

Ф.А. Севрюков

Приволжский исследовательский медицинский университет,  
Нижний Новгород, Российская Федерация

# Ретроспективное когортное исследование эффективности плазменной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров

**Обоснование.** За последние 10 лет в 3–4 раза возросла частота случаев доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП) свыше 80 см<sup>3</sup>. При показаниях к хирургическому лечению сегодня все чаще используют трансуретральные методы с применением лазерной или плазменной техники резекции и энуклеации простаты. В статье представлен сравнительный анализ результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты и открытой простатэктомии, методов хирургической и медикаментозной профилактики дизурических осложнений, что свидетельствует о первостепенности выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты в хирургии ДГП больших и гигантских размеров. **Цель исследования** — доказать эффективность применения плазменных хирургических методов и схемы комплексной медикаментозной послеоперационной профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений при лечении доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров. **Методы.** Дизайн ретроспективного когортного исследования включал несколько этапов, проведенных на базе урологического центра клинической больницы «РЖД-Медицина», г. Нижний Новгород, в 2008–2019 гг. Объектом изучения были пациенты с подтвержденным диагнозом ДГП большого (свыше 80 см<sup>3</sup>) и гигантского (свыше 250 см<sup>3</sup>) размеров, разделенные на основную и контрольные группы по методам хирургического вмешательства и послеоперационной профилактики дизурических осложнений. Отбор пациентов проведен методом парного дизайна с равным количеством наблюдений и максимальной сопоставимостью исходных параметров. Анализ данных проведен методами параметрической и непараметрической статистики, многомерного статистического анализа. **Результаты.** Сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты ( $n = 122$ ) и открытой простатэктомии ( $n = 122$ ) в группах пациентов с большим и гигантским объемом ДГП показало возможность снижения интраоперационной кровопотери в 1,5 раза, длительности катетеризации мочевого пузыря — в 3,8 раза, частоты ранних послеоперационных осложнений — в 1,7 раза и сроков госпитализации — в 2,9 раза, что значимо экономит больничные расходы. Модификация начального этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты, заключающаяся в создании доступа к железу с применением новых анатомических ориентиров для максимального сохранения переднего фибростромального комплекса, сокращает риск травмы наружного сфинктера уретры, что доказано трехкратным снижением частоты стрессовой инконтиненции после операции. В целях профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты разработана схема комплексной медикаментозной послеоперационной профилактики с применением препарата гиалуроновой кислоты (ГК). Гистологически и клинически подтверждено, что инстилляци раствора ГК в мочевой пузырь в комплексе со стандартной послеоперационной терапией позволяют в 2–4 раза ускорить репаративные процессы и избавиться от ирритативной симптоматики на 6–12-й послеоперационной неделе в зависимости от объема удаленной ДГП. **Заключение.** Доказаны обоснованность применения, клинко-экономическая эффективность, высокий профиль безопасности и первостепенность выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты в хирургии ДГП больших и гигантских размеров, в том числе ее модифицированной техники и комплексной схемы медикаментозной профилактики поздних осложнений.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия простаты, аденома простаты, трансуретральная резекция простаты, лазерная хирургия, простатэктомия

**Для цитирования:** Севрюков Ф.А. Ретроспективное когортное исследование эффективности плазменной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров. Вестник РАМН. 2023;78(1):62–76. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2082>

## Обоснование

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) — одно из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин старшей возрастной группы с подтвержденным инволюционным генезом и прогрессирующим характером. В зависимости от возраста когорты распространенность клинически выраженных форм ДГП сильно варьирует по странам, составляя в среднем 26,2%. В России в 2017 г. у мужчин в возрасте 60–69 лет уровень заболеваемости составил 18,8%, экстраполяция мировых данных на все мужское население показала, что свыше 13 млн нуждаются в активных методах лечения [1, 2].

В клинической практике предстательная железа (ПЖ) объемом до 25–30 см<sup>3</sup> считается нормой, гиперплазия

объемом 30–40 см<sup>3</sup> — малой, 40–80 см<sup>3</sup> — средней, более 80 см<sup>3</sup> — большой, превышающая 250 см<sup>3</sup> — гигантской [3]. На сегодняшний день очевидно, что активное развитие медикаментозного направления лечения ДГП часто отсрочивает своевременное хирургическое вмешательство, и это в сочетании со старением населения и накоплением интеркуррентных заболеваний привело к появлению массы пациентов с большими и гигантскими размерами ДГП [4]. По наблюдениям урологов за последние 10 лет численность пациентов с объемом ПЖ свыше 80 см<sup>3</sup> возросла в 3–4 раза [5].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в оперативном лечении нуждаются пациенты с выраженной инфравезикальной обструкцией (симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП)

по международной шкале оценки IPSS — более 8 баллов), резистентные к предшествующей медикаментозной терапии, с осложнениями ДГП, рецидивирующей острой задержкой мочеиспускания и макрогематурией. Сегодня при объемах ПЖ до 80 см<sup>3</sup> стандартом хирургии принята плазменная трансуретральная резекция простаты (П-ТУРП), однако при больших объемах ее эффективность снижена из-за увеличения времени операции, высокого риска осложнений (15–20%) и нерадикальности вмешательства (50–70%), что у 10–15% пациентов требует повторных операций в течение 5–10 лет. Для объемов ПЖ 80–250 см<sup>3</sup> к первому выбору рекомендуется лазерная трансуретральная энуклеация простаты, свыше 250 см<sup>3</sup> — открытая простатэктомия (ОПЭ) (чреспузырная или позадилоная) [6, 7].

Увеличение ПЖ даже до гигантских размеров не является прямым показанием к операции, но свидетельствует о прогрессии заболевания и повышении риска вторичных изменений в почках и нижних мочевых путях, выраженной в инфравезикальной обструкции и ирритативной симптоматике, вплоть до повторных эпизодов макрогематурии острой задержки мочи [8]. По данным исследований, у пациентов с гигантскими объемами ДГП количество баллов по шкале IPSS обычно выше 14–16, по шкале качества жизни в связи с расстройствами мочеиспускания (QOL) — более 5 баллов, такие оценки обычно свидетельствуют о неотложности оперативного вмешательства [9, 10].

Плазменная трансуретральная хирургия, пришедшая на смену высокотравматичной открытой простатэктомии, на сегодняшний день уже не является новшеством. Ее безопасность и эффективность, доказанные многими

сравнительными исследованиями, заключаются в возможности полного избавления от инфравезикальной обструкции при минимальной частоте тяжелых и опасных операционных осложнений, в ускоренном восстановлении мочеиспускания и общего состояния пациентов, а также в сокращении сроков госпитализации [11, 12]. Однако применение плазменной трансуретральной энуклеации простаты в случаях больших и гигантских объемов ДГП в качестве операции первого выбора в предписаниях клинических рекомендаций пока ограничено отсутствием достаточной доказательной базы.

**Цель исследования** — доказать альтернативность и преимущества плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских размеров, эффективность и безопасность модификации первого этапа операции и инстилляций раствора препарата гиалуроновой кислоты (ГК) в профилактике послеоперационных дизурических осложнений.

## Методы

### Дизайн исследования

Согласно поставленной цели, план исследования включал следующие этапы:

- 1) сравнительный анализ периоперационных, отсроченных результатов и критериев клинико-социальной эффективности применения плазменной трансуретральной энуклеации простаты ( $n = 122$ ) вместо ОПЭ ( $n = 122$ ) при ДГП больших и гигантских объемов (2008–2012 гг.);
- 2) разработка методики прогнозирования длительности послеоперационного периода и вероятности развития

F.A. Sevryukov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## Retrospective Cohort Trial of the Effectiveness of Plasma Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia of Large and Giant Sizes

**Background.** Over the past 10 years, the incidence of benign prostatic hyperplasia (BPH) over 80 cm<sup>3</sup> has increased 3–4 times. With indications for surgical treatment, transurethral methods are increasingly used today with the use of laser or plasma techniques for resection and enucleation of the prostate. The article presents a comparative analysis of the results of plasma transurethral enucleation of the prostate (P-TUEP) and open prostatectomy, methods of surgical and drug prevention of dysuric complications, which indicates the primacy of the choice of P-TUEP in large and giant BPH surgery. **Aims** — to prove the effectiveness of the use of plasma surgical methods and the scheme of complex medical postoperative prevention of late dysuric and cicatricial complications in the treatment of benign prostatic hyperplasia of large and giant sizes. **Methods.** The design of a retrospective cohort trial included several stages conducted at the urological center of the clinical hospital “RZD-Medicine”, Nizhny Novgorod in 2008–2019. The object of the study were patients with a confirmed diagnosis of large BPH (over 80 cm<sup>3</sup>) and giant (over 250 cm<sup>3</sup>) size, divided into the main and control groups according to the methods of surgical intervention and postoperative prevention of dysuric complications. The selection of patients was carried out by the method of “paired design” with an equal number of observations and maximum comparability of the initial parameters. Data analysis was carried out using the methods of parametric and nonparametric statistics, multivariate statistical analysis. **Results.** Comparison of the results of P-TUEP ( $n = 122$ ) and open prostatectomy ( $n = 122$ ) in groups of patients with large and giant BPH showed the possibility of reducing intraoperative blood loss by 1.5 times, the duration of bladder catheterization — by 3.8 times, the frequency of early postoperative complications — by 1.7 times and the duration of hospitalization — by 2.9 times, which significantly saves hospital costs. Modification of the initial stage of P-TUEP, which consists in creating access to the prostate using new anatomical landmarks to maximize the preservation of the anterior fibrostromal complex, reduces the risk of trauma to the external urethral sphincter, which was proven by a three-fold decrease in the frequency of stress incontinence after surgery. In order to prevent late dysuric and cicatricial complications of P-TUEP, a scheme of complex medical postoperative prophylaxis with the use of a hyaluronic acid preparation was developed. It has been histologically and clinically confirmed that instillations of a hyaluronic acid solution into the bladder in combination with standard postoperative therapy make it possible to accelerate reparative processes by 2–4 times and get rid of irritative symptoms at 6–12 postoperative weeks, depending on the volume of removed BPH. **Conclusion.** The validity of the use, clinical and economic efficiency, high safety profile and the primacy of the choice of P-TUEP in surgery of large and giant BPH, including its modified technique and a comprehensive scheme of drug prevention of late complications, have been proven. **Keywords:** benign prostatic hyperplasia, prostate adenoma, prostate transurethral resection, laser surgery, prostatectomy

