



Дорожная
клиническая
больница
на станции Горький,
урологический центр
(Нижний Новгород)

Применение гиалуроновой кислоты (препарата УРО-ГИАЛ) после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты

Д.А. Сорокин, Ф.А. Севрюков, О.Ю. Малинина, Д.Г. Зорин

Адрес для переписки: Ольга Юрьевна Малинина, malininao@mail.ru

В статье представлены предварительные результаты исследования влияния гиалуроновой кислоты на процессы эпителизации и заживления ложа аденомы, частоту дизурических явлений и послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты. Отмечается, что гиалуроновая кислота восстанавливает разрушенный гликозаминогликановый защитный слой уротелия, способствует уменьшению раздражающего действия мочи и ее компонентов на послеоперационную раневую поверхность. Все это позволяет снизить дизурические явления и уменьшить ирритативную симптоматику в послеоперационном периоде, а в дальнейшем, вероятно, позволит сократить количество поздних послеоперационных осложнений, таких как склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, недержание мочи.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, трансуретральная резекция простаты, осложнения, эпителизация ложа аденомы, гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота, УРО-ГИАЛ

Введение

Вследствие старения населения изменяются уровень и структура заболеваемости. По данным зарубежных исследователей, на долю доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приходится более 40% от числа всех урологических заболеваний у мужчин старше 50 лет [1, 2]. Основным (65–70%) методом лечения ДГПЖ является хирургический. Стандартом оперативного лечения ДГПЖ признается трансуретральная резекция (ТУР). Согласно данным Европейской ассоциации урологов, на долю ТУР простаты в настоящее время приходится примерно 95% всех операций, выполняемых у больных ДГПЖ [3].

ТУР предстательной железы имеет целый ряд осложнений (интра-



операционные, ранние и поздние послеоперационные), которые выявляются в 20–67% случаев [4–8]. Наиболее частым (10–20%) осложнением позднего послеоперационного периода является сохранение ирритативной симптоматики [4, 5, 9, 10]. Среди основных причин ирритативных расстройств мочеиспускания выделяют системное нарушение микроциркуляции и обострение воспалительного процесса в предстательной железе после хирургического вмешательства. Это в дальнейшем ведет к развитию патологического рубцового процесса в шейке мочевого пузыря – склероза шейки мочевого пузыря. Для профилактики и лечения этих осложнений, кроме стандартной антибиотикотерапии в послеоперационном периоде, рекомендуется использовать альфа-адреноблокаторы [11], биостимулирующий препарат Витапрост в форме ректальных свечей [12], препараты, улучшающие трофику и микроциркуляцию тканей [13]. По нашему мнению, дизурические явления в послеоперационном периоде обусловлены также наличием раневой эпителизирующей поверхности в области ложа аденомы. При выполнении ТУР простаты используются два электрохирургических режима работы – резание и коагуляция. Раневая поверхность после электрорезекции остается покрытой термально поврежденным слоем тканей. Другими словами, в шейке мочевого пузыря, ложе аденомы, простатическом отделе уретры образуется ожоговая поверхность. Течение послеоперационного раневого процесса в ложе аденомы аналогично заживлению инфицированной ожоговой раны в условиях механического, химического и биологического воздействия на рану инфицированной мочи. В процессе заживления раны поврежденные ткани в виде струпа отторгаются, на их место со стороны слизистой мочевого пузыря и уретры нарастает уротелий. Сроки очищения раневой поверхности и покрытия ее уротелием, по данным литературы, варьиру-

ют от 1–3 [14] до 6–18 месяцев [15]. Выделяют три стадии процесса заживления ран [16]:

- 1) фаза воспаления, которая состоит из периода сосудистых изменений и периода очищения раны от некротических тканей;
- 2) фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани;
- 3) фаза дифференцировки и эпителизации.

