

НАО «Медицинский университет Семей»

УДК: 617-089.844- 615.036.8

На правах рукописи

**КАЙРАМБАЕВ ЕРБОЛ МЕЙРАМБЕКОВИЧ**

**Совершенствование профилактики поздних послеоперационных  
осложнений у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной  
железы**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты  
Т.А. Булегенов  
докт. мед. наук, проф.

Зарубежный руководитель  
А.И. Неймарк  
докт. мед. наук, проф., РФ

Республика Казахстан  
Семей, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....</b>	<b>4</b>
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....</b>	<b>5</b>
....	
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
.....	
<b>1 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПОЗДНИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>14</b>
1.1 Актуальность проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Сравнительная характеристика хирургических методов лечения.....	ее 15
1.2 Факторы риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.....	19
1.3 Вопросы диагностики и хирургического лечения стриктуры уретры у мужчин после хирургического вмешательства.....	23
1.4 Сравнительный анализ различных методов профилактики поздних послеоперационных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы.....	26
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>33</b>
2.1 Общая характеристика исследования.....	33
2.2 Анализ литературных источников.....	35
2.3 Характеристика объекта исследования.....	36
2.3.1 Характеристика объекта исследования факторов риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.....	36
2.3.2 Характеристика объекта исследования для проведения клинического исследования для оценки эффективности способа профилактики обструктивных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы путем орошения	

уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила через модифицированный катетер	37
2.4 Характеристика групп исследования	39
2.5 Прослеживание состояния здоровья пациентов групп исследования	40
2.6 Этическое одобрение исследования	40
2.7 Характеристика оперативного вмешательства при ДГПЖ	41
2.7.1 Протокол операции аденомэктомии	42
2.7.2 Протокол операции трансуретральной резекции ДГПЖ	42
2.8 Описание полезной модели модифицированного трехходового катетера Фоля	42
2.9 Описание профилактического вмешательства в основной группе исследования	43
....	
2.10 Анализ лабораторных показателей	43
2.11 Анализ показателей инструментальных методов обследования пациентов групп исследования	44
2.12 Оценка выраженности дизурических симптомов, эректильной дисфункции и качества жизни у пациентов групп исследования в динамике	45
..	
2.13 Статистическая обработка данных	46
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>49</b>
3.1 Оценка основных факторов риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы	49
3.2 Сравнительная клиническая и социально-демографическая характеристика групп исследования до оперативного лечения	50
3.3 Разработка и внедрение способа профилактики развития стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы	55
3.4 Анализ ближайших и отдаленных результатов применения способа профилактики поздних осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы	59
3.4.1 Анализ и оценка лабораторных показателей у пациентов основной группы и группы контроля в динамике до - и после оперативного лечения	61
3.4.2 Оценка динамики дизурических симптомов в группах исследования до- и после оперативного лечения	63

3.4.3 Анализ качества жизни у пациентов до- и после оперативного лечения.....	64
.....	
3.4.4 Виды и характеристики исходов оперативного лечения, анализ показателей уродинамики в группах исследования после профилактического вмешательства.....	67
3.4.5 Оценка эффективности влияния профилактического лечения на эректильную функцию и эякуляцию у пациентов групп исследования	72
3.4.6 Анализ динамики дизурических расстройств и признаков странгурии в группах исследования до- и после оперативного лечения с профилактическим вмешательством.....	76
3.4.7 Характеристика стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство и профилактическое лечение.....	79
..	
3.5 Разработка практических рекомендаций по профилактике поздних послеоперационных осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при ДГПЖ.....	85
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>88</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>92</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>93</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>10</b>
	<b>7</b>

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем диссертационном исследовании использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006г) Отчет о научно-исследовательской работе (Структура и правила оформления).

ГОСТ 7.05-2008 Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила

Клинический протокол диагностики и лечения «Стриктуры уретры». Одобрено объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 23 июня 2016 года. Протокол № 5.

Клинический протокол диагностики и лечения «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы». Утверждено протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК от 12 декабря 2013 года. Протокол № 23.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем диссертационном исследовании были использованы следующие термины и релевантные определения:

**Выборка** – определенная пропорция генеральной совокупности элементов, вошедших в эксперимент (наблюдение, анкетирование).

**Доверительный интервал** - статистический показатель, дающий возможность провести оценку пределов значений исследуемой характеристики в исследуемой среде, диапазон колебаний полученных значений.

**Достоверность** – это характеристика, показывающаяся, в какой мере результат измерения соответствует истинной величине. Достоверность исследования определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки.

**Заболеваемость** - количество случаев проявления какой-либо болезни в отношении определенной численности населения. Ежегодные сведения о коэффициентах заболеваемости позволяют судить о распространенности различных заболеваний; по ним можно оценить, какое количество новых случаев болезни было установлено в течение предшествующего года.

**Критерий согласия Пирсона (Chi-квадрат)** - это непараметрический метод, дающий возможность оценить значимость различий между установленным в результате исследования числом исходов или качественных характеристик выборки, и теоретически ожидаемым числом, предполагаемым в группе исследования при справедливости нулевой гипотезы.

**Логистическая регрессия** - это статистическая модель, используемая для прогнозирования вероятности развития некоторого эффекта путём подгонки данных к логистической кривой.

**Нормальное распределение** - распределение вероятностей, которое в одномерном случае задаётся функцией плотности вероятности, совпадающей с функцией Гаусса.

**Отношение шансов** - это статистический показатель, описывающий в количественном выражении вероятность отсутствия или наличия определённого исхода, имеющего связь с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной выборке.

**Статистическая значимость** - это степень вероятности получения результата исследования при наличии систематических влияний или степень минимальной вероятности получения данного результата при воздействии случайных факторов.

**Стриктуря уретры** - фиброзное сужение/стеноз любой части уретры, окружённой губчатым телом, возникшее в процессе формирования спонгиозфиброза

**Фактор риска** - один из факторов, способных оказать влияние на развитие заболевания.

**Эректильная дисфункция** – неспособность мужчины поддерживать достаточный уровень эрекции для осуществления полноценного полового акта.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ДГПЖ – Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ПСА – простатический специфический антиген

СУ – стриктура уретры

ТУРПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы

ОШ - отношение шансов

ДИ- доверительный интервал

МИЭФ - 5- Международный индекс эректильной функции -5

ИМТ - индекс массы тела

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭУА - экстратуретральная аденомэктомия

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК - Рибонуклеиновая кислота

КТ - Компьютерная томография

ВОУ - Внутренняя оптическая уретротомия

МРТ - Магнитно-резонансная томография

ЦРБ - Центральная районная больница

ВОП - Врач общей практики

IPSS - международная система суммарной оценки

симптомов болезней предстательной железы в баллах (ВОЗ, 1992г.)

TUEB - Trans Urethral Enucleation with Bipolar (Биполярная трансуретральная энуклеация предстательной железы)

LIMK1 - Киназа 1 домена LIM представляет собой фермент, который у человека кодируется

LIMK2 - Киназа 2 домена LIM представляет собой фермент, который у человека кодируется геном

QoLc - шкала оценки, оценивает влияние симптомов на качества жизни пациентов от 0 до 6 баллов

AUA-SI - American Urological Association Symptom Index (AUA-SI) (International Prostate Symptom Score) Индекс симптомов Американской урологической ассоциации (AUA-SI)

ИФА - Иммуноферментный анализ (ИФА) — это метод лабораторной диагностики, основанный на реакции «антиген-антитело», который позволяет выявить вещества белковой природы

TGF-beta - это белок, выделяемый клеткой во внеклеточную среду.

МиР-192-5p - МикроРНК (миРНК) представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК длиной примерно 22 нуклеотида, которые регулируют трансляцию генов посредством подавления или дегградации мРНК-мишеней.

U-тест - критерий Манна - Уитни (англ. Mann–Whitney U test) - статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно.

## ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее распространенное доброкачественное новообразование у мужчин старше 40 лет; его диагностируют примерно у 8% мужчин в возрасте четвертого десятилетия, у 50% у мужчин в возрасте пятидесяти лет и у 90% мужчин старше 80 лет [1]. ДГПЖ характеризуется изменением размеров простаты, а также клиническими симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей в виде обструкции (ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, слабая струя мочи) или раздражения (дизурия, странгурия, учащенное мочеиспускание) [2]. ДГПЖ может протекать бессимптомно, реагировать на изменения образа жизни или требовать приема лекарств или хирургического вмешательства; тяжесть симптомов имеет прямую корреляцию с возрастом [3]. Помимо возраста, к факторам риска развития ДГПЖ относятся ожирение, диабет 2 типа, высокое употребление алкоголя и низкая физическая активность [4-6].

Лечение ДГПЖ включает как медицинский подход, так и хирургическое вмешательство. Показаниями к хирургическому лечению ДГПЖ являются: неэффективность медикаментозной терапии, рефрактерная задержка мочи, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, стойкая гематурия, наличие камней в мочевом пузыре и почечная недостаточность [7]. Наиболее часто выполняемой хирургической операцией является трансуретральная резекция простаты (ТУРП), которая считается золотым стандартом лечения ДГПЖ.

Одним из поздних послеоперационных осложнений хирургического лечения ДГПЖ является развитие стриктуры уретры или склероза шейки мочевого пузыря, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. Стриктура уретры и склероз шейки мочевого пузыря являются одной из частых урологических патологий у мужчин в различных странах. Она определяется как сужение просвета уретры, требующее применения вмешательств для улучшения скорости потока мочи. Общая частота возникновения данной патологии составляет 1,3% после ТУРП, 0,66% после энуклеации и 1,2% после абляции [8]

Развитие стриктур уретры может быть следствием чрезмерной травматизации слизистой оболочки при эндоскопии мочевого пузыря и использовании резектоскопа с развитием воспалительных реакций, предшествующих хирургическому вмешательству склеротических изменений стенки уретры и самой простаты вследствие особенности его морфологического строения. Этому способствуют также продуктивные воспалительные и грануляционные образования, содержащие большое количество кровеносных сосудов, повышающие возможность кровотечения ложа простаты после операции [9].

Основные причины стриктур обусловлены фиброзом уретры, вследствие инфекций, передающихся половым путем, травм таза, оперативных вмешательств [10,11]. Наиболее сложными стриктурами уретры, требующими радикального лечения, являются стриктуры с длиной более 5 см, задние стенозы,

отсутствие предшествующих симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей и травматические стриктуры [12].

Повышенный риск развития стриктур связан с малым размером меатального канала [13]. У пациентов с большими размерами предстательной железы риск развития послеоперационных стриктур уретры увеличивается, показатель заболеваемости возрастает при этом до 19 % [14,15].

Риск развития стриктур уретры и склеротических изменений шейки мочевого пузыря имеет ассоциацию с наличием воспалительных заболеваний предстательной железы, типом оперативного вмешательства, диаметром хирургических инструментов, использованием уретрального катетера, большим объемом простаты до оперативного вмешательства [16, 17].

Одним из профилактических методов лечения, направленных на предупреждение развития поздних обструктивных осложнений после оперативного вмешательства на предстательной железе, является применение антипролиферативных медицинских препаратов, обладающих цитостатическим эффектом. Одним из таких препаратов, обладающих высокой антимиотической активностью, безопасностью при местном применении и относительно низкой стоимостью, является 5-фторурацил. Результаты его применения в экспериментальных исследованиях по профилактике развития стриктур уретры у животных демонстрировали его высокую эффективность [18, 19]. Данные клинических исследований по использованию данного препарата с целью предупреждения развития стриктур уретры отсутствуют в литературных источниках, что побудило нас провести оценку его эффективности в клиническом исследовании.

Актуальность проблемы исследования обусловлена важностью своевременного выявления предикторов развития обструктивной уropатии в поздние сроки после оперативного лечения ДГПЖ, их ранней диагностики, с целью проведения профилактики их развития.

Исследование одобрено Локальной этической комиссией Медицинского университета г. Семей от 28 декабря 2018 г., протокол № 4. У каждого обследуемого лица было получено информированное согласие на участие в исследовании состояния здоровья.

### **Цель исследования**

Разработка практических рекомендаций по совершенствованию профилактики поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основании изучения предикторов развития и разработки нового способа профилактики стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря.

### **Задачи исследования**

1. Оценить основные факторы риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

2. Разработать и внедрить способ профилактики развития стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы.

3. Провести анализ ближайших и отдаленных результатов применения способа профилактики поздних осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы.

4. Разработать практические рекомендации по профилактике поздних обструктивных послеоперационных осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при ДППЖ.

#### **Объект исследования**

С целью изучить основные факторы риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазией предстательной железы мы провели исследование распространенности поздних осложнений оперативного вмешательства (стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря) с расчетом отношения шансов для каждого из факторов риска на сплошной выборке из оперированных пациентов в урологических отделениях двух клиник г. Семей – Больницы скорой медицинской помощи и учреждения «Почечный центр» за три года – с 2019 по 2021 гг. Всего оперативное лечение за этот период прошли 702 человека. Информация о представленных факторах риска получена из историй болезни пациентов. Дизайн исследования – поперечное исследование.

В клиническое испытание включены 246 пациентов, перенесших аденомэктомию, в среднем возрасте  $70,0 \pm 8,0$  лет. В основную группу вошли 124 пациента, получившие помимо стандартного послеоперационного лечения в стационаре профилактическое вмешательство после операции в виде промывания раствором 5-фторурацила с применением модифицированного трехходового катетера. Контрольную группу составили 122 совмещенных по полу и возрасту пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ДППЖ и получивших стандартное послеоперационное лечение. Расчет выборки проводился с помощью программы Sample Size Calculator. Из прооперированных больных 131 пациенту была выполнена ТУРП, 115 — открытая аденомэктомия.

Критериями исключения были пациенты со стриктурой уретры, диагностированной до операции; пациенты с установленной злокачественной гиперплазией предстательной железы, острым повреждением почек или хронической почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов. В испытание также не включались пациенты, перенесшие инсульты, паркинсонизм, тяжелый церебральный атеросклероз и другие заболевания, сопровождающиеся выраженной нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря. Дизайн исследования – нерандомизированное контролируемое клиническое испытание.

## **Методы исследования**

Был проведен анализ общего анализа мочи аппаратным методом (определение белка, количества лейкоцитов и эритроцитов).

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема остаточной мочи и урофлоуметрия проводились всем пациентам, вошедшим в исследование.

Для оценки динамики выраженности дизурических симптомов мы использовали шкалу IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах), которая дает возможность определить степень тяжести симптоматики и выбрать рациональный метод лечения.

Для оценки нарушений эректильной функции использовали анкету МИЭФ-5 через 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Для дренирования мочевого пузыря с последующим промыванием уретры раствором 5-фторурацила была использована полезная модель модифицированного трехходового катетера Фолея (патент на полезную модель №32 от 9 августа 2019 г.). Больным основной группы вводили 1000 мг/20 мл 5-фторурацила в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в уретру и мочевой пузырь. Орошение проводилось с первых суток после операции в течение 5-10 дней и занимало около 3 минут.

Все процедуры статистического анализа выполнялись с использованием программы SPSS 20. Использовались методы описательной, сравнительной и аналитической статистики. Для качественных данных достоверность различий в группах определяли путем расчета критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для количественных данных при распределении, отличном от нормального, результат был представлен как медиана и межквартильный размах. Расчеты достоверности различий производились с использованием расчета критерия Манна-Уитни. Проведен регрессионный анализ факторов риска развития стриктуры уретры с расчетом отношения шансов. Критический уровень значимости различий между группами принимался  $p < 0,05$ .

## **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведена оценка факторов риска развития поздних obstructивных послеоперационных осложнений у пациентов с ДГПЖ, рассчитаны отношения шансов для каждого фактора риска и определены предикторы развития стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря на протяжении 6 месяцев после операции.

2. Впервые сделано научное обоснование для разработки и использовании в клиническом испытании метод профилактики стриктур и склероза шейки мочевого пузыря в раннем послеоперационном периоде в виде ирригации уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила с использованием модифицированного трехходового мочевого катетера Фолея. Получен патент на полезную модель № 4223 от 09.08.2019 г. «Трехходовой мочевой катетер для дренирования и промывания мочевого пузыря и уретры» (Приложение А).

3. Впервые проведена оценка ближайших и отдаленных результатов применения способа профилактики поздних осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы. У лиц группы исследования установлено статистически значимое улучшение таких показателей, как снижение числа сформировавшихся обструктивных уропатий, снижение баллов согласно шкале IPSS, улучшение качества жизни, улучшение эректильной функции, повышение максимальной скорости мочеиспускания и снижение объема остаточной мочи. Получено Свидетельство о внесении сведений в Государственный Реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №42140 от 18.01.2024 г. «Профилактика послеоперационных стриктур уретры путем ирригации 5-фторурацилом через модифицированный мочевого катетер» (Приложение Б).

4. Впервые на основании определения наиболее значимых предикторов развития поздних обструктивных послеоперационных осложнений и результатов клинического исследования проведено обоснование для создания рекомендаций по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ. Получено Свидетельство о внесении сведений в Государственный Реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 43486 от 05.03.2024г. «Оценка факторов риска в развитие стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы» (Приложение В).

#### **Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту**

1. Основными факторами риска развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря являются экстренный тип госпитализации, инфекционное воспаление и степень тяжести инфравезикальной обструкции до операции.

2. Ирригация мочевого пузыря и уретры раствором 5-фторурацила через модифицированный трехходовый катетер является новым методом профилактики развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря в послеоперационном периоде.

3. Метод орошения уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила после оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ имеет высокую профилактическую эффективность в отношении развития обструктивных уропатий, местных инфекционно-воспалительных осложнений, кровотечений, улучшения качества жизни и эректильной функции пациентов.

4. Разработанные рекомендации по ведению больных с ДГПЖ, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений, дают возможность определения пациента в группу высокого риска развития поздних послеоперационных осложнений, выбора метода оперативного вмешательства и применения профилактического лечения в раннем послеоперационном периоде.

## **Научно-практическая значимость диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу урологических отделений медицинского учреждения «Почечный центр» г. Семей и Больницы скорой медицинской помощи г. Семей (акты внедрения, Приложение Г, Д).

Оценка развития поздних послеоперационных обструктивных осложнений лечения ДГПЖ включает в себя методы лабораторного и инструментального обследования (урофлоуметрия, трансабдоминальное УЗИ предстательной железы), а также анкетирование согласно шкале IPSS с определением качества жизни и анкету МИЭФ-5 для анализа наличия эректильной дисфункции.

Оценка риска развития поздних послеоперационных обструктивных осложнений на основании наличия установленных предикторов (IPSS (баллы), качество жизни (баллы), вид операции, размер предстательной железы, показатель урофлоуметрии (мл/сек), количество остаточной мочи (мл), возраст (лет), ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), лейкоцитурия (ед. в п/з), эритроцитурия (ед. в п/з) позволяет сделать выбор предпочтительного метода оперативного вмешательства и профилактического лечения (свидетельство о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №42140 от 18.01.2024 г.).

Разработан и внедрен в практическую деятельность метод ирригации мочевого пузыря и уретры раствором 5-фторурацила с помощью модифицированного трехходового мочевого катетера Фоля, показавший высокую профилактическую эффективность (патент на полезную модель № 4223 от 09.08.2019 г.).

Разработаны и внедрены рекомендации по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений (акты внедрения, Приложение Б.В).

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре хирургических дисциплин НАО МУС по специальности «Урология» на всех уровнях образовательной деятельности при разборе темы «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы».

### **Личный вклад автора**

Автором проведены определение цели, задач, разработка протокола исследования, сбор первичных данных, создание электронной базы данных, статистический анализ полученных материалов, описание результатов исследования, формулирование основных положений, выводов и заключения диссертации. Также автор активно участвовал в написании и подаче научных публикаций по исследуемой теме как в журналах, одобренных КОКСНВО МНВО РК, так и зарубежных изданиях, а также подготовке презентаций для выступления на международных конференциях.

### **Апробация работы**

Основополагающие результаты, методология, заключения, выводы и практические рекомендации, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, были изложены на:

Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Наука и здоровье» с международным участием, посвященной памяти кандидата медицинских наук, врача травматолога-ортопеда Молдаханова Амангельды Молдахановича, 2 ноября 2019 года, г. Семей;

XV Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», посвященной 30-летию закрытия Семипалатинского испытательного ядерного полигона, 28 августа 2021 года, г. Семей;

I Международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 18-19 октября 2022 года, г. Семей;

Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с Международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицинской науке и здравоохранении», 25 ноября 2022 года, г. Семей;

Международной конференции по неотложной медицине, посвященной памяти д.м.н., профессора, член-корреспондента НАЕН РК А.З.Дюсупова, 23 февраля 2024 года, г. Семей.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 8 научных публикаций, из них общее количество опубликованных статей всего – 5, из которых 4 статьи в республиканских рецензируемых журналах, одобренных КОКСНВО МНВО РК; 1 статья в индексируемом в БД Scopus и Web of Science: «Medicina (Lithuania)», 72 процентиль.

Общее количество опубликованных тезисов всего – 3, из которых опубликованы в Международной конференции «Экология. Радиация. Здоровье».

Свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом - 2 (№ 42140 от 18.01.2024г. и № 43486 от 05.03.2024).

Патент на полезную модель № 4223 от 09.08.2019 г.

Общее количество выступлений с докладами - 5, из них 3 на Международных конференциях в РК и 2 на Республиканской научно-практической конференции молодых ученых в РК.

Актов внедрения результатов научно-исследовательской работы – 2.

### **Объем и структура диссертации**

Материалы исследования изложены на 111 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, описания материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, включающего 175 ссылки, в том числе 37 русскоязычных, 138 на английском языке и 5 приложений. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 20 рисунками.

# **1 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Актуальность проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Сравнительная характеристика хирургических методов ее лечения**

Среди хронических неинфекционных заболеваний, характерных для мужчин среднего и пожилого возраста, одно из лидирующих мест по распространенности устойчиво занимает доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), в основе гистологического строения которой лежит гиперплазия фиброэпителиальной ткани в периуретральном отделе [20].

Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что распространенность этого заболевания среди мужчин в возрасте 51–60 лет составляет приблизительно 40 %, 61–70 лет – 70 %, 81–90 лет – 90 %. Заболевание приводит к существенному снижению качества жизни пациентов, их трудового потенциала, приводит к частым госпитализациям в урологические отделения, что представляет значительную социально-экономическую проблему как в Казахстане, так и в мире в целом [2, р. 5]. Потребность в хирургическом лечении ДГПЖ у мужчин в возрасте до пятидесяти лет находится на уровне 13 %, от 50 до 59 лет – около 25%, лиц, перешагнувшие шестидесятилетний рубеж в 40% случаев нуждаются в таком лечении. Масштабы распространенности данного заболевания свидетельствуют, что около сорока процентов трудоспособных мужчин подлежат хирургическому лечению по поводу ДГПЖ [21].

Хирургический метод лечения ДГПЖ в настоящее время является наиболее радикальным несмотря на наличие достаточно большого числа методов консервативного лечения. Терапевтическое лечение у больных ДГПЖ возможно только на I–II стадиях заболевания, когда клинические проявления очень скудны или отсутствуют, что препятствует мотивации пациента обращаться за медицинской помощью [22]. N Тип выбранного хирургического вмешательства оказывает влияние на постоперационные результаты лечения, длительность самой операции, продолжительность пребывания больного в стационаре, показатель выживаемости, виды и число постхирургических осложнений и методы реабилитации.

Из хирургических подходов к лечению данного заболевания предпочтение в большинстве случаев отдается методам открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции [23]. Метод открытой аденомэктомии впервые был предложен E. Fuller и P. Freyer в 1895 и 1900 гг. [24, 25] в виде чреспузырной аденомэктомии. Значительно позже, в 1945 году T. Millin разработал и внедрил в практику метод позадилонной аденомэктомии [26], который в настоящее время сохраняет за собой характеристику классического метода хирургического

вмешательства на простате. Открытая аденомэктомия выполняется обычно при наличии большой по объему ( $>100$  см<sup>3</sup>) гиперплазированной предстательной железы; кроме того, данное вмешательство показано при ассоциации ДГПЖ с дивертикулезом мочевого пузыря, при отсутствии возможности проведения цистолитотрипсии в случае наличия камней в мочевом пузыре, а также при необходимости применения полуригидных фалло-эндопротезов [27,28].

Недостатками данного способа аденомэктомии являются необоснованное удаление предстательной части мочеиспускательного канала вместе с аденоматозной тканью, возможность повреждения уретрального сосудистого сплетения и дорзальных сосудов железы [29,30].

Сравнение эффективности позадилоной аденомэктомии и чреспузырной аденомэктомии ДГПЖ размером, превышающим 70 см<sup>3</sup> на примере 125 больных, показало значительное улучшение показателей шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score), качества жизни, максимальной и средней скорости мочеиспускания, количества остаточной мочи, объема предстательной железы, концентрации простатического специфического антигена (ПСА) на протяжении пяти лет после обоих видов вмешательств, статистически значимые различия результатов не были установлены ( $p>0,05$ ). Эректильная функция оставалась существенно нарушенной также после обоих типов оперативного вмешательства. В то же время частота поздних осложнений после чреспузырной аденомэктомии была существенно выше – 2,6 % для стриктуры уретры и 5,3 % для склероза шейки мочевого пузыря, тогда как после позадилоной аденомэктомии таковых осложнений не встречалось [31].

Еще одним методом открытой аденомэктомии является экстрауретральная аденомэктомия (ЭУА), которая включает в себя следующие ступени: внебрюшинный разрез мышечной ткани передней брюшной стенки, передней стенки мочевого пузыря; выполнение полуовального или клиновидного разреза пузырно-уретрального сегмента; удаление аденоматозных тканей; иссечение проксимального отдела предстательной части мочеиспускательного канала с одновременным сохранением целостности передней и боковых поверхностей, что способствует стабильности уретрального сосудистого сплетения и минимизации риска послеоперационного кровотечения. Возможность визуального контроля позволяет проводить коррекцию дефекта пузырно-уретрального отдела, пузырного сфинктера и последующую полную остановку кровотечения. Метод ЭУА дает хирургам возможность выполнения радикальной резекции аденоматозных тканей при любом их объеме одновременно и однократно [32].

В исследовании российских хирургов, проведенном в госпитале им. Н.Н.Бурденко, было показано, что полная репарация послеоперационной раны и нормализация мочеиспускания при применении метода ЭУА происходит в среднем через 12-16 суток, пребывание в стационаре после операции составляло 18-20 дней. Признаки дизурии исчезали в среднем через 1,5 – 2 месяца, при этом средняя скорость потока мочи увеличивалась приблизительно в три раза. К поздним постхирургическим осложнениям данного способа аденомэктомии

можно отнести инфекционно-обусловленные воспалительные состояния, такие как острый эпидидимит, орхит, цистит, простатит (у 2,5 % пациентов), рубцовые изменения шейки мочевого пузыря (0,2 %) и стриктура уретры (0,3 %). Тромбоэмболические осложнения развились в отдаленном послеоперационном периоде у 0,4% пациентов. В целом поздние послеоперационные осложнения развились у 5,6% пациентов. Продолжительность послеоперационного реабилитационного периода не превышала полутора месяцев, после чего пациент был готов продолжать свои профессиональные обязанности. Кроме того, одним из преимуществ метода ЭУА является обеспечение сохранности функционального состояния простаты за счет восстановления объема железы из сохранившихся тканей [32,с. 58].

Однако, несмотря на высокую эффективность открытой аденомэктомии в отношении послеоперационной характеристики мочеиспускания, наличие достаточно большого числа ранних и поздних послеоперативных осложнений (около 20% случаев) зачастую ставит перед хирургом-урологом вопрос поиска альтернативных методов лечения. Одним из таких эффективных подходов является трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы. Впервые эта операция была выполнена М. Stern и J. McCarthy, которые применили разработанную самостоятельно проволочную петлю с визуальным мониторингом процесса. До настоящего времени данный вид хирургического вмешательства рассматривается большинством авторов как «золотой стандарт» хирургического лечения ДГПЖ, оптимальный у 95% пациентов с объемом предстательной железы, не превышающим 80см<sup>3</sup> [33]. К сожалению, для пациентов с ДГПЖ в странах постсоветского пространства характерно первичное обращение к урологу на запущенных стадиях течения заболевания, когда объем железы значительно больше указанного предела. Еще одной причиной для увеличения числа больных с большим объемом железы является длительное назначение в качестве консервативного лечения альфа-адреноблокаторов, оказывающих лишь симптоматические эффекты, не устраняющие патогенетические механизмы формирования аденомы [34].

Основными достоинствами данной методики является относительно низкая травматичность, возможность устранения инфравезикальной обструкции, непродолжительный срок реабилитации [35-37]. Еще одним преимуществом данного вида вмешательства является высокая скорость его проведения с возможностью одномоментной радикальной резекции патологической опухоли. Однако его выполнение невозможно при наличии камней и дивертикулов в мочевом пузыре [38].

К основным послеоперативным осложнениям, характерным для ТУР, относят, прежде всего, возможность кровотечения как в течение операции, так и в раннем послеоперационном периоде (до 10% пациентов), а также так называемый ТУР-синдром или синдром водной интоксикации организма (до 1% пациентов). В отдаленные сроки после операции возможно формирование стриктуры уретры (3,7%), рубцовый стеноз шейки мочевого пузыря (2,5%), недержание мочи (1%). Наиболее характерным послеоперационным

осложнением в случае субтотальной и тотальной резекции аденоматозных тканей, является ретроградная эякуляция (от 77,8 до 97%) [39]. В сравнении с открытым методом, скорость потока мочи при этом методе лечения возрастает в меньшей степени (в полтора-два раза), а дизурические расстройства сохраняются на протяжении полугода после вмешательства. Дизурия у большинства больных после ТУР сохраняется на протяжении 2-6 месяцев [32,с. 58].

При проведении ТУР после операции практически всегда в железе остается часть неудаленных аденоматозных тканей, а также присутствует дефект нижней части мочевого пузыря, что сопряжено с риском многочисленных осложнений и необходимости повторных хирургических вмешательств. На месте раневой поверхности имеется слой поврежденной в результате электротермического воздействия ткани, который в дальнейшем отторгается с ростом ткани уротелия. Период очищения раневой поверхности и замещение ее тканями уротелия составляет от полугода до полутора лет, что диктует необходимость длительного амбулаторного мониторинга состояния здоровья пациента и соответствующего лечения. Соответственно, нормальное безболезненное мочеиспускание после ТУР восстанавливается только через 12-18 месяцев [40].

К альтернативным методам хирургического лечения ДГПЖ, дающим минимальное количество послеоперационных осложнений, относят разработанные в последние годы способы интерстициальной лазерной терапии, игольчатой абляции, микроволновой терапии, вапоризации, роторезекции, лазерной резекции и энуклеации. Данные методы дают возможность лечения без применения открытого доступа с хорошими результатами. позволяют в большинстве случаев избежать открытой операции и, не меняя принципов и основ лечения, достичь того же результата [41].