**For citation:** Sevryukov FA. Retrospective Cohort Trial of the Effectiveness of Plasma Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia of Large and Giant Sizes. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):62–76. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2082>

осложнений при проведении плазменной трансуретральной энуклеации простаты (2012 г.) Для разработки методики прогнозирования результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты использованы исходные параметры экспериментальной выборки первого этапа исследования (122 пациента);

3) патогенетическое обоснование и анализ эффективности включения в стандартную послеоперационную терапию схемы внутривезикулярных инстилляций раствора препарата ГК для профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты (2013–2016 гг.). При патоморфологическом исследовании для оценки эффективности стимуляции репаративных процессов в ложе удаленной аденомы препаратом ГК в конечной выборке приняли участие 22 пациента из экспериментальных групп и 26 из контроля (стандартная терапия без применения ГК);

4) модификация первого этапа операции плазменной трансуретральной энуклеации простаты в целях минимальной травматизации наружного уретрального сфинктера для снижения частоты раннего стрессового недержания мочи (2017–2019 гг.). Подбор пациентов осуществлялся методом «случай–контроль» при текущем наблюдении (по 74 пациента в основной и контрольной группах).

### Критерии соответствия

**Критерии включения** пациентов на всех этапах исследования:

- наличие показаний к оперативному лечению ДГП, подтвержденных комплексным урологическим исследованием (инфравезикальная обструкция по данным трансректального УЗИ ПЖ (ТРУЗИ), показатели урофлоуметрии менее 10 мл/с, цистостомический дренаж до 6 мес), уровнем простат-специфического антигена (ПСА) до 4 нг/мл, (при превышении — включение по результатам многофокусной трансректальной биопсии ПЖ), оценкой симптомов при заболеваниях ПЖ по 35-балльной международной шкале IPSS и качества жизни по 6-балльной шкале QOL, цистометрией (по показаниям мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием, МРТ, доплер-эхоуретрография, микционная цистоуретрография, экскреторная урография);
- объем ПЖ свыше 80 см<sup>3</sup> — при отборе на плазменную трансуретральную энуклеацию простаты;
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения** на всех этапах исследования:

- нейрогенная дисфункция мочевого пузыря;
- гистологически подтвержденный рак ПЖ;
- стандартные хирургические ограничения (печеночная и тяжелая почечная недостаточность, нестабильная стенокардия, угрожающие жизни состояния и др.);
- стандартные ограничения для трансуретральных хирургических вмешательств (протяженная стриктура уретры, не позволяющая вводить резектоскоп, анкилоз или тугоподвижность тазобедренных суставов);
- хирургические вмешательства, включая минимальные инвазивные процедуры, на ПЖ за 6 мес до включения;
- острые инфекционные и воспалительные заболевания мочеполовой системы;
- пациенты, получавшие ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы за 6 мес до включения.

### Условия проведения

Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Нижний Новгород» (ЧУЗ «КБ “РЖД-Медицина”, г. Нижний Новгород), учреждено в июле 2004 г. ОАО РЖД, с 2012 г. является одним из исследовательских подразделений ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

### Продолжительность исследования

В урологической клинике КБ «РЖД-Медицина» за последние 12 лет по поводу ДГП в среднем производится порядка 300 операций в год. Трансуретральные методики эндоскопических операций используются с 2005 г., массовое применение плазменных методов хирургии началось с 2008 г., что определило начало исследования, посвященного изучению их альтернативности хирургическим стандартам при ДГП больших и гигантских размеров, разработке методов повышения их безопасности, клинико-социальной и экономической эффективности, а также методов профилактики ранней и отсроченной инконтиненции как наиболее частого послеоперационного осложнения плазменной трансуретральной энуклеации простаты. С 2013 г. открытые операции в клинике не применяются, вместо них в зависимости от объема ДГП и ряда других определяющих факторов выполняются плазменная трансуретральная вапоризация или вапоризация простаты, П-ТУРП и плазменная трансуретральная энуклеация простаты.

Годом окончания исследования был определен 2019-й, так как в последующее время не было возможности получить достоверную информацию из-за эпидемиологической ситуации в стране в связи с COVID-19. Как показано на рис. 1, доля плазменной трансуретральной энуклеации простаты от числа всех проведенных оперативных вмешательств при ДГП за 12 лет возросла в 3 раза.

### Описание медицинского вмешательства

#### Описание плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП большого и гигантского объема

Операция выполняется при помощи биполярного резектоскопа, плазменных электродов для резекции (Plasma-Loop) и энуклеации (Plasma-TUEB-Loop). Режим резекции — 280–320 Вт, режим коагуляции — 80–120 Вт. Электродом Plasma-Loop рассекается слизистая и создается круговой надрез в области шейки мочевого пузыря (МП) и вокруг семенного бугорка с проксимальной стороны. Ввиду больших размеров ДГП часто выделить ее единым блоком невозможно, поэтому выполняется комиссуротомия и аденома разделяется на три блока (правая, левая и средняя доли), для чего проводится резекция ткани на 12, 5 и 7 часах условного циферблата (УЦ). Если средняя доля не выражена, аденома разделяется на две доли — на 12 и 6 часах УЦ. При необходимости сохранения эякуляторной функции разрез вокруг семенного бугорка выполняется на расстоянии около двух диаметров петли.

Энуклеация долей ПЖ начинается от обнаженной области хирургической капсулы вокруг семенного бугорка в проксимальном направлении к шейке МП, при наличии средней доли энуклеация начинается с нее. Доли ПЖ отделяют от капсулы при помощи электрода-толкателя Plasma-TUEB-Loop, затем выделенная часть

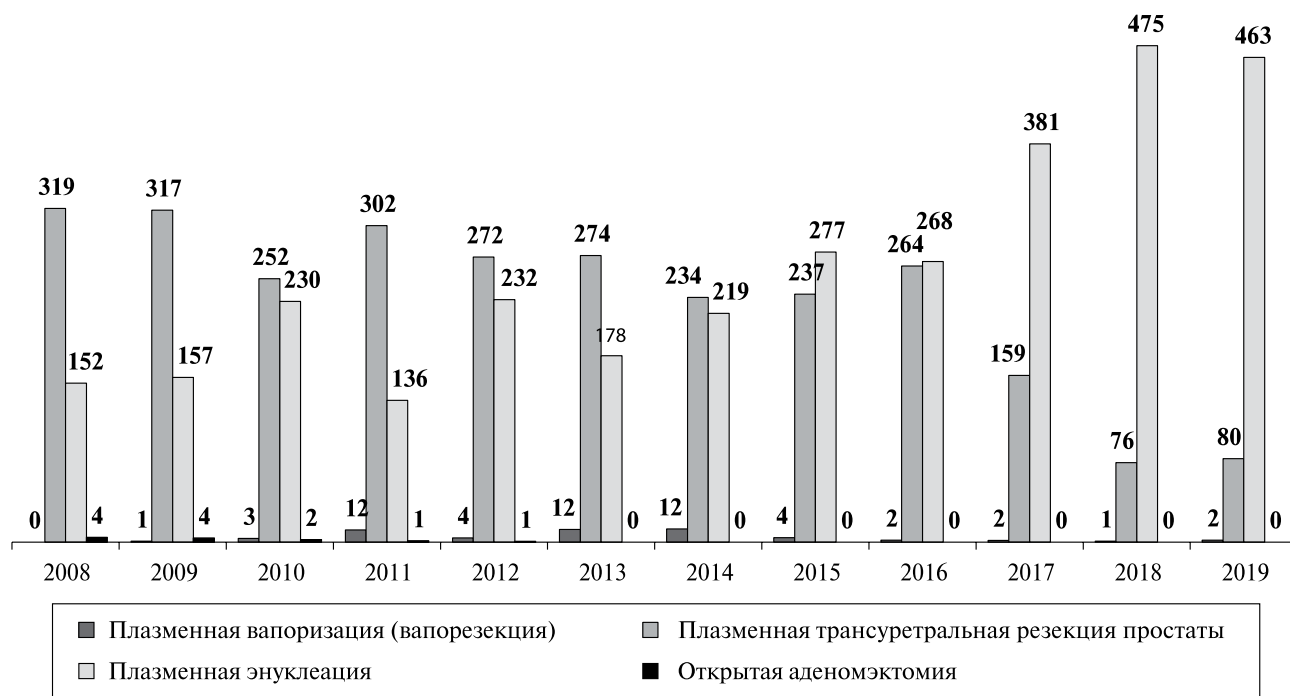


Рис. 1. Динамика структуры оперативных вмешательств при доброкачественной гиперплазии простаты, по данным урологической клиники «РЖД-Медицина», Нижний Новгород, 2008–2019 гг., абс. числа

для последующей энуклеации измельчается большой петлей Plasma-Loop, что обычно сопровождается минимальным кровотечением. Следующим этапом энуклеируется оставшаяся часть аденомы с сохранением «мостика» по задней поверхности ПЖ ближе к шейке МП для предотвращения миграции простаты в просвет МП. Далее после замены электрода на стандартный Plasma-Loop начинают послойную резекцию вылушенных долей железы (рис. 2).

После полной резекции долей рассекают тканевый «мостик» без капсулы ПЖ, удаляют все остатки аденомы в верхушке железы, по возможности избегая рассечения сфинктера, чтобы исключить послеоперационное недержание мочи. На заключительном этапе операции резецированные ткани удаляют с помощью морцеллятора или обычной петли Plasma-Loop, устанавливают катетер Фолея в МП обычно на 24–72 ч, как правило, не более 48 ч. Энуклеация ДГП выполняется тем легче, чем больше ее объем.

