

Аннотация

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD)

по специальности «6D10100 – Медицина»

Кайрамбаева Ербола Мейрамбековича

на тему «Совершенствование профилактики поздних послеоперационных осложнений у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы»

Актуальность исследования. 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 [McVary 2006]. 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) [European Association 2004]. ДГПЖ может протекать бессимптомно, реагировать на изменения образа жизни или требовать приема лекарств или хирургического вмешательства; тяжесть симптомов имеет прямую корреляцию с возрастом [Кароог 2012]. Помимо возраста, к факторам риска развития ДГПЖ относятся ожирение, диабет 2 типа, высокое употребление алкоголя и низкая физическая активность [Lokeshwar 2019, Parsons 2009, Sarma 2012]. 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 [Langan 2019]. Наиболее часто выполняемой хирургической операцией является трансуретральная резекция простаты (ТУР), 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 по улучшению скорости потока мочи. 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 [Favorito L 2017, King C 2019]. Основные причины стриктур обусловлены фиброзом уретры, вследствие инфекций, передающихся половым путем, травм таза, оперативных вмешательств [Payne S., 2022; Wessells H., 2023]. Наиболее сложными стриктурами уретры, требующими радикального лечения, являются стриктуры длиной более 5 см, задние стенозы, отсутствие предшествующих симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей и травматические стриктуры [King C., 2019].

Повышенный риск развития стриктур связан с малым размером меатального канала [Mannem S.R., 2022]. У пациентов с большими размерами предстательной железы риск развития послеоперационных стриктур уретры увеличивается, показатель заболеваемости возрастает при этом до 19 % [Elsaqa M., 2023; Komura K., 2015]. Стеноз или склероз шейки мочевого пузыря является отдаленным осложнением хирургических вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Общая частота возникновения данной патологии составляет 1,3% после ТУРП, 0,66% после энуклеации и 1,2% после абляции [Castellani D., 2021].

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 [Grechenkov A., 2018; Tao H. 2016].

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 антимитотической 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 демонстрировал его высокую эффективность [Uyeturk 2014; Zhou 2021]. В настоящее время клинических исследований по использованию данного препарата с целью предупреждения развития стриктур уретры недостаточно, что побудило нас провести оценку его эффективности применения.

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 Государственного медицинского университета г. Семей (ныне НАО «МУС») 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 ДГПЖ.

Научная новизна:

1. Проведена оценка факторов риска развития поздних обструктивных 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. Разработан и использован в клиническом исследовании 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».
3. 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 уropатий, 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 мочевой катетер».
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.

Практическая значимость:

1. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу урологических отделений медицинского учреждения «Почечный центр» г. Семей и Больницы скорой медицинской помощи г. Семей.
2. 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».
3. Определены основные факторы риска развития обструктивных уropатий в отдаленном периоде после оперативного вмешательства у пациентов с ДГПЖ на амбулаторном этапе с расчетом отношения шансов по каждому риску, что позволило установить предикторы возникновения данных осложнений.
4. 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.
5. 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/м²), 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.).

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

Материалы и методы исследования:

Для достижения цели и решения поставленных задач нами были выполнены следующие направления исследования:

Направления исследования:

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. Оценка основных факторов риска развития поздних осложнений после открытой аденомэктомии и трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазией предстательной железы. 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. Анализ лабораторных показателей. Анализ показателей инструментальных методов обследования. Оценка динамики выраженности дизурических симптомов пациентов после оперативного вмешательства. Оценка тяжести нарушений эректильной функции.

Методы исследования: Информационно-аналитический. Ретроспективное поперечное исследование распространенности поздних осложнений оперативного вмешательства (стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря) с расчетом отношения шансов для каждого из факторов риска. Проспективное нерандомизированное клиническое исследование. Общий анализ мочи (лейкоциты, эритроциты, белок), простат-специфический антиген, креатинин. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрия, задняя ирригационная уретроскопия и цистоуретрография. Шкал IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах). Анкета МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции).

