

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 616.65–007.61–089.81–06–084:547.995.15

Поступила 7.04.2015 г.



Д.А. Сорокин, врач-уролог Урологического центра¹;

А.Б. Пучкин, врач-уролог Урологического центра¹;

Д.В. Семеновичев, врач-уролог Урологического центра¹;

И.В. Карпухин, врач-уролог Урологического центра¹;

А.Д. Кочкин, врач-уролог Урологического центра¹;

Д.Г. Зорин, врач-патологоанатом¹;

Ф.А. Севрюков, д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова²; зав. Урологическим центром¹

¹Дорожная клиническая больница на ст. Горький ОАО «РЖД», Н. Новгород, 603033, ул. Таллинская, 8в;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — оценить клинический эффект препарата гиалуроновой кислоты УРО-ГИАЛ в лечении дизурических расстройств и профилактике осложнений после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. Рандомизированное исследование проведено в двух группах пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ методом биполярной трансуретральной энуклеации и биполярной трансуретральной резекции простаты. В послеоперационном периоде 51 пациенту основной группы выполнено по 6 внутривезикулярных инстилляций УРО-ГИАЛА, 150 пациентам контрольной группы проведена стандартная антибактериальная терапия. Клинический эффект оценивался через 1, 3, 6, 12 мес после операции по результатам комплексного урологического обследования и гистологии биоптата ложа аденомы.

Результаты. По данным гистологии биоптата ложа аденомы пациентов после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ установлено, что внутривезикулярное введение УРО-ГИАЛА в послеоперационном периоде позволяет сократить сроки эпителизации раневой поверхности в среднем в 2,5 раза. В основной группе в сравнении с контролем через 1 мес после операции статистически значимо меньше проявлений дизурических расстройств, выше показатели качества жизни и в более поздние сроки не определяются послеоперационные осложнения склеротического характера.

Заключение. Лечение препаратом УРО-ГИАЛ после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ патогенетически обосновано, клинически эффективно и особенно актуально для пациентов с осложненным течением основного заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; трансуретральные эндоскопические операции; УРО-ГИАЛ; препараты гиалуроновой кислоты.

English

Hyaluronic Acid in Treatment and Prevention of Postoperative Complications After Endoscopic Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia

D.A. Sorokin, Urologist, Urology Center¹;

A.B. Puchkin, Urologist, Urology Center¹;

D.V. Semenichev, Urologist, Urology Center¹;

I.V. Karpukhin, Urologist, Urology Center¹;

A.D. Kochkin, Urologist, Urology Center¹;

D.G. Zorin, Forensic Pathologist¹;

F.A. Sevryukov, MD, DSc, Professor, Department of Urology named after E.V. Shakchov²; Head of Urology Center¹

¹Railway Clinical Hospital on Gorky Station, Joint Stock Company "Russian Railway", 8v Tallinskaya St., Nizhny Novgorod, 603033, Russian Federation;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Для контактов: Сорокин Дмитрий Алексеевич, e-mail: Sorokin.d@list.ru

The aim of the investigation was to evaluate the clinical effect of URO-HYAL, a hyaluronic acid preparation, in the treatment of dysuric disorders and prevention of complications after transurethral endoscopic surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and Methods. A randomized study was carried out in two groups of patients operated for BPH using transurethral enucleation with bipolar and bipolar transurethral resection of the prostate. In the postoperative period, 51 patients of the main group underwent 6 intravesical instillations of URO-HYAL, 150 patients of the control group received standard antibiotic therapy. The clinical effect was assessed 1, 3, 6, 12 months after the surgery on the basis of the complex urological examination results and adenoma bed biopate histology.

Results. Histological examination of the adenoma bed biopate of patients after endoscopic surgery for BPH has shown that intravesical administration of URO-HYAL in the postoperative period enables almost 2.5-fold reduction of the wound surface epithelization period. One month after the surgery there have been significantly less manifestations of dysuric disorders, higher life quality and no late postoperative cicatricial complications in the main group as compared to the control.

Conclusion. Treatment with URO-HYAL preparation after endoscopic surgery for BPH has been proved by our investigations to be pathogenically reasonable, clinically effective, and especially important for patients with a complicated course of BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia; transurethral endoscopic surgery; URO-HYAL; hyaluronic acid drugs.

Дизурические расстройства после эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) определяются у большинства пациентов на 2–3-и сутки после удаления уретрального катетера. Эти обычные послеоперационные симптомы, постепенно проходящие в течение 1–2 нед, как правило, не связывают с понятием послеоперационных осложнений и чаще ассоциируют с функциональным состоянием, вызванным электротермическим воздействием на рефлексогенную зону задней уретры и шейку мочевого пузыря. В то же время у 11–25% пациентов ирритативная симптоматика сохраняется и в более поздние послеоперационные сроки. Причинами могут быть системные нарушения микроциркуляции, гипоксия детрузора, гормональный дисбаланс, гиперактивный мочевой пузырь и, наиболее часто, обострение воспалительного процесса в предстательной железе [1, 2].

