44 % в каждой группе БТУР и по 28% в группах ТУЭБ.

Для сравнения клинических результатов лечения между основными и контрольными группами использовались следующие критерии:

1) выраженность СНМП по 35-бальной шкале IPSS с выделением обструктивных и ирритативных симптомов; 2) качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания по 6-бальной шкале QOL; 3) максимальная скорость потока мочи; 4) объем предстательной железы по данным УЗИ; 5) количество остаточной мочи; 6) уровень PSA; 7) количество и характер осложнений, связанных с оперативным лечением.

Все полученные показатели анализировались в динамике послеоперационного периода в сравнении с исходными значениями через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Кроме того, в послеоперационном периоде (через 1 нед., 1,5 мес. после операций) анализировались дневники мочеиспусканий пациентов, в эти же сроки проводилось комплексное уродинамическое исследование. В целях оценки стадии заживления операционной раны в разные сроки после операции анализировались данные гистологического исследования тканей ложа аденомы.

Таблица 1

Исходные показатели пациентов основных (О) и контрольных (К) групп до операции БТУР и ТУЭБ по поводу ДГПЖ

Показатели	БТУР			ТУЭБ		
	О (n=25)	К (n=75)	p	О (n=26)	К (n=75)	p
Средний возраст, лет (M±m)	65,5±1,2	65,2±0,9	0,871	65,2±0,9	67,2±0,7	0,080
УЗ V простаты, см ³ (M±m)	64,2±1,6	57,8±1,9	0,061	118,2±7,6	109,4±3,4	0,304
PSA, нг/мл (M±m)	3,2±0,4	3,9±0,4	0,340	5,1±0,6	4,2±0,2	0,173
Q max, мл/с (M±m)	10,1±0,7	8,5±0,4	0,107	9,6±0,5	9,6±0,5	0,426
PVR, мл (M±m)	81,4±8,7	79,8±7,9	0,913	115,2±8,1	110,9±8,9	0,735
IPSS общий балл, (M±m) в том числе:	24,9±0,9	24,3±0,6	0,619	25,4±0,9	25,0±0,6	0,326
обструктивные симптомы	15,8±0,6	15,8±0,4	0,989	16,8±0,7	16,1±0,4	0,341
ирритативные симптомы	9,0±0,5	8,5±0,3	0,355	8,6±0,5	8,9±0,3	0,577
QoL, баллы (M±m)	5,2±0,14	5,1±0,1	0,671	5,1±0,1	4,8±0,1	0,174
Признаки воспаления по данным лабо-раторного исследования мочи, % (P±m)	56,0±10,3	34,7±5,5	0,067	(15) 57,5±9,9	(27) 36,0±5,6	0,053
Признаки гиперактивности детрузора по данным цистометрии, абс. и % (P±m)	(10) 40,0±10,0	(33) 44,0±5,7	0,727	(12) 46,2±10,0	(36) 48,0±5,8	0,873
Осложнения ДГПЖ всего, % (P±m) в том числе:	(11) 44,0±9,9	(33) 44,0±5,7	1,000	(7) 28,0±9,0	(21) 28,0±5,2	0,921
наличие цистостомы	(3) 12,0±6,5	(10) 13,3±3,9	0,842	(3) 11,5±6,4	(9) 12,0±3,8	0,618
камни мочевого пузыря	(5) 20,0±8,0	(14) 18,6±4,5	1,000	(2) 7,7±5,3	(8) 10,6±3,6	0,690
острая задержка мочи	(3) 12,0±6,5	(9) 12,0±3,8	1,000	(2) 7,7±5,3	(4) 5,3±2,6	0,727

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

Результаты исследования и их обсуждение

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, анализ динамики показателей IPSS в послеоперационном периоде после выполнения обоих видов эндоскопических операций показывает, что оперативное лечение приводит к исчезновению обструктивной симптоматики у большинства пациентов. Через 1 мес. после БТУР признаки инфравезикальной обструкции в сравнении с исходным уровнем сокращаются в 4,5-5 раз без значимой межгрупповой разницы. В более поздний период балл обструктивного компонента в обеих группах продолжает снижаться. 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 по шкале IPSS 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 ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция прослеживается и при анализе показателей IPSS после операции ТУЭБ простаты. Наиболее интенсивная убыль среднего балла ирритативной симптоматики по шкале IPSS в основной группе отмечена к 1-му и 2-му контрольным осмотрам (1 и 3 мес.), 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.