Объекты исследования: 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. Сплошная выборка из оперированных пациентов в урологических отделениях двух клиник г. Семей. Всего оперативное лечение прошли 702 человека, которые вошли в выборку исследования. 246 пациентов 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 пациента, получившие помимо стандартного послеоперативного лечения профилактическое вмешательство на протяжении от пяти до десяти дней в виде

промывания раствором 5-фторурацила с применением 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 мочевого пузыря проводилось фурацилином с применением катетера Фолея.

Для категориальных переменных данные представлены в виде абсолютных и относительных чисел. Для качественных данных достоверность различий в группах определяли путем расчета критерия Хи-квадрат (χ^2). Для количественных данных измерялись центральные тенденции. Все количественные переменные распределялись с отклонением от нормального распределения. Для количественных данных, учитывая, что распределение было ненормальным, результат был представлен как медиана и 25-75 процентиля. Расчеты достоверности различий производились с использованием расчета критерия Манна-Уитни. Оценка внутригрупповой динамики оценивалась с использованием критерия Фридмана для К-родственных выборок с повторными измерениями. Критический уровень значимости различий между группами принимался $p < 0,05$. Все процедуры статистического анализа выполнялись с использованием программы SPSS 20.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

1. Основными факторами риска развития поздних обструктивных осложнений хирургического лечения ДГПЖ в виде стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря являются экстренный тип госпитализации, инфекционное воспаление и степень тяжести инфравезикальной обструкции до операции. Консервативная терапия до оперативного лечения оказывает протективный эффект в отношении послеоперационных осложнений.
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 с применением модифицированного трехходового катетера Фолея после оперативного вмешательства у больных с ДГПЖ имеет высокую профилактическую эффективность в отношении развития обструктивных уропатий и улучшения эректильной функции.
4. Разработанные рекомендации по ведению больных, подлежащих оперативному лечению по поводу ДГПЖ, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений, дает возможность определения пациента в группу высокого риска развития поздних послеоперационных осложнений, выбора метода оперативного вмешательства и применения профилактического лечения в раннем послеоперационном периоде.

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 ($ОШ=1,014$, $p=0,022$). Высокие показатели $ОШ$ также были характерны для избыточного веса и ожирения (1,641), сахарного диабета (1,734), длительности заболевания более года (2,702).
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. Отмечены статистически значимые различия показателей лейкоцитурии и эритроцитурии в послеоперационном периоде в основной группе исследования в

сравнении с контрольной группой. Согласно анкетированию с использованием шкалы IPSS, через 3 и 6 месяцев после хирургических вмешательств были выявлены статистически значимые различия в основной группе исследования и контрольной группах, свидетельствующие об эффективности метода профилактики и улучшении качества жизни пациентов ($p < 0,001$; $0,001$ соответственно). Установлено статистически значимое повышение максимальной скорости мочеиспускания и снижение объема остаточной мочи в основной группе ($p < 0,001$; $0,001$ соответственно). В контрольной группе через шесть месяцев зарегистрировано девять случаев стриктур уретры (7,3%), тогда как в основной группе выявлен только один пациент с инфравезикальной обструкцией (0,8%) ($\chi^2 = 3,855$, $p < 0,05$). Установлено статистически значимое улучшение эректильной функции пациентов как основной, так и контрольной групп после оперативного вмешательства на протяжении 6 месяцев ($\chi^2 = 115,356$; $p < 0,001$; $\chi^2 = 115,034$; $p < 0,001$ соответственно).

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, имеющих высокие риски развития обструктивных послеоперационных осложнений. Данный алгоритм включил в себя оценку состояния здоровья пациента на амбулаторном этапе, определение пациента в группу высокого риска развития поздних послеоперационных осложнений, выбор предпочтительного метода оперативного вмешательства и использование метода профилактического лечения в раннем послеоперационном периоде.

Публикации: По теме диссертации опубликованы 17 научных публикаций, из них общее количество опубликованных статей всего – 5, из которых 4 статьи в республиканских рецензируемых журналах, одобренных ККСОН МНВО РК; 1 статья в индексируемом в БД Scopus и Web of Science: «Medicina (Lithuania)», 72 процентиля; Общее количество опубликованных тезисов всего – 3. Свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом - 2 (№ 42140 от 18.01.2024 г. №43486 от 05.03.2024г). 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.

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.

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.