#### Описание модификации первого этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты

Модифицированный начальный этап плазменной трансуретральной энуклеации простаты разработан с целью снижения частоты случаев послеоперационного стрессового недержания мочи, которое в 3–5% случаев является следствием травматического повреждения наружного уретрального сфинктера. Модификация оперативной техники заключается в создании доступа к железе с применением новых анатомических ориентиров для максимального сохранения переднего фибростромального комплекса. Начальный разрез слизистой производится ВЧ-электродом Plasma-Needle и имеет Y-образную форму — от шейки МП до середины уретры по передней поверхности, следующие два разреза производят в правую и левую стороны до дистальной части простаты, что позволяет максимально сохранить область сфинктера в передней дистальной части. При стандартной операции эта зона обычно энуклеируется вместе с остальной простатой,

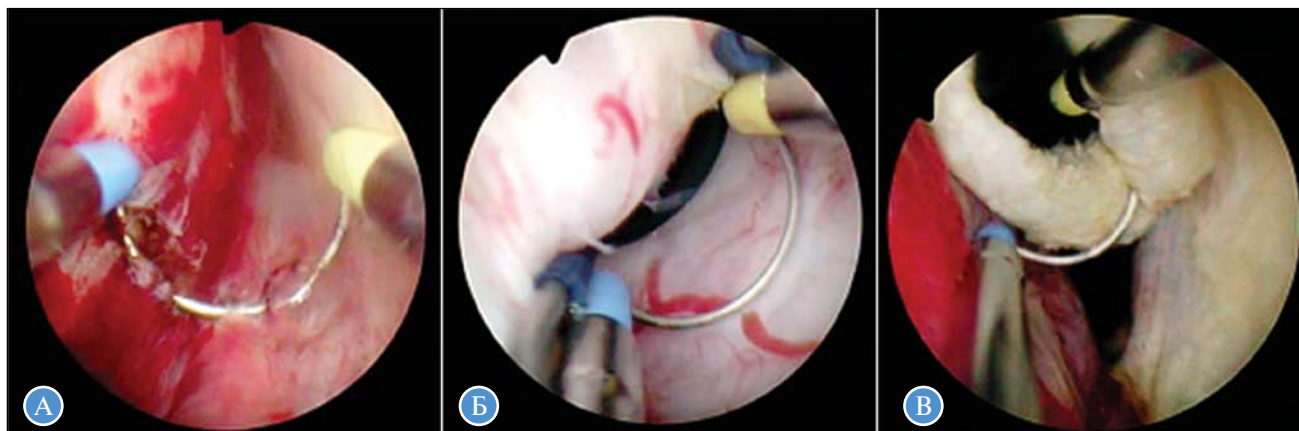
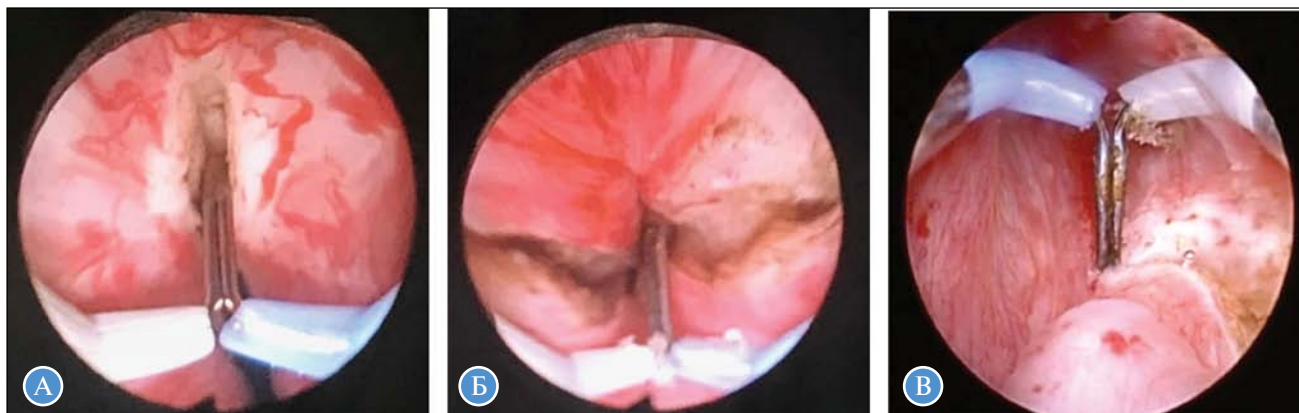


Рис. 2. Основные этапы плазменной трансуретральной энуклеации простаты при доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров: А — циркулярное рассечение слизистой в области шейки мочевого пузыря и апикальной части; Б — механическое отделение левой доли железы от капсулы; В — резекция вылушенной доли





**Рис. 3.** Модификация первого этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты при доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров с сохранением наружного сфинктера уретры: А — разрез от шейки МП в дистальном направлении по передней поверхности; Б — боковые разрезы на 13 и 23 часах УЦ; В — циркулярное рассечение слизистой вокруг семенного бугорка до точки боковых разрезов

с травмой части сфинктера уретры. Последующие этапы операции производятся по стандартной схеме плазменной трансуретральной энуклеации простаты (рис. 3).

**66** *Схема комплексной профилактики поздних дизурических и обструктивных осложнений трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты*

Схема разработана на основе изучения патогенетических механизмов, показаний и результатов применения препарата ГК в урологии для лечения циститов. Раствор ГК применялся в соответствии с инструкцией с периодичностью 1 раз в неделю под гистологическим контролем препаратов, полученных посредством ТУР-биопсии из ложа удаленной ДГП в различные сроки (во время операции, 6-, 8-, 12-, 16-, 24-я нед после операции). Схема предусматривает проведение первых двух инстилляций в условиях стационара в половинной дозировке (20 мг / 25 мл) в целях установления безопасности и переносимости препарата и последующих инстилляций — амбулаторно с периодичностью 1 раз в неделю в полной дозировке (40 мг / 50 мл). Время экспозиции раствора в МП — 1,5–2 ч, длительность применения зависит от объема удаленной ДГП. Экспериментально установлено, что для пациентов после П-ТУРП при неосложненных формах ДГП достаточно шести инстилляций препарата, что при кратности их выполнения 1 раз в неделю соответствует 5–6 послеоперационным неделям. После плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП большого объема (площадь раневой поверхности ложа удаленной аденомы больше), при осложненных формах ДГП и сочетанных операциях продолжительность применения препарата увеличивается до 9–10 нед (9–10 инстилляций). Комплексная профилактика поздних дизурических и обструктивных осложнений, согласно протоколу, также предусматривает применение стандартной медикаментозной терапии, включающей антибактериальные препараты (цефалоспорины 3-го поколения) и гемостатики в течение пребывания в стационаре, а также антикоагулянты, после выписки в течение 10 дней перорально — антибиотик фторхинолонового ряда.

**Исходы исследования**

Альтернативность плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ОПЭ при ДГП большого и гигантского размера подтверждается статистически сходными

критериями радикальности и долгосрочной клинической эффективности на сроке свыше 3 мес (объем удаленной ткани, отсутствие инфравезикальной обструкции после операции, сходная динамика урологических показателей — максимальная скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) и объем остаточной мочи ( $PVR$ ), баллы по шкалам IPSS и QOL после операции), а также сопоставимой частотой ранних инфекционно-воспалительных осложнений и случаев недержания мочи в отсроченном периоде. При этом минимальная инвазивность плазменной трансуретральной энуклеации простаты способствует полному избавлению от опасных интраоперационных и ранних осложнений (массивное кровотечение, ТУР-синдром), уменьшению интраоперационной кровопотери в 1,5 раза, сокращению срока дренажа МП в 3,8 раза, ускорению восстановления нарушенного мочеиспускания в 1,7 раза и нормализации состава мочи в 1,2 раза. Достигнутые клинические результаты позволяют сократить сроки пребывания в стационаре в 3 раза и период восстановления трудоспособности пациентов — в 1,6 раза, что свидетельствует о более высокой социальной и экономической эффективности плазменной трансуретральной энуклеации простаты.

В целях обоснованного выбора метода плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских объемов разработана методика прогнозирования длительности послеоперационного периода и вероятности развития осложнений данного оперативного метода. Методом регрессионного анализа установлено, что в зависимости от значений факторов риска (исходных параметров пациентов) длительность послеоперационного периода может варьировать в пределах 2,9–13,4 койко-дня, а вероятность осложнений при наиболее благоприятных значениях указанных факторов составляет не более 0,2%.

Преимущество модифицированной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты, ассоциируемой с ее большей безопасностью в аспекте сохранности структур периуретральной зоны, проявляется в минимизации риска развития послеоперационного стрессового недержания мочи. Полное удержание мочи в первые трое послеоперационных суток после удаления уретрального катетера отмечено у 82,5% пациентов (против 1,4% в группе стандартной техники операции), к выписке из стационара соотношение пациентов с восстановленной континенцией составило 2:1.

Комплексная медикаментозная профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменных трансуретральных операций, включающая помимо стандартной терапии курс инстилляций в МП раствора препарата ГК «Уро-Гиал» по патоморфологически обоснованной схеме, позволяет ускорить процесс эпителизации ложа удаленной ДГП после П-ТУРП в 4 раза, после плазменной трансуретральной энуклеации простаты — в 2 раза, избавиться от дизурических осложнений на 6-й нед после П-ТУРП и на 12-й нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты икратно снизить риск рубцовых осложнений, тем самым повышая эффективность проведенного лечения, особенно при осложненных формах и сочетанных оперативных вмешательствах.