Сущность фазы регенерации заключается в заполнении раневого дефекта вновь образующейся грануляционной тканью. Отличительной особенностью грануляционной ткани является интенсивное образование сложных полисахаридов – гликозаминогликанов. Источником образования гликозаминогликанов в соединительной ткани являются в основном фибробласты. Фибробласты образуются из недифференцированных мезенхимальных клеток, находящихся в тканях раневой поверхности, и из гематогенных элементов (лимфоциты и моноциты) раневого инфильтрата. Фибробласты синтезируют мукополисахариды – гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат, основное функциональное значение которых в процессе заживления раны заключается в организации фиброзной сети, контроле темпа биосинтеза коллагена и стабилизации коллагеновых волокон. Процесс заживления находится в прямой зависимости от способности тканей в области раны синтезировать мукополисахариды. Мукополисахариды расходуются в процессе коллагенообразования, содержание их уменьшается по мере формирования коллагеновых волокон. В этой связи местное применение препаратов гиалуроновой кислоты патогенетически обосновано и позволит ускорить регенерацию, заживление и эпителизацию тканей.

Известно также, что переходный эпителий мочевого пузыря (уротелий) вырабатывает и выделяет на поверхность клеток мукополисахаридную субстанцию (гликозаминогликаны), которая об-

разует тонкий защитный слой, препятствующий проникновению в стенку мочевого пузыря воды, различных повреждающих факторов мочи и бактерий [17]. Он не позволяет патогенным бактериям прикрепляться к уротелиальным клеткам, обволакивает попавшие в мочевой пузырь микроорганизмы и способствует их элиминации при мочеиспускании.

Оперативное вмешательство, воспалительные изменения в мочевом пузыре и ложе аденомы, а также гормональный дисбаланс у мужчин пожилого возраста нарушают защитный слой уротелия. Применение препаратов гиалуроновой кислоты и в этом случае будет патогенетически обосновано, поскольку даст возможность восстановиться защитному слою стенки мочевого пузыря и уретры. Возникающий вязкоэластический протектор, или буфер, между уротелием и просветом мочевого пузыря будет способствовать уменьшению раздражающего действия мочи и ее компонентов на послеоперационную раневую поверхность и устранению дизурических явлений.

Таким образом, применение гиалуроновой кислоты в послеоперационном периоде после ТУР простаты по поводу ДГПЖ, во-первых, ускоряет процессы созревания соединительной ткани и эпителизации ложа аденомы, а во-вторых, восстанавливает разрушенный гликозаминогликановый слой шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры. В результате этого уменьшается выраженность дизурических явлений и, вероятно, снижается риск развития поздних послеоперационных осложнений, таких как склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, недержание мочи.

Материалы и методы

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке зарегистрирован препарат гиалуроновой кислоты УРО-ГИАЛ, разработанный компанией МКС Laboratories. УРО-ГИАЛ – стерильный, апи-

урология

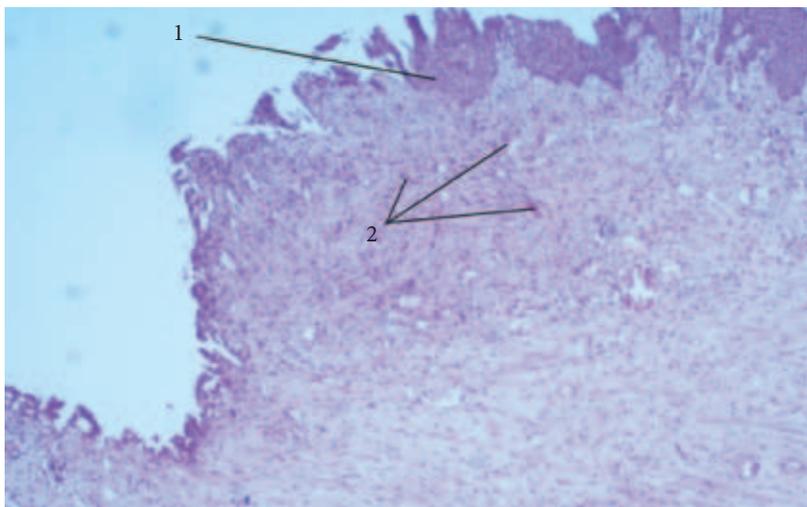


Рис. 1. Биоптат ложа аденомы больного К. через 6 недель после ТУР простаты и применения УРО-ГИАЛА в послеоперационном периоде. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 100 раз. 1 – эпителизованная поверхность; 2 – образовавшиеся мелкие сосуды в грануляционной ткани