Длительное сохранение ирритативной симптоматики после операции у больных контрольных групп негативно влияет на показатели качества жизни. Так через 1 мес после БТУР показатель QOL в контрольной группе снижается только на 2,4 балла, а в основной на 3,8 ($p = 0,006$); после ТУЭБ простаты снижение в

контрольной группе на 2,8 балла и в основной на 3,6 балла ($p=0,018$). Достоверное различие сохраняется до 3 мес, в дальнейшем показатели в сравниваемых группах уравниваются.

Исследование в послеоперационном периоде динамики показателей максимальной скорости потока мочи и остаточной мочи хотя и выявило межгрупповую разницу, но находилось в пределах допустимых значений. Послеоперационный объем простаты и PSA сыворотки крови явились неинформативными показателями с точки зрения изучения эффективности инстилляций ГК для послеоперационной профилактики.

По записям в дневниках мочеиспусканий пациентов также установлено, что оперативное вмешательство приводит в раннем послеоперационном периоде к учащению и снижению разового объема мочеиспусканий, возрастанию частоты ургентных позывов и эпизодов недержания мочи. 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. Так после выполнения БТУР ПЖ 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. В группах ТУЭБ через 1,5 мес. частота мочеиспусканий в основной группе сокращается до нормы, составляя $6,8\pm 0,3$ эпизодов в сутки, в контрольной группе – $8,1\pm 0,2$ ($p<0,001$). Разовый объем мочеиспусканий в основной группе возрастает до $217\pm 7,2$, т.е на 37% по отношению к исходному значению. В контрольной группе полуторамесячная динамика также положительна, но менее значима; объем мочеиспусканий увеличился до $207,3\pm 6,7$, прирост составил 29% ($p < 0,001$). Частота ургентных позывов и эпизодов недержания мочи через 1,5 мес в контрольной группе были выше - $1,6\pm 0,13$ и $1,6\pm 0,09$ эпизодов соответственно, против $1,2\pm 0,09$ и $0,0\pm 0,0$ эпизодов в основной группе, различие существенно ($p =$

0,013 и $p < 0,001$).

Ирритативная симптоматика (табл.2) на 1-ом обследовании в основных группах БТУР и ТУЭБ была отмечена менее чем у четверти пациентов - у 12 из 51 пациента (23,5%), в группе контроля – у половины- 76 из 150 (50,7%). 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.

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 снижении 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).

Таблица 2

**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 ($p < 0,05$).

По осложнениям раннего послеоперационного периода (табл.3) 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. 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. Среди пациентов основных групп, получавших в течении 1,5 мес после операции препарат «УРО-ГИАЛ», поздних осложнений склеротического характера не выявлено, что обеспечило достоверное межгрупповое различие в сравнении с контрольными группами.

Таблица 3

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 ($p < 0,05$).

В целях гистологического подтверждения полученных клинических результатов оперированным пациентам в различные сроки послеоперационного периода была выполнена цистоскопия с ТУР-биопсией участков ткани из ложа аденомы. 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. Биопсия проводилась у разных пациентов в разные сроки, каждому пациенту биопсия проводилась однократно.

Ввиду инвазивности манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ ПЖ. (табл. 4). 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 завершенной эпителизации регистрировались в 85,7% препаратов, окончание заживления было установлено через 12 нед.

Таблица 4

Сроки заживления по данным гистологического исследования тканей ложа аденомы после БТУР и ТУЭБ ПЖ ($P \pm m$; 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 ($p < 0,05$).

Анализ гистологических препаратов из группы контроля после ТУЭБ ПЖ показал, что заживление ложа аденомы происходило очень медленно: к 6-ой и 8-ой нед. после операции в большинстве срезов фиксировались выраженные

воспалительные изменения, в единичных срезах имело место образование грануляционной ткани, 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.