### Методы регистрации исходов

Для сравнительного анализа исходов оперативного вмешательства статистическому анализу подвергались следующие показатели: время операции (мин); объем кровопотери (мл); объем удаленной ткани ДГП (см<sup>3</sup>); послеоперационный дренаж мочевого пузыря (дни); ранние и отсроченные послеоперационные осложнения (% в группах); сроки послеоперационного пребывания в стационаре (дни); сроки восстановления трудоспособности (дни). В послеоперационном периоде (первые дни после операции, через 1, 3, 6 и 12 мес) в тех же группах пациентов регистрировалась динамика исходных показателей, таких как  $Q_{\max}$  (мл/с) по данным урофлоуметрии,  $PVR$  (мл) по данным трансректального УЗИ, уровень простат-специфического антигена в сыворотке крови (ПСА, нг/мл), а также критерии клинической и социальной эффективности — баллы по шкалам IPSS (с оценкой ирритативного и обструктивного компонентов) и QOL.

На третьем и четвертом этапах исследования для углубленного анализа скорости восстановления функции мочеиспускания использовались методы оценки функционального состояния детрузора, методы самооценки параметров суточного мочеиспускания по дневникам пациентов (частота мочеиспусканий и ургентных позывов в сутки, разовый объем мочи), удержание мочи после удаления уретрального катетера в раннем периоде (до 7 сут), суточная потребность в прокладках (медиана и штуки, %), лабораторные данные посева мочи (наличие/отсутствие признаков воспаления, % в группах).

По результатам цистометрии регистрировались следующие показатели: давление внутри МП; внутрибрюшное давление; давление детрузора; показатели давления в зависимости от максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{\max}$ ); объем остаточной мочи ( $PVR$ ). Гиперактивность детрузора была интерпретирована как результат недержания мочи вследствие повышенного давления детрузора, в том числе миоклонического давления, при регистрации симптомов наполнения и низкой  $Q_{\max}$ .

Для третьего этапа также проведено патоморфологическое исследование участков тканей из ложа удаленной ДГП, взятых во время операции и на 6-, 8-, 12-, 16- и 24-й нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты. Изучение стадии эпителизации предусматривало определение степени завершенности фазы эпителизации в 8–14 гистологических срезах из каждого биоптата (табл. 1).

В соответствии со стадиями заживления раны оценка фазы эпителизации ложа ДГП включала три градации признака: 1 — фаза эпителизации завершена; 2 — фаза эпителизации не наступила; 3 — фаза эпителизации завершена не полностью. Для статистического анализа

оценивали долю гистологических срезов, в которых отмечались признаки полной (неполной) эпителизации или ее отсутствие от общего числа исследованных срезов каждого биоптата.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проведена для определенных этапов в рамках диссертационных исследований. В частности, применение зарегистрированного лекарственного средства ГК проводилось в соответствии с официальным разрешением этического комитета НГМА Минздрава России (сейчас Приволжский исследовательский медицинский университет) по проведению научных исследований с участием человека и/или животных в качестве объекта исследования (протокол № 8 от 25 сентября 2014 г.). В этих целях было предпринято патоморфологическое исследование участков тканей из ложа аденомы, взятых во время и после оперативного вмешательства. Задачей данного этапа исследования была оценка стадии заживления операционной раны и степени эпителизации ложа аденомы простаты через определенные промежутки времени после операции. Ввиду инвазивности манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов с их добровольного информированного согласия. Совершенствование техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты для уменьшения послеоперационного стрессового недержания мочи одобрено заседанием комитета по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 1 от 18 января 2021 г.). На этапах отбора групп ограничили письменным информированным согласием пациентов на включение в исследование.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** На первом, втором и четвертом этапах исследования для сравнения пациенты отбирались в группы (основная и контрольная) методом парного дизайна с равным количеством наблюдений и максимальной сопоставимостью исходных параметров — возраст, баллы IPSS, баллы QOL, объем ПЖ (см<sup>3</sup>),  $Q_{\max}$  (мл/с), ПСА (нг/мл), объем остаточной мочи (мл), койко-день до операции, осложнения ДГП и интеркуррентные заболевания (% в группах).

На первом этапе сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ОПЭ (по 122 пациента в группах) проводилось без дополнительного определения необходимого объема выборки, отбор произведен методом «случай—контроль» путем подбора исходных данных текущего наблюдения и ретроспективных данных пациентов (источники — Медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у) и протоколы оперативного вмешательства). Для разработки методики прогнозирования результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты использованы исходные параметры экспериментальной выборки первого этапа исследования (122 пациента).

На третьем этапе для анализа эффективности комплексной схемы медикаментозной профилактики поздних осложнений отбор пациентов в основные (25 пациентов после П-ТУРП и 26 — после плазменной трансуретральной энуклеации простаты) и контрольные (по 75 пациентов в каждой) группы проведен с применением классической формулы бесповторного отбора при альтернативном распределении результирующего признака (дизурические осложнения после ТУРП при ДГП), что обеспечило репрезентативность выборки и достоверность результа-

**Таблица 1.** Сроки и стадии эпителизации раневой поверхности по данным гистологического исследования биоптатов ложа удаленной доброкачественной гиперплазии простаты после плазменных трансуретральных резекции простаты (П-ТУРП) и плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП), % от числа гистологических срезов каждого препарата

Послеоперационные сроки и стадии эпителизации	После П-ТУРП		p	После П-ТУЭП		p
	О ** (n = 13)	К*** (n = 14)		О** (n = 9)	К*** (n = 12)	
<b>6 нед</b>						
Полная (во всех срезах)	100±0,0	0,0±0,0	0	66,7±5,7	0,0±0,0	<0,001*
Неполная В том числе, % от числа срезов:	0,0±0,0	35,7±4,8	0,016*	33,3±5,7	0,0±0,0	0,031*
• до 50	0,0±0,0	35,7±4,8	0,016*	22,2±3,3	0,0±0,0	0,094
• более 51	0,0±0,0	0,0±0,0	0	11,1±1,2	0,0±0,0	0,258
Признаки эпителизации отсутствуют	0,0±0,0	64,3±5,3	<0,001*	0,0±0,0	100±0,0	—
<i>Всего</i>	100	100	—	100	100	—
<b>8 нед</b>						
	—	К (n = 10)	—	О (n = 7)	К (n = 9)	—
Полная (во всех срезах)	—	10,0±1,0	—	85,7±9,9	0,0±0,0	<0,001*
Неполная/отсутствие	—	90,0±10,4	—	14,3±2,3	100±0,0	<0,001*
<i>Всего</i>	—	100	—	100	100	—
<b>12 нед</b>						
	—	К (n = 9)	—	О (n = 6)	К (n = 7)	—
Полная (во всех срезах)	—	44,4±7,3	—	100,0±0,0	28,6±3,1	0,050
Неполная/отсутствие	—	55,6±9,2	—	0,0±0,0	71,4±8,28	0,050
<i>Всего</i>	—	100	—	100	100	—
<b>16 нед</b>						
	—	К (n = 8)	—	—	К (n = 9)	—
Полная (во всех срезах)	—	87,5±10,1	—	—	88,9±10,3	—
Неполная/отсутствие	—	12,5±1,6	—	—	11,1±1,2	—
<i>Всего</i>	—	100	—	—	100	—
<b>24 нед</b>						
	—	К (n = 7)	—	—	К (n = 6)	—
Полная (во всех срезах)	—	100±0,0	—	—	100±0,0	—
<i>Всего</i>	—	100	—	—	100	—

\* Различия статистически значимы (p ≤ 0,05).

\*\* Основная группа.

\*\*\* Контрольная группа.

тов оценки. При патоморфологическом исследовании для оценки эффективности стимуляции репаративных процессов в ложе удаленной аденомы препаратом ГК в конечной выборке приняли участие 22 пациента из экспериментальных групп и 26 из контроля (стандартная терапия без применения ГК). Цитоскопия с ТУР-биопсией выполнялась в сроки проведения комплексного уродинамического обследования. Через 6 нед после операции были изучены результаты гистологии 27 пациентов после П-ТУРП и 21 — после плазменной трансуретральной энуклеации простаты; через 8 нед — 10 и 16; 12 нед — 9 и 13; 16 нед — 8 и 9; 24 нед — 7 и 6 пациентов соответственно. Учитывая небольшие объемы наблюдения, полученные показатели подвергнуты углубленному статистическому анализу, позволившему рассчитать прогностические коэффициенты скорости заживления операционной раны и тем самым подтвердить результаты, полученные на малых выборках пациентов.

На четвертом этапе при изучении эффективности модифицированной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты размер выборки не определялся, достоверность сравнения обеспечивалась подбором пациентов методом «случай—контроль» при текущем наблюдении (по 74 пациента в группе).

Достоверность совпадений (до начала эксперимента) и различий характеристик сравниваемых выборок (после окончания эксперимента), измеренных в шкале отношений, определялась с помощью критерия Уилкоксона—Манна—Уитни. Различие характеристик сравниваемых выборок считалось достоверным при p ≤ 0,05.

**Методы статистического анализа данных.** Обработка данных на сравнительных этапах исследования проводилась с применением стандартного комплекса математико-статистических методов: расчет относительных и средних величин, стандартных ошибок и отклонений от средней, а также числовых характеристик вариационных рядов (дисперсии, среднего квадратического отклонения, коэффициентов вариации, асимметрии и эксцесса) и показателей оценки динамических рядов (темпа прироста, убыли и др.).