Неймарк Б.А. и Торбик Д.В. Особенности эндоскопического лечения крупных аденом простаты в 2014 году описал результаты применения биполярной плазмокинетической ТУР простаты, характеризующейся послойной резекцией аденоматозных тканей с одновременной коагуляцией сосудов с использованием резектоскопа. При этом отсутствует воздействие электрического тока на весь организм, как это происходит в случае применения монополярного способа. На выборке из 58 пациентов в среднем возрасте 66 лет была продемонстрирована высокая эффективность данного метода при объеме предстательной железы выше 80см<sup>3</sup>. Число как ранних, так и поздних осложнений после операции не превышало таковое в сравнении с открытым методом аденомэктомии [42]. Эти результаты подтвердились данными, полученными китайскими врачами-исследователями в 2012 году [43].

Еще одним видом эндоскопического вмешательства, направленного на сокращение распространенности ранних и поздних послеоперационных осложнений, служит трансуретральная энуклеация предстательной железы биполярной петлей – Trans Urethral Enucleation with Bipolar (TUEB). Разработка этого способа лечения основана на применении метода биполярной электрохирургии, при которой электрический ток не воздействует на весь организм человека, а проходит в виде петли, что обеспечивает отсутствие ожога

тканей хороший гемостаз, практически отсутствие ТУР- синдрома. Этот метод относится к так называемым «холодным» способам вылушивания гиперплазированных тканей железы даже при больших размерах аденомы [44,45]. Результаты исследования, проведенного российскими авторами в 2012 году, продемонстрировала, что применение метода TUEB снижает среднее время оперативного вмешательства до 119 минут при значительном среднем объеме резецированной опухоли (122 см<sup>3</sup>). Еще одним преимуществом данного вмешательства является раннее удаление уретрального катетера (в среднем, через три дня), минимальный процент инфекционно-воспалительных осложнений (0,95% больных), дизурических проявлений, инконтиненции (3,3 % больных) и послеоперационных кровотечений (2,3% пациентов). После операции средняя продолжительность койко-дня составила 5,3. Через 1 месяц после оперативного вмешательства средняя скорость потока мочи составила 19,7 мл/сек, а среднее количество остаточной мочи не превышало 30 мл. Эти данные позволяют рассматривать метод TUEB в качестве эффективного и достаточно безопасного вмешательства, позволяющего резецировать гиперплазированные ткани большого объема [46].

Другим эффективным, минимально инвазивным методом оперативного лечения ДГПЖ больших размеров, внедренным в последнее десятилетие, является экстраперитонеоскопическая аденомэктомия. В 2015 были опубликованы результаты анализа эффективности роботической аденомэктомии, проведенной в четырех европейских центрах. Всего в исследование было включено 67 больных ДГПЖ со средним объемом простаты 129 см<sup>3</sup>. Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 30% пациентов, у трех из них было кровотечение третьей степени, что вызвало необходимость цистоскопии и коагуляции сосудов. Необходимость в уретральной катетеризации отпала в среднем на третий день после хирургического вмешательства, период пребывания пациентов в госпитале после операции составил в среднем 4 дня. Спустя шесть месяцев средний балл по шкале IPSS составил 3 (0-8) балла, Q<sub>max</sub> – 23 мл/с (16-35 мл/с), остаточная моча отсутствовала практически у всех участников исследования. Все исследуемые показатели имели статистически значимые различия с пациентами контрольной группы. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о высокой эффективности и клинической безопасности данного метода [47-49].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что в настоящее время основным способом лечения ДГПЖ остается хирургический метод. Трансуретральная резекция простаты сопоставима по клинической эффективности с открытой аденомэктомией, она все чаще является вмешательством выбора или «золотым стандартом» оперативного лечения ДГПЖ. ТУР ДГПЖ существенно расширило спектр показаний к проведению хирургической операции и является стандартным методом не только при небольших объемах гиперплазированной ткани, но и в случае большого объема опухоли. Трансуретральная резекция является более безопасным, ведет к меньшему числу послеоперационных осложнений и снижает

продолжительность пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде [50].

## **1.2. Факторы риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Необходимо отметить достаточно противоречивые результаты относительно отдаленных послеоперационных осложнений при различных методах хирургического лечения ДГПЖ, по данным литературных источников. Так, в исследовании Комлева В.Д. (2004) после открытой чреспузырной аденомэктомии в отдаленном периоде наблюдались осложнения в 21 % случаев: у 9,5% развился склероз шейки мочевого пузыря, у 5,6 % - стриктура уретры, у 3,5 % - возникновение предпузыря, у 1,3 % - полная стриктура шейки мочевого пузыря, у 1,3 % пациентов наблюдался рецидив ДГПЖ. В отдаленном периоде после выполнения ТУР осложнения развивались у достоверно меньшего числа пациентов (16,7%), в том числе стриктура мочеиспускательного канала у 8%, склероз шейки мочевого пузыря у 7%. Рецидивирующее течение аденомы отмечалось у 1,4% пациентов. Эти результаты позволили автору сделать заключение о том, что чреспузырная аденомэктомия является более травматичным и опасным в плане развития отдаленных осложнений методом хирургического лечения в сравнении с эндоскопическими методиками [51].

Длительность послеоперационного пребывания на койке для пациентов после чреспузырной аденомэктомии составляет в среднем 21,7 дня, после ТУР этот показатель оказался значительно ниже - 15,9 дней (средний показатель койко-дня 24,8 и 19,4 соответственно) [52].

Несколько иные результаты были получены в другом исследовании российских ученых [53]. Сравнительный анализ эффективности ТУР и чреспузырной аденомэктомии через 6-12 месяцев после оперативного лечения показал, что после ТУР наблюдалось существенное улучшение клинических проявлений в виде снижения суммарного балла по шкале IPSS (Международная система суммарной оценки симптомов заболеваний простаты)  $20,1 \pm 5,5$  баллов до  $7,1 \pm 1,4$  баллов ( $p < 0,001$ ) при отсутствии выраженных клинических симптомов. Улучшение качества жизни пациентов отразилось в редукции количества баллов по шкале QoLc с  $3,71 \pm 0,82$  балла до  $1,61 \pm 0,71$  балла ( $p < 0,001$ ), что соответствовало хорошей или удовлетворительной оценке. Применение УЗИ метода позволило сделать заключение о значительном уменьшении размеров предстательной железы с  $54,2 \pm 6,5$  см<sup>3</sup> до  $20,6 \pm 4,2$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) с соответствующим сокращением количества остаточной мочи со 107 до 27 мл. Максимальная объемная скорость мочеиспускания в среднем выросла с  $7,3 \pm 2,1$  мл/сек до  $17,8 \pm 1,8$  мл/сек ( $p < 0,001$ ) [53, с. 101].

По данным других авторов, применение чреспузырной аденомэктомии оказалось более результативным у пациентов в отдаленном постхирургическом периоде в сравнении с методом ТУР. Так, снижение числа баллов по шкале IPSS было более выраженным – до  $6,4 \pm 1,6$  баллов ( $p < 0,001$ ), при этом качество жизни оказалось сопоставимым с пациентами, перенесшими ТУР ( $p > 0,05$ ).

Сокращение объема железы после аденомэктомии было практически вдвое более выраженным, чем после ТУР ( $10,2 \pm 3,4 \text{ см}^3$ ,  $p < 0,001$ ). Показатели скорости мочеиспускания после обоих методов лечения были сопоставимыми [54].

Установлено, что нарушения мочеиспускания в отдаленном периоде после оперативного лечения ДГПЖ отмечаются у 10-35% пациентов [55-57]. Клиническими проявлениями таких нарушений являются учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, затруднение мочеиспускания и недержание мочи [58-60]. При длительно сохраняющемся недержании мочи, усиливающимся при повышении внутрибрюшного давления, необходимо думать о возможном повреждении наружного сфинктера, чья мускулатура располагается концентрически за семенным бугорком. В основе этого симптома могут крыться анатомические особенности гиперпластического роста опухоли, приводящей к диффузному расслоению сфинктера мочевого пузыря. Эта особенность способна резко повысить риск волокон наружного сфинктера при проведении энуклеации гиперпластических тканей аденомы [61,62].

Выбор тактики коррекции дизурических расстройств зависит от результатов уродинамического обследования. Чаще всего нарушения мочеиспускания обусловлены гиперактивностью детрузора (37% пациентов), которая проходит после хирургического устранения инфравезикальной обструкции у 70-75% больных [63]. При отсутствии гиперактивности симптомы дизурии сохраняются практически у всех больных даже после повторного хирургического вмешательства [59, р. 675]. У приблизительно 25% больных наблюдается сочетание гипер- и гипоактивности детрузора, а у 16% больных – признаки его гипоактивности [64]. Пациенты с гипоактивностью детрузора значительно чаще нуждаются в консервативном лечении, нежели в повторном хирургическом вмешательстве [57, р. 46]. У 16% пациентов с дизурическими расстройствами после аденомэктомии наблюдается инфравезикальная обструкция, причиной которой чаще всего является стриктура уретры, рецидивирующее течение аденомы простаты, а также деформация шейки мочевого пузыря [65].

Анализ причинно-следственной связи между развитием осложнений в отдаленном периоде после оперативного вмешательства и течением раннего послеоперационного периода показал, что наличие кровотечения или гнойных осложнений, приведших к необходимости катетеризации мочевого пузыря в течение длительного времени или последующих хирургических манипуляций было связано с формированием склероза шейки мочевого пузыря (около 70% всех случаев поздних постхирургических осложнений). Основными механизмами его развития можно считать повторное инфицирование мочевых путей микробной флорой через катетер, повышенная травматизация, способная привести к формированию деструктивных нарушений в стенке мочевого пузыря. Фактором, снижающим риск склеротических рубцовых изменений в этой области, является быстрое восстановление самостоятельного мочеиспускания.

Развитие стриктур мочеиспускательного канала может быть следствием излишней травматизации слизистой при эндоскопии мочевого пузыря и

применении резектоскопа с развитием воспалительных реакций, предшествующих оперативному вмешательству склеротических изменений в стенке уретры и самой предстательной железы из-за особенностей ее морфологического строения [66]. К таким особенностям следует отнести наличие склеротических процессов и гиалинизации сосудов в предстательной железе, увеличивающих риск послеоперационных кровотечений вследствие потери эластичности и способности сосудом удержать тромбы, формирующиеся при температурном воздействии при операции. Также этому способствует развитие продуктивного воспаления и образование грануляционных образований, содержащих большое количество кровеносных сосудов, повышающих возможность кровоточивости ложа предстательной железы после оперативного вмешательства.

На возможность развития рецидивирующего течения ДГПЖ после операции влияет также исходная пролиферативная активность эпителия, которая определяется соотношением числа пролиферирующих ацинусов и ацинусов с расширенными просветами и признаками атрофии эпителия, не способного к дальнейшей пролиферации. Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности более широкого использования процедуры предоперационной биопсии предстательной железы, что могло бы не только определить наличие злокачественного процесса в аденоматозной ткани, но и прогнозировать особенности послеоперационного течения на индивидуальном уровне и, соответственно, делать выбор в пользу наиболее рациональной тактики оперативного вмешательства в том или ином конкретном случае, профилактических мер и консервативного лечения в раннем постхирургическом периоде с целью предотвращения поздних осложнений [51, с. 19].

Как было указано выше, инфекционные воспаления мочевых путей, ассоциированные с катетеризацией мочевого пузыря, являются одной из ведущих причин развития поздних послеоперационных осложнений аденомэктомии и роста связанных с этим затрат на лечение [67, 68]. Известно, что около 80% всех инфекционных осложнений мочевых путей в предоперационном периоде обусловлены именно длительной катетеризацией мочевого пузыря [69], при этом каждый день катетеризации повышает риск бактериурии на 5-10 % [70]. В исследовании азербайджанских урологов, проведенном в 2016 году, показатель встречаемости бактериурии после открытой аденомэктомии находился на уровне 11,9 % [71].

До настоящего времени, к сожалению, не существует единой стандартной процедуры ведения больных, нуждающихся в катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде, существуют различия в протоколах, принятых в различных странах и отдельных медицинских центрах. В то же время, применение в последние годы различных рекомендаций по превенции катетер-ассоциированных инфекций мочевых путей на практике привело к редукции частоты встречаемости данного вида госпитальных осложнений в мире на 37 % [72-75].

Как правило, микробный пейзаж, характерный для длительно используемого мочевого катетера, относится к госпитальным патогенам и характеризуется высокой степенью устойчивости к антимикробным препаратам [76] и очень быстрым ростом показателей бактериурии в течение одних-двух суток [77]. Справиться с данной проблемой можно с помощью ограничения показаний для столь длительного использования катетера. Так, в настоящее время традиционное применение катетеризации в течение двух недель (критический период) признается нерациональной в случае свободной проходимости наложенного анастомоза, восстановлении самостоятельного мочеиспускания без задержки мочи [78]. Литературные данные позволяют судить о том, что, большинство инфекций мочевыводящих путей, обусловленных катетеризацией, вызвано факультативными анаэробными микроорганизмами, в первую очередь, кишечной флорой (*E. Coli* является причиной 85% внегоспитальной и около 50% госпитальной инфекции мочевых путей) [79].

Риск развития послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера зависит от способа проведения аденомэктомии. Так, было установлено, что проведение двухмоментной операции сопровождалось более высокой частотой подобных осложнений, особенно в возрастной группе старше 60 лет. Отягощающими факторами при этом служили наличие хронического простатита, предшествующая оперативному вмешательству протеинурия. Однако наличие изменений в других биохимических анализах не сказалось на увеличении поздних послеоперационных осложнений [80].

Еще одним фактором, способным оказать влияние на формирование поздних послеоперационных осложнений аденомэктомии, служит метод гемостаза ложа аденомы простаты. При одномоментной операции гемостаз съёмными кетгутowymi лигатурами может привести к обострению хронического простатита или вторичному циститу. Применение поперечных несъёмных швов на шейке мочевого пузыря сопровождается развитием воспалительных реакций у 16-33% пациентов даже при отсутствии инфравезикальной обструкции, а доля обструктивных осложнений достигает 50-75%. Данная методика приводит к срастанию краев дефекта и изолированию ложа аденомы от полости мочевого пузыря с развитием сложностей при выполнении санации ложа. Развитие стриктуры уретры может быть обусловлено вытягиванием и отрывом части уретры, расположенной в простате, во время вылуцивания аденомы при надлобковой чреспузырной операции, а также может быть связано с пересечением уретры дистальнее верхушки опухоли. В таких ситуациях длительное дренирование уретры не оказывает превентивного эффекта в отношении стриктуры уретры. Тампонада ложа аденомы простаты марлевыми тампонами с одновременным применением катетера Фолея характеризовалась двукратным ростом послеоперационных воспалительных осложнений [81].

В последние годы появились сведения о роли киназы LIM (LIMK1 и LIMK2), и Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK), регулятора динамики актина, в оказании влияния на разнообразный набор клеточных функций,

приводящих к мышечному спазму и росту фибробластов. Киназы LIM участвуют в функции мужской мочеполовой системы путем сокращения гладких мышц посредством фосфорилирования кофилина и последующей реорганизации актинового цитоскелета. Во время мейоза и митоза передача сигналов LIMK1/2-кофилин способствует организованному ремоделированию хроматина между гаметогенезом и актиновым цитоскелетом. Данные литературы показали, что снижение экспрессии LIMK1 усиливает ингибирующий эффект ROCK на сокращение гладких мышц предстательной железы человека. LIMK1 может играть роль в обструкции уретры и выходного отверстия мочевого пузыря у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Более того, экспрессия LIMK1 снижается при стриктурах уретры. Сниженная экспрессия LIMK1 вызывает нарушение пролиферации и миграции фибробластов уретры. Недавние данные показали, что кратковременное ингибирование LIMK2 сразу после травмы предотвращает кавернозный фиброз и улучшает эректильную функцию. Кроме того, хроническое ингибирование пути LIMK2-кофилин значительно сдерживало кавернозную веноокклюзионную дисфункцию, основной патофизиологический механизм постпростатэктомии. Таким образом, LIM-киназы могут быть потенциальной мишенью лечения урогенитальных заболеваний, ассоциированных с развитием стриктур уретры [82].

### **1.3. Вопросы диагностики и хирургического лечения стриктуры уретры у мужчин после хирургического вмешательства**

Клинические рекомендации по диагностике и лечению стриктур уретры (СУ) у мужчин были опубликованы в 2016 году Американской урологической ассоциацией (American Urological Association – AUA) [83, 84]. В руководстве делается акцент на том, что около 35 % СУ в большинстве стран мира являются следствием осложненных пластических операций по поводу гипоспадии и эндоскопических процедур при заболеваниях предстательной железы. Основной локализацией СУ служит бульбарный отдел уретры, однако при некоторых заболеваниях, таких как склерозирующий лишай, стриктуры формируются в пениальной части, а стриктуры, ассоциированные с травматическим повреждением, чаще всего располагаются в бульбарной части или в заднем отделе уретры [85, 86].

Диагноз стриктуры уретры должен основываться на жалобах пациента на недостаточно выраженную скорость струи мочи, чувстве неполного опорожнения мочевого пузыря, дизурических расстройствах, наличии симптомов инфекционно-воспалительного поражения мочевыводящих путей и увеличенном объеме остаточной мочи [83, р. 5]. Также диагностическими признаками СУ могут быть эпидимит, нарушения эрекции и семяизвержения. Возможно наличие симптомов мочевого инфекции, эпидидимита, жалоб на расстройства эрекции и эякуляции, дизурию и странгурия (раздвоение струи мочи). Длительно существующие стриктуры могут привести к формированию камней мочевого пузыря, гнойным осложнениям в уретре, малигнизации и хронической болезни почек с развитием почечной недостаточности [87, 88].

В исследовании King С (2019) был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений и клинических проявлений, связанных со стриктурой уретры в группе, включившей 1851 пациентов, в период с 2005 по 2016 гг. Клинические переменные включали осложнения, непосредственно связанные со стриктурой мочеиспускательного канала, ассоциированные признаки/симптомы, возраст пациента, длину стриктуры, местоположение и этиологию. Существенными осложнениями считались острая задержка мочи, сложная катетеризация, требующая неотложного урологического вмешательства, или почечной недостаточности, уросепсис или абсцесс уретры. Средняя длина стриктуры составляла 5,0 см. У 40,6% пациентов наблюдалось по крайней мере одно осложнение, непосредственно связанное со стриктурой мочеиспускательного канала, включая острую задержку мочи (32,6%), сложную катетеризацию (16,0%), абсцесс уретры / уросепсис (5,0%) или почечную недостаточность (3,1%). При многомерном анализе была установлена ассоциация между длиной стриктуры, наличием заднего стеноза (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,3-6,8,  $P = 0,01$ ) и стриктур вследствие травмы (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,1-2,4,  $P = 0,02$ ) и осложнениями. У 7,0% пациентов отмечались осложнения, которые считались опасными для жизни. Авторы сделали заключение о том, что пациенты с более длинными стриктурами, задними стенозами, отсутствием предшествующих симптомов нижних мочевых путей и травматическими стриктурами подвергаются наибольшему риску осложнений, связанных со стриктурой уретры [9, p. 189].

Методами обследования при СУ можно назвать физикальное исследование, анализы мочи, применение методов анкетирования (индекс симптомов дизурии AUA-SI), определение скорости струи мочи с использованием урофлоуметрии, метода УЗИ для определения количества остаточной мочи [89-91]. К инструментальным методам диагностики СУ относят уретроцистоскопию, ретроградную уретрографию, микционную цистоуретрографию или УЗ-уретрографию, которые являются наиболее информативными в данном случае для определения локализации и площади поражения, а также степени выраженности сужения уретры и наличия фиброзных изменений стенки [92-98].

Анализ различных тестов, используемых для оценки и контроля стриктур уретры, свидетельствует о том, что уретрограмма и уретроскопия являются наиболее часто используемыми методами оценки стеноза в динамике и планировании операции. Анкетирование и урофлоуметрия играют ключевую роль в длительном наблюдении за этими пациентами. Ультрасонография обладает высокой чувствительностью и специфичностью для оценки спонгиоза, компьютерная томография/МРТ рекомендуются при оценке травмы таза, связанной с переломами [99].

В случае необходимости неотложного хирургического вмешательства при СУ, например, при наличии острой задержки мочи, допустимо использовать достаточно травматичные эндоскопические методы - бужирование уретры с применением проводника, внутренняя оптическая уретротомия – ВОУ или дренирование мочевого пузыря. Если пациент нуждается в постоянной

катетеризации мочевого пузыря, допустимо наложение цистостомического дренажа [100].

Эффективность применения внутренней оптической уретротомии или бужирования уретры достигает при наличии стриктур от 35 до 70%, она наиболее выражена при стриктурах, не превышающих по длине одного сантиметра, стриктуры протяженностью более двух сантиметров, менее подвержены лечению данным методом. Эффективность уретропластики является наиболее выраженной – от 80 до 95% в отдаленном периоде после вмешательства, однако ее применение ограничено высокой экономической стоимостью, достаточно большим числом осложнений и необходимостью применения сложных анестезиологических методов [101-104].

В ряде исследований продемонстрировано статистически значимое снижение частоты развития рецидива СУ при применении катетеризации мочевого пузыря, выполненной самим пациентом (аутокатетеризация) [105].

Учитывая высокий процент развития рецидивов после эндоскопической коррекции, больным со стриктурами пенильного отдела уретры необходимо проведение уретропластики, эффективность которой в отдаленном периоде составляет до 80% [106-109]. Для уретропластики обычно используется буккальная слизистая полости рта в качестве лоскута [110].

В исследовании, проведенном в Китайской народной республике в 2018 году, были ретроспективно проанализированы данные 183 пациентов со стриктурой уретры, включая этиологию, место обструкции, длину стриктуры, терапевтическую стратегию и связанные с этим осложнения. Травматическое повреждение уретры у пациентов наблюдалось у 52,4%, у 29,5% отмечались случаи ятрогенного повреждения. Задняя стриктура мочеиспускательного канала встречалась у 45,9% пациентов, за ней следовали передняя стриктура мочеиспускательного канала (44,8%) и стеноз (6,6%). К методам лечения относили наложение сквозного анастомоза (54,1%), 21,9% пациентов подверглись внутриполостной хирургии, такой как эндоскопический гольмиевый лазер, удаление рубцов эндоскопическим электроножом, баллонная дилатация и расширение уретры. У пациентов старше 65 лет частота стриктуры уретры составила 14,8%, а частота осложнений (70,4%) при трансуретральной резекции простаты была значительно выше, чем после других методов хирургических вмешательств ( $P < 0,01$ ). Основное лечение стриктуры уретры было направлено от эндоскопической хирургии к уретропластике [111].

#### **1.4. Сравнительный анализ различных методов профилактики поздних послеоперационных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы**

Одним из эффективных способов профилактики послеоперационных воспалительных осложнений при надлобковой чреспузырной аденомэктомии является как можно более раннее, в течение первых суток, восстановление самостоятельного мочеиспускания. Этому способствует наложение первичного глухого шва и гемостаз ложа аденомы съёмными лигатурами на шейке мочевого

пузыря. Такой способ дает возможность завершения эпителизации ложа аденомы уже к концу первого месяца после хирургического вмешательства [81, с. 56].

Профилактика гнойных и воспалительных осложнений открытой аденомэктомии проводится с помощью местного применения антибиотиков в области ложа аденомы простаты через дренированные семявыносящие протоки. Такой способ приводит к накоплению препарата в семенных пузырьках и длительному его действию. Интравезикальная обструкция может быть предупреждена наложением съемных лигатур на шейку мочевого пузыря при проведении гемостаза. При их удалении в послеоперационном периоде ложе аденомы имеет возможность сообщения с полостью мочевого пузыря широким соустьем, что очень важно для проведения правильной и полной санации.

К способам профилактики отрыва уретры при открытой аденомэктомии и последующего формирования ее стриктуры можно отнести способ эндоскопического пересечения простатической части уретры вблизи с верхушкой аденомы выше семенного бугорка с помощью электрокоагулятора. Таким образом можно отделить простатическую часть уретры от ее отдела, подлежащего удалению вместе с опухолью [81, с. 56].

До настоящего времени не сформировалось единого мнения о наиболее эффективных путях профилактики послеоперационной инфекции мочевых путей, ассоциированной с катетеризацией. Решение этого вопроса возможно через удаление мочевого катетера в более ранние сроки, использование антибактериальных препаратов после его удаления, удлинения длительности антибиотикопрофилактики в раннем послеоперационном периоде с монодозы, как это принято в странах Западной Европы, до трех дней по примеру стран Восточной Европы и Азии [112, 113]. Одним из дополнительных методов профилактики инфекционных осложнений в урологии в последние годы является применение иммуномодуляторов, что позволяет снижать дозы антибиотиков или даже отказаться от них в ряде случаев [114].

Новым профилактическим направлением в области воспалительных послеоперационных осложнений в настоящее время служит превентивная лимфотропная антибиотикотерапия. Этот подход представляет собой внутрисосудистое лазерное облучение крови, способствующее стабилизации общего состояния, индикаторов деятельности кардиоваскулярной и респираторной систем, снижению температуры и симптомов интоксикации [115]. Лазерное излучение для местного и внутрисосудистого применения может оказать мультифакторное влияние в отношении микроциркуляции и иммуностимуляции, повышения реабсорбции и повышения эффективности одновременно применяемых антибиотиков. При этом улучшается процесс образования лимфы и усиливается лимфоотток [116]. В исследовании показателей качества жизни пациентов, перенесших открытую аденомэктомию с последующим применением непрямой эндолимфатической антибиотикотерапии в сочетании с лазеротерапией, было установлено полуторакратное повышение суммарного балла согласно шкале IPSS в сравнении с контрольной группой

пациентов, получавших традиционное лечение. Объем остаточной мочи снизился в 1,7 раза, что характеризует метод лазеротерапии как эффективный. Улучшение качества жизни путем самооценки отметили практически все участники группы исследования [117].

Известно, что при стриктурах уретры протяженностью менее 1,5 см рекомендуют проведение внутренней уретротомии, однако эта процедура связана с высокой частотой рецидивов [118]. Для преодоления данной проблемы были предложены ряд дополнительных процедур, таких как катетеризация с помощью катетера Фолей, периодическая самокатетеризация и установка уретральных стентов. Еще в 1972 году Хеберт предложил трансуретральное применение триамцинолона [119], который уменьшает выработку коллагена. В исследовании по оценке эффективности кортикостероидов (1% мази триамцинолона) для смазки катетера в сравнении с плацебо в случае внутренней уретротомии режим самостоятельной катетеризации продолжался в течение 6 месяцев, а пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. Уретроцистоскопическую оценку проводили через 6 и 12 месяцев после операции. Частота рецидивов составила 22,2% в группе триамцинолона против 46,42% в группе контроля после первой внутренней уретротомии ( $P=0,04$ ). После второй внутренней уретротомии уретра стабилизировалась у 83,3% пациентов в группе триамцинолона и у 61,5% пациентов контрольной группы ( $p=0,05$ ). Была обнаружена значительная корреляция между рецидивами и длиной стриктуры ( $p=0,02$ ). Таким образом, использование мази триамцинолона у пациентов, получающих внутреннюю уретротомию, значительно снизило частоту рецидивов стриктур [120].

Оценка эффективности оптической внутренней уретротомии с внутриочаговой инъекцией тройной инъекции PGI Ватсала-Сантош (триамцинолон 40 мг, митомицин С 2 мг и гиалуронидаза 3000 ЕД в 5-10 мл физраствора) при лечении стриктур передней уретры показала, что общая частота рецидивов после первой инъекции составила 19,4% (20 из 103 пациентов), то есть показатель успеха 80,6%. Общая частота рецидивов после повторной процедуры составила 5,8% (6 из 103 пациентов), то есть показатель успеха составил 94,2% [121].

В литературе имеются немногочисленные данные о редуцировании числа развития рецидива уретральных стриктур после инъекционного применения при эндоскопической коррекции в зону рубца стероидных препаратов или митомицина-С. Так, в систематическом обзоре китайских ученых, проведенном в 2014 году, приведен анализ эффективности и безопасности местного применения инъекционных кортикостероидов в качестве вспомогательной терапии для пациентов, перенесших внутреннюю уретротомию при лечении стриктур уретры. Результаты восьми исследований, вошедших в обзор, на общей выборке из 203 пациентов, показали статистически значимое снижение числа пациентов с рецидивирующим образованием стриктуры через различные периоды наблюдения ( $P < 0,05$ ). При этом наблюдалось удлинение периода времени до повторного развития стриктур после уретротомии [122].

Известно, что митомицин С обладает антифибробластными и антиколлагеновыми свойствами, результаты отдельных экспериментальных исследований на животных и клинических исследований показывают эффективность этого препарата при трабекулэктомии и миринготомии. В исследовании проведена оценка эффективности митомицина С в профилактике рецидива стриктуры передней части уретры после внутренней уретротомии (Mazdak H. et al., 2007). Сорок пациентов мужского пола с передними стриктурами уретры были рандомизированы для проведения внутренней уретротомии с уретральной подслизистой инъекцией митомицина С или без нее. Под общим наркозом уретротомия проводилась под прямым зрением. Митомицин С (0,1 мг) вводили подслизисто в область уретротомии у 20 пациентов. Результаты были повторно оценены через 6 месяцев. Стриктура уретры рецидивировала у 2 пациентов (10%) в группе, получавшей митомицин С, и у 10 пациентов (50%) в группе контроля. Различия в показателях рецидивирования стриктур между группами исследования и контроля были статистически значимыми ( $p = 0,006$ ) [123].

Эти данные были подтверждены результатами другого исследования, проведенного в Ираке. Трансуретральное введения митомицина С непосредственно в зону повреждения во время визуальной уретротомии при коротких бульбарных стриктурах уретры привело к статистически значимому улучшению максимальной скорости потока мочи при отсутствии каких-либо осложнений в сравнении с только визуальной внутренней уретротомией. Через год число рецидивов стриктур уретры оставалось существенно более низким в группе лиц, получавших инъекции митомицина С ( $P=0,021$ ). Результаты исследования свидетельствовали о том, что данный метод профилактики является безопасным и эффективным уменьшения частоты рецидивов стриктур и удлинения времени их развития [124].

Результаты систематического обзора с метаанализом, включившем три исследования с участием 231 пациентов, свидетельствовали о меньшем количестве рецидивов у пациентов, получавших митомицин С после уретротомии ( $p < 0,001$ ). Фиксированный коэффициент риска во всех исследованиях составлял 0,32 с 95% ДИ [0,19–0,54]. Во всех исследованиях также сообщалось о меньшей протяженности стриктур после лечения митомицином С, но статистически значимых различий между группами исследований, получавшими лечение или без лечения, не было установлено. Однако включение относительно небольшого числа исследований не позволило авторам сделать достоверное заключение об эффективности препарата для профилактики развития стриктур уретры [125].

Еще один препарат с цитостатическим антипролиферативным эффектом, рапамицин, также показал свою эффективность в виде покрытия стента, примененного при стриктуре уретры в эксперименте на кроликах. Рапамицин замедляет экспрессию трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), что успешно применялось ранее для профилактики фиброза легких, индуцированного TGF- $\beta 1$ , а также рестеноза коронарных артерий. Стриктуры

уретры у кроликов были искусственно вызваны методом электрокоагуляции. Постинтервенционное гистологическое исследование выявило большое количество плотных фибробластов и окрашенных в синий цвет коллагеновых волокон в группе голометаллических стентов, тогда как в группе применения стентов с покрытием рапамицином показатель количества фибробластов и коллагеновых волокон под слизистой оболочкой был значительно ниже. Механизм такого влияния рапамицина может быть связан с его влиянием на ингибирование экспрессии TGF- $\beta$ 1 и Smad3 и стимулированием экспрессии MMP1 в тканях уретры [126].