Результаты гистологического исследования тканей ложа аденомы у пациентов, перенесших эндоскопические операции, нуждались в статистическом подтверждении, прежде всего, вследствие малых выборок. Для повышения надежности выводов было применено статистическое прогнозирование. 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.

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.

На основе клинических, патоморфологических и прогностических данных была разработана и апробирована комплексная схема послеоперационного ведения пациентов после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ (рис.1). 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 дозы (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). Длительность применения препарата 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 послеоперационным неделям. В случае выполнения ТУЭБ ПЖ, при осложненном течении заболевания и сочетанных операциях продолжительность применения препарата необходимо увеличить до 9-10 нед. после операции, что соответствует 9-10 инстилляциям препарата.

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 комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) и цистоскопию. 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 α -адреноблокаторов, м-холинолитиков, селективных агонистов β_3 – адренорецепторов.

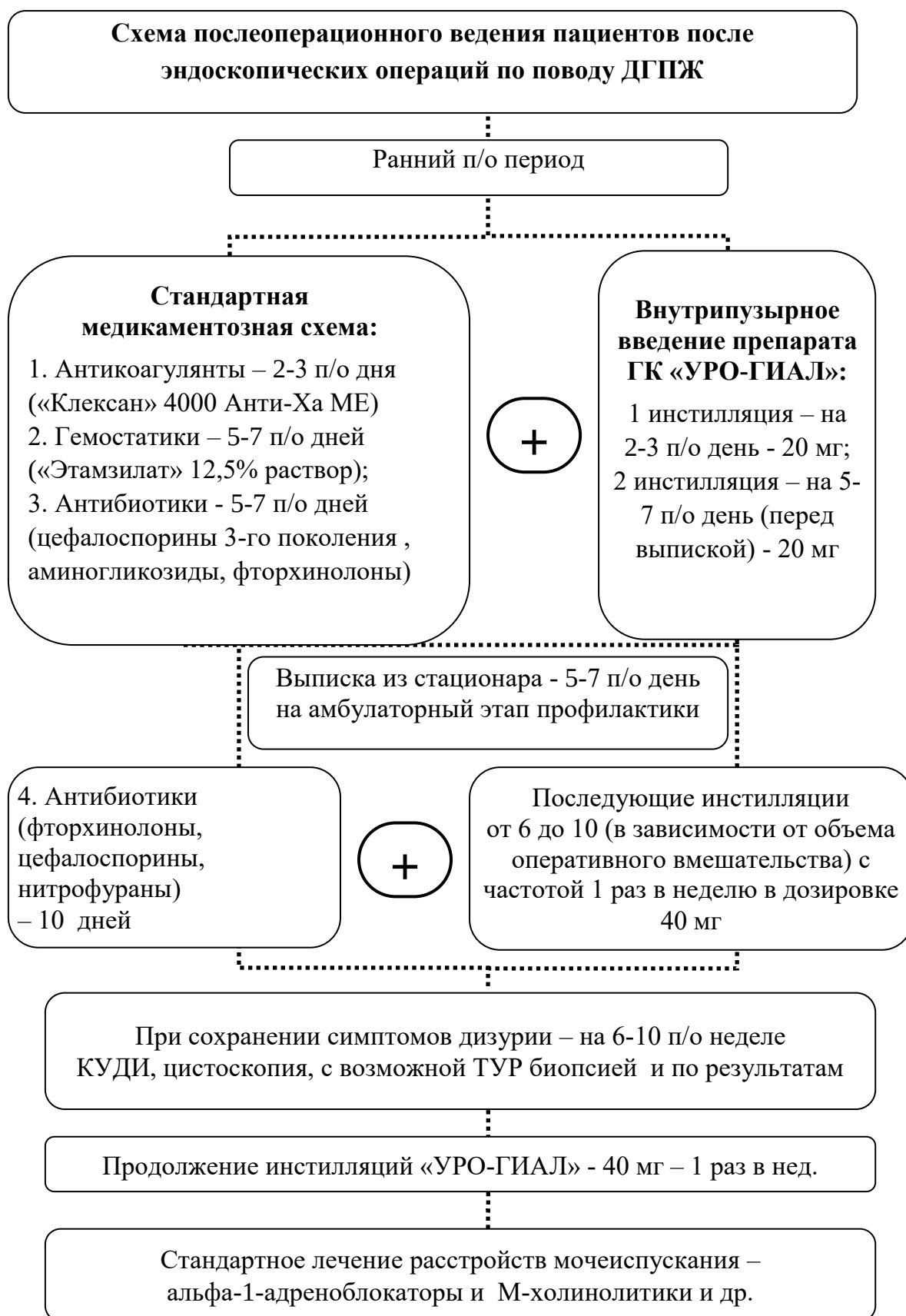


Рисунок 1. Схема послеоперационного ведения пациентов после
эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.