Выбор метода оценки достоверности различий сравниваемых показателей основывался на предварительном анализе нормальности распределения выборок, проведенном на каждом этапе по основному изучаемому признаку — исходному объему ДГП, либо частоте поздних дизурических осложнений, либо случаев стрессовой инконтиненции. При доказанном нормальном распределении признака в выборках использовали параме-

трический  $t$ -критерий Стьюдента, при асимметрии — непараметрический критерий Манна–Уитни. В частности, для оценки эффективности стимуляции репаративных процессов в ложе удаленной аденомы препаратом ГК применен  $t$ -критерий Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга. Полученные результаты сравнивались с табличными величинами с учетом степеней свободы и количества числа наблюдений, определялась значимость различий ( $p$ ), которые считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Для разработки методики прогнозирования результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты (наиболее информативные клинические характеристики проведенных операций — длительность послеоперационного периода и вероятность развития осложнений) использовались: множественный регрессионный анализ; бинарная логистическая регрессия; факторный анализ, включая анализ главных компонент; иерархический кластерный анализ. При подборе многомерных статистических методов, оценивающих зависимость оценок результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты от отдельных факторов, в качестве независимых переменных (предикторов) использовались: возраст пациента; объем ПЖ ( $\text{см}^3$ ); балльная оценка по шкалам оценки СНМП IPSS (обструктивная и ирритативная симптоматика) и качества жизни QOL; уровень простатоспецифического антигена ПСА ( $\text{нг/мл}$ ); количество остаточной мочи ( $\text{мл}$ ); максимальная скорость потока мочи  $Q_{\max}$  ( $\text{мл/с}$ ).

Для обобщения результатов оценок параметров плазменной трансуретральной энуклеации простаты в зависимости от отдельных факторов проведена процедура факторного анализа, позволившая сконцентрировать множество признаков в несколько главных компонент. Для выделения из первоначальной совокупности пациентов групп, сходных по результатам оценки компонент, полученных в ходе процедуры факторного анализа, использовался иерархический кластерный анализ.

Все избранные методики статистического анализа применялись только после получения статистического подтверждения их приемлемости.

Учет и первичная обработка данных, набор текста, форматирование, представление данных в форме таблиц и графиков осуществлялись на базе приложения MS Office 2010, включая приложение MS Word и MS Excel из пакета офисных программ компании MS Office. Учитывая 12-летнюю продолжительность исследования на этапах для обработки данных использовалось различное программное обеспечение персональных компьютеров: операционная система Windows 10 20H2 и 21H2 с пакетом статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и SPSS 13, русифицированными версиями систем STATISTICA 10.0 (компании StatSoft) и STATISTICA 13.0 (компании TIBCO).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

На всех этапах сравнительный анализ между группами пациентов (отобранных на плазменную трансуретральную энуклеацию простаты и ОПЭ, плазменную трансуретральную энуклеацию простаты с профилактикой препаратами ГК и без нее, плазменную трансуретральную энуклеацию простаты с модифицированным первым

этапом и стандартной техникой) проведен для оценки операционных, общих и отсроченных результатов, включая критерии клинико-социальной эффективности. Все исходные медианные характеристики пациентов сравнимых групп были статистически сопоставимы ( $p > 0,05$ ): возраст варьировал в пределах 65,9–69,7 года; объем ПЖ — 113,8–116,5  $\text{см}^3$  (min — 80, max — 251  $\text{см}^3$ ); уровень ПСА — 3,8–5,1  $\text{нг/мл}$ ;  $Q_{\max}$  — 8,9–11,6  $\text{мл/с}$ ; PVR — 115,2–134,0  $\text{мл}$ ; баллы IPSS — 20,1–26,3 (в том числе обструктивный компонент — 16,1–16,8; ирритативный — 8,6–8,9 балла); баллы QOL — 4,8–5,3; койко-дни до операции — 1,5–1,6; доля осложненных форм ДГП (эпизиостостама, камни МП, острая задержка мочи) — 28,2–35,1%; доля признаков гиперактивности детрузора — 46–48%; доля признаков воспаления по данным посева мочи — 36,6–57,7%; число мочеиспусканий в сутки — 8,7–9,7; разовый объем мочи — 192–200  $\text{мл}$ ; средняя частота urgentных позывов — 1,8–2,2; доля сопутствующих заболеваний и состояний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и пр.) — 70,2–74,3%.

Для этапов исследования, проведенных в 2008–2012 гг., методом точек разделения на основе иерархического кластерного анализа верхней допустимой границей объема ПЖ для выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты был принят объем 275  $\text{см}^3$ , что учитывалось при отборе пациентов в группы. В настоящее время ограничений по объему ДГП для плазменной трансуретральной энуклеации простаты нет.

### Основные результаты исследования

На этапе изучения альтернативности [13] ОПЭ и плазменной трансуретральной энуклеации простаты и его преимуществ при ДГП свыше 80  $\text{см}^3$  установлено достоверное снижение объема интраоперационной кровопотери в среднем на 156  $\text{мл}$  ( $p < 0,001$ ), сроков дренирования МП — на 7,9 сут ( $p < 0,002$ ), что определило более выраженную месячную динамику  $Q_{\max}$  ( $p < 0,031$ ), оценок по шкалам IPSS ( $p < 0,031$ ) и QOL ( $p < 0,008$ ), ускоренную выписку пациентов (в среднем на 8 дней,  $p < 0,001$ ) и восстановление трудоспособности (в среднем на 9 дней,  $p < 0,002$ ) (табл. 2).

По числу других оцениваемых параметров также определена разность, но она не была статистически достоверной ( $p > 0,05$ ). Так, частота ранних осложнений сократилась на 4,2% в группе, сроки дизурических расстройств после удаления уретрального катетера — на 2,3 дня. В качестве недостатков плазменной трансуретральной энуклеации простаты в сравнении с ОПЭ отмечены увеличение времени операции в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), достаточно высокие доли позднего недержания мочи (3,3%,  $p < 0,05$ ) и рубцовых осложнений в зоне шейки МП (4,1%,  $p < 0,016$ ).

При прогнозировании вероятности осложнений и длительности послеоперационного лечения после плазменной трансуретральной энуклеации простаты в случае больших и гигантских ДГП по результатам факторного анализа выделены три фактора из восьми независимых переменных-предикторов (возраста пациента, балльной оценки по шкалам IPSS и QOL, уровня ПСА, объема ПЖ, объема остаточной мочи,  $Q_{\max}$ ). Первый фактор объединил параметры лабораторных и инструментальных исследований, при этом наибольшее значение установлено для объема остаточной мочи. Во втором факторном компоненте наибольшее значение имеет QOL, в третьем — возраст пациента (табл. 3).



**Таблица 2.** Сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП) и открытой простатэктомии (ОПЭ) при объеме доброкачественной гиперплазии простаты 80–250 см<sup>3</sup>, медиана и %

Показатель	П-ТУЭП (n = 122)	ОПЭ (n = 122)	p
Время операции, мин	129,6±4,8	72,9±3,3	<0,001*
Объем кровопотери, мл	110,2±3,0	265,9±5,5	<0,001*
Дренаж мочевого пузыря, дни	2,8±0,2	10,7±1,8	<0,002*
Ранние осложнения, %	5,7±2,1	9,9±2,7	0,270
Дизурия после удаления уретрального катетера, дни	3,5±0,2	5,8±0,4	0,854
Осложнения после операции, %:	7,4±1,4	14,8±1,9	<0,05*
Через 1 мес В том числе:			
• инфекционно-воспалительные осложнения	0,0±0,0	2,5±1,4	0,071
• рубцовые осложнения в периуретральной зоне	4,1±0,9	0,8±0,8	<0,05*
• недержание мочи	3,3±1,5	1,6±1,1	0,016*
Через 6 мес	8,2±2,5	13,9±3,1	0,435
Через 12 мес	4,9±2,0	7,4±2,4	0,782
Q <sub>max</sub> после операции, мл/с:			
Через 1 мес	20,9±0,4	18,6±0,4	<0,031*
Через 6 мес	21,3±0,4	20,7±0,4	0,290
IPSS после операции, баллы:			
Через 1 мес	2,5±0,1	3,1±0,2	0,008*
Через 6 мес	1,6±0,1	1,8±0,1	0,159
Послеоперационный срок госпитализации, дни	4,2±0,2	12,1±0,3	<0,001*
Сроки восстановления трудоспособности, дни	13,9±0,4	22,7±1,8	<0,002*

\* Различия статистически значимы (p ≤ 0,05).

**Таблица 3.** Преобразованная матрица факторных нагрузок

	Параметр	Факторные нагрузки
Первый компонент «Данные лабораторных и инструментальных исследований»	Объем остаточной мочи	0,713
	УЗ объем простаты	0,553
	Q <sub>max</sub>	0,516
	ПСА	0,514
Второй компонент «СНМП и качество жизни с доброкачественной гиперплазией предстательной железы»	QOL	0,658
	IPSS (обструктивные симптомы)	0,570
	IPSS (ирритативные симптомы)	0,568
Третий компонент «Возраст»	Возраст пациента	0,614

Посредством уравнений бинарной линейной регрессии получены значения коэффициентов и константа уравнений для определения длительности послеоперационного лечения и вероятности осложнений в зависимости от выраженности отдельных факторов, корректность прогнозирования — 90,4%. Для выделения из первоначальной совокупности пациентов групп, сходных по результатам оценки компонентов после процедуры факторного анализа, использовали иерархический кластерный анализ.

В результате первый кластер образуют 31,8% пациентов с относительно высокими оценками значений рассматриваемых факторов, второй — 50,7% с низкими оценками, третий — 17,5% пациентов с неоднозначными оценками (например, при хорошем значении фактора «Показатели оценки качества жизни с доброкачественной гиперплазией предстательной железы» имеются низкие

оценки факторов «Данные лабораторных и инструментальных исследований» и «Возраст пациента», что может свидетельствовать о так называемой молчащей патологии, которая субъективно не определяется, и это должно вызывать наибольшую диагностическую настороженность). Кластеризация множества единиц наблюдения в однородные (по направленности влияния факторов) группы пациентов позволила получить следующие результаты: для пациентов второго кластера максимальная длительность послеоперационного периода составит 2,9; третьего кластера — 13,4 койко-дня; вероятность осложнений для второго кластера составляет не более 0,2%, тогда как в третьем кластере может достигать 100%.