Для лечения дизурических расстройств больным после операции назначают стандартную антибиотикотерапию, альфа-1-адреноблокаторы, М-холинолитики, физиотерапию [3–6]. В некоторых клиниках с этой целью также применяют гипербарическую оксигенацию [7], аппаратные методы [8], биорегуляторные пептиды (препарат Витапрост) [9–11]. Однако проводимое лечение не для всех пациентов является эффективным, и длительно сохраняющиеся нарушения мочеиспускания существенно снижают качество их жизни. Поэтому поиск новых патогенетически обоснованных методов предупреждения и лечения ирритативных расстройств мочеиспускания после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ по-прежнему остается актуальной проблемой эндоурологии.

С точки зрения патогенеза ирритативных расстройств течение послеоперационного раневого процесса в ложе аденомы после электрорезекции простаты аналогично заживлению инфицированной ожоговой раны в условиях механического, химического и биологического действия на рану инфицированной мочи. Заживление ложа аденомы происходит путем заполнения ее грануляционной тканью с последующей эпителизацией раневой поверхности и образованием нового уротелиального покрова, что способствует исчезновению симптомов дизурии. В случае воспаления процесс регенерации

резко замедляется, происходит образование грубой рубцовой ткани и повышается риск развития таких поздних осложнений, как склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры и недержание мочи [12].

Скорость процесса заживления ран во многом определяется интенсивностью образования гликозаминогликанов и, в частности, гиалуроновой кислоты, улучшающей местную микроциркуляцию и активирующей миграцию и пролиферацию клеток, которые участвуют в регенерации тканей. Местное применение гиалуроновой кислоты в качестве стимулятора регенерации тканей патогенетически обосновано, и уже есть результаты ее успешного использования в дерматологии, офтальмологии, комбустиологии. В урологии применяется препарат гиалуроновой кислоты УРО-ГИАЛ, разработанный для лечения хронического рецидивирующего и интерстициального цистита, синдрома болезненного мочевого пузыря [13–17]. Результаты изучения регенеративных свойств гиалуроновой кислоты свидетельствуют о целесообразности ее применения в лечении дизурии после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ, что и определило направление настоящего исследования.

Цель исследования — оценить клинический эффект препарата гиалуроновой кислоты УРО-ГИАЛ в лечении дизурических расстройств и профилактике осложнений после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материалы и методы. На базе Урологического центра Дорожной клинической больницы на ст. Горький ОАО «РЖД» в 2013–2014 гг. проведено рандомизированное контролируемое исследование клинической эффективности препарата УРО-ГИАЛ в лечении и профилактике послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ методом биполярной трансуретральной энуклеации простаты (ТУЭБ) и биполярной трансуретральной резекции простаты (БТУР). Препарат УРО-ГИАЛ, разработанный компанией МКС Laboratories (Россия) и зарегистрированный в России в 2010 г., является протектором слизистой оболочки мочевого пузыря и представляет собой стерильный, апиогенный, прозрачный, вязкоэластичный раствор гиалуроната натрия для внутривезикулярного введения.

В основных группах (25 пациентов после БТУР и

26 — после ТУЭБ простаты) в послеоперационном периоде наряду с традиционной антибактериальной и противовоспалительной терапией проведено внутривезикулярное введение УРО-ГИАЛА в количестве 6 инстилляций (первые 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 — 1,5–2 ч. Пациенты контрольных групп (75 — после БТУР и 75 — после ТУЭБ простаты) в послеоперационном периоде лечились по стандартной терапевтической схеме без применения гиалуроновой кислоты.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Необходимый объем наблюдений определен с применением классической формулы бесповоротного отбора и альтернативного распределения результирующего признака, в нашем исследовании — частоты дизурических расстройств после трансуретральных эндоскопических операций по поводу ДГПЖ. В Урологическом центре в ранние сроки после БТУР и ТУЭБ простаты дизурия наблюдается в среднем у 87,8±2,9% пациентов [18]. Согласно расчетам, минимальный объем наблюдений для нашего исследования составил 171,4 единиц, поэтому выборка в количестве 201 пациента обеспечила репрезентативность выборочной совокупности.

В основные и контрольные группы отбирались пациенты, сопоставимые по исходным параметрам.

Средний возраст пациентов, оперированных методом БТУР, в основной группе составил 65,5±1,2 года, в контрольной — 65,2±1,2 года (p=0,871), методом ТУЭБ — 65,2±0,9 и 67,2±0,7 года соответственно (p=0,080). Количество пациентов с осложнением ДГПЖ (наличие цистостомы, камни мочевого пузыря, острая задержка мочи) было одинаковым в основных и контрольных группах — по 44,0% в каждой группе БТУР (p=0,842) и по 28,0% — в группах ТУЭБ (p=0,921). В качестве оценочных показателей использовали критерии, рекомендованные 4-м Международным согласительным комитетом по ДГПЖ (Париж, 1997):

1) оценка симптомов ДГПЖ по 35-балльной шкале системы IPSS с выделением симптомов опорожнения (обструктивных — IPSSобстр) и симптомов накопления (ирритативных — IPSSиррит);

2) оценка качества жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания по 6-балльной шкале (QoL);

3) максимальная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии (Qmax);

4) объем предстательной железы по данным УЗИ;

5) количество остаточной мочи (RVR);

6) уровень простатоспецифического антигена сыворотки крови (PSA);

7) количество и характер осложнений, связанных с оперативным лечением.