В профилактике рецидива стриктуры уретры у пациентов после внутренней уретротомии проводились попытки применения колхицина, еще одного препарата, обладающего антимиотической активностью. Колхицин назначали по 1 г / день перорально в течение двух месяцев, оценку развития стриктуры уретры проводили через 3, 6 и 12 месяцев после внутренней уретротомии. Частота рецидивов стриктуры уретры была значительно ниже у лиц, получавших колхицин ( $P = 0,044$ ) в сравнении с группой контроля. В целом, частота рецидивов стриктуры уретры оказалась значительно ниже в случае отсутствия коморбидных заболеваний ( $P = 0,006$ ). На основании результатов можно судить, что сочетание перорального колхицина с внутренней уретротомией значительно снижает частоту рецидивов стриктур уретры [127].

Сравнительный анализ способности цитостатических препаратов митомицина С, бевацизумаба и 5-фторурацила ингибировать фиброз уретры был проведен турецкими исследователями в эксперименте на кроликах с травмированием уретры. Сорок самцов кроликов были разделены на четыре группы: группа 1 (контроль), без применения медикаментозного лечения; группа 2 – с применением митомицина С; 3-я группа – с применением бевацизумаба, нанесенного на травмированный участок уретры; и группа 4 – с применением 5-фторурацила. Все животные были умерщвлены через 28 дней для оценки наличия хронического воспаления и фиброза. Наибольшую эффективность в отношении предотвращения стриктуры уретры показало применение митомицина С в сравнении с контрольными показателями ( $P < 0,001$ ), затем следовали бевацизумаб ( $P = 0,002$ ) и 5-фторурацил ( $P = 0,005$ ). Не было отмечено статистически значимой разницы, когда все три группы лечения сравнивались друг с другом. Гистопатологическое исследование выявило инфильтрацию воспалительных клеток в соединительной ткани, нерегулярные коллагеновые пучки, увеличение фибробластов и умеренную степень фиброза в контрольной группе. По сравнению с контрольной группой во всех группах лечения отмечался легкий фиброз, неравномерность пучка коллагена и количество фибробластов оказались значительно менее выраженными в сравнении с контролем [18, р. 1363].

В другом экспериментальном исследовании на кроликах был исследован эффект комбинированного использования 5-фторурацила и триамцинолона ацетонида в улучшении стриктуры уретры. Установлено, что данная комбинация лекарственных препаратов, очевидно, предотвращает фиброз уретры как *in vivo*,

так и *in vitro*. МиР-192-5р опосредовала улучшение рубца уретры путем прямого воздействия на ATG7, который является маркерным геном аутофагии. Результаты показали, что сочетание препаратов подавляет аутофагию и фиброз фибробластов уретрального рубца за счет увеличения экспрессии миР-192-5р, тем самым предлагая новые стратегии и цели лечения и профилактики стриктуры уретры [19,р. 5956].

В клиническом исследовании результатов применения 5-фторурацила с целью предотвращения развития уретральных стриктур у 25 пациентов после перенесенного кондиломатоза было показано, что лазерная абляция с последующей (через неделю) местной внутриуретральной перфузией 1% фторурацила и 1% тетракаина гидрохлорида (смазывающее желе) в объеме 20 мл один раз в неделю не вызывала никаких серьезных интраоперационных осложнений. После введения смеси кончик полового члена немедленно зажимали, чтобы закрыть мочеиспускательный канал с помощью окклюзионного зажима для полового члена, и удерживали в течение 20 минут. Первоначально было дано шесть процедур, а после шести недель отдыха был назначен еще один цикл из шести еженедельных процедур. Интрауретральная установка хорошо переносилась, хотя шесть пациентов жаловались на боли в мочеиспускательном канале при мочеиспускании. В трех случаях рецидива в течение 2-5 недель наблюдения была выполнена повторная абляция гольмиевым лазером и установка смеси фторурацила и тетракаина. В среднем через шесть месяцев наблюдения у пациентов не было выявлено стриктур мочеточника [128].

Ранее были опубликованы многочисленные данные о высокой эффективности 5-фторурацила при стенозах, вызванных онкологическими заболеваниями, травмами и хронической патологией, сопровождающейся развитием фиброза [129]. Фторурацил вызывает ингибирование пролиферации клеток гладких мышц и является перспективным средством для ингибирования пролиферации интимы [130].

Учитывая крайнюю немногочисленность в литературных источниках данных по использованию 5-фторурацила в урологии при СУ для нас представляло значительный интерес проанализировать результаты подобных исследований в смежных областях медицины.

Так, в экспериментальном исследовании, проведенном на модели из кроликов со ларинготрахеальным стенозом, вводили этосомы с 5-фторурацилом в рубец путем парацентеза под наблюдением через эндоскоп. Прослеживание результатов проводилось через 7, 14, 21 день после введения препарата. Не наблюдалось различий в группе исследования и контроле сразу после введения средства и через 7 дней. Однако препарат значительно снижал признаки стеноза дыхательных путей через 21 день после введения по сравнению с контролем, и в дальнейшем практически на протяжении всего исследования не наблюдалось признаков развития. Авторы сделали вывод, что этосомы, инкапсулированные в 5-фторурацил - это потенциально новый метод улучшения стеноза дыхательных путей, происходящего из грануляционной ткани [131].

Известно, что периферическая эндоскопическая хирургия при раке пищевода может привести к стриктуре пищевода, которая влияет на качество жизни пациента. Это серьезное осложнение вызвано образованием рубцов и развивается в течение двух недель после эндоскопической операции. В исследовании, целью которого являлась разработка эндоскопической инъекционной системы доставки лекарств для предотвращения стриктуры пищевода, 5-фторурацил инкапсулировали липосомой, а затем смешивали с инъекцируемым 2% ателоколлагеном (5FLC: 5FU-липосома-коллаген) для достижения замедленного высвобождения. В эксперименте была проведена резекция слизистой оболочки пищевода собаки, и 5FLC был эндоскопически введен в язву сразу после операции. В группе сравнения использовали физиологический раствор. 5-FU постепенно высвобождался из 5FLC в течение более 2 недель *in vitro*. В модели исследования не было обнаружено признаков стриктуры через 4 недели после операции, подслизистый фиброз был заметно уменьшен гистологически в модели по сравнению с контролем. Было сделано заключение, что местная эндоскопическая инъекция 5FLC может предотвратить послеоперационную стриктуру пищевода [132].

Подобное исследование было проведено на модели из кроликов, у которых был экспериментально вызван субглоттический стеноз путем повреждения подслизистой слизистой и подслизистой оболочки с последующим введением в окружающие мягкие ткани комбинации 5-фторурацила, который оказывает антипролиферативное действие на фибробласты, и кортикостероида триамцинолона ацетонида. Суспензию соединения в концентрации 2,5 мг/мл или 12,5 мг/мл вводили в соседние мягкие ткани. Стеноза не наблюдалось через 1 или 2 недели, через 12 недель скорость формирования субглоттического стеноза снизилась в среднем до 15,20% в экспериментальных группах по сравнению с 47,37% в контрольной группе. Не было никаких признаков местной или системной токсичности. Результаты исследования позволяют предположить, что использование указанного соединения может уменьшить рестеноз среди пациентов, получающих хирургическое лечение по поводу субглоттического стеноза [133].

Таким образом, проанализировав литературные источники, мы можем судить о высокой эффективности препаратов, обладающих антимитотической активностью, в отношении превенции развития и прогрессии стеноза уретры после аденомэктомии. Немногочисленность подобных исследований диктует необходимость продолжения их проведения для более детального выяснения механизмов, клинической эффективности, безопасности и экономических перспектив применения препаратов из данной группы в практике, что определило цели и задачи данного исследования [134].

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач нами были выполнены следующие направления исследования (таблица 1):

Таблица 1 - Направления исследования

Направления исследования	Методы исследования	Объекты исследования
1	2	3
Обзор данных литературы, касающихся проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы, сравнительной характеристики хирургических методов ее лечения; изучения факторов риска развития поздних осложнений и сравнительного анализа различных методов их профилактики; вопросов диагностики и хирургического лечения, а также методов медикаментозной профилактики послеоперационного развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря	Информационно-аналитический	Диссертационные исследования ученых Республики Казахстан, ближнего и дальнего зарубежья; Релевантные по теме диссертации статьи, тезисы, отчеты, монографии, представленные в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, Google Academy, Scopus, Web of Science, e-library, TripDatabase, ResearchGate); Валидированные анкеты по оценке динамики выраженности дизурических симптомов и оценке тяжести нарушений эректильной функции
Оценка основных факторов риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазией предстательной железы	Поперечное эпидемиологическое исследование распространенности поздних осложнений оперативного вмешательства (стриктуры уретры и склероз шейки мочевого	Сплошная выборка из оперированных пациентов в урологических отделениях двух клиник г. Семей. Всего оперативное лечение прошли 702 человека, которые вошли в выборку исследования.

Продолжение таблицы 1

1	2	3
	пузыря) с расчетом отношения шансов для каждого из факторов риска	
Оценка эффективности способа профилактики обструктивных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы путем орошения уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила через модифицированный катетер	Проспективное нерандомизированное клиническое исследование	246 пациентов мужского пола в возрасте 50-80 лет, проживающих в области Абай, перенесших оперативное лечение в урологических отделениях учреждения «Почечный Центр» г. Семей и больницы скорой медицинской помощи г. Семей в 2020-2022 гг. В основную группу исследования вошли 124
Анализ лабораторных показателей	Общий анализ мочи (лейкоциты, эритроциты, белок), простат-специфический антиген, креатинин	пациента, получившие помимо стандартного послеоперативного лечения профилактическое вмешательство на протяжении от пяти до десяти дней в виде промывания раствором 5-фторурацила с применением
Анализ показателей инструментальных методов обследования	Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрия, задняя ирригационная уретроскопия и цистоуретрография	модифицированного трехходового катетера. Контрольную группу составили 122 совмещенных по возрасту, социальному статусу, месту проживания пациентов, также перенесших оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ и получавших стандартное лечение. В данной группе промывание

## Продолжение таблицы 1

1	2	3
Оценка динамики выраженности дизурических симптомов пациентов после оперативного вмешательства. Оценка тяжести нарушений эректильной функции	Шкала IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах). Анкета МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции)	мочевого пузыря проводилось фурацилином с применением катетера Фолея.

### 2.2. Анализ литературных источников

Приступив к выполнению диссертационного исследования, на первом этапе было проведено тщательное изучение и анализ литературных источников, касающихся:

- актуальности проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- сравнительной характеристики хирургических методов ее лечения;
- изучения факторов риска развития поздних осложнений;
- сравнительного анализа различных методов профилактики поздних послеоперационных осложнений после хирургического вмешательства;
- вопросов диагностики и хирургического лечения;
- методов медикаментозной профилактики послеоперационного развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря.

Научные публикации, относящиеся к указанным изучаемым направлениям исследований, были найдены и отобраны для дальнейшего анализа в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Web of Science, CochraneLibrary, ResearchGate). Для этого нами были использованы следующие поисковые фильтры, ключевые слова или критерии включения: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, полнотекстовые версии статей и абстракты. В первую очередь были проанализированы исследования с высоким уровнем доказательности и хорошего методологического качества (систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные клинические исследования, когортные исследования), при дефиците которых анализу подвергались научные публикации, отражающие результаты поперечных исследований и обзорные статьи.

Публикации для дальнейшего анализа были получены путем поиска с использованием следующих ключевых слов (дата поиска: 29 августа 2022 г.): «доброкачественная гиперплазия предстательной железы», «хирургические методы лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы», «факторы риска стриктур уретры», «лечение стриктур уретры»

«медикаментозная профилактика развития послеоперационных стриктур уретры», «benign prostatic hyperplasia», «surgical methods for BPH treatment», «risk factors for urethral strictures», «treatment of urethral strictures» and «medicinal prevention of the development of postoperative urethral strictures» Всего было найдено 353 литературных источника, из них для анализа выбрано 133.

### 2.3. Характеристика объекта исследования

2.3.1. Характеристика объекта исследования факторов риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С целью изучить основные факторы риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазией предстательной железы мы провели поперечное исследование распространенности поздних осложнений оперативного вмешательства (стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря) с расчетом отношения шансов для каждого из факторов риска на сплошной выборке из оперированных пациентов в урологических отделениях двух клиник г. Семей – Больницы скорой медицинской помощи и учреждения «Почечный центр» за три года – с 2019 по 2021 гг. Всего оперативное лечение прошли 702 человека. Социально-демографическая характеристика лиц, вошедших в эпидемиологическое исследование, представлена в таблице 2. Абсолютное большинство пациентов находились в возрастном диапазоне от 61 до 80 лет (82,7%), были городскими жителями. Большая часть больных была госпитализирована в плановом порядке (таблица 2).

Таблица 2- Социально-демографическая характеристика лиц, вошедших в эпидемиологическое исследование

Характеристики		Абсолютное число	%
Возраст (лет)	40-50	4	0,6
	51-60	118	16,7
	61-70	361	51,4
	71-80	219	31,3
Место проживания	город	526	75,0
	село	176	25,0
Тип госпитализации	плановый	443	63,2
	экстренный	259	36,8

2.3.2. Характеристика объекта исследования для проведения клинического испытания для оценки эффективности способа профилактики обструктивных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы путем орошения уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила через модифицированный катетер.

*Расчет размеров выборки для клинического испытания.*

Исходя из средней распространенности стриктур и стенозов уретры в отдаленном периоде после проведенной аденомэктомии от 6,9 до 14 %, [135, 136] мы приняли за популяционную распространенность 10%. Из 702 пациентов, получивших оперативное лечение с 2019 по 2021 гг., нам было необходимо сформировать выборку для проведения клинического исследования по оценке эффективности способа профилактики обструктивных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы с помощью орошения уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила через модифицированный катетер.

Расчет выборки проводился с помощью Sample Size Calculator [137].

Анализ литературных данных показал эффективность препарата 5-фторурацила в лечении келоидных рубцов 43% [138] с уровнем значимости 0,05, размер основной выборки исследования составил 246 пациентов. На рисунке 1 показан расчет выборки пациентов для клинического исследования.

**Result**

Sample size: **246**

This means 246 or more measurements/surveys are needed to have a confidence level of 95% that the real value is within  $\pm 5\%$  of the measured/surveyed value.

Confidence Level: ?	95%	▼
Margin of Error: ?	5	%
Population Proportion: ?	43	% Use 50% if not sure
Population Size: ?	702	Leave blank if unlimited population size.

**Calculate** ▶ **Clear**

Рисунок 1- Расчет выборки пациентов для клинического исследования

В клиническое испытание были включены 246 пациентов мужского пола в возрасте 50-80 лет, проживающих в Восточно-Казахстанской области, перенесших аденомэктомию по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в урологических отделениях учреждения «Почечный Центр» г. Семей и Больницы скорой медицинской помощи г. Семей

в 2020-2022 гг. Дизайн исследования: нерандомизированное клиническое испытание. Начало набора пациентов в испытание – 01.12.2020 г, точка окончания набора – 01.10.2022 г.

Критерии включения:

1. Больные с ДГПЖ после аденомэктомии в возрасте от 50 до 80 лет.
2. Больные с ДГПЖ после трансуретральной резекции предстательной железы в возрасте от 50 до 80 лет.

Критерии исключения:

1. Пациенты со стриктурой уретры, диагностированной до оперативного вмешательства.
2. Больные с ДГПЖ с сопутствующими психиатрическими заболеваниями.
3. Больные с установленной злокачественной гиперплазией предстательной железы.
4. Больные с острым почечным повреждением или хронической почечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов.
5. Больные с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения, церебральным атеросклерозом тяжелой степени, перкинсонизмом и другими заболеваниями, сопровождающимися тяжелой нейромышечной дисфункцией мочевого пузыря.
6. Возраст больных старше 80 лет
7. Отказ от участия в исследовании.

Хирургическому лечению подвергались лица с хроническими заболеваниями только в стадии компенсации. Распределение участников исследования на основную и контрольную группы осуществлялось с учетом совместимости социально-демографических показателей и критериев включения и исключения в порядке поступления больных на хирургическое лечение. Таким образом, каждый пациент имел равные шансы попасть в обе группы исследования.

В таблице 3 представлена социально-демографическая характеристика лиц, прошедших оперативное лечение по поводу ДГПЖ. Большинство исследуемых пациентов находились в возрастном диапазоне старше 60 лет (82,1%) и имели статус пенсионера (80,1 %); средний возраст участников исследования составил  $70,0 \pm 8,0$  лет. Около четверти пациентов проживали в сельской местности и получили направление на хирургическое лечение от врача районных больниц. Только 18,7% пациентов были направлены на лечение врачами-урологами амбулаторного уровня; приблизительно такое же число больных первично обратились в службу скорой медицинской помощи; около трети из них получили направление от врача общей практики после консультации уролога. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность (I-II функциональные классы по NYHA) были зарегистрированы у 15,4%, 37,8% и 8,53% пациентов соответственно. Около 20% пациентов имели избыточный вес либо ожирение.

Таблица 3- Социально-демографическая характеристика лиц, вошедших в клиническое исследование

Характеристики		Абсолютное число	%
Возраст (лет)	40-50	1	0,4
	51-60	43	17,5
	61-70	119	48,4
	71-80	83	33,7
ИМТ	До 25	77	31,3
	25-30	120	48,8
	Более 30	49	19,9
Место проживания	Город	187	76,0
	Село	59	24,0
Социальное положение	Рабочий	24	9,8
	Служащий	9	3,7
	Пенсионер	197	80,1
	Безработный	4	1,6
	Инвалид	1	0,4
	Прочие	11	4,5
Направление выдано	Врачом ПМСП (ВОП)	73	29,7
	Врачом скорой помощи	44	17,9
	Врачом-урологом	46	18,7
	Врачом ЦРБ	61	24,8
	Врачом другой специальности	22	8,9
Сахарный диабет 2 типа		38	15,44
Артериальная гипертензия		93	37,8
Хроническая сердечная недостаточность 1-2 ФК		21	8,53

На каждого пациента заведена карта обследования больного, включающая: информационное согласие пациента на участие в исследовании состояния здоровья и анкету участника научно-исследовательского проекта для оценки клинического состояния больного в динамике до- и после оперативного вмешательства через 10 дней, 3 и 6 месяцев.

#### 2.4. Характеристика групп исследования

В основную группу исследования вошли 124 пациента, получившие помимо стандартного послеоперативного лечения в стационаре согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения МЗ РК «Доброкачественная гиперплазия

предстательной железы» № 23 от 12 декабря 2013 года (антибактериальная, гемостатическая терапия, анальгетики, альфа-блокаторы, ингибиторы 5-альфаредуктазы) [139], профилактическое вмешательство на протяжении от пяти до десяти дней с первого дня после операции в виде промывания раствором 5-фторурацила с применением модифицированного трехходового катетера (см. описание ниже). Продолжительность лечения составляла до 10 дней.

Контрольную группу составили 122 совмещенных по возрасту, социальному статусу, месту проживания и индексу массы тела (ИМТ) пациентов, также перенесших оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ. В контрольной группе после оперативного вмешательства проводилось стандартное лечение. В данной группе пациентов промывание мочевого пузыря проводилось фурацилином с применением катетера Фолея.

### **2.5. Проследивание состояния здоровья пациентов групп исследования**

После оперативного вмешательства мониторинг клинических, лабораторных и инструментальных показателей лиц, вошедших в основную и контрольную группы исследования, проводился через 10 дней, 3 месяца и 6 месяцев. Пациентов предупреждали о необходимости повторного обследования через некоторое время для предотвращения возможных осложнений. Кроме того, в эти же сроки нами проводилось исследование выраженности симптомов у больных с нарушением мочеиспускания в соответствии со шкалой IPSS, оценка качества жизни пациентов вследствие расстройств мочеиспускания в динамике после оперативного вмешательства, эректильной дисфункции согласно шкале МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции), дизурии и расстройств эякуляции.

### **2.6. Этическое одобрение исследования**

Исследование одобрено Этическим комитетом Медицинского университета г. Семей 28 декабря 2018 г., протокол № 4. Все участники подписали форму информированного согласия.

### **2.7. Характеристика оперативного вмешательства при ДГПЖ**

Из множества хирургических подходов к лечению ДГПЖ предпочтение в большинстве случаев отдается методам открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции. Открытая аденомэктомия выполняется обычно при наличии большой по объему (>80 см<sup>3</sup>) гиперплазированной предстательной железы; кроме того, данное вмешательство показано при ассоциации ДГПЖ с дивертикулезом мочевого пузыря, при отсутствии возможности проведения цистолитотрипсии в случае наличия камней в мочевом пузыре, а также при необходимости применения полуригидных фалло-эндопротезов [28,р. 148]. Недостатками данного способа аденомэктомии являются необоснованное удаление предстательной части мочеиспускательного канала вместе с аденоматозной тканью, возможность повреждения уретрального сосудистого сплетения и дорзальных сосудов железы [29,с. 138].

### 2.7.1. Протокол операции аденомэктомии

После обработки операционного поля под анестезией производится разрез над лоном доступом по Кею послойно, межмышечно вскрывается предпузырное пространство. Брюшина тупо отслаивается кверху. Выделяется передне-верхняя стенка мочевого пузыря с последующей фиксацией кетгутовой нитью. Мочевой пузырь вскрывается между нитями, измеряем количество выделенной мочи с помощью электроотсоса. Проводим ревизию мочевого пузыря, определяем визуальное состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, и пальпаторно тип строения, роста и размеры аденомы предстательной железы. Затем выполняется вылушивание аденомы, измеряется ее вес и размеры. Определяем объем кровотечения из ложа предстательной железы. Наблюдаем за сокращением ложа.

Проводится катетеризация мочевого пузыря через уретру с применением катетера Фолея. В качестве метода гемостаза проводится раздувание резинового баллончика на катетере Фолея. Через контрапертурный разрез на мочевом пузыре проводится резиновая трубка, которая фиксируется кистетным швом. Мочевой пузырь ушивается непрерывно-узловыми мышечно-подслизистыми однорядными швами по Карпенко В.С. Определяем герметичность мочевого пузыря и гемостаз в ране. Рана послойно ушивается, накладывается асептическая повязка.

### 2.7.2. Протокол операции трансуретральной резекции ДГПЖ

Несмотря на высокую эффективность открытой аденомэктомии в отношении послеоперационной характеристики мочеиспускания, наличие достаточно большого числа ранних и поздних послеоперационных осложнений (около 20% случаев) зачастую ставит перед хирургом-урологом вопрос поиска альтернативных методов лечения. Одним из таких эффективных подходов является трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы. До настоящего времени данный вид хирургического вмешательства рассматривается большинством авторов как «золотой стандарт» хирургического лечения ДГПЖ [33,с. 25].

Основными достоинствами данной методики является относительно низкая травматичность, возможность устранения инфравезикальной обструкции, непродолжительный срок реабилитации [35,с. 24].

Еще одним преимуществом данного вида вмешательства является высокая скорость его проведения с возможностью одномоментной радикальной резекции патологической опухоли. Однако применение данного метода возможно только в случаях, когда объем гиперплазированной ткани не превышает 80 см<sup>3</sup>. Кроме того, его выполнение невозможно при наличии камней и дивертикулов в мочевом пузыре.

При трансуретральной резекции после обработки операционного поля под анестезией выполняется уретроцистоскопия, визуально характеризуется слизистая мочевого пузыря, расположение устьев обоих мочеточников, наличие или отсутствие инородных тел в мочевом пузыре.

Затем определяется наличие аденомы простаты, ее размеры, бугристость, плотность. Проводится трансуретральная резекция средней и боковых долей простаты. Использовались резектоскопы 24 калибра Charriere.

В дальнейшем оцениваются объем и вес резецированных тканей, которые затем отправляются на гистологическое исследование. Производится катетеризация мочевого пузыря через уретру катетером Фолея, с гемостатической целью раздувается баллончик на катетере Фолея. Хирургическая операция продолжается в среднем около часа.

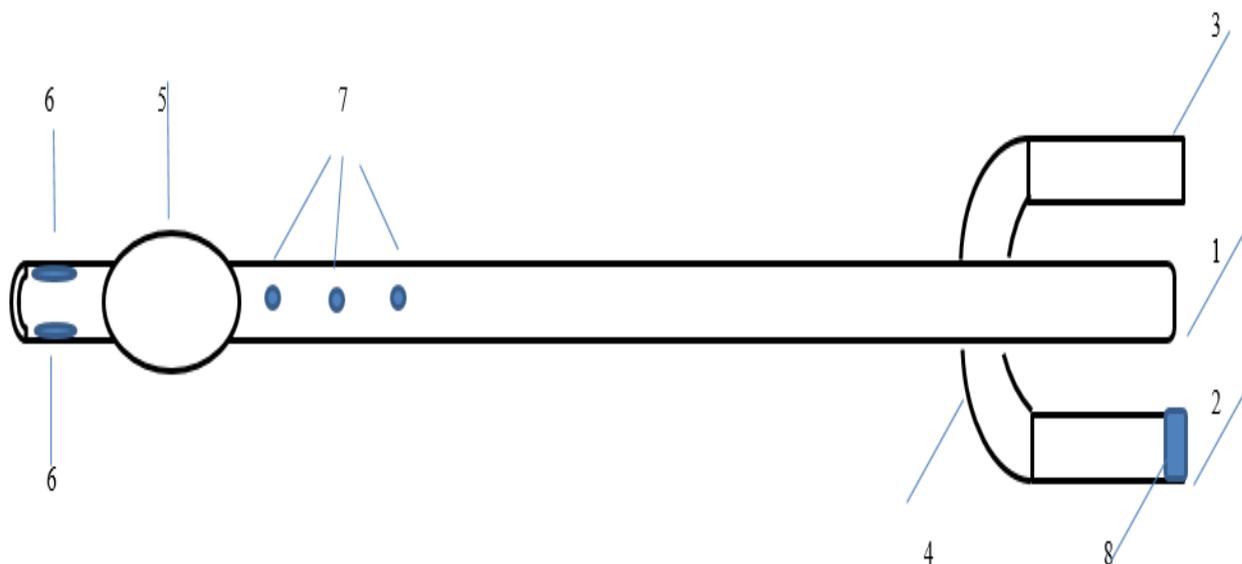
## **2.8. Описание полезной модели модифицированного трехходового катетера Фолея**

Разработанная нами полезная модель модифицированного трехходового катетера Фолея (патент на полезную модель №4223 от 09.08.2019 г.) [140] относится к урологии и предназначена для профилактики постоперационных осложнений на нижние отделы мочевыводящих путей (рисунок 2). Катетер используется для дренирования мочевого пузыря с последующим промыванием уретры в раннем и позднем послеоперационном периоде. Данная модель является усовершенствованной моделью трехходового катетера Фолея [141], который имеет три канала:

- 1) для введения медикаментов и промывания мочеиспускательного канала,
- 2) для выведения мочи и промывания полости мочевого пузыря,
- 3) для раздувания баллона.

На дистальном конце катетера расположены три отверстия: два из них служат для выведения мочи и промывания мочевого пузыря, одно для введения лекарственных средств в уретру и ее орошения. Ходы разделены внутри катетера, что не допускает возможности смешивания лекарств с мочой при введении препаратов при ирригации уретры.

Сущность полезной модели (рисунок 1) состоит в том, что данный катетер не только дренирует мочевой пузырь через дренажные каналы (6), но и промывает его через основной первый канал (1), а уретру через измененный третий канал (3) с помощью трех дополнительных отверстий (7). Отличительной особенностью данного катетера является то, он имеет 3 дополнительных перфорационных отверстия (7), ирригационные каналы (d-3мм, расстояние между отверстиями 10 мм) по ходу третьего канала, ниже баллончика (5). Катетер промывает мочевой пузырь через первый основной канал и уретру через модифицированный третий канал. На дистальном конце уже существовавшее отверстие ирригационного канала закрывают медицинским силиконовым клеем, чтобы препарат при ирригации уретры не попадал в мочевой пузырь.



- |  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. I канал, дренажная воронка  | 5. Баллончик            |
| 2. II канал, для надувание баллона   | 6. Дренажные каналы     |
| 3. III канал - для введения лекарственных препаратов или антисептических растворов | 7. Ирригационные каналы |
| 4. Противовозвратный клапан  | 8. Клапанная крышка     |

Рисунок 2 - Полезная модель модифицированного трехходового катетера Фолея

Катетер используется для промывания уретры различными антисептическими растворами и лекарственными препаратами в послеоперационном периоде, что снижает риск развития осложнений и не причиняет больному неприятные ощущения во время процедуры.

Целью применения данной модели устранение поздних послеоперационных осложнениях на нижние отделы мочевыводящих путей.

## 2.9. Описание профилактического вмешательства в основной группе исследования

Участники основной группы исследования в послеоперационном периоде, начиная с первого дня после операции, в течение от пяти до десяти дней в зависимости от наличия гематурии получали инстилляции уретры и ложа предстательной железы раствором 5-фторурацила с применением модифицированного катетера.

Фторурацил является антиметаболитом урацила. Механизм действия связан с переходом препарата в тканях в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот.

Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление клеток

Пациентам исследуемой группы проводилось введение препарата (1000 мг/20 мл 5-фторурацила на 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида) в уретру и мочевого пузыря осуществлялось с помощью модифицированного уретрального трехходового катетера [141] (под контролем общего анализа крови (количество лейкоцитов)). Процедура проводилась с первых суток после операции 1-2 раз в сутки в объеме 50 мл в течение 5-10 дней. Она занимала около 3 минут.

### **2.10. Анализ лабораторных показателей**

Лабораторное обследование пациентов включало в себя анализ общего анализа мочи аппаратным методом, в котором наибольший интерес представляло определение белка, количества лейкоцитов и эритроцитов, поскольку эти показатели свидетельствовали о выраженности местных воспалительных реакций и повреждении тканей как до операции, так и на протяжении всего периода прослеживания после операции – через 10 дней, 3 месяца и полгода после вмешательства. Показатель креатинина в биохимическом анализе крови нами был выбран в качестве индикатора, свидетельствующего об обструктивной уропатии, которая может привести к последующему развитию острого или хронического почечного повреждения, сопровождающегося азотемией. За нормальные величины принимались показатели от 65,4 до 119,3 мкмоль/л. Показатель простат-специфического антигена является тканеспецифическим гликопротеином, продуцируемым эпителиальными клетками предстательной железы. Он является онкомаркером злокачественной гиперплазии предстательной железы. Анализ проводился ИФА методом до оперативного вмешательства, через 10 дней, 3 и 6 месяцев после оперативного лечения.

### **2.11. Анализ показателей инструментальных методов обследования пациентов групп исследования**

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема остаточной мочи проводилось всем пациентам, вошедшим в исследование, до оперативного вмешательства, через 10 дней, 3 и 6 месяцев после оперативного лечения. УЗИ простаты у мужчин показывает структуру и органа, состояние окружающих тканей, позволяет оценить объем остаточной мочи в мочевом пузыре. Метод наиболее комфортен для пациента. Он практически не имеет противопоказаний. Также нами проводился клинический метод исследования уродинамики – урофлоуметрия. Исследование неинвазивно, но при этом обладает высокой информативностью.