В целях профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты разработана схема комплексной медикаментозной послеоперационной профилактики. После

электрохирургического лечения ДГП остается раневая поверхность, покрытая термально поврежденным слоем тканей, которые при заживлении раны отторгаются, ложе аденомы заполняется грануляционной тканью, со стороны слизистой МП и уретры нарастает уротелий, снижается раздражающее воздействие мочи на нервные окончания в шейке МП и простатическом отделе уретры, что способствует уменьшению ирритативной симптоматики и дизурии. Сроки образования нового уротелиального покрова зависят от объема удаленной ткани и риска присоединения инфекции и, по данным исследования, варьируют от 4 до 20 нед. Препараты ГК являются внешним стимулятором созревания грануляционной ткани, что и стало предметом экспериментального изучения ее возможностей в аспекте избавления пациента от поздних осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты.

Анализ результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты в группах с комплексной и стандартной (контроль) схемами профилактики осложнений показал, что клинический эффект инстилляций препарата ГК наиболее выражен и достоверно отличается с контролем на сроках до 3 мес после операции: объем остаточной мочи *PVR* сократился в 60,6 раза (в контроле — в 14,2 раза;  $p = 0,030$ ); obstructивные симптомы IPSS — в 16,8 раза (в контроле — 8,5;  $p = 0,039$ ), ирритативные симптомы — в 2,5 раза (в контроле — 1,6;  $p < 0,001$ );  $Q_{\max}$  возросло в 3 раза (в контроле — в 2,7 раза;  $p = 0,014$ ). В группе после применения препарата ГК через 1,5 мес среднесуточная частота мочеиспусканий сократилась в 2 раза (в контроле — в 1,7 раза), разовый объем мочи возрос в 2,5 раза (в контроле — в 1,8 раза). По частоте ранних осложнений сравнение показателей было неинформативным. В поздние послеоперационные сроки межгрупповая разность показателей по осложнениям достоверна (11,5 против 29,3% в контроле), что демонстрирует клинический эффект ГК. На первом обследовании дизурические осложнения в основных группах (трансуретральная резекция и трансуретральная энуклеация простаты) ТУР и ТУЭБ отмечены менее чем у четверти пациентов (23,5%), в контроле — у половины (50,7%). В каждом 3–4-м случае отмечались дневная и ночная поллакиурия, в каждом 10-м — императивные позывы на мочеиспускание. Через 3 мес по окончании курса инстилляций ГК нарушения мочеиспускания единичны (5,9%), при стандартной медикаментозной схе-

ме — у пятой части пациентов (20,0%). Отсроченные obstructивные осложнения как результат длительной послеоперационной дизурии отмечены только в контроле — 8 случаев рубцовой деформации шейки МП и 2 — стриктуры уретры, в 3 случаях для устранения obstructии потребовалась ТУР шейки МП.

Ввиду инвазивности манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ ПЖ. У всех пациентов, подвергшихся повторному гистологическому исследованию, манипуляция проводилась на основании их письменного добровольного информированного согласия. Через 6 нед после операции были изучены результаты гистологии препаратов ПЖ 27 пациентов после БТУР и 21 — после ТУЭБ; через 8 нед — 10 и 16 пациентов соответственно; 12 нед — 9 и 13; 16 нед — 8 и 9; 24 нед — 7 и 6 пациентов (см. табл. 1). Гистологическое исследование биопсийных препаратов из ложа аденомы в сравниваемых группах доказало ускорение созревания грануляционной ткани с последующей эпителизацией ложа аденомы при внешней стимуляции препаратом ГК (рис. 4).

На основе полученных данных были патогенетически и гистологически обоснованы сроки и дозы внутривезикулярных инстилляций препарата ГК, позволяющие ускорить процесс восстановления мочеиспускания после П-ТУРП в 4 раза, после плазменной трансуретральной энуклеации простаты — в 2 раза. Итогом стала схема комплексной периоперационной профилактики поздних осложнений эндоскопических операций, включающей, помимо антибактериальных, гемостатических и антикоагулянтных препаратов, внутривезикулярное введение раствора ГК в количестве 5–6 инстилляций после П-ТУРП при неосложненных формах ДГП и 9–10 — после плазменной трансуретральной энуклеации простаты и при осложненных формах и сочетанных операциях (рис. 5). Гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ ПЖ. Через 6 нед после операции были изучены результаты гистологии препаратов ПЖ 27 пациентов после БТУР и 21 — после ТУЭБ; через 8 нед — 10 и 16 пациентов соответственно; 12 нед — 9 и 13; 16 нед — 8 и 9; 24 нед — 7 и 6 пациентов (см. табл. 1).

Модификация этапа доступа к ПЖ при выполнении плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских объемов разработана

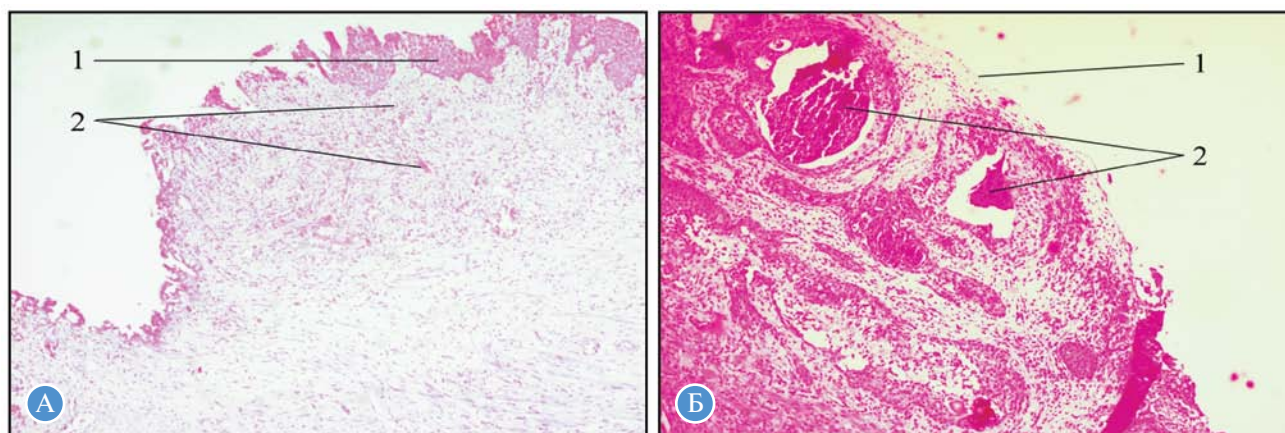


Рис. 4. Гистологический срез тканей ложа удаленной доброкачественной гиперплазии простаты через 6 нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты: А — с признаками эпителизации (1 — эпителизованная поверхность; 2 — образовавшиеся мелкие сосуды в грануляционной ткани); Б — без признаков эпителизации (1 — гнезда Брунны; 2 — грануляционная ткань)

**Ранний п/о период**

**Стандартная медикаментозная схема:**

1. Антикоагулянты — 2–3 п/о дня («Клексан» 4000 Анти-Ха МЕ)
2. Гемостатики — 5–7 п/о дней («Этамзилат» 12,5% раствор);
3. Антибиотики — 5–7 п/о дней (цефалоспорины 3-го поколения, аминогликозиды, фторхинолоны)

+

**Внутрипузырное введение препарата ГК «Уро-Гиал»:**

- 1-я инстилляция — на 2–3 п/о день — 20 мг;  
2-я инстилляция — на 5–7 п/о день (перед выпиской) — 20 мг

Выписка из стационара — 5–7 п/о день на амбулаторный этап профилактики

4. Антибиотики (фторхинолоны, цефалоспорины, нитрофураны) — 10 дней

+

Последующие инстилляции от 6 до 10 (в зависимости от объема оперативного вмешательства) с частотой 1 раз в неделю в дозировке 40 мг

При сохранении симптомов дизурии — на 6–10 п/о нед КУДИ, цистоскопия, с возможной ТУР биопсией и по результатам гистологии биоптата ложа аденомы

Продолжение инстилляций «Уро-Гиал» — 40 мг — 1 раз в нед

Стандартное лечение расстройств мочеиспускания — альфа-1-адреноблокаторы и М-холинолитики и др.

**Рис. 5.** Схема ведения пациентов с плазменной трансуретральной энуклеацией простаты по поводу больших и гигантских доброкачественных гиперплазий простаты

*Примечание.* п/о — послеоперационный; КУДИ — комплексное уродинамическое исследование.

с целью минимизации травмы наружного уретрального сфинктера, и поэтому ее можно считать методом хирургической профилактики стрессовой инконтиненции в раннем послеоперационном периоде. Сравнение результатов операций в группах пациентов с модифицированной (основная группа) и стандартной (контрольная группа) плазменной трансуретральной энуклеацией простаты техникой показало отсутствие влияния нового доступа к ПЖ на основные операционные показатели. Время операции, сроки дренирования МП, объем кровопотери и объем удаленной ткани ДГП, послеоперационный койко-день, а также частота интраоперационных и ранних осложнений статистически не различались ( $p > 0,05$ ).

В соответствии с целью наиболее важным критерием оценки результатов явилось изучение сроков восстановления континенции после удаления уретрального катетера. Отсутствие удержания мочи на сроке до 7 дней после декатетеризации определялось у 52,7% пациентов, оперированных стандартным методом плазменной трансуретральной энуклеации простаты, и только у 4,1% пациентов после модифицированной плазменной трансуретральной энуклеации простаты ( $p < 0,001$ ). Преимущество модификации первого этапа техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты также подтверждено тестом с прокладками, потребность в которых в основной группе пациентов оказалась в среднем в 2,1 раза ниже, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Недержание мочи, регистрируемое как в раннем, так и отсроченном послеоперационном периоде, в 3 раза чаще отмечалось среди пациентов после стандартной плазменной трансуретральной энуклеации простаты ( $p = 0,039$ ) и, как правило, имело форму стрессовой инконтиненции. Динамика урологических показателей в ближайшем послеоперационном периоде показала высокую эффективность в обеих сравниваемых группах, в то же время некоторые показатели к моменту выписки в основной группе улучшились по сравнению

с исходными более значимо, чем в контроле. В частности, в группе модифицированной плазменной трансуретральной энуклеации простаты  $Q_{max}$  возрос в среднем на 99,5% (в сравнении с исходным 11,7 мл/с), в контроле — на 95,2% (исходно — 10,7 мл/с);  $p = 0,014$ . Средний балл по шкале IPSS в основной группе снизился на 86,7% (с 21 до 2,8 балла), в контроле — на 76,8% (с 24 до 5,6 балла);  $p < 0,001$ . Те же тенденции установлены в отношении качества жизни по шкале QOL: показатель в основной группе сократился на 75% (с 5,1 до 1,3 балла), в контроле — только на 57,3% (с 5,1 до 2,2 балла);  $p < 0,001$  (табл. 4).