Сопоставимость исследуемых групп пациентов по исходным клиническим данным представлена в табл. 1, 2. Клинический эффект лечения оценивали путем сравнения результирующих послеоперационных

Таблица 1

Результирующие показатели послеоперационного периода у пациентов основной и контрольной групп (О и К) после БТУР простаты (M±m)

Сроки наблюдения		Показатели					
		Объем простаты, см ³	PVR, мл	PSA, нг/мл	Qmax, мл/с	IPSSобщ, баллы	QoL, баллы
До операции	О	64,2±1,6	81,4±8,7	3,2±0,4	10,1±0,8	24,9±0,9	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	5,1±0,1
	p	0,061	0,913	0,340	0,107	0,619	0,618
1 мес	О	9,7±0,7	3,4±1,7	1,6±0,3	26,3±0,7	7,8±0,8	1,4±0,1
	К	10,9±0,3	17,7±1,6	2,1±0,2	18,5±0,4	11,4±0,3	2,6±0,1
	p	0,090	<0,001	0,222	<0,001	<0,001	0,006
3 мес	О	11,1±0,6	5,2±1,3	1,1±0,1	25,8±0,8	5,4±0,6	1,3±0,2
	К	11,2±0,3	16,8±1,6	1,4±0,1	19,4±0,5	8,4±0,3	1,9±0,1
	p	0,921	0,043	0,064	<0,001	<0,001	0,006
6 мес	О	12,6±0,7	8,4±0,9	0,9±0,1	24,2±0,7	3,8±0,4	1,0±0,1
	К	11,2±0,3	11,7±0,9	1,2±0,1	22,5±0,4	4,3±0,1	1,3±0,1
	p	0,075	0,053	0,054	0,080	0,233	0,066
12 мес	О	12,8±0,5	13,3±1,6	0,8±0,1	24,9±0,7	3,0±0,3	0,7±0,1
	К	11,7±0,3	11,4±0,9	1,1±0,1	22,9±0,6	3,5±0,3	1,0±0,1
	p	0,060	0,291	0,057	0,062	0,197	0,055

Примечание. IPSSобщ — общий балл для двух групп.

Таблица 2

Результирующие показатели послеоперационного периода у пациентов основной и контрольной групп (О и К) после ТУЭБ простаты (M±m)

Сроки наблюдения		Показатели					
		Объем простаты, см ³	PVR, мл	PSA, нг/мл	Qmax, мл/с	IPSSобщ, баллы	QoL, баллы
До операции	О	118,2±7,6	115,2±8,1	5,1±0,6	9,6±0,5	25,4±0,9	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	4,8±0,1
	p	0,304	0,735	0,304	0,426	0,326	0,137
1 мес	О	9,0±0,8	2,6±2,0	1,4±0,2	28,2±1,4	6,8±0,6	1,5±0,2
	К	10,5±0,4	12,2±2,6	1,8±0,1	24,4±0,7	10,4±0,4	2,0±0,1
	p	0,092	0,003	0,092	0,014	<0,001	0,018
3 мес	О	9,8±0,9	1,9±1,9	1,2±0,2	25,3±1,1	4,4±0,6	0,9±0,3
	К	11,4±0,4	7,8±1,9	1,5±0,1	25,2±0,7	6,7±0,3	1,3±0,1
	p	0,055	0,030	0,059	0,921	0,001	0,137
6 мес	О	10,6±0,9	1,8±0,5	0,9±0,1	28,5±1,5	2,7±0,2	0,5±0,1
	К	11,7±0,4	2,9±1,1	1,2±0,1	25,5±0,6	3,2±0,2	0,7±0,1
	p	0,274	0,573	0,058	0,075	0,092	0,165
12 мес	О	11,8±0,9	0,2±0,2	0,9±0,1	27,8±1,3	2,0±0,2	0,5±0,1
	К	12,1±0,4	5,3±2,8	1,1±0,1	25,5±0,6	2,8±0,3	0,7±0,1
	p	0,765	0,075	0,069	0,113	0,084	0,113

Примечание. IPSSобщ — общий балл для двух групп.

показателей между исследуемыми группами пациентов через 1, 3, 6, 12 мес после операции. Оценку степени эпителизации ложа аденомы проводили по результатам цитоскопии с ТУР-биопсией и последующей гистологии биоптата (по 8–14 гистологических срезов) на выборочном контингенте больных: у 22 — после введения УРО-ГИАЛА и у 26 — после стандартной схемы терапии через 1,5 мес, а также у 18 пациентов контрольных групп через 2–4 мес после операции.

Статистическую обработку данных выполняли в программном комплексе Statistica 6.0 с применением t-критерия Стьюдента для определения разности средних и относительных величин, порог значимости различий $p \leq 0,05$.