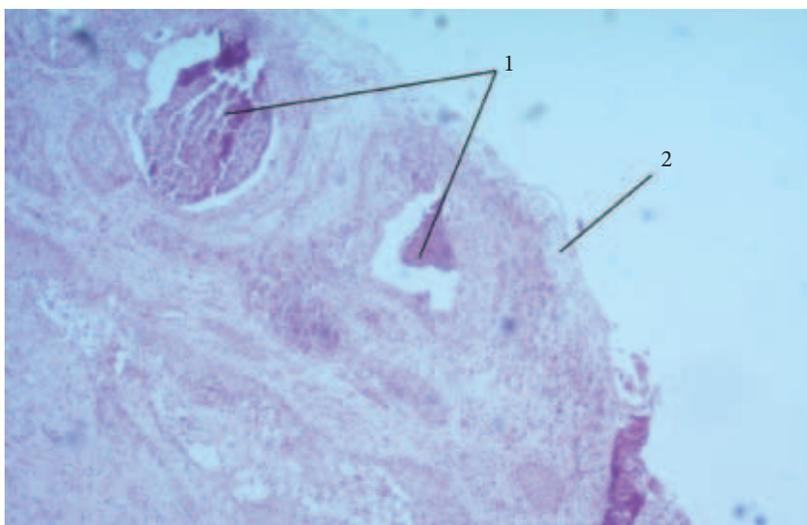


Рис. 2. Биоптат ложа аденомы больного М. через 6 недель после ТУР простаты (УРО-ГИАЛ в послеоперационном периоде не применялся). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 100 раз. 1 – железа Брунны; 2 – грануляционная ткань, эпителизации нет

рогенный, прозрачный, упруго-вязкий буферизованный физиологический раствор гиалуроната натрия неживотного происхождения. УРО-ГИАЛ применяется в урологии для лечения хронического рецидивирующего и интерстициального цистита, лучевого цистита, синдрома болезненного мочевого пузыря [18–20]. Влияние гиалуроновой кислоты в послеоперационном периоде на про-

цессы эпителизации и заживления ложа аденомы, уменьшения дизурических явлений, снижения послеоперационных осложнений не изучалось, что и послужило поводом к проведению нашего исследования.

Мы располагаем опытом лечения 35 больных, которым в послеоперационном периоде после выполнения трансуретральных эндоскопических операций по поводу

ДГПЖ производилось внутривезикулярное введение УРО-ГИАЛА. Вид оперативного вмешательства зависел от объема предстательной железы. При объеме простаты до 80 см³ выполнялась биполярная ТУР простаты, а при объеме простаты более 80 см³ – трансуретральная энуклеация простаты биполярной петлей (ТУЭБ). В нашем исследовании ТУР простаты была выполнена у 17 больных с объемом простаты от 54 до 70 см³, в среднем 62,2 см³ (1-я группа), ТУЭБ простаты произведена 18 больным с объемом простаты от 80 до 160 см³, в среднем 114,7 см³ (2-я группа). В 1-й группе больных 5 пациентам помимо ТУР простаты выполнялась цистолитотрипсия по поводу камней в мочевом пузыре, у 4 пациентов предварительно была установлена цистостома по поводу острой задержки мочеиспускания, 13 пациентов имели объем остаточной мочи от 10 до 274 мл (в среднем 106,4 мл). Во 2-й группе больных (ТУЭБ простаты) 2 пациентам была наложена цистостома, 3 пациентам с камнями в мочевом пузыре одновременно проводилась цистолитотрипсия, 6 пациентов имели объем остаточной мочи от 15 до 358 мл (в среднем 149,5 мл).

Каждому больному в послеоперационном периоде было выполнено 6 инстилляций гиалуроновой кислоты (препарат УРО-ГИАЛ). Первые две инстилляции выполнялись в дозе 20 мг (25 мл) на 2–3-и и 4–5-е сутки после операции, когда больной еще находился в стационаре. В дальнейшем инстилляции УРО-ГИАЛА проводились амбулаторно 1 раз в неделю в течение 4 недель в дозе 40 мг (50 мл). Время экспозиции препарата в мочевом пузыре составляло 1,5–2 часа. Эффективность лечения оценивалась путем проведения комплексного урологического обследования, включающего в себя физикальные, лабораторные, ультразвуковые, эндоскопические, уродинамические, морфологические методы обследования, а также анкетирование (по Международной шкале



суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS) и шкале оценки качества жизни (Quality of Life, QoL) через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции. В качестве группы сравнения выступили больные, не получавшие в послеоперационном периоде инстилляции гиалуроновой кислоты.