Для его проведения мы использовали урофлоуметр UFM-01 YAROVIT, представляющий собой специальную воронку, которая реагирует на характер мочеиспускания.

Устройство подключено к персональному компьютеру. Датчики регистрируют такие показатели, как продолжительность и объемная скорость потока мочи. По динамике характеристик строится график, результаты отображаются на мониторе. Исследование проводилось до операции, а также

через 10 дней, 3 и 6 месяцев после оперативного лечения. Снижение показателей урофлоуметрии свидетельствует о наличии инфравезикальной обструкции уретры. При наличии снижения показателей уродинамики и увеличении объема остаточной мочи нами проводилась задняя ирригационная уретроскопия и цистоуретрография для определения наличия стриктур или стеноза уретры. Количество остаточной мочи (пост-мочеиспускательный остаток) определяли с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования.

### **2.12. Оценка выраженности дизурических симптомов, эректильной дисфункции и качества жизни у пациентов групп исследования в динамике**

Для оценки динамики выраженности дизурических симптомов пациентов после оперативного вмешательства мы использовали шкалу IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах), которая дает возможность определить степень тяжести симптоматики и выбрать рациональный метод лечения соответственно. Шкала IPSS предназначена для оценки тяжести симптомов у пациентов с дизурическими нарушениями. В нее входят вопросы относительно ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания, потребности мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания, прерывистости мочеиспускания, возможности воздерживаться от мочеиспускания, силы струи мочи, необходимости натуживаться для осуществления мочеиспускания, а также количества мочеиспусканий в ночное время [142,143].

В качестве дополнительного метода используется определение индекса качества жизни, определяемого в баллах, при ответе на вопрос об отношении к имеющимся проблемам, если бы с ними пришлось жить до конца жизни.

Количество баллов: от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях, от 8 до 19 — об умеренных нарушениях, от 20 до 35 свидетельствует о тяжелых симптомах болезни. Для оценки тяжести нарушений эректильной функции мы использовали анкету МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции), включающую в себя вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на сексуальной жизни пациента в течение последних четырех недель. Анкетирование проводилось через 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Также был проведен опрос пациентов относительно наличия ретроградной эякуляции через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения [144].

### **2.13. Статистическая обработка данных**

#### **Описательная статистика:**

Для категориальных переменных данные были представлены в виде абсолютных и относительных чисел. Для качественных данных значимость различий в группах определяли путем выполнения критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для количественных данных измерялись центральные тенденции, такие как медиана и межквартильный размах, так как распределение количественных данных отклонялось от нормального. Для примера ниже приведена визуализация

оценки центральных тенденций для переменной «размер предстательной железы в группах исследования до и после оперативного вмешательства» (рисунок 3).

А – основная группа до операции, Б – контрольная группа до операции, В – основная группа через 6 месяцев после операции, Г – контрольная группа через 6 месяцев после операции

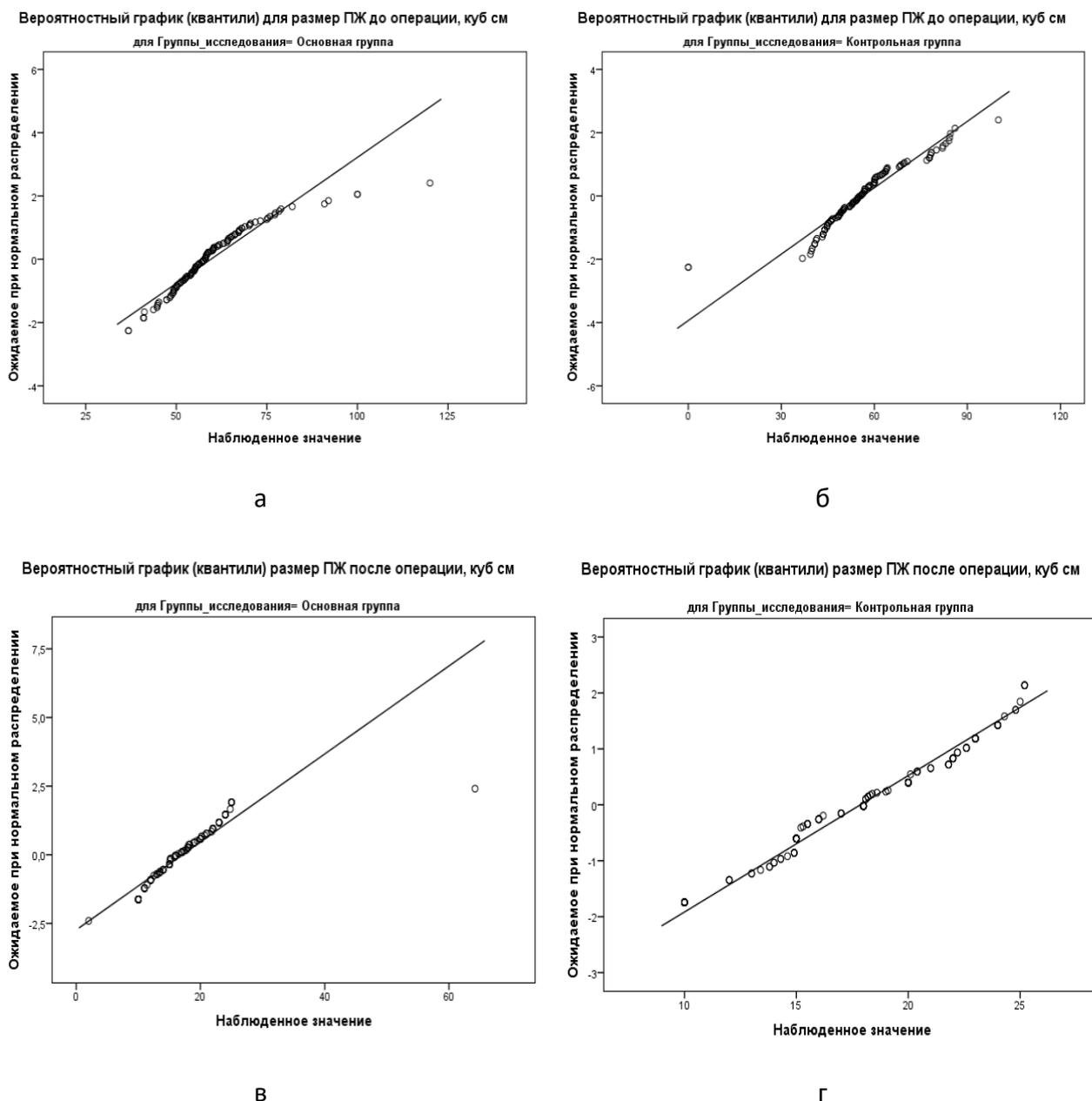


Рисунок 3- Оценка центральных тенденций для переменной размер предстательной железы в группах исследования до и после оперативного вмешательства

**Сравнительная статистика:**

Для качественных данных использовался критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для оценки значимости различий между группами. Для количественных данных, учитывая ненормальное распределение, использовался критерий Манна-Уитни.

### **Регрессионный анализ:**

Проведен регрессионный анализ факторов риска развития стриктуры уретры с расчетом отношения шансов (ОШ), что позволяет количественно описать тесноту связи между изучаемыми факторами и развитием осложнений. Для оценки влияния независимых переменных на вероятность развития поздних послеоперационных осложнений была использована логистическая регрессия.

Логистическая регрессия была применена для моделирования бинарного зависимого переменного (развитие осложнений: да/нет) на основе нескольких независимых переменных. Статистическая значимость каждой независимой переменной оценивалась с использованием теста Вальда. Переменные с  $p$ -значением менее 0,05 считались статистически значимыми и включались в окончательную модель. Для каждой переменной были рассчитаны 95% доверительные интервалы для ОШ

### **Внутригрупповая динамика:**

Оценка внутригрупповой динамики проводилась с помощью теста Фридмана для  $K$ -родственных выборок с повторными измерениями.

### **Критический уровень значимости различий:**

Критический уровень значимости различий между группами принимался как  $p < 0,05$ .

### **Программное обеспечение:**

Все процедуры статистического анализа выполнялись с использованием программы SPSS 20 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).



Рисунок 4 - Схема проведения исследования

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Оценка основных факторов риска развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы

В поперечное исследование по оценке факторов риска развития поздних обструктивных послеоперационных осложнений в виде стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря вошли 702 пациента, прошедшие оперативное вмешательство с 2019 по 2021 гг. в двух урологических отделениях клиник г. Семей. В таблице 4 представлены данные по основным факторам риска формирования поздних осложнений оперативного лечения ДГПЖ у исследуемых пациентов. Информация о представленных факторах риска получена из историй болезни пациентов.

Таблица 4- Характеристика факторов риска лиц, вошедших в ретроспективное поперечное исследование

Характеристики		Абсолютное число	%
Наличие сахарного диабета		126	18,0%
ИМТ	до 30	554	79,9%
	более 30	149	21,1%
Длительность болезни	до 12 месяцев	162	23,1 %
	12 месяцев и >	540	76,9%
Получал ли консервативное лечение до операции	да	555	79,1%
	нет	147	20,9%
Тип госпитализации	плановый	443	63,2%
	экстренный	259	36,8%
Лейкоцитурия до операции		127	18,1 %
Вид оперативного лечения	ТУР ДГПЖ	335	47,8%
	аденомэктомия	367	52,2%
Объем остаточной мочи до операции	100-149 мл	141	20,1%
	150 мл и более	561	79,9%
Размер ПЖ, куб см, до операции	До 45 см <sup>3</sup>	125	17,8%
	Более 45 см <sup>3</sup>	577	82,2%
Средний балл IPSS до операции	8-19 баллов	99	14,1%
	20-35 баллов	603	85,9%
Наличие стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря через 6 месяцев после операции		29	4,1 %

Основными изучаемыми факторами риска послужили наличие сахарного диабета (18 %), избыточного веса или ожирения (21,1 %), длительность заболевания более одного года до оперативного вмешательства (76,9%),

отсутствие предоперативного терапевтического лечения (20,9%), экстренный тип госпитализации (36,8 %), вид оперативного вмешательства, наличие воспалительных реакций до операции (18,1 %), размер простаты до операции более 45 см<sup>3</sup> (17,8%), объем остаточной мочи до операции более 150 мл (79,9%), средний балл IPSS до операции (таблица 4).

В таблице 5 представлены отношения шансов для развития поздних осложнений после оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ. Результаты анализа свидетельствуют о том, что лица разного возраста имеют практически одинаковые шансы формирования стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря ( $p=0,134$ ), однако отрицательное значение коэффициента В указывает на некоторый протективный эффект увеличения возраста в отношении развития осложнений, что может быть связано с более выраженной воспалительной реакцией на оперативное вмешательство у лиц молодого возраста в силу лучшего иммунного ответа и усиленной пролиферации клеток эпителия.

Таблица 5- Отношения шансов для факторов риска развития поздних осложнений оперативного лечения ДГПЖ

Факторы риска	В	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ		р
			нижняя граница	верхняя граница	
Возраст	-0,085	0,919	0,823	1,026	0,134
ИМТ	0,495	1,641	0,563	4,786	0,364
Сахарный диабет	0,55	1,734	0,155	19,439	0,655
Длительность болезни	0,994	2,702	0,838	8,712	0,096
Консервативное лечение до операции	-0,555	0,574	0,085	3,892	0,57
Плановый тип госпитализации	-4,178	0,015	0,001	0,293	0,006
ОАМ лейкоциты до операции	-0,471	0,624	0,396	0,983	0,042
Вид оперативного лечения:	-0,469	0,625	0,301	1,299	0,208
Количество остаточной мочи до операции	0,014	1,014	1,002	1,026	0,022
Суммарный балл по шкале IPSS до операции	0,004	1,004	0,855	1,178	0,964
Размер ПЖ, куб см, до операции	0,026	1,026	0,938	1,122	0,574
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость					

Консервативная терапия до оперативного лечения оказывала протективный эффект, снижая риск развития поздних осложнений операции в 0,574 раза. Плановая госпитализация имела более благоприятный эффект в отношении формирования стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря в сравнении с экстренным типом госпитализации (ОШ=0,015), результат имел статистически значимый уровень ( $p<0,01$ ). Статистически значимый уровень был также установлен в отношении лейкоцитурии до операции: ее отсутствие так же

благоприятно сказывалась на отдаленных результатах оперативного вмешательства (ОШ=0,624;  $p<0,05$ ).

Тип оперативного лечения также играл существенную роль в формировании стриктур уретры. Так, чрезпузырная аденомэктомия приводила к меньшим рискам поздних послеоперационных осложнений в сравнении с трансуретральной резекцией в 0,624 раз. При расчете отношения шансов относительно ТУР к аденомэктомии этот показатель достиг 1,79, однако статистически значимого уровня не наблюдалось.

Увеличение объема остаточной мочи в мочевом пузыре до оперативного лечения более 150 мл приводило к росту риска поздних осложнений в 1,014 раз, при этом отмечались статистически значимые различия в сравнении с лицами, у которых этот показатель был меньше. Суммарный балл по шкале IPSS не сказался на рисках развития стриктуры уретры (ОШ=1,004), показатель не имел статистически значимого уровня. Такая же ситуация сложилась и в отношении размера простаты до операции – результат не имел статистически значимого уровня. Такой результат можно объяснить тем фактом, что при больших размерах железы предпочтительным методом оперативного лечения была чрезпузырная аденомэктомия, являющаяся более благоприятной в отношении развития поздних осложнений.

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря встречались в послеоперационном периоде у 4,1% пациентов. Основными факторами риска, имеющими статистически достоверный уровень, послужили экстренный тип госпитализации, наличие инфекционного воспаления до операции и количество остаточной мочи до операции. Высокие показатели ОШ также были характерны для избыточного веса и ожирения, сахарного диабета, длительности заболевания более года. Эти данные согласуются с результатами других исследований, которые демонстрируют распространенность поздних послеоперационных осложнений у 3,9 – 6,4% пациентов [145]. Статистически значимыми факторами риска осложнений являются длительное время оперативного вмешательства, наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и ожирение ( $p<0,01$ ; 0,01 соответственно), вес железы до операции ( $p<0,01$ ) [146]. Предоперационное лечение антибиотиками показало защитный эффект ( $p = 0,042$ ), а положительный предоперационный посев мочи служил предиктором склероза шейки мочевого пузыря ( $p = 0,021$ ) [147].

По данным другого исследования, важными факторами риска развития стриктуры уретры были длина стриктуры более 2 см ( $p = 0,024$ ), пожилой возраст ( $p = 0,042$ ), избыточный вес ( $p = 0,021$ ), и предыдущие процедуры на уретре ( $p = 0,021$ ) [148]. Исследование, проведенное турецкими авторами, с целью оценки скорости развития стриктур уретры и факторов риска после биполярной трансуретральной резекции простаты, показало, что через шесть месяцев после операции данное осложнение развилось у 10,5% больных. Более высокая частота стриктур уретры наблюдалась у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты вторично ( $p=0,007$ ), с применением катетера перед

операцией ( $p=0,009$ ), при высоком уровне лейкоцитурии до операции ( $p=0,013$ ), а также у пациентов с длительным сроком послеоперационной катетеризации ( $p=0,046$ ) [149]. Результаты систематического обзора с метаанализом показывали рост развития стриктур уретры после ТУРП по сравнению с процедурами энуклеации и абляции. Основными факторами-предикторами осложнения являются использование монополярной энергии, калибр инструмента и продолжительность послеоперационной катетеризации [150].

Стриктура уретры и склероз шейки мочевого пузыря являются поздними послеоперативными осложнениями оперативных вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Независимыми предикторами данного осложнения явились трансуретральная резекция простаты, длительность заболевания, наличие сахарного диабета, экстренная госпитализация пациента, бактериальное воспаление до операции, количество остаточной мочи до операции. При планировании и проведении оперативного вмешательства, а также при ведении пациента в послеоперационном периоде необходимо учитывать эти факторы с целью разработки и внедрения профилактических мероприятий [151, 152].

### **3.2 Сравнительная клиническая и социально-демографическая характеристика групп исследования до оперативного лечения**

В нерандомизированное клиническое испытание по разработке и анализу эффективности способа профилактики обструктивных осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы нами были включены 246 пациентов мужского пола, проживающих в области Абай, перенесших операцию по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы в урологических отделениях Почечного центра г. Семей и Больницы скорой медицинской помощи в 2020-2022 гг. Из прооперированных пациентов 131 пациенту была выполнена трансуретральная резекция простаты, и 115 больных подверглись открытой аденомэктомии.

В таблице 6 представлена социально-демографическая характеристика лиц, прошедших оперативное лечение по поводу ГППЖ. Большинство исследуемых пациентов находились в возрастном диапазоне старше 60 лет (82,1%) и имели статус пенсионера (80,1%); средний возраст участников исследования составил  $70,0 \pm 8,0$  лет. Около 20% пациентов имели избыточный вес либо ожирение. Только около четверти пациентов проживали в сельской местности и получили направление на хирургическое лечение от врача районных больниц. Только 18,7% пациентов были направлены на лечение врачами-урологами амбулаторного уровня; приблизительно такое же число больных первично обратились в службу скорой медицинской помощи; около трети из них получили направление от врача общей практики после консультации уролога.

Согласно данным, представленным в таблице 6, большинство больных получали консервативное лечение на протяжении от года и более, отсутствие эффективности которого привело к необходимости хирургического вмешательства; почти у трети пациентов операция была проведена в течение года

от начала проявления клинических симптомов заболевания. В экстренном порядке поступили 42,3% пациентов, при этом в течение 24 часов были госпитализированы около трети пациентов. Половина пациентов имела состояние средней тяжести без признаков острой постренальной почечной недостаточности. Около четверти больных поступили для оперативного лечения без предварительной консервативной терапии, с острыми симптомами задержки мочи. Наличие коморбидности в виде сахарного диабета 2 типа отмечалось у 15,4 % пациентов.

Таблица 6- Социально-демографическая характеристика лиц, вошедших в исследование

Характеристики		Абсолютное число	%
Возраст (лет)	40-50	1	0,4
	51-60	43	17,5
	61-70	119	48,4
	>70	83	33,7
ИМТ	До 25	77	31,3
	25-30	120	48,8
	Более 30	49	19,9
Место проживания	Город	187	76,0
	Село	59	24,0
Социальное положение	Рабочий	24	9,8
	Служащий	9	3,7
	Пенсионер	197	80,1
	Безработный	4	1,6
	Инвалид	1	0,4
	Прочие	11	4,5
Направление выдано	Врачом ПМСП (ВОП)	73	29,7
	Врачом скорой помощи	44	17,9
	Врачом-урологом	46	18,7
	Врачом ЦРБ	61	24,8
	Врачом другой специальности	22	8,9
	Самообращение	0	0,0

Известно, что патология простаты и истощение андрогенов являются наиболее распространенными состояниями у мужчин с возрастом. Несколько крупных перекрестных исследований показали, что ежегодное снижение уровня тестостерона у мужчин в возрасте составляет примерно 1–2% в год [153-155]. Присутствие сопутствующих заболеваний играют решающую роль в снижении выработки тестостерона. К ним относятся ожирение, диабет 2 типа и метаболический синдром, которые сопровождаются увеличением уровня эстрогена [156]. У мужчин с ДГПЖ, включенных в наше исследование, наблюдался сахарный диабет 2 типа в среднем у 15,4% (18 % в основной группе

исследования и 13,1% в контрольной группе) без статистически значимой разницы, тогда как в Республике Казахстан распространенность сахарного диабета в 2017 году достигла 8,2%. Интересен тот факт, что метаболический синдром является предиктором клинического прогрессирования ДГПЖ [157], что позволяет предположить его роль в развитии заболевания (таблица 7).

Таблица 7- Характеристика дооперационного течения заболевания

Характеристики		Абсолютное число	%
Длительность болезни	До 3-х месяцев	3	1,2%
	3-12 месяцев	65	26,4%
	12-36 месяцев	106	43,1%
	Более 36 месяцев	72	29,3%
Через какое время госпитализирован от появления острых симптомов обструктивной уропатии	До 1 суток	74	30,1%
	До 3-х суток	64	26,0%
	От 3-х до 10 суток	36	14,6%
	До 1 месяца	72	29,3%
	Более 1 месяца	0	0,0%
Тип госпитализации	Плановый	142	57,7%
	Экстренный	104	42,3%
Общее состояние при поступлении	Удовлетворительное	125	50,8%
	Средней тяжести	121	49,2%
	Тяжелое	0	0,0%
Получал ли консервативное лечение до операции	Да	188	76,4%
	Нет	58	23,6%
Наличие сахарного диабета		38	15,44%

В таблице 8 представлена сравнительная характеристика групп исследования перед хирургическим лечением. Анализ полученных результатов позволяет судить о том, что в отношении предоперационного статуса, социальных характеристик и наличия сахарного диабета второго типа в основной и контрольной группах исследования не было установлено статистически значимых различий.

Данные, представленные в таблице 9, демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в группах исследования в течении основного заболевания за исключением типа госпитализации, где уровень статистической значимости оказался пограничным ( $p=0,05$ ). Кроме того, участники контрольной группы, получавшие стандартное хирургическое лечение, статистически значимо чаще получали консервативное лечение перед оперативным

вмешательством ( $p=0,02$ ). На основании указанных данных можно сделать вывод о том, что группы исследования не имели существенных различий в предоперационном статусе, в отношении социально-демографических характеристик, и, соответственно, не было установлено дополнительных вмешивающихся факторов, за исключением вида профилактического вмешательства.

Учитывая возможный протективный эффект консервативного лечения перед оперативным вмешательством в отношении развития ранних и поздних осложнений, для нас предстало интерес оценить последствия хирургического лечения в группах исследования.

### **3.3. Разработка и внедрение способа профилактики развития стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы**

Разработанный нами метод профилактики развития поздних послеоперативных осложнений при лечении ДППЖ, таких как стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря, представляет собой ирригацию уретры и шейки мочевого пузыря раствором 5-фторурацила (1000 мг / 20 мл 5-фторурацила на 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида) с использованием модифицированного уретрального трехходового катетера 2 раза в день на протяжении от пяти до десяти дней с первого дня после операции [142, с. 5].

Фторурацил – антиметаболит урацила. Механизм действия обусловлен превращением препарата в тканях в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая пролиферацию клеток.

Таблица 8- Сравнительная характеристика социально-демографических данных групп, вошедших в исследование, перед хирургическим лечением

Характеристики групп исследования		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная		$\chi^2$	р-оценка
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Возраст	40-50 лет	0	0,0	1	0,8	1,88	0,597
	51-60 лет	24	19,4	19	15,6		
	61-70 лет	57	46,0	62	50,8		
	> 70 лет	43	34,7	40	32,8		
ИМТ	До 25	32	25,8	45	36,9	5,06	0,08
	25-30	69	55,6	51	41,8		
	Более 30	23	18,5	26	21,3		
Место проживания	Город	92	74,2	95	77,9	0,46	0,5
	Село	32	25,8	27	22,1		
Социальное положение	Рабочий	15	12,1	9	7,4	6,01	0,306
	Служащий	3	2,4	6	4,9		
	Пенсионер	95	76,6	102	83,6		
	Безработный	2	1,6	2	1,6		
	Прочие	9	7,3	3	2,5		
Сахарный диабет	Есть	22	17,7%	16	13,1%	1,008	0,315
	Нет	102	82,3%	106	86,9%		

Таблица 9- Сравнительная характеристика течения ДГПЖ исследуемых пациентов перед хирургическим лечением

Характеристики групп исследования		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная			
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	$\chi^2$	р-оценка
Длительность болезни	До 3-х месяцев	3	2,4	0	0,0	5,157	0,161
	3-12 месяцев	37	29,8	28	23,0		
	12-36 месяцев	52	41,9	54	44,3		
	Более 36 месяцев	32	25,8	40	32,8		
Через какое время от начала острых симптомов госпитализирован	До 1 суток	37	29,8	37	30,4	3,458	0,484
	До 3-х суток	35	28,2	29	23,8		
	от 3-х до 10 суток	16	12,9	20	16,4		
	До 1 месяца	36	29,0	36	29,5		
Тип госпитализации	Плановый	64	51,6	78	63,9	3,826	<b>0,05</b>
	Экстренный	60	48,4	44	36,1		
Общее состояние при поступлении	Удовлетворительное	61	49,2	64	52,5	0,262	0,608
	Средней тяжести	63	50,8	58	47,5		
Консервативное лечение до операции		87	70,2	101	82,8	5,440	0,02
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость							

Выбор данного метода профилактики основывался на анализе литературных данных, которые свидетельствовали о высокой эффективности цитостатика 5-фторурацила в отношении ингибирования пролиферации тканей эпителия слизистой уретры и шейки мочевого пузыря при достаточно высокой степени безопасности препарата при использовании его в виде лаважа с внутрисполостным введением в высокой степени разведения [158]. Еще одним немаловажным доводом в пользу использования 5-фторурацила послужила его относительно низкая стоимость в сравнении другими цитостатиками [159] и доступность в аптечных сетях.

Промывание мочевого пузыря и уретры в раннем и позднем послеоперационных периодах производится через модифицированный нами трехходовой катетер. Он представляет собой видоизмененную версию известного и широко применяемого трехходового катетера Фолея, который имеет три канала: для введения медикаментов и лекарственных средств, для выведения мочи, для раздувания баллона. На дистальном конце катетера расположены три отверстия. Два из них служат для выведения мочи, одно для введения лекарственных средств. Недостатком известного устройства является то, что он адекватно промывает только мочевой пузырь, а при промывании уретры содержимое мочевого пузыря может перемешиваться с лекарственными препаратами или с антисептическими растворами, что не дает положительного лечебного или профилактического эффекта. Модификация катетера, разработанная нами, устраняет указанный недостаток, поскольку она имеет 3 дополнительных перфорационных отверстия (иррагационные каналы d-3мм, расстояние между отверстиями 10 мм) по ходу третьего канала, ниже баллончика; на дистальном конце имеющееся отверстие иррагационного канала закрыто медицинским силиконовым клеем (рисунок 2 в главе «Материалы и методы»).

Сущность полезной модели состоит в том, что данный катетер не только дренирует мочевой пузырь через дренажные каналы, но и промывает его через основной первый канал, а уретру через измененный третий канал с помощью трех дополнительных отверстий. Применение катетера уменьшает риск осложнений и не причиняет больному неприятные ощущения во время процедуры. Нагнетание и отток жидкости для промывания уретры осуществляется непрерывно и беспрепятственно что обуславливает новизну и существенные отличия предлагаемого технического решения. Трехходовой катетер для промывания уретры используется следующим образом: после опорожнения мочевого пузыря катетер в обычном положении через уретру устанавливаются в мочевой пузырь, затем с помощью второго канала, где расположена крышка противозвратного клапана, раздувают баллон и фиксируют катетер. Первый канал присоединяют к мочеприемнику, а в третий измененный канал с помощью шприца Жанне вводят лекарственный препарат или антисептический раствор, тем самым производят промывания уретры. Таким же способом, убрав мочеприемник, производится промывания мочевого пузыря [141,р. 19].

После операции устанавливали в мочевой пузырь модифицированный трехходовой катетер диаметром 22 Шарьера. Длительность послеоперационного периода, в течение которого катетер оставался на месте, составила от 5 до 10 дней.

Для предупреждения возникновения каких-либо осложнений применения антипролиферативного препарата 5-фторурацила мы применяли следующие принципы лечения:

- строгое соблюдение процентной концентрации 5-фторурацила и времени промывания;
- мониторинг количества введенного во время промывания уретры и мочевого пузыря раствора в сравнении с количеством выведенной жидкости;
- ограниченная площадь ирригации раствором 5-фторурацила и максимальная защита от воздействия препарата окружающих тканей путем правильного использования модифицированного катетера;
- тщательный контроль за функцией мочевого пузыря и уретры в послеоперационном периоде;
- акцент в раннем послеоперационном периоде на корректной гемостатической терапии и измерении суточного диуреза вплоть до момента удаления катетера;
- длительный мониторинг за состоянием пациента в послеоперационном периоде (контроль лабораторных анализов через 10 дней, 3 и 6 месяцев, проведение урофлоуметрии, ультразвукового исследования предстательной железы с определением объема остаточной мочи, оценка качества жизни пациента и симптомов обструктивной уropатии по шкале IPSS, дизурических симптомов, симптомов эректильной функции);
- оперативное лечение проводилось опытными хирургами, имеющими стаж работы не менее 10 лет и стажировавшимися в ведущих казахстанских клиниках и за рубежом.

### **3.4 Анализ ближайших и отдаленных результатов применения способа профилактики поздних осложнений после аденомэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы**

3.4.1 Анализ и оценка лабораторных показателей у пациентов основной группы и группы контроля в динамике до - и после оперативного лечения

Сравнение лабораторных показателей в группах исследования свидетельствовало о наличии статистически значимых различий показателей количества лейкоцитов через 10 дней после оперативного вмешательства в пользу основной группы исследования, пациенты которой получали профилактическое лечение раствором 5-фторурацила (рисунок 6), а также эритроцитурии на протяжении всего периода прослеживания состояния пациентов (рисунок 7). Мы считаем, что выявленные различия связаны, прежде всего, с использованием модифицированного трехходового катетера, что способствовало более тщательному промыванию не только мочевого пузыря, но и уретры, что

недоступно при использовании стандартного катетера, а также с цитотоксическим и иммуносупрессивным местным действием 5-фторурацила.