Результаты. Изучение динамики симптомов по шкале IPSS показало значительное снижение их величины у всех пациентов независимо от вида оперативного вмешательства, наиболее выраженное через 1 и 3 мес после операции (рис. 1, 2; см. табл. 1, 2). В то же время в основных группах через 1 мес динамика показателей была более интенсивная, чем в контроле: после БТУР общий балл IPSS сократился в 3,2 раза, в контроле — в 2,1 раза ($p < 0,001$); после ТУЭБ — в 3,7 раза, в контроле — в 2,4 раза ($p < 0,001$). Выявленное различие между сравниваемыми группами сохранялось и через 3 мес после операции, но уже через полгода значение показателей сравнялось и разность между ними становилась несущественной.

Анализ динамики симптомов накопления и опорожнения IPSS свидетельствует, что оперативное лечение приводит к практически полному исчезновению

обструктивной симптоматики у всех пациентов уже в ближайшем послеоперационном периоде. Через 1 мес признаки инфравезикальной обструкции после БТУР сокращаются в 4,5–5,0 раза без значимой разности показателей между сравниваемыми группами. После ТУЭБ в основной группе средний балл обструкции на 1-м месяце понижается в 11 раз (с 16,8±0,7 до 1,5±0,3), в контроле — только в 6 раз (с 16,1±0,4 до 2,5±0,2; $p = 0,05$). В последующие периоды наблюдения разность показателей между исследуемыми группами пациентов нивелируется.

Наиболее значимое различие между изучаемыми группами пациентов отмечено по показателям ирритативной симптоматики IPSS, оно сохраняется до 3 мес после обоих видов операций. При этом симптомы накопления мало изменяются в контрольных группах и существенно уменьшаются в группах пациентов, получавших курс инстилляций УРО-ГИАЛА. После БТУР показатель IPSSиррит в основной группе, двукратно понижаясь от первоначального значения, через 1 мес составляет 4,8±0,4 балла, через 3 мес — 3,6±0,2 балла, в контроле снижение незначительно: через 1 мес — до 8,0±0,3 балла и через 3 мес — до 5,7±0,2 балла ($p < 0,001$). После ТУЭБ ирритативные симптомы в основной группе сокращаются через 1 мес в 1,6 раза — до 5,3±0,4 балла, через 3 мес — до 3,5±0,3 балла, в контроле динамика менее значима — до 7,9±0,3 и 4,8±0,2 балла соответственно ($p < 0,001$).

Сохранение ирритативной симптоматики после операции у больных контрольных групп ухудшает качество их жизни (см. табл. 1, 2). Показатель QoL через 1 мес