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 инстилляций 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 инстилляций 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.

ПУБЛИКАЦИИ

1. Севрюков Ф.А., **Сорокин Д.А.**, Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семенычев Д.В., Кочкин А.Д. / Трансуретральная энуклеация предстательной железы (ТУЕВ) – новый метод биполярной эндоскопической хирургии ДГПЖ // **Экспериментальная и клиническая урология.** – 2012. - № 2. – С. 34-36.
2. **Сорокин Д.А.**, Севрюков Ф.А., Малинина О.Ю., Зорин Д.Г. /Применение гиалуроновой кислоты (препарата УРО-ГИАЛ) после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. - 2014. – Т. 1, №2. – С. 20-24.
3. **Сорокин Д.А.**, Севрюков Ф.А., Пучкин А.Б., Карпухин И.В., Семенычев Д.В., Кочкин А.Д. / Применение гиалуроновой кислоты после ТУР простаты у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений.// I Интернациональный IV Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Тезисы. – Батуми, 2014. – С. 55-57.
4. **Сорокин Д.А.**, Севрюков Ф.А., Семенычев Д.В., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Кочкин А.Д., Антонян А.Э., Галкина Е.В., Кнутов А.В. /Применение гиалуроновой кислоты (УРО-ГИАЛА) после трансуретральной резекции простаты по поводу доброкачественной гиперплазии.// Актуальные проблемы управления здоровьем населения. Выпуск 7: Сборник научных трудов под редакцией проф. И.А. Камаева. Нижний Новгород: Б. и., 2014. С. 338-340.

5. **Сорокин Д.А., Севрюков Ф.А., Семенычев Д.В., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Кочкин А.Д., Кнутов А.В.** /Результаты применения гиалуроновой кислоты после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты.// **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2015.- Т. 10, № 3. – С. 19-24.
6. **Сорокин Д.А., Пучкин А.Б., Семенычев Д.В., Карпухин И.В., Кочкин А.Д., Зорин Д.Г., Севрюков Ф.А.** / Гиалуроновая кислота в лечении и профилактике послеоперационных осложнений эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // **Современные технологии в медицине.** – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 97-104.
7. **Сорокин Д.А., Севрюков Ф.А., Пучкин А.Б., Семенычев Д.В., Карпухин И.В., Кочкин А.Д.** /Применение гиалуроновой кислоты для лечения и профилактики осложнений после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ.// Актуальные вопросы урологии. Сборник научных трудов V Конгресса урологов Сибири с международным участием. – Красноярск, 2016. – С. 217-221.
8. **Сорокин Д.А., Севрюков Ф.А., Пучкин А.Б., Семенычев Д.А., Карпухин И.В., Кочкин А.Д.**/ Методы лечения и профилактики поздних послеоперационных осложнений эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. // XI Конгресс Профессиональной Ассоциации Андрологов России. Сборник тезисов. – Сочи, Дагомыс, 2016. – С. 33-34.
9. **Сорокин Д.А., Севрюков Ф.А., Пучкин А.Б., Семенычев Д.А., Карпухин И.В., Кочкин А.Д.** /Методы лечения ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. // Междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» и I Конгресс урологов ОАО «РЖД». Материалы конференции. – Москва, 2016.- С.144-148.
10. **Сорокин Д.А., Севрюков Ф.А., Пучкин А.Б., Карпухин И.В., Семенычев Д.В., Кочкин А.Д., Кнутов А.В., Поздеева И.В.** /Биполярная трансуретральная энуклеация простаты. 8- летний опыт. // V Российский Конгресс по Эндоурологии и Новым Технологиям. Материалы конгресса. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 68-69.