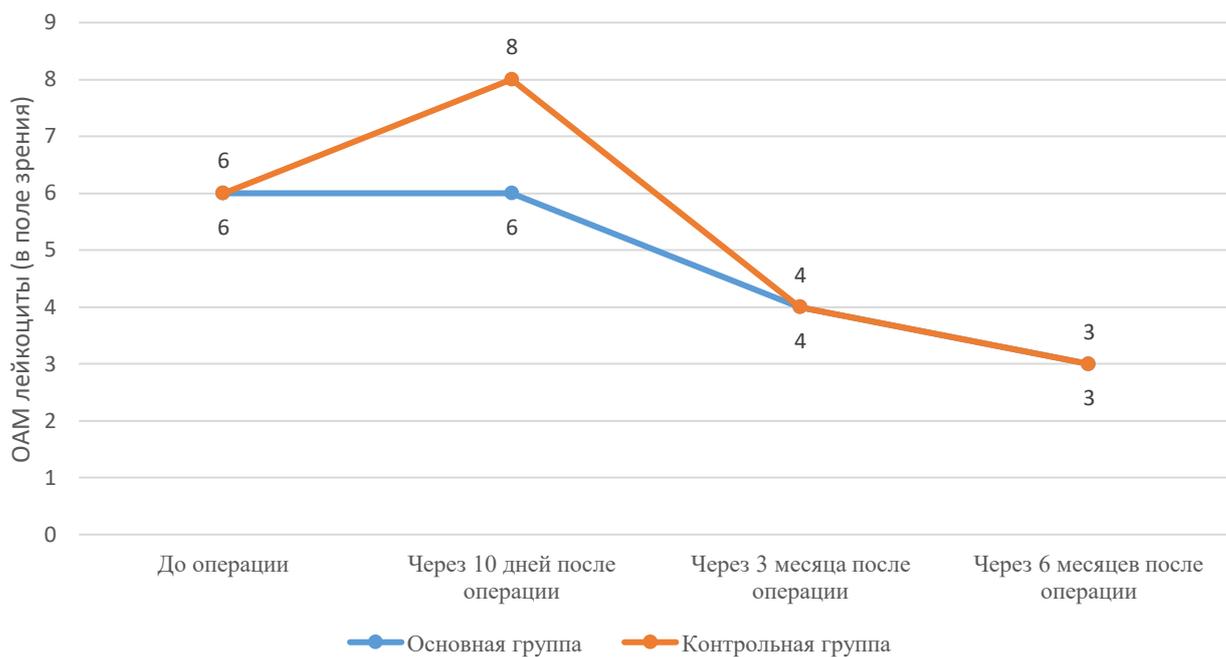


Рисунок 6- Динамика показателя лейкоцитурии у пациентов исследуемых групп до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения

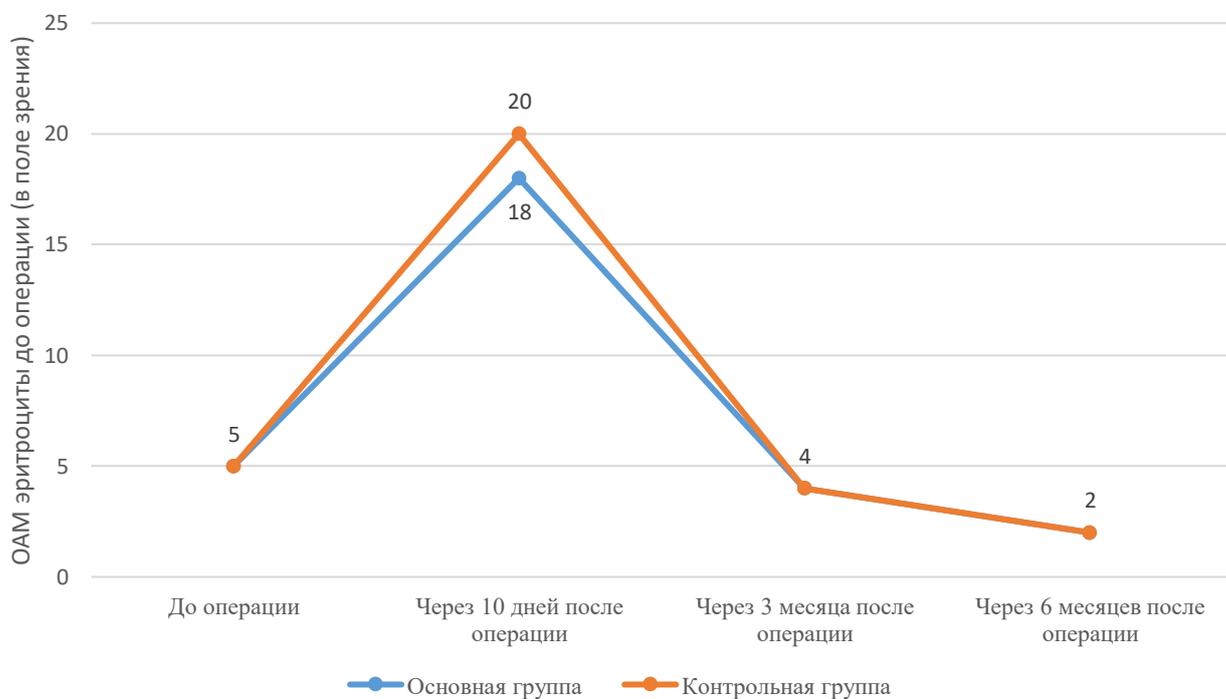


Рисунок 7- Динамика показателя эритроцитурии у пациентов исследуемых групп до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения

Снижение процесса клеточного повреждения могло сыграть положительную роль в формировании и разрастании соединительной ткани с последующим образованием стриктур. Этими же эффектами можно объяснить статистически значимое снижение уровня простат-специфического антигена у лиц основной группы исследования через 10 дней после хирургической операции, когда процесс воспаления наиболее выражен (таблица 10, рисунок 8).

При анализе и оценке лабораторных показателей внутри групп до- и после операции вплоть до 6 месяцев наблюдения практически по всем показателям наблюдалась положительная динамика со статистически значимыми их изменениями ( $p < 0,001$  для всех показателей как в основной, так и в контрольной группах, что свидетельствовало о том, что стандартная схема лечения согласно протокола диагностики и лечения ДГПЖ также давала положительный результат) (таблица 10).

Для мониторинга побочных эффектов 5-фторурацила мы анализировали общий анализ крови и биохимический анализ крови в первые сутки после операции, через 10 дней и через 1 месяц после операции. Статистически значимых изменений уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина по сравнению с контрольной группой не выявлено, хотя по сравнению с показателями до операции в обеих группах отмечено снижение количества эритроцитов и гемоглобина и увеличение количества тромбоцитов, что связано с интраоперационной кровопотерей и послеоперационной микрогематурией. Что касается функции почек, то отмечено снижение медианного значения креатинина в основной группе со 100,0 до операции до 82,2 ммоль/л через 6 месяцев и в контрольной группе со 101,2 до 84,3 ммоль/л соответственно. Мы полагаем, что отсутствие выраженного токсического действия обусловлено применением 5-фторурацила в разведении 1:25 с физиологическим раствором, а также тем, что при орошении уретры и мочевого пузыря большая часть раствора вытекала.

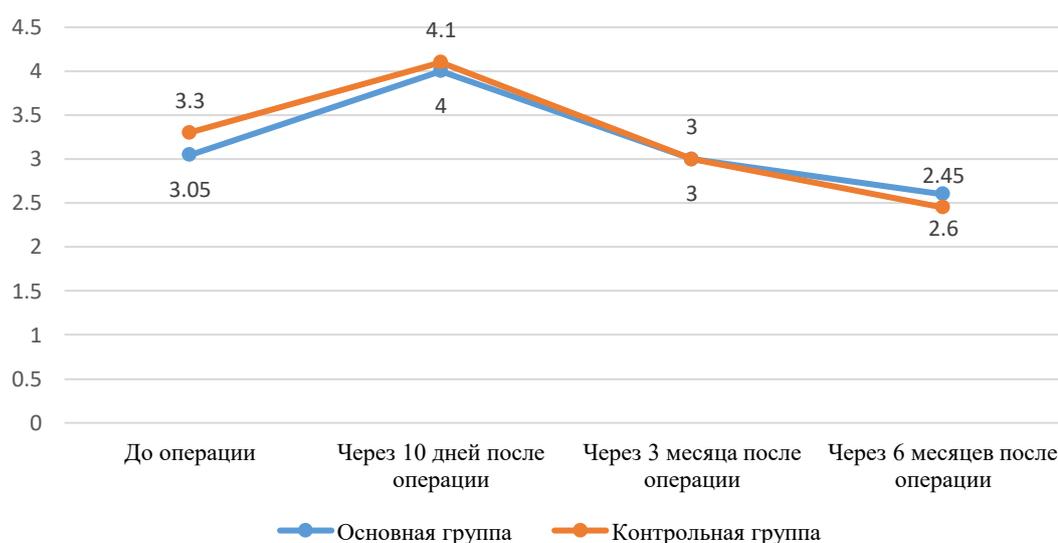


Рисунок 8- Динамика показателя ПСА у пациентов исследуемых групп до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения

Лабораторные показатели	Группы исследования						Статистический тест значимости различий	
	Основная			Контрольная				
	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	U-тест	p-оценка
ОАМ лейкоциты до операции (в поле зрения):	6,00	4,00	8,00	6,00	4,00	9,00	6902,500	0,233
через 10 дней после операции	6,00	5,00	8,50	8,00	5,00	10,00	6226,000	<b>0,015</b>
через 3 месяца после операции	4,00	3,00	5,00	4,00	4,00	5,00	6730,500	0,125
через 6 месяцев после операции	3,00	2,00	4,00	3,00	2,00	4,00	7269,000	0,583
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 215,423; p < 0,001$			$\chi^2 = 234,898; p < 0,001$				
ОАМ эритроциты до операции (в поле зрения):	5,00	3,00	8,00	5,00	3,00	7,00	7218,500	0,533
через 10 дней после операции	18,00	14,50	22,00	20,00	17,00	25,00	5715,500	<b>&lt;0,001</b>
через 3 месяца после операции	4,00	3,00	5,00	4,00	4,00	6,00	6357,500	<b>0,026</b>
через 6 месяцев после операции	2,00	1,00	2,50	2,00	2,00	3,00	5383,000	<b>&lt;0,001</b>
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 318,59; p < 0,001$			$\chi^2 = 300,926; p < 0,001$				
ОАМ белок до операции (г/л):	0,033	0,033	0,066	0,033	0,033	0,066	7329,500	0,648
через 10 дней после операции	0,33	0,165	0,99	0,33	0,165	0,9900	7083,500	0,376
через 3 месяца после операции	0,033	0,033	0,066	0,066	0,033	0,0660	6883,000	0,174
через 6 месяцев после операции	0,033	0,033	0,033	0,033	0,033	0,0330	6995,000	0,130
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 222,918; p < 0,001$			$\chi^2 = 215,991; p < 0,001$				
Креатинин до операции (ммоль/л):	100,00	84,00	118,50	101,00	86,00	115,00	7537,500	0,962
через 10 дней после операции	95,00	83,00	108,00	95,00	86,00	105,00	7254,500	0,579
через 3 месяца после операции	84,00	78,20	92,00	86,00	80,00	94,00	6985,500	0,299
через 6 месяцев после операции	82,00	76,50	88,00	84,00	79,00	88,00	6978,500	0,293
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 150,421; p < 0,001$			$\chi^2 = 186,597; p < 0,001$				
ПСА до операции	3,05	2,70	4,00	3,30	2,80	3,90	7394,000	0,760
ПСА через 10 дней после операции	4,00	3,30	4,40	4,10	3,30	4,60	6228,500	<b>0,016</b>
ПСА через 3 месяца после операции	3,00	2,20	3,40	3,00	2,40	3,20	7408,000	0,779
ПСА через 6 месяцев после операции	2,60	2,10	3,00	2,45	2,10	2,90	7100,500	0,405

В динамике внутри группы	$\chi^2 = 233,579; p < 0,001$	$\chi^2 = 237,109; p < 0,001$		
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость				

Таблица 10- Сравнительная характеристика лабораторных показателей в группах исследования

### 3.4.2. Оценка динамики дизурических симптомов в группах исследования до- и после оперативного лечения

Для оценки динамики выраженности дизурических симптомов пациентов после оперативного вмешательства мы использовали шкалу IPSS, которая дает возможность определить степень тяжести симптоматики и выбрать рациональный метод лечения соответственно (таблица 11). В качестве дополнительного метода к данной анкете обычно используется определение индекса качества жизни. Если до операции как в группе исследования, так и в группе контроля преобладали симптомы, характерные для тяжелого течения болезни, то уже через 10 дней после вмешательства и на протяжении всего периода прослеживания наблюдалось существенное снижение суммарного балла как в группе исследования, так и в группе контроля. Пациенты отмечали значительное уменьшение и урежение таких симптомов, как ишурия, странгурия, удлинение интервала между мочеиспусканиями, уменьшение эпизодов прерывистого мочеиспускания, неудержания мочи, натуживания перед началом мочеиспускания.

Через три месяца после вмешательства были выявлены статистически значимые различия в основной группе исследования и контрольной группах, свидетельствующие об эффективности предложенного нами метода профилактики поздних послеоперационных осложнений. Положительный эффект профилактического вмешательства сохранялся и через полгода после операции ( $p < 0,001$ ;  $0,001$  соответственно). В динамике внутри каждой группы исследования также сохранялась статистически значимая положительная тенденция до конца прослеживания ( $p < 0,001$ ;  $0,001$  соответственно) (рисунок 9).

Таблица 11- Сравнительная характеристика выраженности симптомов у больных с нарушением мочеиспускания в соответствии со шкалой IPSS

Суммарный балл по шкале IPSS	Группы исследования						Статистический тест значимости различий	
	Основная			Контрольная				
	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	U-тест	p-оценка
До операции	19	17	23	19	16	22	7057,5	0,362
10 дней после операции	12	10	16	14	11	15	7090,0	0,393
3 месяца после операции	8	7	10	9	8	10	5703,0	<b>&lt;0,001</b>
6 месяцев после операции	5	4	6	7	6	9	3573,5	<b>&lt;0,001</b>
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 354,814$ ; $p < 0,001$			$\chi^2 = 328,466$ ; $p < 0,001$				
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость								

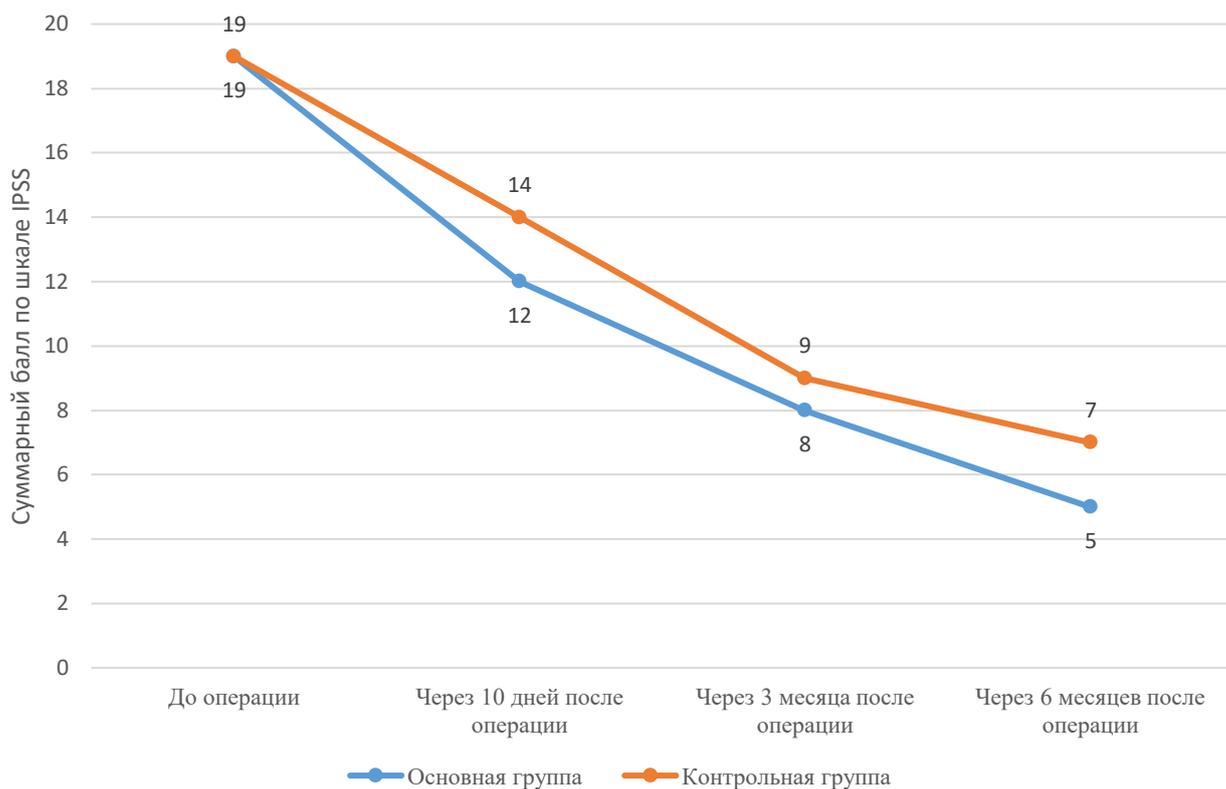


Рисунок 9- Динамика выраженности дизурических симптомов согласно шкале IPSS у пациентов исследуемых групп до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения

### 3.4.3. Анализ качества жизни у пациентов до- и после оперативного лечения

Параллельно с оценкой выраженности симптомов у больных с нарушением мочеиспускания мы проводили анализ качества их жизни. В таблице 12 представлена сравнительная характеристика качества жизни пациентов до хирургического вмешательства и в динамике через 10 дней, 3 и 6 месяцев после операции. Анализ результатов исследования до оперативного лечения не показал статистически значимых различий в группах исследования ( $\chi^2=0,556$ ,  $p=0,906$ ), что свидетельствует о хорошей совместимости лиц, вошедших в исследование.

Через 10 дней после операции различия в группах исследования оказались пограничными ( $\chi^2=9,31$ ,  $p=0,054$ ) однако статистически значимой разницы выявить не удалось, что можно объяснить наличием отека, воспалительных реакций и посттравматических повреждений тканей в раннем послеоперационном периоде. При этом пациенты обеих исследуемых групп отмечали улучшение качества жизни. Так, удовлетворительное качество отмечали 53,2% основной группы и 59,8% контрольной группы, тогда как до операции абсолютное большинство пациентов обеих групп отмечали плохое (71,0% и 68,9% соответственно) и неудовлетворительное (22,6% и 24,6% соответственно) качество жизни.

Таблица 12- Сравнительная характеристика качества жизни пациентов вследствие расстройств мочеиспускания в динамике после оперативного вмешательства

		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная		$\chi^2$	р-оценка
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Качество жизни до оперативного лечения	Хорошее	2	1,6	1	0,8	0,556	0,906
	Неудовлетворительное	28	22,6	30	24,6		
	Плохое	88	71,0	84	68,9		
	Очень плохое	6	4,8	7	5,7		
Качество жизни через 10 дней после оперативного лечения	Прекрасное	9	7,3	3	2,5	9,31	0,054
	Хорошее	42	33,9	31	25,4		
	Удовлетворительное	66	53,2	73	59,8		
	Смешанное чувство	7	5,6	12	9,8		
	Неудовлетворительное	0	0,0	3	2,5		
Качество жизни через 3 месяца после оперативного лечения	Прекрасное	8	6,5	2	1,6	<b>37,530</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Хорошее	56	45,2	27	22,1		
	Удовлетворительное	58	46,8	64	52,5		
	Смешанное чувство	2	1,6	29	23,8		
Качество жизни через 6 месяцев после оперативного лечения	Прекрасное	10	8,1	0	0,0	<b>40,935</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Хорошее	64	51,6	29	23,8		
	Удовлетворительное	46	37,1	72	59,0		
	Смешанное чувство	4	3,2	17	13,9		
	Неудовлетворительное	0	0,0	4	3,3		

Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость

Уже через три месяца после оперативного лечения различия в отношении качества жизни вследствие расстройств мочеиспускания в группах исследования имели статистически значимые различия ( $\chi^2=37,53$ ,  $p<0,001$ ), заключающиеся в существенном повышении числа лиц с прекрасным и хорошим качеством жизни (51,7%) в группе, где было применено профилактическое вмешательство цитостатиком 5-фторурацилом через модифицированный катетер, в то время как в группе пациентов, получавших стандартные процедуры, преобладали лица с удовлетворительным качеством жизни (52,5%). 23,8% пациентов контрольной группы испытывали смешанные чувства в отношении своего качества жизни, тогда как в группе с профилактическим вмешательством таких пациентов было лишь 1,6%.

Так же тенденция сохранялась и на протяжении шести месяцев после оперативного лечения. В группе лиц, получавших профилактическое лечение, более половины больных отмечали у себя хорошее качество жизни, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 23,8 %, а около 60 % пациентов оценивали свое качество жизни как удовлетворительное ( $\chi^2=40,935$ ,  $p<0,001$ ). При этом как в группе исследования, так и в контрольной группе сохранялась положительная динамика в отношении качества жизни на протяжении всего периода прослеживания, однако в группе пациентов, получивших профилактическое лечение, она оказалась более выраженной (рисунок 10).

Результаты свидетельствуют о значительном повышении качества жизни у пациентов, получивших после операции по удалению аденомы предстательной железы профилактическое лечение 5-фторурацилом с использованием модифицированного катетера, на протяжении полугода прослеживания их состояния, в сравнении с пациентами, получавшими стандартное лечение.

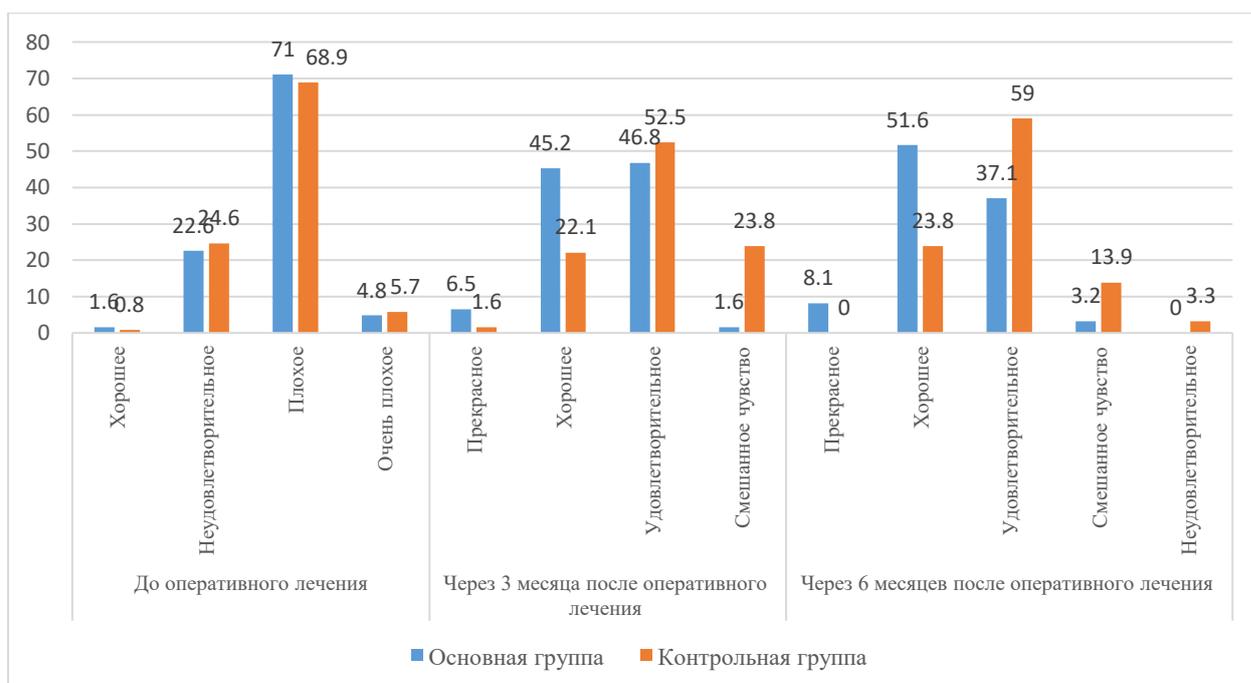


Рисунок 10- Динамика показателя качества жизни у пациентов исследуемых групп до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения

3.4.4. Виды и характеристики исходов оперативного лечения, анализ показателей уродинамики в группах исследования после профилактического вмешательства

Анализ видов хирургических операций, примененных к исследуемым пациентам, показал, что оба вида хирургического вмешательства выполнялись с приблизительно одинаковой частотой в обеих группах исследования: ТУР выполнена в 52,4 % случаев в основной группе и в 54,1 % - в контрольной группе; аденомэктомия встречалась в 47,6 % случаев в основной группе и в 45,9% - в контрольной группе ( $p=0,365$ ). Практически во всех случаях оперативного вмешательства в обеих группах гемостаз ложа аденомы выполнялся с использованием марлевых тампонов с применением катетера Фолея (таблица 13).

Таблица 13- Виды оперативных вмешательств и операционного гемостаза в группах исследования

Показатели			Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
			Основная		Контрольная		$\chi^2$	р-оценка
			Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Вид оперативного лечения	I подгруппа	ТУР ДГПЖ	34	27,4	37	30,3	1,97	0,365
		ТУР ДГПЖ после 1-го этапа	31	25,0	29	23,7		
	II подгруппа	Одномоментная чрезпузырная аденомэктомия	41	33,06	37	30,32		
		Чрезпузырная аденомэктомия 2 этап	18	14,5	19	15,5		
Проведение гемостаза ложа аденомы простаты		Марлевыми тампонами с применением катетера Фолея	124	100,0	122	100,0		

В таблице 14 представлены характеристики исходов аденомэктомии и длительности стационарного лечения в группах исследования. В основной группе исследования, где было выполнено вмешательство в виде орошения уретры 5-фторурацилом через модифицированный катетер, исходом заболевания при выписке больного из стационара в 100% случаев служило выздоровление, тогда как в группе контроля этот показатель составил 91,8 %, в 5,7 % отмечалось улучшение и в 2,5 % случаев оставались дизурические симптомы, что не позволило судить об улучшении состояния ( $\chi^2 = 10,59$ ;  $p < 0,005$ ).

Ни в одном случае в обеих группах исследования не было зафиксировано летального исхода или ухудшения состояния. Анализ длительности пребывания пациентов в стационаре также показал статистически значимые различия в группах исследования. Около трети пациентов основной группы с профилактическим вмешательством находились на стационарном лечении менее 10 дней, тогда как в группе контроля таковых оказалось 18,2 %, а большинство пациентов лечились на протяжении 10-15 дней. Однако в основной группе при этом наблюдалось большее число лиц, требовавших лечения в стационаре до 20 дней ( $\chi^2 = 14,32$ ;  $p < 0,002$ ), что, вероятно, было связано с тем, что именно этим пациентам существенно чаще проводилась открытая аденомэктомия, требующая более длительного лечения. В этой же группе наблюдался один случай максимально длительного лечения – более 21 дня.

Таблица 14- Сравнительная характеристика исходов аденомэктомии и длительности стационарного лечения в группах исследования

Показатели		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная			
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	$\chi^2$	р-оценка
Исход заболевания	Выздоровление	124	100,0	112	91,8	10,59	<b>0,005</b>
	Улучшение	0	0,0	7	5,7		
	Без перемен	0	0,0	3	2,5		
Длительность стационарного лечения	До 10 дней	36	29,0	22	18,0	14,32	<b>0,002</b>
	10-15 дней	43	34,7	71	58,2		
	16-20 дней	44	35,5	29	23,8		
	21-30 дней	1	0,8	0	0,0		
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость							

При сравнении среднего количества койко-дней пребывания в стационаре в основной группе исследования и контроле статистически значимых различий выявлено не было (14 и 13 дней соответственно) ( $p = 0,931$ ) (таблица 15). Размеры простаты до операции были статистически значимо больше в контрольной группе ( $p = 0,04$ ), а через 6 месяцев после операции ее медианный размер уменьшился с 58,0 до 16,0 см<sup>3</sup> в основной группе и в контрольной группе от 55,45 до 18,0 см<sup>3</sup>, тогда как в основных группах статистически значимых различий не наблюдалось (рисунок 11). В динамике внутри группы в обеих группах исследования наблюдалась статистически значимая тенденция снижения размера предстательной железы.

Таблица 15- Сравнительная характеристики показателей уродинамики, размера предстательной железы и числа койко-дней пребывания в стационаре в группах исследования

Показатель	Группы исследования						Группы исследования	
	Основная			Контрольная			U-тест*	p-оценка
	медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	медиана	25-й процентиль	75-й процентиль		
Длительность стационарного лечения (количество дней)	14	10	16	13	11	16	7516,0	0,931
Размер ПЖ, куб см, до операции	58,00	51,95	64,70	55,45	48,40	62,30	6419,0	<b>0,04</b>
Размер ПЖ после операции через 6 месяцев	16,00	13,20	20,20	18,00	15,00	21,00	6551,0	0,069
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 123,000; p < 0,001$			$\chi^2 = 114,131; p < 0,001$				
Максимальная объемная скорость мочеиспускания до операции	7,00	5,00	9,00	7,00	6,00	9,00	7498,5	0,906
Максимальная объемная скорость мочеиспускания через 10 дней после операции	12,00	11,00	14,00	12,00	12,00	14,00	6984,0	0,290
Максимальная объемная скорость мочеиспускания через 3 месяца после операции	20,00	18,00	22,00	18,00	15,00	20,00	4388,0	<b>&lt;0,001</b>
Максимальная объемная скорость мочеиспускания через 6 месяцев после операции	22,00	20,00	23,00	19,00	18,00	21,00	3722,5	<b>&lt;0,001</b>
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 338,822 ; p < 0,001$			$\chi^2 = 296,816; p < 0,001$				
Количество остаточной мочи до операции	187,50	140,00	320,00	187,5	150,00	300,00	7558,5	0,992
Количество остаточной мочи через 10 дней после операции	80,50	70,00	100,00	90,00	80,00	100,00	7134,5	0,437
Количество остаточной мочи через 3 месяца после операции	30,00	20,00	40,00	50,00	40,00	60,00	2860,0	<b>&lt;0,001</b>
Количество остаточной мочи через 6 месяцев после операции	20,00	10,00	30,00	40,00	30,00	50,00	3149,000	<b>&lt;0,001</b>
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 350,985 ; p < 0,001$			$\chi^2 = 305,298; p < 0,001$				
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость								

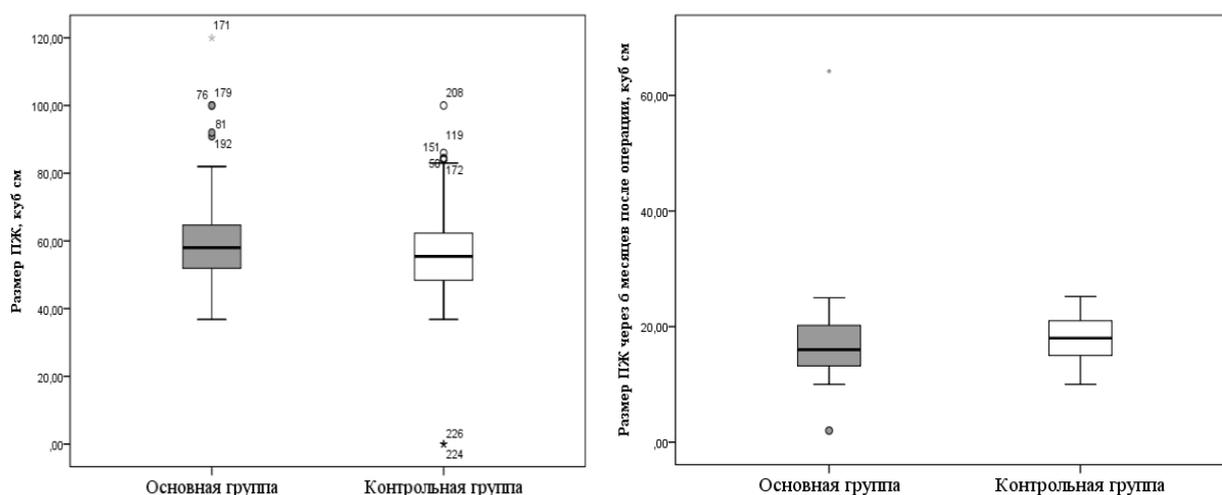


Рисунок 11- Динамика размера предстательной железы в динамике до – и после оперативного вмешательства и профилактического лечения

Клинический неинвазивный метод исследования уродинамики в регистрации объемной скорости потока мочи во время мочеиспускания до оперативного лечения демонстрировал значительное снижение показателя у пациентов обеих групп без статистически значимых различий. Через 3 и 6 месяцев после операции наблюдалось статистически значимое повышение максимальной объемной скорости мочеиспускания в группе, получавшей профилактическое вмешательство с использованием 5-фторурацила в сравнении с контрольной группой, получавшей стандартное лечение ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Так, в основной группе показатель вырос с 7 мл/сек до операции до 22 мл/сек через 6 месяцев после операции, тогда как в контрольной группе максимальная скорость мочеиспускания достигла 19 мл/сек через полгода после вмешательства (таблица 15, рисунок 12). Эти данные свидетельствуют о меньшей выраженности инфравезикальной обструкции нижних мочевыводящих путей после лечения цитостатиком с применением модифицированного катетера. При этом в обеих группах исследования после оперативного вмешательства отмечалась положительная динамика показателя объемной скорости мочи на всем протяжении исследования.