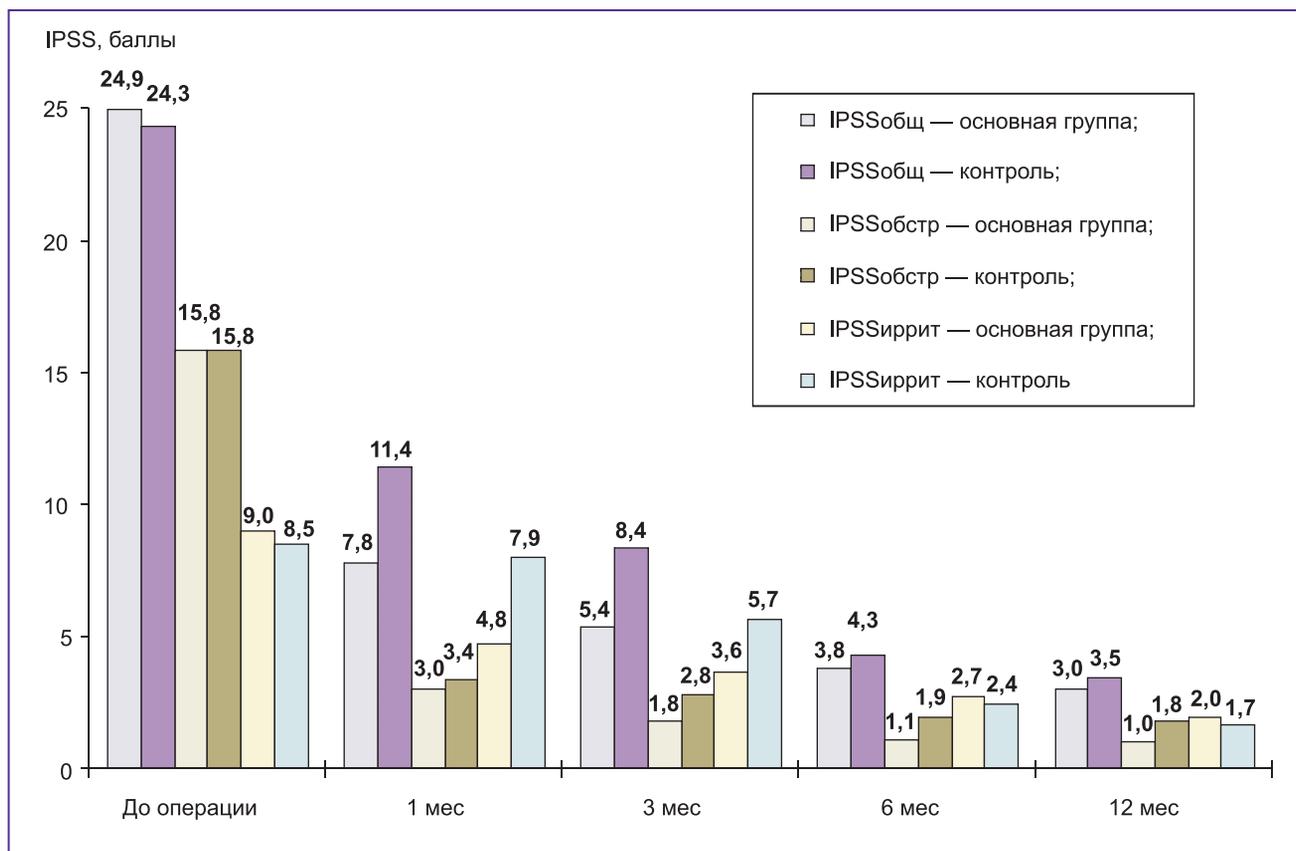


Рис. 1. Динамика показателей IPSS у пациентов основных и контрольных групп после операции БТУР (средний балл)

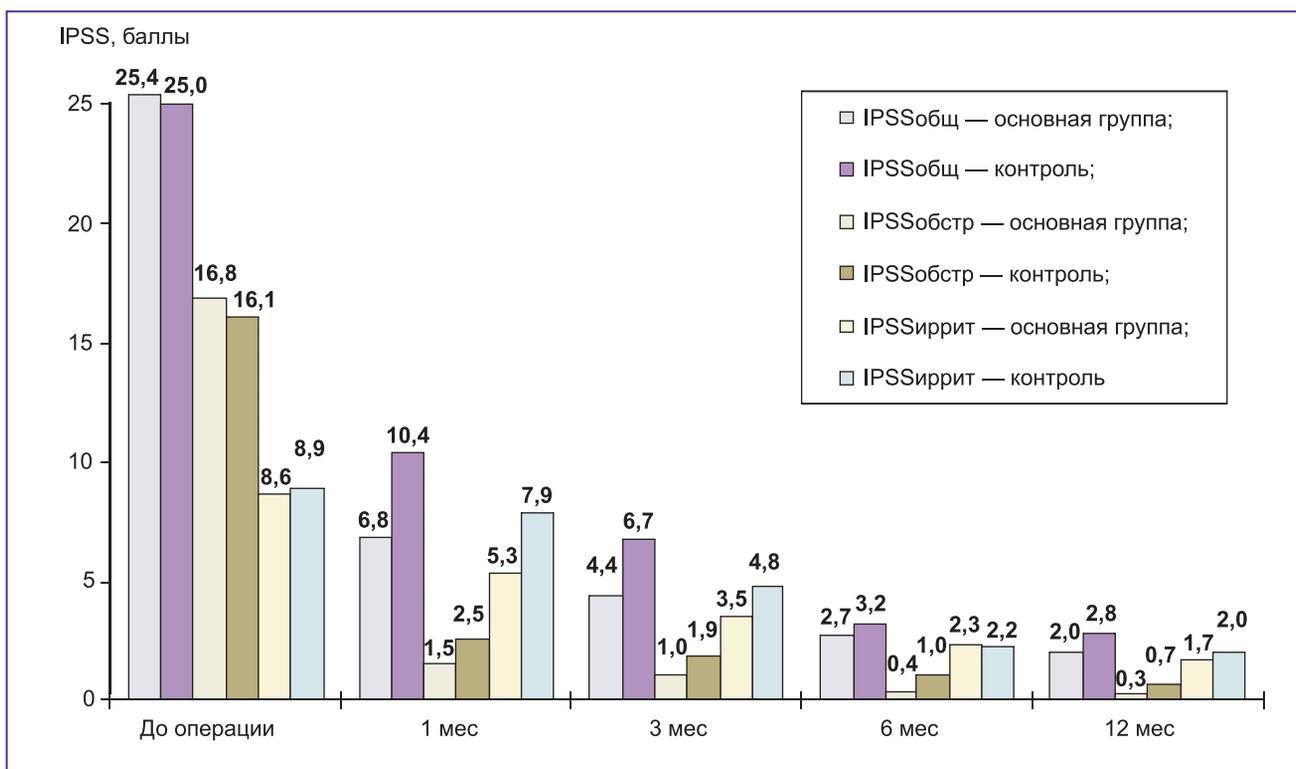


Рис. 2. Динамика показателей IPSS у пациентов основных и контрольных групп после операции ТУЭБ (средний балл)

после БТУР в контрольной группе в 1,8 раза ниже, чем в основной группе ($p=0,006$), и статистически значимая разница сохраняется до 3 мес. Между группами пациентов с ТУЭБ различие по QoL выражено только через 1 мес после операции ($1,5\pm 0,2$ и $2,0\pm 0,1$ балла; $p=0,018$), в дальнейшем показатели качества жизни в сравниваемых группах уравниваются.