Анализ долгосрочной эффективности, проведенный на основе динамики урологических показателей в контрольные сроки обследования через 1, 3, 6 и 12 мес после операции, показал, что межгрупповое различие по восстановлению  $Q_{max}$ , IPSS и QOL сохраняется в течение первых трех послеоперационных месяцев, в дальнейшем разность показателей нивелируется ( $p > 0,05$ ), и по истечению 12 мес в обеих группах пациентов приближено к физиологической норме, что свидетельствует о равной клинической эффективности сравниваемых техник операции плазменной трансуретральной энуклеации простаты в долгосрочной перспективе.

**Нежелательные явления**

На первом этапе исследования при сравнении результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты с ОПЭ время операции в основной группе оказалось в 1,8 раза большим ( $p < 0,001$ ), однако это не повлияло ни на течение интраоперационного периода, ни на частоту осложнений, поэтому данный параметр при анализе исходов операции сочли незначимым.

На четвертом этапе в группе стандартной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты (контроль) наблюдалось достаточно редкое осложнение — разрыв стенки мочевого пузыря в брюшную по-

**Таблица 4.** Сравнение результатов модифицированной плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП-М) и стандартной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП) при объеме доброкачественной гиперплазии простаты свыше 80 см<sup>3</sup>, медиана и % в группах

Показатель	П-ТУЭП-М (n = 74)	П-ТУЭП (n = 74)	p
Длительность операции, мин	80,11±3,62	85,68±4,13	0,309
Объем удаленной ткани, см <sup>3</sup>	150,77±11,1	138,96±7,75	0,384
Объема кровопотери, мл	95,1 ±0,50	95,5 ±4,46	0,852
Сроки дренажа МП, ч	49,95±1,21	52,68±1,47	0,125
Удержание мочи после удаления уретрального катетера на 1-й послеоперационной неделе, %	54,05±5,79	1,35±1,34	<0,001*
Суточная потребность в прокладках (медиана), шт.	1,28±0,08	2,68±0,13	<0,001*
Интраоперационные осложнения, %:			
• без осложнений	94,59±2,63	91,89±3,17	0,510
• перфорация шейки МП	5,41±2,63	5,41±2,63	1,00
• вскрытие венозного синуса	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497
• разрыв мочевого пузыря	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497
Ранние послеоперационные осложнения, %:			
• без осложнений	91,89±3,17	86,49±3,97	0,291
• тампонада МП	8,11±3,17	13,51±3,97	0,265
Показатели перед выпиской (медиана):			
Объем остаточной мочи, мл	7,96±0,63	9,45±0,51	0,068
Q <sub>max</sub> , мл/с	23,30±0,78	20,89±0,59	0,014*
Балл по шкале IPSS	2,78±0,25	5,55±0,32	<0,001*
Балл по шкале QOL	1,27±0,09	2,16±0,08	<0,001*
Койко-день после операции	5,70±0,10	5,93±0,11	0,113
Отсроченные осложнения, %:			
• без осложнений	90,54±3,40	79,73±4,67	0,064
• недержание мочи	5,41±2,63	16,22±4,28	0,039*
• стриктура	4,05±2,29	1,35±1,34	0,419
• геморрагический цистит	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497
• эпидидимит	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497

*Примечание.* Различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

лость под давлением накопившегося газа. В результате развилась эмфизема брюшечки тонкого кишечника с перфорацией брюшины в проекции задней стенки мочевого пузыря и затеком промывной жидкости в левое забрюшинное пространство. Данное осложнение повлияло только на общие операционные параметры — время операции (270 мин) и послеоперационный дренаж (до 5 сут). Поскольку указанное осложнение не имело связи с проводимым медицинским вмешательством, данный случай не был исключен из выборки.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Альтернативность и преимущества плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских размеров в сравнении с ранее применявшейся ОПЭ доказаны полным избавлением от инфравезикальной обструкции, жизнеугрожающих состояний и тяжелых осложнений, при существенном снижении ранних осложнений, ускоренном восстановлении урологических показателей, общего состояния и трудоспособности па-

циента, ранней выписке из стационара, равных критериях медико-социальной эффективности в долгосрочной перспективе. Выбор плазменной трансуретральной энуклеации простаты для пациентов данной категории подтвержден при помощи разработанной методики прогнозирования длительности послеоперационного периода и вероятности развития осложнений. В целях снижения наиболее частых после трансуретральных операций на ПЖ ранних и отсроченных дизурических осложнений разработаны методы медикаментозной и хирургической профилактики: патогенетически и патоморфологически обоснованная схема внутрипузырных инстилляций препарата ГК и модификация плазменной трансуретральной энуклеации простаты на этапе создания доступа к ПЖ, позволяющая избежать травмы наружного уретрального сфинктера и тем самым предотвратить случаи стрессовой инконтиненции, что ускоряет восстановление качества жизни оперированных пациентов.

### Обсуждение основного результата исследования

На пороге нового тысячелетия кардинально изменились подходы к хирургии во многих сферах медицины, в том числе и в урологии. Малоинвазивные методы за-



менили травматичные хирургические операции, сопряженные со множеством опасных и тяжелых осложнений. В хирургии ДГП на смену ОПЭ вначале пришла ТУРП, затем при удалении больших аденом начали использовать лазерные методы. Проводилось множество сравнительных исследований, подтвердивших эффективность новых методов, что стало основанием для включения их в периодически обновляемые международные и отечественные клинические рекомендации по лечению ненейрогенных СНМП, включая ДГП. Однако даже в последней версии этих рекомендаций плазменная трансуретральная энуклеация простаты при ДГП свыше 80 см<sup>3</sup> пока не названа в качестве операции предпочтительного выбора из-за недостаточной доказательной базы. В связи с этим основной целью проведенного исследования стало изучение обоснованности, альтернативности и эффективности выполнения плазменной трансуретральной энуклеации простаты в сравнении с ОПЭ при ДГП большого и гигантского размера.

Сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ОПЭ при ДГП 80–250 см<sup>3</sup> показало возможность радикального избавления от инфравезикальной обструкции и статистически равную частоту отсроченных осложнений для обоих методов операции, но в качестве преимуществ плазменного метода установлены значимое снижение кровопотери, минимальная частота периоперационных осложнений, сроков дренажа МП, ускоренное восстановление урологических показателей, состояния трудоспособности и качества жизни пациентов, что сокращает пребывание в стационаре и, соответственно, расходы на стационарное лечение.

Применение плазменной трансуретральной энуклеации простаты у пациентов данной категории обосновано методикой прогнозирования основных клинических результатов — длительности послеоперационного периода и вероятности развития осложнений. При помощи методов многомерного статистического анализа изучена взаимосвязь результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты с исходными клиническими параметрами пациентов. Методика имеет высокую степень корректности прогноза (90,4%) и предполагает прогнозирование результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты на индивидуальном и групповом уровнях с возможностью коррекции хирургической тактики.

В качестве недостатков плазменной трансуретральной энуклеации простаты определен достаточно высокий процент дизурических (3,3%) и рубцовых (4,1%;  $n = 122$ ) осложнений, отражающихся на качестве оперативного лечения и жизни пациентов. Это определило дальнейшие этапы исследования — разработку, патогенетическое, гистологическое и клиническое обоснование и внедрение медикаментозных и хирургических методов профилактики наиболее частых осложнений.

При выполнении плазменной трансуретральной энуклеации простаты по поводу ДГП недержание мочи в первые дни после удаления уретрального катетера встречается у 30–40% пациентов, и это считается физиологическим отклонением вследствие электротермического воздействия на рефлексогенную зону задней уретры и шейки МП. Отсутствие удержания мочи в течение первого послеоперационного месяца расценивается как осложнение оперативного лечения, что наблюдается у 13–15% оперированных пациентов. На сроках 3–6 мес недержание мочи отмечается в 3–9% случаев, оно может быть стрессовым вследствие повреждения наружного уретрального сфинктера, ургентным вследствие гиперактивности

детрузора или смешанным. Эти осложнения не являются жизнеугрожающими, но существенно снижают клинико-экономические показатели проведенного оперативного лечения и качество жизни оперированных пациентов, требуют медикаментозной коррекции в целях ослабления тонуса детрузора и повышения сократительной активности наружного сфинктера либо хирургической коррекции — имплантации искусственного сфинктера, слинговых и петлевых систем и др.

Согласно достаточно изученному на сегодняшний день патогенезу поздней дизурии, скорость восстановления поврежденных тканей в ложе удаленной аденомы зависит от интенсивности образования гликозаминогликанов, в частности от ГК, стимулирующей вторую и третью фазы заживления хирургических ран: созревание грануляционной ткани и образование нового эпителиального покрова. Репаративные свойства ГК известны уже давно, в урологии для лечения цистита с 2010 г. успешно используется препарат ГК «Уро-Гиал». Основываясь на сходстве патогенеза дизурических расстройств при цистите и после ТУРП, предпринято экспериментальное изучение эффективности данного препарата в качестве дополнения к стандартной медикаментозной схеме лечения.