Такая же тенденция была отмечена в отношении количества остаточной мочи у пациентов групп исследования. До операции этот показатель был практически одинаковым в обеих группах, через 10 дней он также не имел существенных различий при общей положительной динамике показателя. Как через 3, так и через 6 месяцев, показатель в основной группе после профилактического лечения 5-фторурацилом оказался статистически значимо ниже, чем в группе со стандартным лечением при общей положительной динамике показателя в обеих группах (таблица 15, рисунок 13). По всем изучаемым показателям в динамике внутри обеих групп исследования наблюдалась статистически значимая положительная динамика.

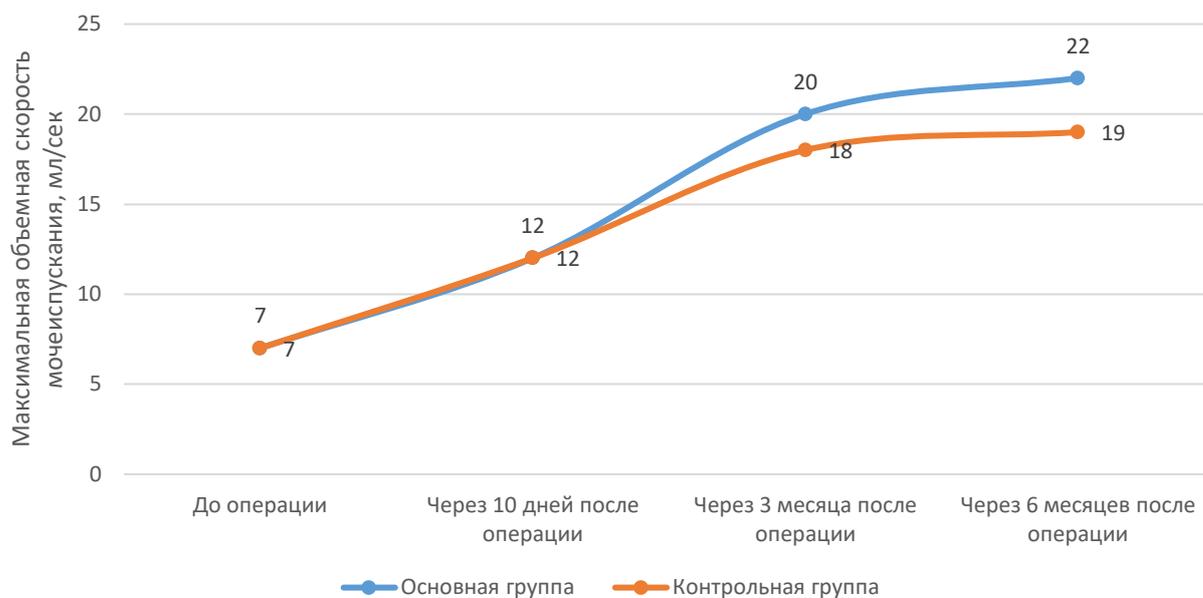


Рисунок 12- Динамика показателя максимальной объемной скорости мочеиспускания в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (мл/сек)

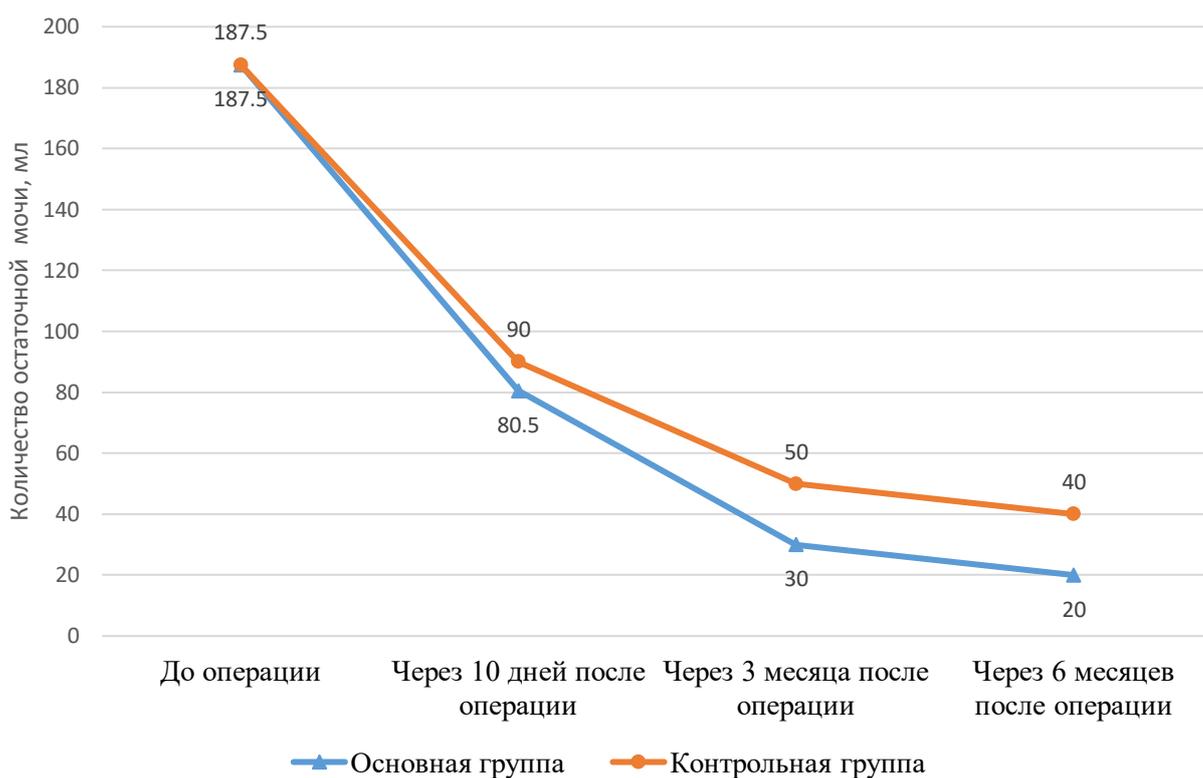


Рисунок 13- Динамика показателя количества остаточной мочи в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (мл)

### 3.4.5. Оценка эффективности влияния профилактического лечения на эректильную функцию и эякуляцию у пациентов групп исследования

Анализ распространенности эректильной дисфункции у пациентов, вошедших в наше исследование, согласно опросу, дал возможность судить о том, что до оперативного вмешательства расстройства эрекции встречались у более трети пациентов обеих групп и не имели статистически значимых различий в группе исследования и группе контроля.

Через 10 дней после операции подобные расстройства отмечались в абсолютном большинстве случаев у лиц обеих групп, что связано с повреждением нервных волокон тазового сплетения во время оперативного вмешательства. В дальнейшем распространенность эректильной дисфункции у лиц обеих групп прогрессирующе снижалась, однако оставалась выше, чем до оперативного вмешательства. При этом в группе, получавшей профилактическое вмешательство, распространенность эректильного расстройства оказалась меньше на протяжении всего периода прослеживания ( $\chi^2 = 6,07$ ;  $p=0,014$ ;  $\chi^2 = 7,16$ ;  $p=0,007$  через 3 и 6 месяцев соответственно) (таблица 16, рисунок 14).

Таблица 16- Сравнительная характеристика эрекции у лиц исследуемых групп в динамике

Показатель	Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
	Основная		Контрольная		$\chi^2$	p-оценка
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Расстройства эрекции до операции	43	34,7	52	42,6	1,64	0,201
Расстройства эрекции через 10 дней после операции	110	88,7	113	92,6	1,11	0,292
Расстройства эрекции через 3 месяца после операции	80	64,5	96	78,7	6,07	<b>0,014</b>
Расстройства эрекции через 6 месяцев после операции	48	38,7	68	55,7	7,16	<b>0,007</b>

Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость

Для оценки степени тяжести эректильной дисфункции мы использовали опросник МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). До операции медиана этого показателя в обеих группах исследования была примерно одинаковой и находилась на уровне среднетяжелой степени эректильной дисфункции ( $p=0,431$ ). Через 10 дней после операции показатель в обеих группах снизился и соответствовал тяжелой степени эректильной дисфункции; статистически значимых различий в группах также не обнаружено.

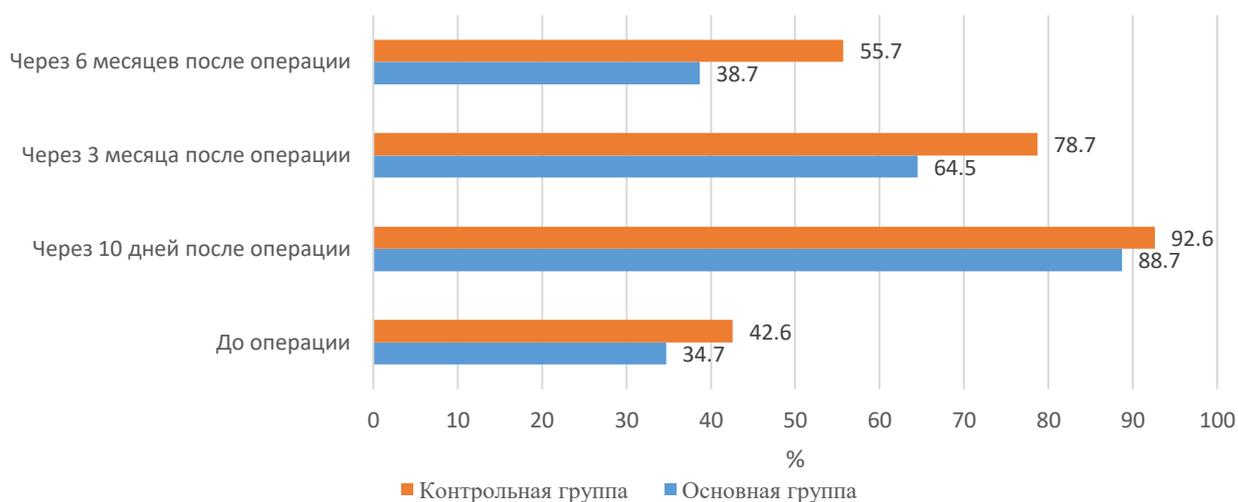


Рисунок 14- Динамика распространенности эректильной дисфункции в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (%)

Статистически значимые различия в уровне эректильных нарушений в исследуемых группах появились уже через 3 мес после операции; эта тенденция сохранялась до конца послеоперационного периода наблюдения. Выраженность симптомов в основной группе исследования была менее выражена и соответствовала умеренно-легкой и легкой эректильной дисфункции через 3 и 6 месяцев соответственно. В контрольной группе этот показатель соответствовал средней и умеренно легкой степени эректильной дисфункции ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно) (таблица 17). В обеих группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика показателей, характеризующих эректильную функцию, в сравнении до- и спустя 6 месяцев после оперативного лечения ( $p < 0,001$ ) (рисунок 15).

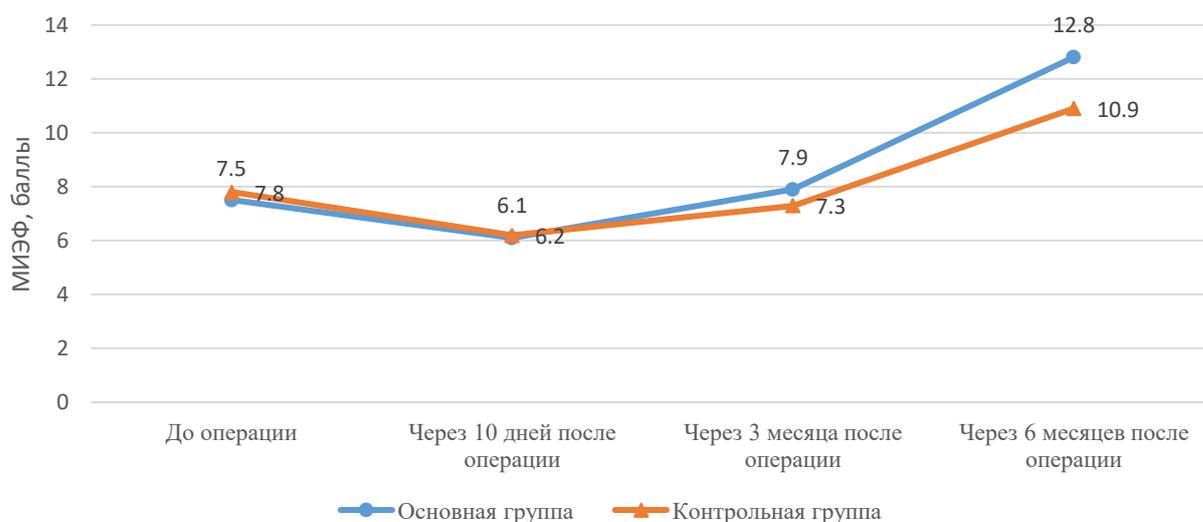


Рисунок 15- Динамика показателя МИЭФ в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (баллы)

Таблица 17- Сравнительная характеристика степени выраженности симптомов эректильной дисфункции в группах исследования (международный индекс эректильной функции)

МИЭФ	Группы исследования						Группы исследования	
	Основная			Контрольная			U-тест	p-оценка
	Медиа на	25-й проценти ль	75-й проценти ль	Медиа на	25-й проценти ль	75-й проценти ль		
До операции	7,5	6,1	8,9	7,8	6,3	7,9	906,0	0,431
10 дней после операции	6,1	4,8	8,2	6,2	4,9	8,1	987,1	0,356
3 месяца после операции	7,9	6,8	9,1	7,3	5,9	8,3	897,0	<b>0,05</b>
6 месяцев после операции	12,8	8,1	14,9	10,9	7,3	12,5	806,5	<b>0,01</b>
В динамике внутри группы	$\chi^2 = 115,356$ ; $p < 0,001$			$\chi^2 = 115,034$ ; $p < 0,001$				
Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость								

Расстройства эякуляции у исследуемых пациентов обеих групп было представлено ретроградной эякуляцией – нарушением процесса семяизвержения, когда выброс семенной жидкости осуществляется в проксимальном направлении в мочевого пузырь. Такое нарушение эякуляции перед операцией могло быть связано с нарушением функции шейки мочевого пузыря либо с побочными эффектами длительного применения препаратов из группы альфа-адреноблокаторов. После оперативного вмешательства ретроградная эякуляция была связана с аденомэктомией, приводящей к удалению опоры для семенного бугорка, формированием стриктуры уретры либо применением альфа-адреноблокаторов.

До операции статистически значимых различий в группах исследования по этому показателю установлено не было. Через три месяца после оперативного вмешательства наблюдались расстройства эякуляции абсолютного большинства пациентов обеих исследуемых групп без существенных различий в зависимости от профилактического вмешательства. Однако через полгода прослеживания приблизительно 15 % пациентов основной группы исследования отмечали частичное восстановление эякуляции, в то время как в группе, не получившей профилактической вмешательства, доля таких пациентов была значительно меньше (около 5%) ( $\chi^2 = 7,34$ ;  $p=0,007$ ) (таблица 18, рисунок 16).

Таблица 18- Сравнительная характеристика распространенности расстройств эякуляции у лиц исследуемых групп в динамике в динамике до- и после оперативного вмешательства

Показатель		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная			
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	$\chi^2$	р-оценка
Расстройство эякуляции до операции	Да	44	35,5	54	44,3	1,977	0,160
	Нет	80	64,5	68	55,7		
Расстройство эякуляции через 3 месяца после операции	Да	115	92,7	116	95,1	0,588	0,443
	Нет	9	7,3	6	4,9		
Расстройство эякуляции через 6 месяцев после операции	Да	96	77,4	110	90,2	7,336	0,007
	Нет	28	22,6	12	9,8		

Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость



Рисунок 16- Динамика распространенности расстройств эякуляции в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (%)

3.4.6. Анализ динамики дизурических расстройств и признаков странгурии в группах исследования до- и после оперативного лечения с профилактическим вмешательством

Согласно данным, представленным в таблице 19, наиболее выраженная положительная динамика показателей, характеризующих уродинамические

нарушения, отмечалась в отношении дизурических расстройств, проявляющихся в виде болезненности и дискомфорта при мочеиспускании. Если до оперативного вмешательства практически все пациенты испытывали симптомы дизурии, то уже через 10 дней в обеих группах наблюдалось существенное улучшение показателя, при этом в основной группе исследования эта динамика была более выраженной, только пятая часть пациентов продолжала ощущать симптомы дизурии, тогда как в группе контроля доля таких пациентов составляла 36,1 % ( $\chi^2 = 8,586$ ;  $p=0,003$ ). Мы считаем, что такой эффект был связан с применением модифицированного катетера, способного осуществить промывание не только мочевого пузыря, но и уретры (рисунок 17).

Положительная тенденция была отмечена на протяжении всего периода прослеживания в обеих группах исследования, более выраженной она оказалась в группе, получавшей профилактическое лечение 5-фторурацилом с использованием модифицированного катетера ( $\chi^2 = 34,795$ ;  $39,261$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  через 3 и 6 месяцев соответственно). Такие значительные различия в группах исследования были связаны с более частой встречаемостью в контрольной группе стриктур уретры, препятствующих оттоку мочи.

Таблица 19- Сравнительная характеристика дизурии у лиц исследуемых групп в динамике до- и после оперативного вмешательства

Наличие дизурии		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная		$\chi^2$	р-оценка
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
До операции	Да	124	100,0	121	99,2	1,021	0,312
	Нет	-	-	1	0,8		
Через 10 дней после операции	Да	24	19,4	44	36,1	<b>8,586</b>	<b>0,003</b>
	Нет	100	80,6	78	63,9		
Через 3 месяца после операции	Да	14	11,3	55	45,1	<b>34,795</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Нет	110	88,7	67	54,9		
Через 6 месяцев после операции	Да	8	6,5	49	40,2	<b>39,261</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Нет	116	93,5	73	59,8		

Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость

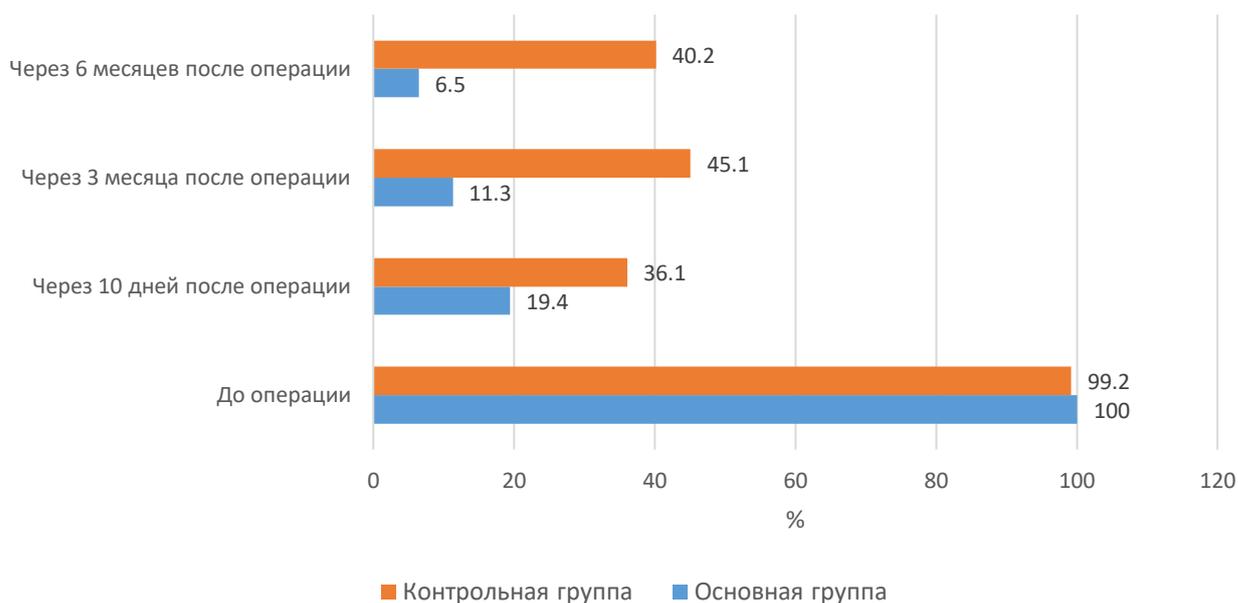


Рисунок 17- Динамика удельного веса дизурических расстройств в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (%)

Данные, полученные нами при изучении динамики наличия симптомов странгурии у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, были полностью согласованы с результатами изучения дизурических расстройств. Согласно таблице 20, до вмешательства практически все пациенты испытывали чувство затруднения мочеиспускания, неполного опорожнения мочевого пузыря или императивные позывы.

На протяжении всего периода прослеживания пациентов после операции наблюдалась стойкая положительная динамика показателя, более выраженная в группе профилактического вмешательства, в которой уже через 10 дней после операции доля пациентов, отмечавших симптомы странгурии, снизилась практически в десять раз, тогда как в группе контроля их число было больше в два раза ( $\chi^2 = 5,204$ ;  $p=0,023$ ). Через 3 месяца после операции ни один из пациентов группы исследования не отмечал затруднений мочеиспускания, тогда как в группе контроля их доля составила 18,9 % ( $\chi^2 = 25,788$ ;  $p<0,001$ ). Данная тенденция сохранялась и через полгода прослеживания ( $\chi^2 = 23,336$ ;  $p=<0,001$ ) (рисунок 18).

Таблица 20- Сравнительная характеристика странгурии у лиц исследуемых групп в динамике до- и после оперативного вмешательства

Странгурия		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная		$\chi^2$	p-оценка
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
До операции	Да	124	100,0	116	95,1	6,251	0,012
	Нет	-	-	6	4,9		
Через 10 дней после операции	Да	14	11,3	27	22,1	<b>5,204</b>	<b>0,023</b>
	Нет	110	88,7	95	77,9		
Через 3 месяца после операции	Да	-	-	23	18,9	<b>25,788</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Нет	124	100,0	99	81,1		
Через 6 месяцев после операции	Да	-	-	21	17,2	<b>23,336</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Нет	124	100,0	101	82,8		

Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость

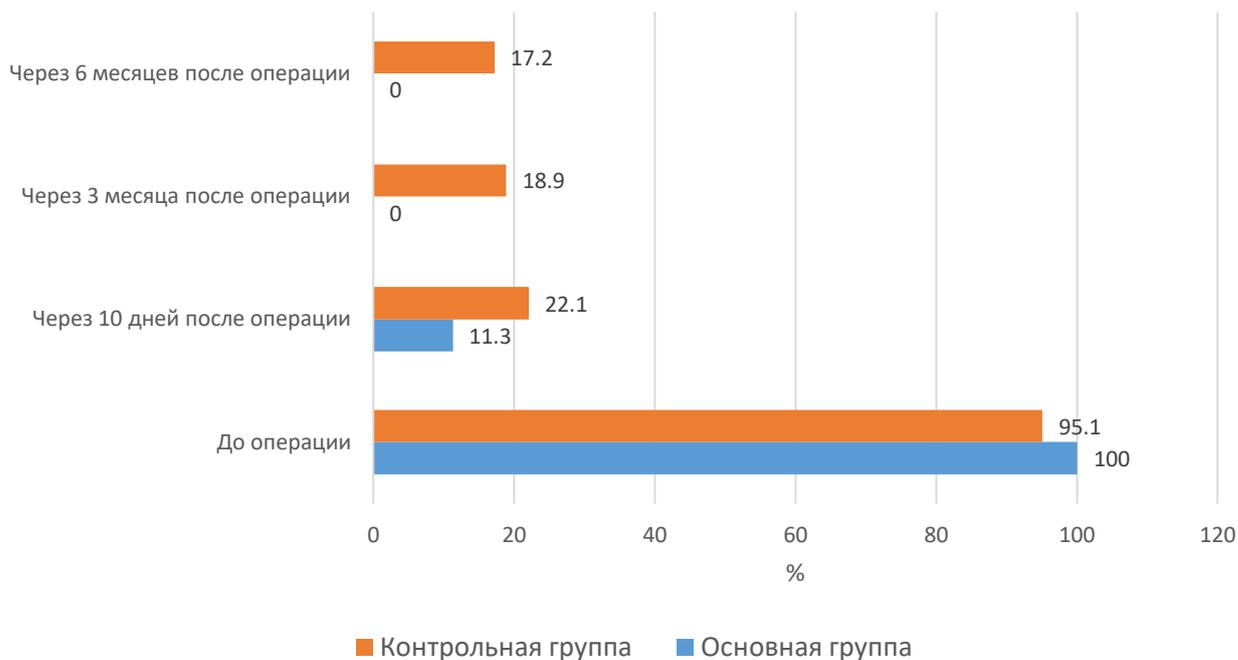


Рисунок 18- Динамика удельного веса странгурических расстройств в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (%)

3.4.7. Характеристика стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство и профилактическое лечение

В таблице 21 представлена сравнительная характеристика развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. В контрольной группе через три месяца было зарегистрировано четыре случая стриктур и стенозов уретры; через шесть месяцев этот показатель достиг девяти случаев (7,3%), тогда как в основной группе только один пациент с инфравезикальной обструкцией был обнаружен через три и шесть месяцев после хирургического лечения (0,8%) ( $\chi^2 = 3,855$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 19).

Через три месяца наблюдения четверем пациентам с сформировавшимися стриктурами уретры было выполнено бужирование уретры. Одному пациенту выполнена оптическая уретротомия; через шесть месяцев только одному пациенту было проведено бужирование уретры, а остальным пациентам выполнена уретротомия с туннелизацией уретры.

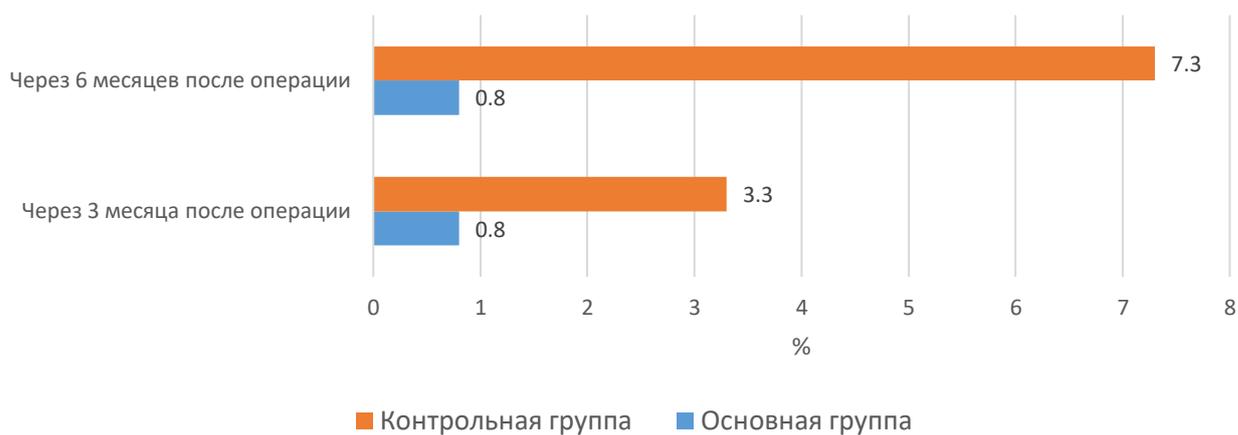


Рисунок 19- Динамика удельного веса развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря в группах исследования до- и после оперативного вмешательства и профилактического лечения (%)

Результаты сравнения в подгруппах ТУР и аденомэктомии внутри основной и контрольной групп показали отсутствие статистически значимых различий по частоте возникновения стриктур через 3 и 6 месяцев после проведения операции (таблица 22).

Дополнительный анализ с учетом коррекции факторов на взаимное влияние в процедуре логистического регрессионного анализа показал, что развитие стриктур не зависит от типа оперативного вмешательства (через 3 месяца:  $p=0,360$ , ОШ=2,843; через 6 месяцев:  $p=0,189$ , ОШ=2,911) (таблица 23).

Таблица 21- Сравнительная характеристика развития стриктур уретры в группах исследования после оперативного вмешательства

Стриктуры уретры		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная			
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	$\chi^2$	Р-оценка
Через 3 месяца после операции	да	1	0,8	4	3,3	1,888	0,169
	нет	123	99,2	118	96,7		
Через 6 месяцев после операции	да	1	0,8	9	7,3	3,855	<b>0,05</b>
	нет	123	99,2	113	92,7		
Локализация стриктуры	Простатический отдел уретры	1	100	5	45		
	Мембранозный отдел уретры	-	-	3	27		
	Склероз шейки мочевого пузыря	-	-	1	9		
Через 3 месяца после операции	Бужирование уретры	1	100	3	75		
	Уретротомия	-	-	1	25		
Через 6 месяцев после операции	Бужирование уретры	1	100	-	-		
	Уретротомия	-	-	9	100		

Примечание - Курсивом выделены значения, имеющие статистическую значимость

Таблица 22- Анализ частоты развития стриктур через 3 и 6 месяцев в подгруппах в зависимости от типа оперативного вмешательства

Стриктуры		Группы исследования											
		Основная группа						Контрольная группа					
		ТУР		Аденомэктомия		Статистический тест значимости различий		ТУР		Аденомэктомия		Статистический тест значимости различий	
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	$\chi^2$	р- оценка	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	$\chi^2$	р- оценка
Через 3 месяца после операции	да	1	1,5	0	0	1,351	0,245	3	4,5	1	1,8	0,220	0,639
	нет	64	98,5	59	100			63	95,5	55	98,2		
Через 6 месяцев после операции	да	1	1,5	0	0	2,723	0,099	6	9,1	3	5,35	0,455	0,500
	нет	64	98,5	59	100			60	90,9	54	94,65		

Таблица 23- Логистический регрессионный анализ предикторов развития стриктур через 3 и 6 месяцев

Показатели модели	В	Стандартная ошибка	Вальд	Степень свободы	р-оценка	Отношение шансов (ОШ)	95% Доверительный интервал для ОШ	
							Нижний	Верхний
через 3 месяца после операции								
Вид оперативного лечения (ТУР/Аденомэктомия)	1,045	1,141	0,839	1	0,360	2,843	0,304	26,593
через 6 месяцев после операции								
Вид оперативного лечения (ТУР/Аденомэктомия)	1,069	0,813	1,727	1	0,189	2,911	0,591	14,328

Для мониторинга побочных эффектов 5-фторурацила мы проанализировали общий анализ крови и биохимический анализ крови в первые сутки после операции, а также через 10 дней и 1 месяц после операции. Статистически значимых изменений уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина по сравнению с контрольной группой не выявлено, хотя по сравнению с показателями до операции в обеих группах отмечено снижение количества эритроцитов и гемоглобина и увеличение количества тромбоцитов, что связано с интраоперационной кровопотерей и послеоперационной микрогематурией. Что касается функции почек, то в основной группе отмечено снижение медианного значения креатинина от 100,0 до операции до 82,2 ммоль/л через 6 мес, а в контрольной группе от 101,2 до 84,3 ммоль/л соответственно.