Аналогичные тенденции отмечены при сопоставлении показателей урофлоуметрии и объема остаточной мочи. После оперативного вмешательства положительная динамика Qmax и PVR отмечена у всех пациентов, но в группах после инстилляций УРО-ГИАЛА она выражена значительно больше и разность показателей сохраняется до 3 мес. Через 1 мес после БТУР простаты в основной группе Qmax возросла в 2,6 раза (до $26,3\pm 0,7$ мл/с), в контроле — в 2,2 раза (до $18,5\pm 0,4$ мл/с; $p<0,001$); после ТУЭБ — в 2,9 раза (до $28,2\pm 1,4$ мл/с), в контроле — в 2,7 раза (до $24,4\pm 0,7$ мл/с; $p=0,014$). В тот же период наблюдения в основной группе после БТУР PVR сократился в 24 раза (до $3,4\pm 1,7$ мл), в контроле — только в 4,5 раза (до $17,7\pm 1,6$ мл; $p<0,001$); в основной группе после ТУЭБ — в 44 раза (до $2,6\pm 2,0$ мл), в контроле — только в 9 раз (до $12,2\pm 2,6$ мл; $p=0,003$).

Сравнение в динамике остальных клинических показателей, в том числе представленных в табл. 1, 2 уровней PSA и объема простаты, не выявило существенных различий между основными и контрольными группами пациентов, поскольку данные параметры характеризуют наличие объемных процессов в простате и радикальность оперативного лечения и не чувствительны к результатам послеоперационного лечения дизурии.

Анализ возникновения послеоперационных осложнений показал, что у пациентов, получавших УРО-ГИАЛ, кровотечений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось, но они отмечены в контрольных группах: после БТУР — в $5,3\pm 2,6\%$ случаев ($p=0,043$), после ТУЭБ — у $2,7\pm 1,9\%$ пациентов ($p=0,152$) (табл. 3). По частоте развития ранних инфекционно-воспалительных

осложнений статистической разницы между сравниваемыми группами пациентов не установлено. Единичные случаи острого орхоэпидидимита встречались как у пациентов основных (3 из 51), так и контрольных групп (4 из 150), и в основном были связаны с осложненным течением ДГПЖ, наличием перед операцией признаков воспаления и повышенной концентрации микроорганизмов (свыше 10^5 КОЕ/мл) в анализах мочи. В одном случае пациент из группы БТУР оперирован на фоне острой задержки мочеиспускания с неоднократной катетеризацией мочевого пузыря в течение нескольких дней до операции, в остальных 6 случаях больные оперировались при наличии цистостомы.

Поздние послеоперационные осложнения после эндоскопических операций возникли только в группах контроля с одинаковой частотой — по $6,7\pm 2,9\%$ (5 из 75) случаев после БТУР и ТУЭБ и проявлялись наличием патологического рубцового процесса в шейке мочевого пузыря ($5,4\pm 2,6\%$) или уретре ($1,3\pm 1,3\%$). Эти осложнения, как правило, возникали у пациентов с осложнениями ДГПЖ и исходными признаками воспаления в анализах мочи. После введения УРО-ГИАЛА в группах БТУР и ТУЭБ поздних послеоперационных осложнений не обнаружено ($p=0,022$).

С целью гистологического подтверждения полученных клинических результатов оперированным пациентам в различные сроки послеоперационного периода была выполнена цитоскопия с ТУР-биопсией участков ткани из ложа аденомы. По данным гистологии после окончания курса введения УРО-ГИАЛА (через 1,5 мес после операции) у $86,4\pm 7,3\%$ пациентов (19 из 22), из них после БТУР — $100,0\%$ (13 из 13) и после ТУЭБ $66,7\%$ (6 из 9), определена полная эпителизация поверхности, переходный эпителий покрывал всю поверхность взятого фрагмента ложа аденомы, в строме наблюдались участки неоангиогенеза с большим количеством тесно расположенных мелких сосудов. У 3 из 9 пациентов ($33,3\%$) группы ТУЭБ через 1,5 мес эпителизация завершилась не полностью: у 2 — на 50%

Таблица 3

Частота послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп (О и К) после операций БТУР и ТУЭБ (абс. значения/%, $P\pm m$)

Показатели	Пациенты после БТУР			Пациенты после ТУЭБ		
	О (n=25)	К (n=75)	p	О (n=26)	К (n=75)	p
Ранние осложнения В том числе:	$2/8,0\pm 5,4$	$6/8,0\pm 3,1$	1,000	$1/4,0\pm 3,9$	$4/5,4\pm 2,6$	0,767
кровотечение	—	$4/5,3\pm 2,6$	0,043	—	$2/2,7\pm 1,9$	0,152
инфекционно-воспалительные осложнения	$2/8,0\pm 5,4$	$2/2,7\pm 1,9$	0,358	$1/4,0\pm 3,9$	$2/2,7\pm 1,9$	0,765
Поздние осложнения В том числе:	—	$5/6,7\pm 2,9$	0,022	—	$5/6,7\pm 2,9$	0,022
склероз шейки мочевого пузыря	—	$4/5,4\pm 2,6$	0,041	—	$4/5,4\pm 2,6$	0,041
стриктура уретры	—	$1/1,3\pm 1,3$	0,323	—	$1/1,3\pm 1,3$	0,323
Всего	$2/8,0\pm 5,4$	$11/14,7\pm 4,1$	0,326	$1/4,0\pm 3,9$	$9/12,0\pm 3,8$	0,144

(признаки эпителизации в 5 из 7 гистологических срезов) и у одного — на 63% (в 5 из 8 срезов).