Серия клинических экспериментов, включавших гистологическое подтверждение фазы репаративных процессов в срезах тканей ложа аденомы, показала, что при обычной медикаментозной схеме после П-ТУРП интенсивная эпителизация раневой поверхности ложа начинается на сроке 6-й нед и завершается к 16-й нед после операции. При плазменной трансуретральной энуклеации простаты площадь раневой поверхности больше из-за большего объема удаленной ткани, эпителизация начинается на 12-й нед и заканчивается только на 18–24-й нед. И все это время пациентов беспокоят расстройства мочеиспускания ирритативного характера. В результате проведенного исследования получено клиническое подтверждение, что внутривезикулярное введение ГК ускоряет фазы созревания грануляционной ткани и эпителизации, и это способствует полному избавлению от инконтиненции уже на 6-й нед после П-ТУРП и на 12-й нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты, а также устранению риска развития поздних рубцовых деформаций периуретральной зоны и необходимости повторных коррекционных хирургических вмешательств. Итогом данного этапа стало внедрение патогенетически и патоморфологически обоснованной комплексной схемы послеоперационного ведения больных, дополненной интра- и послеоперационными внутривезикулярными инстилляциями препарата «Уро-Гиал» с указанием дозы и кратности выполнения данных манипуляций.

Стрессовое недержание мочи, как было указано выше, — достаточно частое осложнение, возникающее вследствие хирургического повреждения анатомической целостности наружного уретрального сфинктера на этапе создания доступа к гиперпластическим узлам ПЖ. Над повышением безопасности техники ТУЭП в настоящее время работают многие научные коллективы, однако большинство разработок относится к совершенствованию лазерных технологий (таких как энуклеация единым блоком, с низким энергопотреблением без прикосновения (*n-blocco-touch*), раннее апикальное высвобождение в блоке, четырехмерная энуклеация методом *point-line-surface-volume* (точка-линия-поверхность-объем)). Важно иметь в виду, что у лазерных

технологий другой способ рассечения тканей, к тому же в большинстве предложенных разработок результаты не оценивались с позиции частоты послеоперационной инконтиненции.

Модификация первого этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты, оцененная в рамках предпринятого исследования, заключается в изменении анатомических ориентиров с максимальным сохранением переднего фибростормального комплекса периуретральной зоны. На первом этапе плазменной трансуретральной энуклеации простаты вместо сплошного рассечения на 12 часах УЦ до апикальной области с последующей энуклеацией поврежденной части сфинктера вместе с остальной удаляемой тканью ПЖ предложен Y-образный разрез слизистой — от шейки МП до середины уретры по передней поверхности, продолжающийся двумя разрезами в правую и левую стороны до дистальной части простаты, что позволяет предотвратить пересечение волокон наружного сфинктера уретры и максимально сохранить область сфинктера в передней дистальной области при последующей энуклеации резецированных тканей ПЖ.

Анализ полученных результатов показал, что изменение формы первичного разреза и анатомических ориентиров на этапе доступа к ПЖ не влияет на общие операционные показатели — время операции, объемы резекции и кровопотери, сроки катетеризации МП и послеоперационный койко-день, так как эти показатели в основном зависят от объема ДГП. Преимущество модификации плазменной трансуретральной энуклеации простаты перед стандартной техникой заключается в значительном ускорении восстановления функции мочеиспускания (к моменту выписки из стационара соотношение пациентов с восстановленной континенцией было 2:1) и более высокой клинико-социальной эффективности в среднесрочной перспективе (до 3 мес после операции), что подтвердили более существенная динамика показателей  $Q_{max}$ , IPSS и QOL и трехкратное снижение отсроченной инконтиненции.

### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является, возможно, недостаточно репрезентативная выборка, так как определение необходимого объема наблюдений проводилось не на всех этапах и базой исследования был один урологический центр, специализирующийся на внедрении прогрессивных методов плазменной трансуретральной хирургии ДГП.

При анализе эффективности комплексной схемы профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений ограничением были высокая стоимость внутрипузырных инстилляций препарата ГК «Уро-Гиал» и инвазивность манипуляции ТУР-биопсии тканей ложа ДГП, необходимой для изучения скорости репаративных процессов. Поэтому результаты гистологии препаратов изучались на малом выборочном контингенте.

### Заключение

Обобщение результатов ранее проведенных сравнительных исследований зарубежных и отечественных научных коллективов с результатами, полученными в итоге данного исследования, позволяет сделать вывод о полной альтернативности плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ранее применяемой ОПЭ

при ДГП объемом свыше 80 см<sup>3</sup> по критериям радикальности избавления от инфравезикальной обструкции и клинической эффективности в кратко- и долгосрочной перспективе. Преимущества плазменной трансуретральной энуклеации простаты — меньше инвазивности и объем кровопотери, ускоренное восстановление самостоятельного мочеиспускания, общего состояния, трудоспособности и качества жизни пациентов, минимальная частота послеоперационных осложнений, меньшие сроки госпитализации. Важным научным подспорьем для широкого внедрения плазменной трансуретральной энуклеации простаты в повседневную урологическую практику, в особенности для пациентов с большими и гигантскими объемами ДГП, их осложненным течением, с сердечно-сосудистым риском и коагулопатиями, является разработанная методика прогнозирования результатов данного эндоскопического вмешательства (длительности послеоперационной госпитализации и вероятности осложнений) в зависимости от исходных параметров пациентов.

Имеющиеся недостатки стандартной техники выполнения плазменной трансуретральной энуклеации простаты с успехом компенсируют апробированные и внедренные методы периоперационной профилактики наиболее частых осложнений дизурического и рубцового характера. Для предотвращения ранней послеоперационной стрессовой инконтиненции в нашей клинике с 2017 г. успешно используется модифицированная техника плазменной трансуретральной энуклеации простаты с измененным этапом доступа к гиперпластическим узлам ПЖ, позволяющая максимально сохранить область наружного уретрального сфинктера. Поздняя дизурия и рубцовые изменения периуретральной зоны эффективно предупреждаются комплексной схемой профилактики, включающей наряду со стандартной послеоперационной терапией применение внутривезикулярных инстилляций препарата ГК «Уро-Гиал» по клинически обоснованной схеме дозирования и кратности введения препарата.

Следует отметить, что первая часть исследования проведена в 2008–2012 гг., когда верхней допустимой границей исходного объема ПЖ для плазменной трансуретральной энуклеации простаты была определена как 275 см<sup>3</sup>. Сегодня ограничений по объему ДГП для выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты нет, и до 2019 г. данная операция успешно выполнена 82 пациентам с объемом ПЖ свыше 250 см<sup>3</sup> (медиана — 313 см<sup>3</sup>, max — 610 см<sup>3</sup>). Проведенная работа не является конечной точкой исследования, поиски повышения эффективности новых методов малоинвазивной хирургии, модифицированных способов их выполнения для повышения эффективности и предотвращения осложнений продолжают и в настоящее время.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование проведено за счет финансирования по месту работы автора.

**Конфликт интересов.** Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Благодарности.** В выполнении двух последних этапов исследования принимал участие коллектив авторов урологического центра ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина»»: врач-уролог, к.м.н. Д.А. Сорокин и врач-уролог М.А. Володин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7984. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
2. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., и др. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2019. — № 2. — С. 4–13. [Apolikhin OI, Komarova VA, Nikushina AA, et al. Prostate diseases in the Russian Federation: Statistical data for 2008–2017. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2019;2:4–13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12>
3. Luo GC, Foo KT, Kuo T, et al. Diagnosis of prostate adenoma and the relationship between the site of prostate adenoma and bladder outlet obstruction. *Singapore Med J.* 2013;54(9):482–486. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2013168>
4. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Турин Д.Е., и др. Биполярная и лазерная эндоскопическая энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров // *Урология.* — 2020. — № 1. — С. 59–63. [Martov AG, Ergakov DV, Turin DE, et al. Bipolar and laser endoscopic enucleation of benign prostatic hyperplasia of large size. *Urology.* 2020;1:59–63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.59-63>
5. Lokeshwar SD, Harper VT, Webb E, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2019;8(5):529–539. doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2019.10.01>
6. *Урология. Российские клинические рекомендации* / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. — М.: Агентство медицинской информации «Медфорум», 2017. [Urologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Ed by YuG Alyaev, PV Glybochko, DYu Pushkar'. Moscow: Agentstvo meditsinskoi informatsii "Medforum"; 2017. (In Russ.)]
7. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2019.
8. Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower Urinary Tract Symptoms, Benign Prostatic Hyperplasia, and Urinary Retention. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):301–311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.005>
9. Maliakal J, Mousa EE, Menon V. Giant prostatic hyperplasia: fourth largest prostate reported in medical literature. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(2):e253–e256
10. Ojewola RW, Tijani KH, Fatuga AL, et al. Management of a giant prostatic enlargement: Case report and review of the literature. *Niger Postgrad Med J.* 2020;27(3):242–247. doi: [https://doi.org/10.4103/npmj.npmj\\_69\\_20](https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_69_20)
11. Rao J-M, Yang J-R, Ren Y-X, et al. Plasma kinetic enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. *Urology.* 2013;82(1):176–181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.02.032>
12. Chen S, Zhu L, Cai J, et al. Plasma kinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: A randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol.* 2014;66(2):284–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.010>
13. Илькевич А.Г. Критерии альтернативности и научности как основа классификации альтернативных методов диагностики, лечения и профилактики (научный обзор) // *Журнал ГрГМУ.* — 2005. — № 3 (11). — С. 5–8. [Il'kevich A.G. Kriterii al'ternativnosti i nauchnosti kak osnova klassifikatsii al'ternativnykh metodov diagnostiki, lecheniya i profilaktiki (nauchnyi obzor). *Zhurnal GrGMU.* 2005;3(11):5–8. (In Russ.)]

76

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сеvрюков Федор Анатольевич**, д.м.н., профессор [*Fedor A. Sevryukov*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky Sq., 603950, Nizhny Novgorod, Russia]; **e-mail:** fedor\_sevryukov@mail.ru, **SPIN-код:** 5508-5724, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>