Для нас представляло значительный интерес провести сравнение полученных результатов с имеющимися в литературе данными исследований, проведенных в аналогичных условиях. В современной литературе очень мало информации о клиническом применении 5-фторурацила в урологической практике [160-162]. Один из механизмов действия 5-фторурацила может включать ингибирование экспрессии генов коллагена I типа, индуцируемое TGF- $\beta$  (трансформирующим фактором роста бета, белком, представителем цитокинов, который контролирует пролиферацию и клеточную дифференциацию). Таким образом, торможение избыточного синтеза коллагена происходит аналогично действию кортикостероидов [163]. Между тем, 5-фторурацил используется для покрытия уретральных стентов, используемых в случаи острой задержки мочи при наличии противопоказаний к операции (стриктуры или стеноз простатической или бульбарной уретры, рецидивирующие стриктуры уретры) [164].

В исследовании китайских ученых с использованием как *in vivo*, так и *in vitro* стимулируемых уретральных стриктур изучена эффективность комбинированного применения 5-фторурацила и триамцинолона ацетонида на функцию микроРНК в снижении прогрессирования стриктур. Результаты показали, что данная комбинация подавляет аутофагию и фибробласты в рубце уретры за счет увеличения экспрессии miP-192-5p [165].

В нашем исследовании, учитывая анализ приведенных выше литературных данных, мы выбрали использование 5-фторурацила в концентрации 50 мг/мл путем орошения мочевого пузыря и уретры с помощью модифицированного трехходового катетера как основной метод вмешательства для снижения риска развития стриктуры или стеноза уретры, а также склероза шейки мочевого пузыря. Анализируя развитие уретральных стриктур, через три месяца после операции можно отметить положительную динамику - в основной группе исследования мы зарегистрировали только одного пациента со сформировавшейся стриктурой уретры на протяжении всего периода наблюдения, тогда как в контрольной группе таких пациентов оказалось четыре через 3 месяца и девять через 6 месяцев. Статистически значимые различия в исследуемых группах были найдены через 6 месяцев [166].

Сравнительный анализ наших данных с литературными имеет ограничения из-за отсутствия описаний в медицинской научной литературе результатов аналогичных клинических исследований по профилактике стриктур уретры у людей. Однако они полностью согласуются с результатами экспериментальных исследований и клинических исследований по оценке эффективности 5-фторурацила при лечении келоидных рубцов, а также других цитостатиков с антипролиферативной активностью (митомицин С, кортикостероиды) для лечения и профилактики стриктур уретры. Что касается лечения келоидных рубцов, эффективность 5-фторурацила была сопоставима с эффективностью митомицина С и бевацизумаба и превышала таковую у топических кортикостероидов. Учитывая значительно более высокую стоимость лечения митомицином С, которая почти в шесть раз превышает стоимость лечения 5-фторурацилом, обладающим относительно одинаковой эффективностью, мы рассматриваем, что выбранная нами тактика лечения оправдана. Это подтверждается результатами оценки тяжести симптомов дизурии по шкале IPSS [167].

Большинство пациентов со стриктурой уретры, подвергающихся периодической самостоятельной дилатации, рассматривают качество своей жизни как низкое. Так, в исследовании 85 пациентов со средним возрастом 68 лет с периодической самодилатацией один раз в день, общее качество жизни было оценено как плохое (средняя оценка 7,0); молодой возраст, стриктура задней уретры и трудности с катетеризацией напрямую связаны с плохим качеством жизни ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,04$ ;  $p < 0,01$  соответственно) [167, р. 744].

В исследовании, проведенном в Испании в 2018 году на пациентах с пластикой уретры с использованием шкалы IPSS, было установлено, что частота рецидивов составила 69%, относительный риск составил 2,19. Качество жизни было связано со степенью поражения ( $p = 0,046$ ), симптомами дизурии ( $p = 0,004$ ) и индивидуальной самооценкой здоровья ( $p = 0,003$ ). Локализация поражения была связана с рецидивами ( $p = 0,008$ ) [168]. Эффективность использования этой шкалы подтверждена рядом других исследований эффективности хирургических вмешательств и применения препаратов при стриктурах уретры [169-171].

Установлено, что нарушения мочеиспускания в отдаленном периоде после хирургического лечения ДГПЖ возникают у 10–35% больных [172]. Клинические проявления таких расстройств включают учащенное мочеиспускание, позывы к мочеиспусканию, затруднение мочеиспускания и недержание мочи [59, р. 675]. При длительном недержании мочи, усугубляющемся увеличением внутрибрюшного давления, необходимо подумать о возможном повреждении внешнего сфинктера мышцы которого расположены концентрически позади семенного бугорка. В основе этого симптома могут лежать анатомические особенности гиперпластического роста опухоли, приводящие к диффузному расслоению сфинктера мочевого пузыря. Эта функция может значительно увеличить риск повреждения волокон наружного сфинктера при энуклеации тканей гиперпластической аденомы [173].

Оценка влияния диаметра резектоскопа показала, что частота бульбарных стриктур была статистически значимо выше при использовании инструмента 26

F по сравнению с a 24 F. Однако максимальная скорость потока мочи, IPSS и объем остаточной мочи после мочеиспускания не зависели от диаметра резектоскопа. Авторы пришли к выводу, что использование резектоскопов меньшего диаметра может привести к уменьшению послеоперационного развития стриктур уретры [174].

Чаще всего нарушения мочеиспускания обусловлены гиперактивностью детрузора, которая исчезает после хирургического устранения инфравезикальной обструкции у 70–75% больных [173,р. 516]. При отсутствии гиперактивности симптомы дизурии сохраняются практически у всех больных даже после повторного хирургического вмешательства. У 16% больных с дизурическими расстройствами после аденомэктомии наблюдается инфравезикальная обструкция, причиной которой являются стриктуры уретры, рецидив аденомы простаты и деформация шейки мочевого пузыря [59,р. 675]. В нашем исследовании применение 5-фторурацила достоверно уменьшало симптомы дизурии, а также количество остаточной мочи по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Результаты нашего исследования могут свидетельствовать об эффективности антипролиферативного препарата 5-фторурацила в сочетании с использованием модифицированного катетера в отношении развития послеоперационных стриктур уретры. Эффективность данного метода можно рассматривать по статистически значимому уменьшению симптомов дизурии, улучшению показателей IPSS и качества жизни пациентов, улучшению уродинамики, а также местных воспалительных реакций в моче. Учитывая, что исследование проводилось на конкретной популяции, необходимо продолжение исследований в этой области на уровне рандомизированных многоцентровых клинических исследований [175].

### **3.5. Разработка практических рекомендаций по профилактике поздних послеоперационных осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при ДГПЖ**

На основании полученных данных нами были разработаны рекомендации по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений (рисунок 20).

Выбор тактики лечения начинается с оценки состояния здоровья пациента при его визите к урологу на амбулаторном этапе. В этот процесс входит сбор жалоб (внимание уделяется жалобам на частое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурию, снижение скорости мочеиспускания, напряжение мышц передней стенки живота при мочеиспускании), анамнеза (наличие сахарного диабета, ХСН, нарушения функций малого таза, алергоанамнез, перенесенные ранее операции и т.д.), оценка возраста пациента, наличия избыточной или недостаточной массы тела, определение качества жизни и выраженности дизурических проявлений согласно шкале IPSS; оценка лабораторных (лейкоцитурия, эритроцитурия,

протеинурия, лейкоцитоз в ОАК, уровень эритроцитов и гемоглобина, коагулограмма, биохимические показатели крови, такие как креатинин, мочевины, общий белок, глюкоза, ПСА) и инструментальных исследований (показатели урофлоуметрии, трансабдоминальное УЗИ предстательной железы с определением объема остаточной мочи).

Полученные результаты помогают нам в определении наличия факторов риска развития поздних обструктивных послеоперационных осложнений. При наличии указанных факторов риска данной патологии принимается решение о начале консервативной медикаментозной терапии, включающей в себя ингибиторы 5-альфаредуктазы, альфа-адреноблокаторы, антибактериальные средства в соответствии с результатами бактериологического посева мочи (при отсутствии роста микрофлоры в моче применяются антибиотики широкого спектра из группы цефалоспоринов и фторхинолоны).

В дальнейшем рекомендуется проведение двухэтапного хирургического вмешательства: первым этапом является цистостомия на протяжении 1-2 месяцев; вторым этапом рекомендуется хирургическое вмешательство.

В раннем послеоперационном периоде для профилактики поздних послеоперационных осложнений нами рекомендуется использование разработанного нами метода профилактического вмешательства, включающего промывание уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацила через модифицированный мочевого катетер.



Рисунок 20- Рекомендации по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема обструктивной уропатии после оперативного лечения ДГПЖ остается актуальной до настоящего времени, несмотря на совершенствование методов хирургического вмешательства и применение превентивных мероприятий, направленных на сокращение числа послеоперационных осложнений. Трансуретральная резекция аденомы предстательной железы и открытая аденомэктомия являются наиболее распространенными, доступными и экономически целесообразными видами оперативного лечения, что обусловило выбранное нами направление исследования – совершенствование методов профилактики поздних послеоперационных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Одним из наиболее распространенных и неблагоприятных поздних осложнений хирургических вмешательств на простате, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, является развитие стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря. Последствиями такого осложнения являются дизурические явления, странгурия, инфравезикальная обструкция, эректильная дисфункция и расстройства эякуляции, гидронефротическая трансформация почек, острое почечное повреждение с развитием почечной недостаточности.

Поиск и анализ литературных данных по теме исследования (первый этап исследования) продемонстрировал разноречивые результаты исследований относительно рисков развития обструктивных осложнений оперативного лечения аденомы простаты с использованием различных оперативных подходов, а также эффективности методов их профилактического лечения. Основными факторами риска развития обструктивной уропатии авторы называют наличие послеоперационных кровотечений, инфекционного воспаления и гнойных осложнений, требующих применения катетеризации мочевого пузыря в течение длительного времени. При этом возможно повторное инфицирование мочевых путей микробной флорой, повышенная травматизация, связанная с деструктивными нарушениями в стенке мочевого пузыря. Для снижения риска осложнений необходимо максимально быстрое восстановление самостоятельного мочеиспускания. Другим травмирующим фактором является эндоскопия с применением резектоскопа большего диаметра, чем это необходимо, что ведет к воспалительной реакции слизистой с последующим формированием склеротических изменений. Кроме того, на возможность развития указанных осложнений после операции влияет также исходная пролиферативная активность эпителия.

Диагноз стриктуры уретры должен основываться на жалобах пациента на недостаточно выраженную скорость струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, дизурических расстройствах, наличии симптомов инфекционно-воспалительного поражения мочевыводящих путей и увеличенном объеме остаточной мочи. Также диагностическими признаками СУ могут быть эпидимит, нарушения эрекции и семяизвержения. Возможно наличие симптомов мочевой инфекции, эпидидимита, жалоб на расстройства эрекции и

эякуляции, дизурию и странгурия. Длительно существующие стриктуры могут привести к формированию камней мочевого пузыря, гнойным осложнениям в уретре, малигнизации и хронической болезни почек с развитием почечной недостаточности. Уретрограмма и уретроскопия являются наиболее часто используемыми методами оценки стеноза в динамике и планировании операции. Анкетирование и урофлоуметрия играют ключевую роль в длительном наблюдении за этими пациентами.

До настоящего времени не сформировалось единого мнения о наиболее эффективных путях профилактики послеоперационной инфекции мочевых путей, ассоциированной с катетеризацией. В качестве таких методов исследователи предлагают местное применение антибиотиков, применение различных медикаментозных средств с антипролиферативным эффектом, среди которых наиболее изучено влияние таких препаратов, как цитостатики митомицин С и рапамицин, кортикостероид триамцинолон, гиалуронидаза, антимиотический препарат колхицин. Гораздо меньше известно о профилактической эффективности другого антипролиферативного средства 5-фторурацила в отношении предупреждения развития стриктур уретры и стенозов после хирургического лечения, несмотря на значительно меньшую стоимость этого препарата и благоприятные последствия его применения в экспериментальных исследованиях на животных и немногочисленных клинических исследованиях. Фторурацил вызывает ингибирование пролиферации клеток гладких мышц и является перспективным средством для ингибирования пролиферации интимы. Данный факт побудил нас провести исследование по оценке его эффективности в отношении формирования стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря.

На втором этапе нашего исследования было проведено изучение вклада различных факторов риска в развитие стриктур уретры и склероза мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ. Было проведено ретроспективное поперечное исследование распространенности обструктивных осложнений оперативных вмешательств с расчетом отношения шансов для каждого из факторов риска на сплошной выборке из пациентов, прооперированных в урологических отделениях Больницы скорой медицинской помощи и Учреждения «Почечный центр г. Семей» за три года – с 2019 по 2021 гг. (всего 702 человека). Критический уровень значимости различий в группах был принят как  $p < 0,05$ . Все процедуры статистического анализа выполнялись с помощью программы SPSS 20. Поздние обструктивные послеоперационные осложнения наблюдались почти у пяти процентов пациентов. Наиболее значимыми факторами риска, имеющими статистически достоверный уровень, явились экстренный тип госпитализации, наличие инфекционного воспаления до операции и количество остаточной мочи до операции, а также оперативное вмешательство в виде ТУРП, избыточный вес и ожирение, наличие сахарного диабета и высокая длительность заболевания.

На третьем этапе нами были сформированы группы клинического исследования для оценки эффективности профилактического лечения раствором

5-фторурацила в отношении развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу ДГПЖ. В нерандомизированное клиническое исследование были включены 246 пациентов мужского пола в среднем возрасте  $70,0 \pm 8,0$  лет. В основную группу исследования вошли 124 пациента, которым помимо стандартного лечения проводилось промывание раствором 5-фторурацила (1000 мг/20 мл на 500 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида) с использованием модифицированного трехходового уретрального катетера. Мониторинг клинико-лабораторных и инструментальных показателей осуществлялся через 10 дней, 3 и 6 месяцев после операции. Для оценки нарушений эректильной функции использовали анкету МИЭФ-5 через 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Все процедуры статистического анализа выполнялись с помощью программы SPSS 20. Для качественных данных значимость различий в группах была определена с помощью расчета критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для количественных данных результат был выражен в виде медианы и 25-75 перцентилей. Расчеты значимости различий были произведены с помощью расчета критерия Манна-Уитни.

На четвертом этапе исследования нами была проведена оценка полученных результатов. Оценка выраженности симптомов дизурии у пациентов с использованием шкалы IPSS на протяжении всего периода наблюдения выявила статистически значимое уменьшение задержек и странгурий, удлинение интервала между мочеиспусканиями, уменьшение частоты прерывистого мочеиспускания, недержания мочи и натуживания перед мочеиспусканием в основной группе по сравнению с пациентами контроля. Пациенты обеих групп исследования отметили улучшение качества жизни. Установлено статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания в основной группе. В контрольной группе через три месяца зарегистрировано четыре случая стриктуры и стеноза уретры, через шесть месяцев этот показатель достиг девяти случаев, тогда как в основной группе выявлен только один пациент с инфравезикальной обструкцией. Результаты нашего исследования могут свидетельствовать об эффективности антипролиферативного препарата 5-фторурацила в сочетании с использованием модифицированного катетера в отношении развития послеоперационных стриктур уретры.

Немаловажным положительным результатом проводимого профилактического лечения послужило статистически значимое улучшение эректильной функции пациентов как основной, так и контрольной групп после оперативного вмешательства на протяжении 6 месяцев. При этом в основной группе исследования показатели имели статистически значимые различия с группой контроля. Показано двукратное снижение субъективных симптомов нарушений эректильной функции у всех пациентов, однако в основной группе исследования изменения этих показателей оказались более выраженными.

Данные настоящего исследования послужили базой для разработки свидетельства о внесении сведений в Государственный Реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Профилактика послеоперационных стриктур

уретры путем ирригации 5-фторурацилом через модифицированный трехходовой мочевого катетер» № 42140 от 18.01.2024 г. и патента на полезную модель «Трехходовый катетер для дренирования и промывания мочевого пузыря и уретры» № 4223 от 05.11.2018 г.

На основании определения предикторов развития обструктивных послеоперационных осложнений у лиц, вошедших в группы клинического исследования, результатов клинического исследования нами разработаны рекомендации по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений, которые внедрены в урологических отделениях г. Семей.

**Анализ результатов выполненного исследования позволил сформулировать следующие выводы:**

1. Стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря встречались в послеоперационном периоде у 4,9 % пациентов. Статистически значимыми факторами риска явились экстренный тип госпитализации (ОШ=0,015,  $p=0,006$ ), наличие инфекционного воспаления до операции (ОШ=0,624,  $p=0,042$ ) и количество остаточной мочи до операции (ОШ=1,014,  $p=0,022$ ).

2. Разработан и внедрен в практическую деятельность способ профилактики обструктивных послеоперационных осложнений в виде ирригации мочевого пузыря и уретры раствором 5-фторурацила через модифицированный трехходовый катетер.

3. Лейкоцитурия и эритроцитурия в послеоперационном периоде в основной группе исследования была статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой. Через 3 и 6 месяцев после операции были выявлены статистически значимые различия в группах исследования, свидетельствующие об эффективности метода профилактики и улучшении качества жизни пациентов, а также их эректильной функции. Установлено повышение максимальной скорости мочеиспускания и снижение объема остаточной мочи в основной группе ( $p<0,001$ ;  $0,001$  соответственно). В основной группе через шесть месяцев после операции зарегистрировано 0,8% случаев стриктур уретры, в контрольной группе этот показатель был 7,3% ( $\chi^2=3,855$ ,  $p<0,05$ ).

4. На основании определения наиболее значимых предикторов развития поздних обструктивных послеоперационных осложнений и результатов клинического исследования разработаны и внедрены в практическую деятельность рекомендации по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ. Данный алгоритм включил в себя оценку состояния здоровья пациента на амбулаторном этапе, определение пациента в группу высокого риска развития поздних послеоперационных, выбор предпочтительного метода оперативного вмешательства и использование метода профилактического лечения в раннем послеоперационном периоде.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение факторов риска возможного развития обструктивных уропатических осложнений оперативного лечения ДГПЖ должно проводиться на амбулаторном этапе до хирургического вмешательства. Необходима оценка возраста пациента, его ИМТ, длительности заболевания, сопутствующих заболеваний, объема предстательной железы, объема остаточной мочи и скорости мочеиспускания, наличия инфекции мочевыводящих путей и проводимой консервативной терапии.

2. Анкетирование согласно шкале IPSS с определением качества жизни позволяет оценить динамику выраженности дизурических симптомов пациентов до- и после оперативного вмешательства, определить степень тяжести симптоматики и выбрать рациональный метод лечения и профилактики осложнений. Для оценки тяжести нарушений эректильной функции необходимо использовать анкету МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции), включающую в себя вопросы об эректильной дисфункции в динамике до- и после операции.

3. Определение пациента в группу высокого риска развития поздних послеоперационных обструктивных осложнений на основании наличия установленных предикторов позволяет сделать выбор предпочтительного метода оперативного вмешательства и профилактического лечения.

4. Применение метода ирригации мочевого пузыря и уретры раствором 5-фторурацила с помощью модифицированного трехходового мочевого катетера Фолея соответствующего диаметра, позволяющего избежать травматизации слизистой и предотвратить избыточную пролиферацию клеток эпителия уретры и шейки мочевого пузыря, значительно снижает риски развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 McVary K.T. BPH: epidemiology and comorbidities // *Am J Manag Care.* - 2006. - №12, suppl 5. - S. 122-128.
- 2 European Association of Urology. Guidelines on Begin Prostatic Hyperplasia. - 2004 [http://www.urotoday.com/images/stories/documents/prod/pdf/eau/BPH\\_August\\_2004.pdf](http://www.urotoday.com/images/stories/documents/prod/pdf/eau/BPH_August_2004.pdf) 15.06.2023.
- 3 Kapoor A. Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting // *Can J Urol.* - 2012. - Supple 1. - P. 1-7.
- 4 Lokeshwar S.D., Harper B.T., Webb E., Jordan A., Dykes T.A., Neal D.E., Terris M.K., Klaassen Z. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia // *Transl Androl Urol.* - 2019. - Vol. 8, №5. - P. 529-539.
- 5 Parsons J.K., Sarma A.V., McVary K., Wei J.T. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions // *J Urol.* - 2009. - Vol. 182, suppl 6. - S. 27-31.
- 6 Sarma A.V., Wei J.T. Clinical practice. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms // *N Engl J Med.* - 2012. - Vol. 367, №3. - P. 248-257.
- 7 Langan R.C. Benign Prostatic Hyperplasia // *Prim Care.* – 2019. - Vol. 46, №2. – P. 223-232.
- 8 Castellani D., Wroclawski M.L., Pirola G.M., Gauhar V., Rubilotta E., Chan V.W., Cheng B.K., Gubbiotti M., Galosi A.B., Herrmann T.R.W., Teoh J.Y. Bladder neck stenosis after transurethral prostate surgery: a systematic review and meta-analysis // *World J Urol.* – 2021. - Vol. 39, №11. – P. 4073-4083.
- 9 Favorito LA. Urethral stricture: the oldest urologic disease in 2017 // *Int Braz J Urol.* – 2017. - Vol. 43, №1. – P. 1-2.
- 10 King C., Rourke K.F. Urethral Stricture is Frequently a Morbid Condition: Incidence and Factors Associated With Complications Related to Urethral Stricture // *Urology.* – 2019. - Vol. 132. – P. 189-194.
- 11 Payne S.R., Anderson P., Spasojević N., Demilow T.L., Teferi G., Dickerson D. Male urethral stricture disease: why management guidelines are challenging in low-income countries // *BJU Int.* - 2022. - Vol. 130, №2. – P. 157-165.
- 12 Wessells H., Morey A., Souter L., Rahimi L., Vanni A. Urethral Stricture Disease Guideline Amendment // *J Urol.* – 2023. - Vol. 210, №1. – P. 64-71.
- 13 Mannem S.R., Mallikarjuna C., Bhavatej E., Taif N.B.M., Ravichander O., Syed M.G. Incidence of urethral stricture following bipolar transurethral resection of prostate: A single-center study // *Indian J Urol.* – 2022. - Vol. 38, №2. – P. 146-150.
- 14 Elsaqa M., Serag M., Leenlani N., Elsayy M.M., Sakr M., Youssif T.A., Rashad H., El Tayeb M.M. The incidence of urethral stricture and bladder neck contracture with transurethral resection vs. holmium laser enucleation of prostate: A matched, dual-center study // *Can Urol Assoc J.* – 2023. - Vol. 17, №1. – P. 35-38.
- 15 Komura K., Inamoto T., Takai T., Uchimoto T., Saito K., Tanda N., Minami K., Oide R., Uehara H., Takahara K., Hirano H., Nomi H., Kiyama S., Watsuji T.,

Azuma H. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TURis: results from a randomised trial // *BJU Int.* – 2015. - Vol. 115, №4. – P. 644-652.

16 Grechenkov A., Sukhanov R., Bezrukov E., Butnaru D., Barbagli G., Vasyutin I., Tivtikyan A., Rapoport L., Alyaev Y., Glybochko P. Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia // *Urologia.* – 2018. - Vol. 85, №4. – P. 150-157.

17 Tao H., Jiang Y.Y., Jun Q., Ding X., Jian D.L., Jie D., Ping Z.Y. Analysis of risk factors leading to postoperative urethral stricture and bladder neck contracture following transurethral resection of prostate // *Int Braz J Urol.* – 2016. - Vol. 42, №2. – P. 302-311.

18 Uyeturk U., Gucuk A., Firat T., Kemahli E., Kukner A., Ozyalvacli M.E. Effect of mitomycin, bevacizumab, and 5-Fluorouracil to inhibit urethral fibrosis in a rabbit model // *J Endourol.* – 2014. - Vol. 28, №11. – P. 1363-1367.

19 Zhou W., Yu Q., Ma J., Xu C., Wu D., Li C. Triamcinolone acetone combined with 5-fluorouracil suppresses urethral scar fibroblasts autophagy and fibrosis by increasing miR-192-5p expression // *Am J Transl Res.* – 2021. - Vol. 15, №13(6). – P. 5956-5968.

20 Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Лопаткина Н.А. - М., 1999. - 215 с.

21 Roehrborn C.G., Mc Connel J.D. Etiology, pathophysiology, epidemiology, a natural history of benign prostatic hyperplasia. - Campbell's Urolog, 2000. - Chapter 38. – 100 p.

22 Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии // *Экспериментальная и клиническая урология.* - 2010. - №1. - С. 18-22.

23 McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, №5. – P. 1793–1803.

24 Freyer P.J. A new method of performing prostatectomy // *Lancet.* – 1900. – №1. – P. 774.

25 Fuller E. Six successful and successive cases of prostatectomy // *J. Cutan Genitourin.* – 1895. – №13. – P. 229.

26 Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique. Report on 20 cases // *Lancet.* – 1945. – №2. – P. 693–696.

27 Gravas S., Bachmann A., Descazeaud A. et al. European Association of Urology. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). – 2014. – 99 p.

28 Rigatti P., Cestari A., Gilling P. The motion: large BPH should be treated by open surgery // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 51, №3. – P. 845–847.

29 Сергиенко Н.Ф., Бегаев А.И., Щекочихин А.В., Васильченко М.И. К вопросу о выборе способа операции при аденоме предстательной железы // *Воен. мед. журнал.* - 2006. - №7. - С. 38-42.

- 30 Сергиенко Н.Ф. Экстрауретральная аденомэктомия. Иллюстрированное руководство. – М.: Издательство Патриот, 2010. - 335 с.
- 31 Соколов А.Е., Велиев Е.И. 5-летние результаты использования модифицированной техники позадилоной аденомэктомии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №5. - С. 55-63.
- 32 Сергиенко Н.Ф., Васильченко М.И., Кудряшов О.И., Бегаев А.И., Щекочихин А.В., Шершнев С.П., Рейнюк О.Л., Лотоцкий М.М. Преимущества и отличительные особенности экстрауретральной аденомэктомии перед эндоуретральной, трансуретральной и позадилобковой // Экспериментальная и клиническая урология. - 2011. - №4. - С. 58-61.
- 33 Баранцев Д.С. Место открытой хирургии ДГПЖ в современной урологии // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11. - С. 25-29.
- 34 Измайлов Р.И. Оптимизация лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы больших размеров: автореф. ... канд. мед. наук. - Саратов, 2010. - 20 с.
- 35 Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И., Гуцин Б.Л., Ергаков Д.В., Мустафаев Э.М., Борисенко Е.А. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы // Урология. - 2006. - №3. - С. 25-32.
- 36 Невирович Е.С., Ткачук И.Н. Лапароскопическая чреспузырная аденомэктомия // Материалы 5-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ. – Спб., 2019. - С. 63-64.
- 37 Сероухов А.Ю., Пронкин Е.А., Глинин К.И., Мамаев И.Э. Лапароскопическая аденомэктомия (предварительные результаты) // Вестник урологии. – 2016. - №1. - С. 24-31.
- 38 Галеев Р.Х., Атряскин С.В., Галеев Ш.Р. Современные подходы к лечению аденомы предстательной железы больших размеров // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - Т. 7, №1. - С. 13-16.
- 39 Sandhu J.S., Breyer B., Comiter C., Eastham J.A., Gomez C., Kirages D.J., Kittle C., Lucioni A., Nitti V.W., Stoffel J.T., Westney O.L., Murad M.H., McCammon K. Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline // J Urol. – 2019. - Vol. 202, №2. – P.369-378.
- 40 Rassweiler J., Teber D., Kuntz R., Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention // Eur Urol. – 2006. - Vol. 50, №5. – P. 969-979.
- 41 Miernik A., Gratzke C. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia // Dtsch Arztebl Int. – 2020. - Vol. 117, №49. – P. 843-854.
- 42 Неймарк Б.А., Торбик Д.В. Особенности эндоскопического лечения крупных аденом простаты // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2014. - №3. - С. 1-7.
- 43 Zhu Guangbin, Xie Changying, Wang Xinghuan. Bipolar Plasmakinetic Transurethral Resection of Prostate in 132 Consecutive Patients With Large Gland: Three-year Follow-up Results // Urology. - 2012. - Vol. 79, №2. - P. 397–402.

44 Попов С.В., Бурлака О.О., Вязовцев П.В. Наш опыт выполнения трансуретральной энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Второй российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям // Материалы конгресса. - М., 2010. - С. 143-144.

45 Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Чебыкин А.В., Пучкин А.Б., Карпужин И.В. Трансуретральная энуклеация простаты (ТУЕВ) – альтернатива открытой аденомэктомии // Второй российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Материалы конгресса. - М., 2010. - С. 149-151.

46 Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпужин 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.

47 Lucca I., Shariat S.F., Hofbauer S.L., Klatt T. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // World J Urol. – 2015. - Vol. 33, №4. – P. 563-570.

48 Autorino R., Zargar H., Mariano M.B., Sanchez-Salas R., Sotelo R.J., Chlosta P.L. et al. Outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American multi-institutional analysis // Eur Urol. – 2015. - Vol. 68, №1. – P. 86-94.

49 Pokorny M., Novara G., Geurts N., Dovey Z., De Groote R., Ploumidis A. et al. Robot-assisted simple prostatectomy for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic enlargement: surgical technique and outcomes in a high-volume robotic centre // Eur Urol. – 2015. - Vol. 68, №3. – P. 451-457.

50 Бачурин Г.В., Попович С.А., Попович А.А., Нордио Е.Г., Унгуриян А.Б. Сравнительная характеристика частоты осложнений трансуретральной резекции простаты и открытой чреспузырной аденомэктомии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Запорожский медицинский журнал. - 2013. - Т. 79, №3. - С. 67-68.

51 Комлев Д.Л. Отдаленные результаты оперативных методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: автореф. ... канд. мед. наук. - 2004. - 19 с.

52 Сапожников Н.В. Чреспузырная аденомэктомия и трансуретральная резекция в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. - №3. - С. 78–79.

53 Эстебесов Н.С. Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы после трансуретральной резекции простаты и открытой чреспузырной аденомэктомии // Вестник КРСУ. - 2017. – Т. 17, №7. - С. 101-104.

54 Эстебесов Н.С., Чернецова Г.С., Джапаров Ж.Т. Результаты хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - Т. 20, №12. - С. 51-54.

55 Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными

результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы // Урология. - 2006. - №4. - С. 11–13.

56 Амдий Р.Э., Гиоргобиани Т.Г. Симптомы нижних мочевых путей и снижение сократимости детрузора у больных ДГПЖ // Урологические ведомости. - 2015. - Т. 5, №1. - С. 77.