В то же время у 80,8±7,7% пациентов (21 из 26) со стандартной терапией в послеоперационном периоде, из них 64,3% (9 из 14) — после БТУР и 100% (12 из 12) — после ТУЭБ, через 1,5 мес после операции признаки эпителизации поверхности ложа аденомы в гистологических срезах отсутствуют, что демонстрирует существенное различие с группой пациентов, получивших УРО-ГИАЛ (0% с отсутствием признаков эпителизации; $p < 0,001$). Поверхность фрагментов (биоптатов) представлена грануляционной тканью, иногда с массивными некрозами и лимфолейкоцитарной инфильтрацией. У 5 из 14 пациентов (35,7%) контрольной группы после БТУР эпителизация была неполной: в 2 случаях — завершённой на 42% (в 5 срезах из 12) и в 3 — на 30% (в 3 срезах из 10).

Для уточнения сроков наступления полной эпителизации поверхности ложа аденомы после стандартной послеоперационной терапии 18 пациентам (9 — после БТУР и 9 — после ТУЭБ) проведены гистологические исследования в более поздние сроки. Установлено, что по прошествии 2 мес после операции картина законченной эпителизации наблюдалась только у 11,1% пациентов (1 из 9) группы после БТУР, после 3 мес — еще у 22,2% (2 из 9) пациентов той же группы, после 4 мес — у 33,3% пациентов (3 из 9) группы после БТУР и у 44,4% (4 из 9) — из группы после ТУЭБ. У остальных 33,4% пациентов после БТУР и у 55,6% после ТУЭБ эпителизация поверхности через 4 мес была частичной либо отсутствовала.

Обсуждение. Анализ гистологических результатов пациентов, оперированных различными эндоскопическими методами по поводу ДГПЖ, свидетельствует, что применение гиалуроновой кислоты в послеоперационном периоде значительно ускоряет процессы созревания грануляционной ткани с последующей эпителизацией ложа аденомы. В случае использования стандартной схемы послеоперационной терапии полная эпителизация ложа аденомы у большинства пациентов происходит не ранее чем через 4 мес. Применяя внутрипузырное введение УРО-ГИАЛА, мы достигаем эпителизации ложа аденомы уже через 1,5 мес у всех пациентов, оперированных методом БТУР, и у 2/3 пациентов, оперированных методом ТУЭБ. Это можно объяснить следующим. После выполнения БТУР простаты объем удаленной ткани меньше, соответственно меньше площадь ложа аденомы, и поэтому эпителизация идет быстрее, чем у пациентов после ТУЭБ простаты.

Быстрое восстановление уротелиального покрова после лечения УРО-ГИАЛОМ способствует снижению дизурических явлений и осложнений в раннем послеоперационном периоде, что приводит к более быстрой нормализации показателей качества жизни оперированных больных. Через 1 мес после операции у пациентов основных групп в сравнении с контролем статистически значимо ниже показатели ирритативной симптоматики IPSS и количества остаточной мочи, выше показатели урофлоуметрии и не наблюдаются кровотечения. Кроме того, ускоренная эпителизация

раневой поверхности до появления рубцовой ткани позволила избежать развития таких поздних послеоперационных осложнений, как склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры. Поэтому применение гиалуроновой кислоты особенно актуально у больных с осложненным течением ДГПЖ (наличие цистостомы, камней в мочевом пузыре, острой задержки мочеиспускания), имеющих высокий риск развития послеоперационных осложнений.

Заключение. Лечение после эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы препаратом гиалуроновой кислоты УРО-ГИАЛ патогенетически обосновано и клинически эффективно, так как позволяет снизить количество дизурических расстройств, предотвратить развитие послеоперационных осложнений склеротического характера и тем самым повысить качество жизни оперированных больных.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И. и др. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы. Урология 2006; 2: 25–31.
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачук И.Н. Профилактика ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Нефрология 2008; 12(4): 67–71.
3. Souverein P.C., Erkens J.A., de la Rosette J.J., Leufkens H.G., Herings R.M. Drug treatment of benign prostatic hyperplasia and hospital admission for BPH-related surgery. *Europ Urol* 2003; 43(5): 528–534, [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00089-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00089-7).
4. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A., Emberton M., Gravas S., Michel M.C., N'Dow J., Nordling J., de la Rosette J.J. Guidelines on male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO). Geneva: EAU; 2012, http://uroweb.org/wp-content/uploads/11_Male_LUTS.pdf.
5. Марков А.В., Лукьянов И.В., Лоран О.Б. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты и аденомэктомии. Урология 2007; 4: 41–44.
6. Урология. Клинические рекомендации. 3-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
7. Шорманов И.С., Рыжков А.И. Гипербарическая оксигенация в лечении расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Фундаментальные исследования* 2011; 1: 205–212.
8. Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Марков А.В. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с применением АПК «Андро-Гин». Урология 2005; 3: 15–18.

9. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Мельник Я.И., Охоботов Д.А. Витапрост форте в лечении больных с аденомой предстательной железы. *Урология* 2007; 3: 39–47.

10. Ярошенко В.П., Миллер А.М. Ирритативные расстройства мочеиспускания после трансуретральной электрорезекции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2011; 1: 27–28.

11. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность препарата Витапрост форте у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2014; 2(13): 63–67.

12. Захматов Ю.М., Варенцов Г.И., Ответчиков А.И., Корнев А.И. Динамика IPSS после различных видов оперативного лечения ДГПЖ. В кн.: Материалы X российского съезда урологов. М; 2002; с. 112–114.

13. Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Применение стабилизатора гликозаминогликанов — гиалуроната цинка при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011; 1: 39–44.

14. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К. и др. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2011; 5: 30–35.

15. Morales A., Emerson L., Nickel J.C., Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156(1): 45–48, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65933-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65933-0).

16. Constantinides C., Manousakas T., Nikolopoulos P., Stanitsas A., Haritopoulos K., Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004; 93(9): 1262–1266, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04850.x>.

17. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F., Verhoeven H.C., Huber J.C., Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96(3): 192–195, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.025>.

18. Севрюков Ф.А. Комплексные медико-социальные и клинико-экономические аспекты профилактики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2012.

References

1. Martov A.G., Merinov D.S., Kornienko S.I., et al. Postoperative urological complications in transurethral electrosurgical interventions on the prostate for adenoma. *Urologiya* 2006; 2: 25–31.

2. Al-Shukri S.Kh., Tkachuk I.N. The prophylactics of irritational disorders of urination after transurethral resection of prostate gland in patients with benign hyperplasia of prostate gland. *Nefrologiya* 2008; 12(4): 67–71.

3. Souverein P.C., Erkens J.A., de la Rosette J.J., Leufkens H.G., Herings R.M. Drug treatment of benign prostatic hyperplasia and hospital admission for BPH-related surgery. *Europ Urol* 2003; 43(5): 528–534, [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00089-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00089-7).

4. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A., Emberton M., Gravas S., Michel M.C., N'Dow J., Nordling J., de la

Rosette J.J. *Guidelines on male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO)*. Geneva: EAU; 2012, http://uroweb.org/wp-content/uploads/11_Male_LUTS.pdf.

5. Markov A.V., Lukianov I.V., Loran O.B. Complex therapy of irritative voiding disorders after transurethral resection of the prostate and adenectomy. *Urologiya* 2007; 4: 41–44.

6. *Urologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. 3-e izd [Urology. Clinical guidelines. 3rd ed.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014.

7. Shormanov I.S., Ryzhkov A.I. Hyperbaric oxygenation in the treatment of urination disorders after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia. *Fundamentalnie issledovaniya* 2011; 1: 205–212.

8. Loran O.B., Lukiyanov I.V., Markov A.V. Combined therapy of voiding irritative disorders after surgical treatment of benign prostatic hyperplasia with Andro-Gin. *Urologiya* 2005; 3: 15–18.

9. Kamalov A.A., Efremov E.A., Dorofeev S.D., Mel'nik Ya.I., Okhobotov D.A. Vitaprost forte in the treatment of patients with prostatic adenoma. *Urologiya* 2007; 3: 39–47.

10. Yaroshenko V.P., Miller A.M. Irritational disorders of urination after transurethral electroresection in patients with benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya* 2011; 1: 27–28.

11. Tkachuk V.N., Tkachuk I.N. Efficacy of Vitaprost forte in the treatment of patients with prostatic adenoma. *Urologiya* 2014; 2(13): 63–67.

12. Zakhmatov Yu.M., Varentsov G.I., Otvetnikov A.I., Kornev A.I. Dinamika IPSS posle razlichnykh vidov operativnogo lecheniya DGPZh. V kn.: *Materialy X rossiyskogo s'ezda urologov* [IPSS dynamics after different types of surgery for BPN. In: Materials of the 10th Russian Conference of Urologists]. Moscow; 2002; p. 112–114.

13. Kudryavtsev Ju.V., Kirpatovskiy V.I., Perepanova T.S., Khazan P.L. Glycosaminoglycans stabilizer zinc hyaluronate use in experimental modeling of acute bacterial and interstitial cystitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2011; 1: 39–44.

14. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.K., et al. Application of hyaluronic acid in the treatment of chronic cystitis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya* 2011; 5: 30–35.

15. Morales A., Emerson L., Nickel J.C., Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156(1): 45–48, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65933-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65933-0).

16. Constantinides C., Manousakas T., Nikolopoulos P., Stanitsas A., Haritopoulos K., Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004; 93(9): 1262–1266, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04850.x>.

17. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F., Verhoeven H.C., Huber J.C., Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96(3): 192–195, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.025>.

18. Sevryukov F.A. *Kompleksnye mediko-sotsial'nye i kliniko-ekonomicheskie aspekty profilaktiki i lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Complex medical-social and clinical-economic aspects of prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia. DSc Thesis]. Moscow; 2012.