Результаты

Переносимость препарата была хорошей, ни один больной не отказался от проводимого лечения. После удаления уретрального катетера (3–5-е сутки) и восстановления самостоятельного мочеиспускания дизурические явления были минимальными. Из осложнений следует отметить возникновение острого эпидидимита у одного больного при введении препарата на амбулаторном этапе в конце курса лечения, которое было купировано традиционными методами антибактериальной и противовоспалительной терапии. Сроки наблюдения за 35 больными в настоящее время составляют 3–6 месяцев, каких-либо других поздних осложнений пока отмечено не было.

После окончания курса введения УРО-ГИАЛА (через 6 недель после операции) 13 больным (6 пациентам из 1-й группы и 7 пациентам из 2-й группы) была выполнена цистоскопия и ТУР-биопсия участков из ложа аденомы. У всех больных наблюдалась полная эпителизация поверхности, переходный эпителий покрывал поверхность взятого фрагмента ложа аденомы, в строме определялись участки неоангиогенеза с большим количеством тесно расположенных мелких сосудов (рис. 1).

В то же время была изучена эпителизация ложа аденомы у 8 больных, которым не проводилось введение УРО-ГИАЛА в послеоперационном периоде. Им также была выполнена цистоскопия с ТУР-биопсией в разные сроки после операции: через 1,5 (n=4), через 2 (n=3) и через 3 месяца (n=1). Гистологически полная

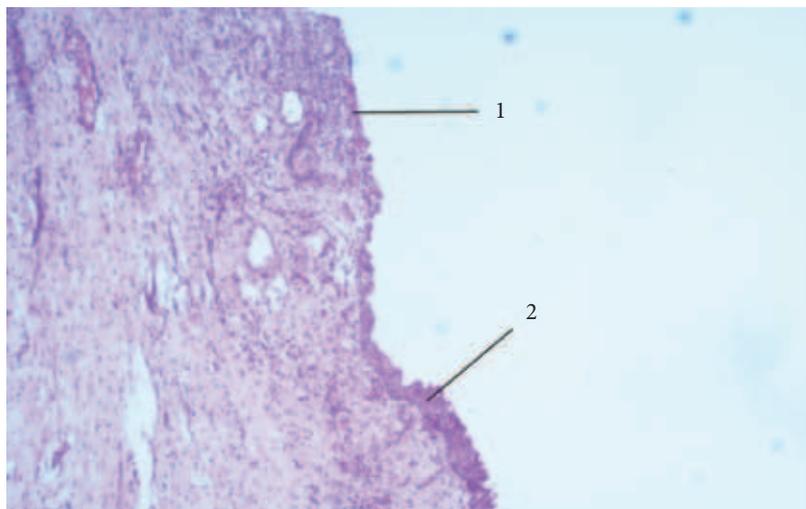


Рис. 3. Гистологический срез ложа аденомы больного Ф. через 4 месяца после ТУР простаты и выполненной через 4 месяца радикальной простатэктомии по поводу аденокарциномы (УРО-ГИАЛ в послеоперационном периоде не применялся). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 100 раз. 1 – эпителизирующаяся поверхность с выраженной грануляционной тканью и множеством мелких образовавшихся сосудов; 2 – завершенная эпителизация

эпителизация не была выявлена ни в одном случае. Поверхность фрагментов (биоптатов) была представлена грануляционной тканью, иногда с массивными некрозами и лимфолейкоцитарной инфильтрацией, реорганизацией эпителиального пласта с формированием гнезд Брунна. Признаков эпителизации не было (рис. 2).

Одному пациенту из группы сравнения была выполнена биполярная ТУР простаты. Гистологически была выявлена аденокарцинома. Через 4 месяца после ТУР пациент перенес радикальную простатэктомию. Гистологически полностью изучена вся пузырная часть ложа аденомы. Эпителизация представлена многослойным плоским эпителием и, частично, атрофичным уротелием на 90% пузырной поверхности исследуемого образца (рис. 3).