57 Woo M.J., Ha Y., Lee J.N., Kim B.S., Kim H.T., Kim T., Yoo E.S. Comparison of surgical outcomes between holmium laser enucleation and transurethral resection of the prostate in patients with detrusor underactivity // International Neurourol. J. – 2017. - №21. - P. 46–52.

58 Гиоргобиани Т.Г., Амдий Р.Э. Нарушения мочеиспускания у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Нефрология. - 2015. - Т. 19, №4. - С. 112–117.

59 Han H.H., Ko W.J., Yoo T.K. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate // Urology. - 2014. - Vol. 84, №3. - P. 675–680.

60 Osman N.I., Chapple C.R., Abrams P., Dmochowski R., Haab F., Nitti V., Koelbl H., van Kerrebroeck P., Wein A. J. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology and diagnosis // Eur. Urol. - 2014. - Vol. 65, №2. - P. 389–398.

61 Шерстюк О.А., Сарычев Л.П., Устенко Р.Л., Сарычев Я.В. Роль анатомических знаний в диагностике и лечении заболеваний простаты // Вісник проблем біології і медицини. - 2013. - Т. 2, №3. - С. 56-61.

62 Verla W., Oosterlinck W., Spinoit A.F., Waterloos M. A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease // Biomed Res Int. – 2019. - Vol. 904. – P. 6430.

63 Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин // Экспер. и клин. урология. - 2010. - №2. - С. 52–55.

64 Chapple C., Osman N., Birder L., van Koeveeringe G., Oelke M., Nitti V., Drake M., Yamaguchi O., Abrams P., Smith P. The underactive bladder: a new clinical concept? // Eur. Urol. - 2015. - Vol. 68, №3. - P. 351–353.

65 Аль-Шукри С.Х., Гиоргобиани Т.Г., Амдий Р.Э., Аль-Шукри А.С. Нарушения мочеиспускания у больных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Вестник хирургии. - 2017. - Т. 176, №6. - С. 66-70.

66 Jackson M.J, Ivaz S.L. Quality and length of life, money and urethral stricture disease // Curr Opin Urol. – 2015. - Vol. 25, №4. – P. 346-351.

67 Gould C.V., Umscheid C.A., Agarwal R.K. et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. – 2009 <http://www.premierinc.com/safety/topics/guidelines/downloads> 15.09.2023.

- 68 Iacovelli V., Gaziev G., Topazio L. et al. Nosocomial urinary tract infections: A review // *Urologia*. – 2014. - Vol. 81, №4. – P. 222–227.
- 69 Shuman E.K., Chenoweth C.E. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit // *Crit. Care Med*. – 2010. - Vol. 38, suppl 8. – P. 16-34.
- 70 Chenoweth C.E., Gould C.V., Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections // *Infect Dis. Clin. N. Am.* – 2014. - Vol. 28, №1. – P. 105–119.
- 71 Везирова З.Ш., Гулиев Ф.А. Антибактериальная терапия катетерассоциированной инфекции мочевых путей после радикальной простатэктомии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – Т. 61, №4. – С. 304-307.
- 72 Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control // Hosp. Epidemiol.* – 2014. - №35. – P. 464–479.
- 73 Marigliano A., Barbadoro P., Pennacchietti L. et al. Active training and surveillance: two good friends to reduce urinary catheterization rate // *Am. J. Infect. Control.* – 2012. - №40. – P. 692–695.
- 74 Ramanathan R., Duane T.M. Urinary tract infections in surgical patients. *Surg // Clin. N. Am.* – 2014. - Vol. 94, №6. – P. 1351–1368.
- 75 Rosenthal V.D., Todi S.K., Alvarez-Moreno C. et al: Impact of a multidimensional infection control strategy on catheter-associated urinary tract infection rates in the adult intensive care units of 15 developing countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium // *Infection*. – 2012. - Vol. 40. – P. 517–526.
- 76 Horan T.C., Andrus M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in acute care setting // *Am. J. Infect. Control.* – 2008. - Vol. 36. – P. 309–332.
- 77 Maki D.G., Tambyah P.A. Engineering out the risk for infection with urinary catheters // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. - №7. – P. 342–347.
- 78 Souto C.A., Rhoden E.L., De Conti R. et al. Urethral catheter removal 7 or 14 days after radical retropubic prostatectomy: clinical implications and complications in a randomized study // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*. – 2004. - Vol. 59, №5. – P. 262–265.
- 79 Hwang E.C., Jung S., Kwon D. et al. A Prospective Korean Multicenter Study for Infectious Complications in Patients Undergoing Prostate Surgery: Risk factors and efficacy of antibiotic prophylaxis // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. - №29. – P. 1271–1277.
- 80 Зубенин С.В., Валька Е.Н. Критерии прогнозирования риска инфекционно-воспалительных осложнений после одномоментной или двухмоментной аденомэктомии у больных с аденомой предстательной железы // *Вестник новых медицинских технологий*. - 2009. - Т. 16, №2. - С. 67-68.

- 81 Зубков Э.А., Ситдыкова М.Э. Профилактика осложнений чреспузырной аденомэктомии с глухим швом мочевого пузыря // Казанский медицинский журнал. – 2012. - Т. 93, №1. - С. 56-61.
- 82 Park J., Kim S.W., Cho M.C. The Role of LIM Kinase in the Male Urogenital System // Cells. – 2022. - №11. – P. 78.
- 83 Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. - 2016.
- 84 Wessells H., Angermeier K.W., Elliott S., Gonzalez C.M., Kodama R., Peterson A.C., Reston J., Rourke K., Stoffel J.T., Vanni A.J., Voelzke B.B., Zhao L., Santucci R.A. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline // J Urol. – 2017. - Vol. 197, №1. – P. 182-190.
- 85 Stein D.M., Thum D.J., Barbagli G., Kulkarni S., Sansalone S., Pardeshi A., Gonzalez C.M. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location // BJU Int. – 2013. - Vol. 112, №6. – P. 830–834.
- 86 Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P., De Troyer B., Pieters R., Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century // J Urol. – 2009. - Vol. 182, №3. – P. 983–987.
- 87 Nuss G.R., Granieri M.A., Zhao L.C., Thum D.J., Gonzalez C.M. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: A disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes // J Urol. – 2012. - Vol. 187, №2. – P. 559–562.
- 88 Erickson B.A., Elliott S.P., Voelzke B.B., Myers J.B., Broghammer J.A., Smith III T.G., McClung C.D., Alsikafi N.F., Brant W.O. Multi-institutional 1-Year bulbar urethroplasty outcomes using a standardized prospective cystoscopic follow-up protocol // Urology. – 2014. - Vol. 84, №1. – P. 213–216.
- 89 Mahmud S.M., El K.S., Rana A.M., Zaidi Z. Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures? // J Pak Med Assoc. – 2008. - Vol. 58, №8. – P. 429–431.
- 90 Lambert E., Denys M.A., Poelaert F., Everaert K., Lumen N. Validated uroflowmetry-based predictive model for the primary diagnosis of urethral stricturedisease in men // Int J Urol. – 2018. - Vol. 25, №9. – P. 792-798.
- 91 Zaid U.B., Lavien G., Peterson A.C. Management of the Recurrent Male Urethral Stricture // Curr Urol Rep. – 2016. - Vol. 17, №4. – P. 33.
- 92 Peskar D.B., Perovic A.V. Comparison of radiographic and sonographic urethrography for assessing urethral strictures // Eur Radiol. – 2004. - Vol. 14, №1. – P. 137–144.
- 93 Akano A.O. Evaluation of male anterior urethral strictures by ultrasonography compared with retrograde urethrography // West Afr J Med. – 2007. - Vol. 26, №2. – P. 102–105.
- 94 Gong E.M., Arellano C.M.R., Chow J.S., Lee R.S. Sonourethrogram to manage adolescent anterior urethral stricture // J Urol. – 2010. - Vol. 184, №4. – P. 1699–702.
- 95 Mitterberger M., Christian G., Pinggera G.M., Bartsch G., Strasser H., Pallwein L., Frauscher F. Gray scale and color Doppler sonography with extended field

of view technique for the diagnostic evaluation of anterior urethral strictures // J Urol. – 2007. - Vol. 177, №3. – P. 992–997.

96 Strittmatter F., Beck V., Stief C.G., Tritschler S. Urethral stricture : From diagnostics to appropriate treatment // Urologe A. – 2017. - Vol. 56, №8. – P. 1047-1057.

97 Favorito L.A. Urethral stricture: the oldest urologic disease in 2017 // Int Braz J Urol. – 2017. - Vol. 43, №1. – P. 1-2.

98 Chaloupka M., Beck V., Kretschmer A., Tritschler S., Stief C.G., Strittmatter F. Diagnostic workup of urethral strictures // Urologe A. – 2018. - Vol. 57, №1. – P. 6-10.

99 Cogorno Wasylkowski L., Ríos González E., Martínez-Piñeiro Lorenzo L. Diagnosis of urethral stenosis and follow-up after Urethroplasty // Arch Esp Urol. – 2016. - Vol. 69, №7. – P. 416-422.

100 Terlecki R.P., Steele M.C., Valadez C., Morey A.F. Urethral rest: role and rationale in preparation for anterior urethroplasty // Urology. – 2011. - Vol. 77, №6. – P. 1477–1481.

101 Launonen E., Sairanen J., Ruutu M., Taskinen S. Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures // J Pediatr Urol. – 2014. - Vol. 10, №3. – P. 545–559.

102 Hafez A.T., ElAssmy A., Dawaba M.S., Sarhan O., Bazeed M. Long-term outcome of visual internal urethrotomy for the management of pediatric urethral strictures // J Urol. – 2005. - Vol. 173, №2. – P. 595–597.

103 Kumar S., Kapoor A., Ganesamoni R., Nanjappa B., Sharma V., Mete U.K. Efficacy of holmium laser urethrotomy in combination with intralesional triamcinolone in the treatment of anterior urethral stricture // Korean J Urol. – 2012. - Vol. 53, №9. – P. 614–618.

104 Zehri A.A., Ather M.H., Afshan Q. Predictors of recurrence of urethral stricture disease following optical urethrotomy // Int J Surg. – 2009. - Vol. 7, №4. – P. 361–364.

105 Afridi N.G., Khan M., Nazeem S., Hussain A., Ahmad S., Aman Z. Intermittent urethral self dilatation for prevention of recurrent stricture // J Postgrad Med Inst. – 2010. - Vol. 24, №3. – P. 239–243.

106 Hussein M.M., Moursy E., Gamal W., Zaki M., Rashed A., Abozaid A. The use of penile skin graft versus penile skin flap in the repair of long bulbo-penile urethral stricture: A prospective randomized study // Urology. – 2011. - Vol. 77, №5. – P. 1232–1237.

107 Mathur R.K., Sharma A. Tunica albuginea urethroplasty for panurethral strictures // Urol J. – 2010. - Vol. 7, №2. – P. 120–124.

108 Fall B., Zeondo C., Sow Y., Sarr A., Sine B., Thiam A., Faye S.T., Sow O., Traoré A., Diao B., Fall P.A., Ndoeye A.K., Ba M. Results of anastomotic urethroplasty for male urethral stricture disease // Prog Urol. – 2018. - Vol. 28, №7. – P. 377-381.

109 Pahwa M., Gupta S., Pahwa M., Jain B.D., Gupta M. A comparative study of dorsal buccal mucosa graft substitution urethroplasty by dorsal urethrotomy

approach versus ventral sagittal urethrotomy approach // *Adv Urol.* – 2013. - №1. – P. 24836.

110 Kamp S., Knoll T., Osman M., Hacker A., Michel M.S., Alken P. Donor-site morbidity in buccal mucosa urethroplasty: lower lip or inner cheek? // *BJU Int.* – 2005. - Vol. 96, №4. – P. 619–623.

111 Chen C., Zeng M., Xue R., Wang G., Gao Z., Yuan W., Tang Z. Causes and management for male urethral stricture // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2018. - Vol. 43, №5. – P. 520-527.

112 Lusardi G., Lipp A., Shaw C. Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. - №7. – P. 5-9.

113 Pourmand G., Abedi A.R., Karami A.A. et al. Urinary infection before and after prostatectomy. *Saudi J. Kidney Dis // Transplant.* – 2010. - Vol. 21, №2. – P. 290–294.

114 Chapple C.R. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia, low urinary tract symptoms: the overview for the practicing clinician // *Br. J. Urol. Int.* – 2004. - Vol. 94. – P. 738 – 744.

115 Гомберг В.Г., Пархомчук Н.А., Надь Ю.Т. Программа диспансеризации и возможности лазерной хирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Материалы X Российского съезда урологов.* – М., 2002. – С. 94-95.

116 Музалевский Н.И. Влияние лазерного облучения на показатели гемостаза и иммунитета при доброкачественной гиперплазии простаты: автореф. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1998. – 18 с.

117 Абдырасулов А.Д., Усупбаев А.Ч., Кенеев Р.Н. Результаты оценки качества жизни пациентов, перенесших открытую аденомэктомию при доброкачественной гиперплазии предстательной железы с профилактикой гнойно-воспалительных осложнений применением лазеро- и лимфотропной антибактериальной терапии // *Символ науки.* - 2016. - №3. - С. 155-158.

118 Naudé A.M., Heyns C.F. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? // *Nat Clin Pract Urol.* – 2005. - Vol. 2, №11. – P. 538-545.

119 Hebert P.W. The treatment of urethral stricture: transurethral injection of triamcinolone // *J Urol.* – 1972. - Vol. 108, №5. – P. 745-747.

120 Regmi S., Adhikari S.C., Yadav S., Singh R.R., Bastakoti R. Efficacy of Use of Triamcinolone Ointment for Clean Intermittent Self Catheterization following Internal Urethrotomy // *JNMA J Nepal Med Assoc.* – 2018. - Vol. 56, №212. – P. 745-748.

121 Kumar S., Garg N., Singh S.K., Mandal A.K. Efficacy of Optical Internal Urethrotomy and Intralesional Injection of Vatsala-Santosh PGI Tri-Inject (Triamcinolone, Mitomycin C, and Hyaluronidase) in the Treatment of Anterior Urethral Stricture // *Adv Urol.* – 2014. - №19. – P. 2710.

122 Zhang K., Qi E., Zhang Y., Sa Y., Fu Q. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis // *J Endourol.* – 2014. - Vol. 28, №8. – P. 962–968.

123 Mazdak H., Meshki I., Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy // *Eur Urol.* – 2007. - Vol. 51, №4. – P. 1089–1092.

124 Al Azzawi I. The role of mitomycin C intralesional injection during visual internal urethrotomy in urethral stricture recurrence // *Arab Journal of Urology.* - 2018. - Vol. 16, №1. - S. 8-9.

125 Irdam G.A., Wahyudi I., Andy A. Efficacy of mitomycin-C on anterior urethral stricture after internal urethrotomy: A systematic review and meta-analysis // *Research.* - 2019. - №8. – P. 1390.

126 Zhang T., Zhao W., Ren T., Chen J., Chen Z., Wang Y., Cheng X., Wu J., Yuan C., He T. The Effects and Mechanisms of the Rapamycin-eluting Stent in Urethral Stricture Prevention in Rabbits // *Balkan Med J.* – 2022. - Vol. 39, №2. – P. 107-114.

127 Sinanoglu O., Kurtulus F.O., Akgün F.S. Long-term Effect of Colchicine Treatment in Preventing Urethral Stricture Recurrence After Internal Urethrotomy // *Urol J.* – 2018. - Vol. 15, №4. – P. 204-208.

128 Ge C.G., Jiang J., Jiang Q., Liu C., Hu Z.L., Liang P.H., Zhang W.L. Holmium:YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men // *Minerva Urol Nefrol.* – 2014. - Vol. 66, №1. – P. 77-81.

129 Qin Q., Ma T., Deng Y., Zheng J., Zhou Z., Wang H., Wang L., Wang J. Impact of Preoperative Radiotherapy on Anastomotic Leakage and Stenosis After Rectal Cancer Resection: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Dis Colon Rectum.* – 2016. - Vol. 59, №10. – P. 934-942.

130 Cragg A.H., Stoll L.L., Smith T.P., Berbaum K. Effect of antineoplastic agents on smooth muscle cell proliferation in vitro: implications for prevention of restenosis after transluminal angioplasty // *J Vasc Interv Radiol.* – 1992. - Vol. 3, №2. – P. 273-277.

131 Yang X., Ao H., Cheng X., Gu J., Kong D., Mao X. Preparation of ethosomes encapsulated with 5-fluorouracil and the effect of local administered 5-FU ethosome on laryngotracheal stenosis of rabbit // *Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2012. - Vol. 26, №20. – P. 939-943.

132 Mizutani T., Tadauchi A., Arinobe M., Narita Y., Kato R., Niwa Y., Ohmiya N., Itoh A., Hirooka Y., Honda H., Ueda M., Goto H. Novel strategy for prevention of esophageal stricture after endoscopic surgery // *Hepatogastroenterology.* – 2010. - Vol. 57, №102-103. – P. 1150-1156.

133 Ingrams D.R., Sukin S.W., Ashton P., Valtonen H.J., Pankratov M.M., Shapshay S.M. Does slow-release 5-fluorouracil and triamcinolone reduce subglottic stenosis? // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1998. - Vol. 118, №2. – P. 174-177.

134 Kairambayev Ye.M., Bulegenov T.A., Kuderbayev M.T., Zhussupov S.M., Messova A.M., Yurkovskaya O.A., Yurkovsky A. Modern approaches for diagnostics and treatment of urethral strictures after adenomectomy: review // *Nauka i Zdravookhranenie. Science & Healthcare.* – 2022. - Vol. 24, №4. - P. 188-195.

135 Würnschimmel E., Lipsky H. Die Harnröhrenstriktur nach TURP und transvesikaler Prostatektomie. Urethral stricture after TURP and transvesical prostatectomy // *Urologe A.* – 1992. - Vol. 31, №6. – P. 374-377.

136 Hurubeanu C., Neculoiu M., Moldovan M. Complicații imediate și tardive ale transuretrorezecției de prostată. Immediate and late complications of transurethral resection of prostate // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2000. - Vol. 104, №4. – P. 87-90.

137 Sample Size Calculator <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html>.

138 Nietanen K.E., Järvinen T.A., Huhtala H., Tolonen T.T., Kuokkanen H.O., Kaartinen I.S. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2019. - Vol. 72, №1. – P. 4-11.

139 Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы», №23 от 12 декабря 2013 года.

140 Kairambayev Y. Three-Way Catheter for Drainage and Irrigation of the Bladder and Urethra // *Utility Model Patent.* - 2019. - №4223. – P. 15-20.

141 Jones Mark, Steggall Martin & Gelbart Marsh. City University. Indwelling catheters in adults. – London: Catheterisation, 2012. - 19 p.

142 Кайрамбаев Е.М. Профилактика послеоперационных стриктур уретры путем ирригации 5-фторурацилом через модифицированный мочевого катетер. Свидетельство о внесении сведений в Государственный Реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, №42140 от 18.01.2024 г.

143 Опросник «IPSS» - международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах (ВОЗ, 1992г.) [https://vipmed.ru/sites/default/files/inline/files/oprosnik\\_ipss.pdf](https://vipmed.ru/sites/default/files/inline/files/oprosnik_ipss.pdf) 14.05.2023.

144 Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) <https://uro-clinica.ru/analizy/mezhdunarodnyj-indeks-erektilnoj-funktsii-mief-5> 15.06.2023.

145 Castellani D., Antonucci M., Signoretti M., Cipriani C., Vittori M., Bertolo R., Gasparri L., Dellabella M., Bove P. Urethral and bladder neck stenosis after thulium laser enucleation of the prostate: Analysis of risk factors in a series of 1003 patients // *Andrologia.* – 2022. - Vol. 54, №9. – P. 14523.

146 Hu J., Zhao Y., He T., Chen Y., Wang Z., Peng L. Risk factors for postoperative complications following one-stage proximal hypospadias repair involving the disconnection of the urethral plate: a retrospective study // *BMC Pediatr.* – 2023. - Vol. 23, №1. – P. 504.

147 Goßler C., Pfänder F., Haas M., Mayr R., Gierth M., Burger M., Rosenhammer B., Breyer J. Risk factors for bladder neck contracture after transurethral resection of the prostate // *Prostate.* – 2023. - Vol. 83, №11. – P. 1020-1027.

148 Pallares-Méndez R., Cota-Agüero J.A., Gutierrez-Gonzalez A., Cervantes-Miranda D.E., Hernández-Aranda K.L., Ochoa-Arviso M., Aguilar-Rivera L.G. Risk factors associated with urethral stricture recurrence after end-to-end urethroplasty and buccal mucosal graft urethroplasty // *Urologia.* – 2022. - Vol. 89, №2. – P. 268-273.

149 Afandiyev F., Ugurlu O. Factors predicting the development of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate // *Rev Assoc Med Bras.* - 2022. - Vol. 68, №1. – P. 50-55.

150 Garza-Montúfar M.E., Cobos-Aguilar H., Treviño-Baez J.D., Pérez-Cortéz P. Factors Associated with Urethral and Bladder Neck Stricture After Transurethral Resection of the Prostate // *J Endourol.* – 2021. - Vol. 35, №9. – P. 1400-1404.

151 Кайрамбаев Е.М., Болегенов Т.А., Хамзин А.А., Фролов Р.А., Касымов А.Х. Факторы риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Вестник КазНМУ.* - 2019. - №4. - С. 187-189.

152 Kairambayev Ye.M., Sidekhmenov V.A., Mailybayev A.C., Bulegenov T.A., Neimark A.I., Akhmetova A.K. Urazalina Zh.M., Pivin M.R., Pivina L.M. Assessment of risk factors for development of urethral strictures and bladder neck sclerosis in patients who have underwent surgery for benign prostate hyperplasia // *Nauka i Zdravookhranenie. Science & Healthcare.* – 2023. - Vol. 25, №6. - P. 91-96.

153 Xia B.W., Zhao S.C., Chen Z.P., Chen C., Liu T.S., Yang F. et al. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume // *Prostate.* – 2020. - Vol. 80, №6. – P. 481–490.

154 Ren Y., Zhou X., Wei Z., Lin W., Fan B., Feng S. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis // *Int Wound J.* - 2017. - Vol. 14. – P. 480–487.

155 Alexandrescu D., Fabi S., Yeh L.C., Fitzpatrick R.E., Goldman M.P. Comparative results in treatment of keloids with Intralesional 5- FU/Kenalog, 5-FU/Verapamil. Enalapril Alone, Verapamil Alone, and Laser: a case report and review of the literature // *J Drug Dermatol.* – 2016. - Vol. 15. – P. 1442–1447.

156 Bijlard E., Steltenpool S., Niessen F.B. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review // *Acta Dermato-Venereol.* – 2015. - Vol. 95. – P. 778–782.

157 Khalid F.A., Mehrose M.Y., Saleem M., Yousaf M.A., Mujahid A.M., Rehman S.U., Ahmad S., Tarar M.N. Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: Randomised control trial // *Burns.* – 2019. - Vol. 45, №1. – P. 69-75.

158 Медведев М.А. Оценка безопасности применения 5-фторурацила в хирургии первичного птеригиума // *Медицина и экология.* – 2010. - №2(107). - С. 107-109

159 Петровский А.В., Амосова В.А., Туменко Е.Е., Линник С.А., Обухова О.В., Андрамонова И.О., Трякин А.А. Онкологические калькуляторы для расчета потребности в лекарственных препаратах: обоснование необходимости создания и сравнительная характеристика // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2021. - №43(1). – С. 9–21.

160 Lu F., Lei L., Shen Y.Y. et al. Effects of amphiphilic PCL-PEG-PCL copolymer addition on 5-fluorouracil release from biodegradable PCL films for stent application // *Int J Pharm.* – 2011. - Vol. 419, №1-2. – P. 77-84.

161 Zhou W., Yu Q., Ma J. et al. Triamcinolone acetonide combined with 5-fluorouracil suppresses urethral scar fibroblasts autophagy and fibrosis by increasing miR-192-5p expression // *Am J Transl Res.* – 2021. - Vol. 13, №6. – P. 5956-5968.

162 Roehrborn C.G., Barkin J., Gange S.N. et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study // *Can J Urol.* – 2017. - Vol. 24, №3. – P. 8802-8813.

163 Surur-Zaibaka E., Bolado-García P.B., Gamboa-López G.J. et al. Urethral plasticity and quality of life associated with the surgical technique in Unidad Médica de Alta Especialidad Mérida. Plastia uretral y calidad de vida asociada a la técnica quirúrgica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Mérida // *Cir Cir.* – 2018. - Vol. 86, №4. – P. 313-320.

164 Angulo J.C., Kulkarni S., Pankaj J. et al. Urethroplasty after Urethral Urolume Stent: An International Multicenter Experience // *Urology.* – 2018. - Vol. 118. – P. 213-219.

165 Alonso-Morales A., Montiel-Jarquín Á.J., Camarillo-Noriega C.A. et al. Uretroplasty with oral mucosal graft in patients with anterior urethral stenosis. Comparative study with conventional treatment // *Cir Cir.* – 2021. - Vol. 89, №2. – P. 206-211.

166 Kairambayev Y., Bulegenov T., Omarov N., Kuderbayev M., Syzdykbayev M., Glushkova N., Akhmetzhanova D., Kaskabayeva A., Muzdubayeva Z., Akimzhanov K., Pivina L. Prevention of Postoperative Urethral Strictures by Irrigation with 5-Fluorouracil via a Modified Urinary Catheter // *Medicina.* – Kaunas, 2024. - Vol. 60, №1. – P. 102.

167 Günes M., Keles M.O., Kaya C. et al. Does resectoscope size play a role in formation of urethral stricture following transurethral prostate resection? // *Int Braz J Urol.* – 2015. - Vol. 41, №4. – P. 744-749.

168 Al'-Shukri S.Kh, Ananiĭ I.A., Amdiĭ R.E., Kuz'min I.V. Urinary discomforts in patients after radical prostatectomy // *Vestn Khir Im I IGrek.* – 2015. - Vol. 174, №3. – P. 63-66.

169 Das A.K., Kucherov V., Glick L., Chung P. Male urinary incontinence after prostate disease treatment // *Can J Urol.* – 2020. - Vol. 27, №3. – P. 36-43.

170 Verla W., Oosterlinck W., Spinoit A.F., Waterloos M. A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease // *Biomed Res Int.* – 2019. - №9. – P. 46430.

171 Al-Shukri S.H., Pushkar D.Y., Apolikhin O.I. et al. Imidafenacin for treatment of overactive bladder and urgent urinary incontinence: the results of open-label multicenter randomized controlled clinical trial // *Urologia.* – 2018. - №6. – P. 20-25.

172 Chapple C.R. Current controversies in functional urology // *Curr Opin Urol.* – 2015. – Vol. 25, №4. – P. 283.

173 Lumen N., Verla W., Waterloos M., Waterschoot M. Update on the management of complex strictures of the bulbar urethra // *Curr Opin Urol.* – 2021. - Vol. 1, №31(5). – P. 516-520.

174 Puche-Sanz I., Martín-Way D., Flores-Martín J., Expósito-Ruiz M., Vicente-Prados J., Nogueras-Ocaña M., Tinaut-Ranera J., Cózar-Olmo J.M. Psychometric validation of the Spanish version of the USS-PROM questionnaire for patients who undergo anterior urethral surgery // *Actas Urol Esp.* – 2016. - Vol. 40, №5. – P. 322-327.

175 Kairambayev Y.M., Bulegenov T.A., Akimzhanov K.D., Kuderbayev M.T., Neimark A.I., Smail Y.M., Yurkovskaya O.A., Zhumanbayeva Zh.M., Glushkova N.E. Evaluation of the efficacy 5-fluorouracil on erectile function in patients under surgical treatment of benign prostate hyperplasia // *Nauka i Zdravookhranenie. Science & Healthcare.* - 2023. - Vol. 25, №2. - P. 105-110.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент 1, внедрено



# ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

**КУӘЛІК**  
2024 жылғы «18» қаңтар № 42140

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**КАЙРАМБАЕВ ЕРБОЛ МЕЙРАМБЕКОВИЧ**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Профилактика послеоперационных стриктур уретры путем ирригации 5-фторурацил  
через модифицированный трехходовой мочевого катетер**

Объектіні жасаған күні: **15.05.2019**





Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" Бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды А. Артыкова

# ПРИЛОЖЕНИЕ В

## Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӨЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

**КУӘЛІК**

2024 жылғы «5» наурыз № 43486

Автордың (ардың) жні, аты, әжесінің аты (егер тіл жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**КАЙРАМБАЕВ ЕРБОЛ МЕЙРАМБЕКОВИЧ**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми тұщам**

Объектінің атауы: **ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИЕ СТРИКТУР УРЕТРЫ И СКЛЕРОЗА  
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ. ПЕРЕЧИСЛИХ ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПО  
ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Объектіні жасаған күні: **01.01.2024**



Құжат Ғылым және Білімнің Министрлігінің Қазақстан Республикасының  
"Авторлық құқық" Бөлімінің тейлеуіне болсады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://copyright.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

А. Жумабекова

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы №42

Абай облысы ДБ «Жедел медициналық жәрдем ауруханасы» ШЖҚ ҚМК КГП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи» УЗ области Абай

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы №42

**КГП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи» УЗ области Абай, РК**

наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: **Профилактика стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря после аденомэктомии и ТУР ДГПЖ**

Работа включена: **внедрена в инициативном порядке**

республиканского, областного планов внедрения; внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций; журнальных статей, диссертацией, монографий – указать

Форма внедрения: **Ирригация мочевого уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацил с использованием модифицированного трехходового катетера Фоля**

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнитель:

**Докторант PhD кафедры хирургических дисциплин Кайрамбаев Е. М.**

Эффективность внедрения: **Лечебно-профилактическая**

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение:

**Рекомендуется к применению в послеоперационном периоде**

Срок внедрения: 2020-2022г

**Председатель комиссии**

Зам директора БСМП

по лечебной работе

Зав. урологического отделения БСМП



Г.А. Алибаева  
М.Ш.Кажитаев

**Исполнители:**

Ассистент кафедры хирургических дисциплин

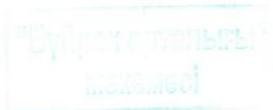
Врачи –ординаторы урологического

отделения БСМП

 Кайрамбаев Е.М.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы №43



### А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы №43

Учреждения « Почечный центр» г Семей

наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: «Профилактика стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря после аденомэктомии и ТУР ДГПЖ»

Работа включена: внедрена в инициативном порядке

республиканского, областного планов внедрения; внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций; журнальных статей, диссертацией, монографий – указать

Форма внедрения: Ирригация уретры и мочевого пузыря раствором 5-фторурацил с использованием модифицированного трехходового катетера Фолея

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнитель:

Докторант PhD кафедры хирургических дисциплин Кайрамбаев Е. М.

Эффективность внедрения: Лечебно-профилактическая

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение:

Рекомендуется к применению в послеоперационном периоде

Срок внедрения: 2020-2023г

**Председатель комиссии**

Директор УПЦ г Семей

Зав урологического отделения



Д.М.Медеуов

В.А.Сидехменов

**Исполнители:**

Ассистент кафедры хирургических дисциплин

Врачи –ординаторы урологического отделения

Кайрамбаев Е.М.