Выводы

Применение гиалуроновой кислоты (препарат УРО-ГИАЛ) значительно ускоряет процессы эпителизации ложа аденомы в послеоперационном периоде. По нашим данным, полная эпителизация ложа аденомы происходит не

ранее чем через 4 месяца после эндоскопических операций по поводу ДГПЖ. Внутрипузырное введение УРО-ГИАЛА в послеоперационном периоде позволяет сократить сроки эпителизации ложа аденомы до 1,5 месяцев. Быстрая эпителизация ложа аденомы, восстановленные гликозаминогликанового слоя шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры приводят к снижению частоты и выраженности дизурических явлений, ирритативной симптоматики и в конечном итоге способствуют уменьшению риска поздних послеоперационных осложнений. Хорошие результаты достигнуты и при осложненном течении ДГПЖ (камни в мочевом пузыре, острая задержка мочеиспускания, цистостома). В указанных случаях уже в предоперационном периоде нижние мочевыводящие пути инфицированы, высока вероятность развития послеоперационных осложнений (геморрагических, инфекционно-воспалительных, склеротических). Следовательно, таким пациентам особенно показано введение УРО-ГИАЛА в послеоперационном периоде с целью снижения риска развития осложнений. ☺

урология



Литература

1. Farmer R., Clifford J.G. Incidence and prevalence of LUTS/ BPH in the UK in the 1990s // BJU Int. 2002. Vol. 90. Suppl. 2. P. 74.
2. Loh S.Y., Chin C.M. A demographic profile of patients undergoing transurethral resection of the prostate for benign prostate hyperplasia and presenting in acute urinary retention // BJU Int. 2002. Vol. 89. № 6. P. 531–533.
3. De la Rosette I., Perachino M., Thomas D. et al. Рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы: пер. с англ. // Урология. 2003. № 5. С. 7–71.
4. Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Марков А.В. Патогенетический подход к терапии ирритативных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Здоровоохранение Башкортостана. 2005. № 3. С. 57–59.
5. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Борисенко Е.А. Трансуретральная плазмокинетическая резекция и вапоризация – новый метод лечения предстательной железы // Урология. 2006. № 3. С. 12–16.
6. Коротеев М.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.
7. Patel A., Fuchs G., Gutierrez-Acèves J. et al. Transurethral electrovaporization and vapour-resection of the prostate // BJU Int. 2000. Vol. 85. № 2. P. 202–210.
8. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гуцин Б.Л. Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоурологических операций // Материалы пленума Всероссийского научного общества урологов. Киров, 2000. С. 253–263.
9. Ткачук И.Н. Осложнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и пути их профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 17 с.
10. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 48 с.
11. Мартов А.Г., Гуцин Б.Л., Ощепков В.Н. и др. Применение альфа-1-адреноблокаторов для лечения нарушений мочеиспускания у больных после трансуретральной резекции предстательной железы // Урология. 2002. № 5. С. 23–37.
12. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Применение препарата Витапрост форте для профилактики ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Материалы I съезда Белорусской ассоциации урологов. Минск, 2008. С. 59–60.
13. Нашивочникова Н.А. Патогенез склероза шейки мочевого пузыря. Особенности профилактики в послеоперационном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с.
14. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. М.: Триада Х, 1997. С. 102.
15. Сергиенко Н.Ф. Экстрауретральная аденомэктомия: иллюстрированное руководство. М.: Патриот, 2010. С. 267.
16. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. С. 117–119, 188.
17. Скрыбин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г. и др. Циститы: уч. пособие. СПб., 2006. С. 20–22, 38.
18. Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Перепанова Т.С. и др. Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 39–44.
19. Хазан П.Л. Современный подход к медикаментозной терапии хронического цистита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 32 с.
20. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей // Урология. 2013. № 3. С. 84–90.

Hyaluronic acid (URO-HYAL) after transurethral endoscopic surgical management of benign prostatic hyperplasia

D.A. Sorokin, F.A. Sevryukov, O.Yu. Malinina, D.G. Zorin
Railroad Clinical Hospital at the Gorky station, Urology Center (Nizhny Novgorod)

Contact person: Olga Yuryevna Malinina, malininao@mail.ru

The article presents preliminary results of the study of effects of hyaluronic acid on epithelization and prostate bed repair, frequency of dysuria and post-surgery complications after transurethral prostate resection. Hyaluronic acid restores impaired urothelial glycosaminoglycan protective layer, reduces irritative effects of urine and its components on postoperative wound, thereby improving post-surgery irritative bladder symptoms and dysuria and potentially reducing late complications such as bladder neck sclerosis, urethral stricture and urine incontinence.

Key words: benign prostatic hyperplasia, transurethral prostate resection, complications, prostate bed epithelization, glycosaminoglycans, hyaluronic acid, URO-HYAL