

Изменения гомеостаза в раннем послеоперационном периоде после трансуретральной резекции предстательной железы и пути профилактики развития осложнений

Д.Ю. Волков¹, С.Б. Артифексов², А.А. Артифексова²

¹МЛПУ ГКБ №30; ²ГОУ ВПО НижГМА Росздрава, Нижний Новгород

Контакты: Дмитрий Юрьевич Волков volkovdm@rol.ru

Выявленные изменения свертывающей системы крови, спектральный анализ сыворотки крови и ткани предстательной железы, изменения иммунной системы организма показывают развитие скрытого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), системной воспалительной реакции, обусловленные повреждением эндотелия, нарушением микроциркуляции, перекисным окислением липидов, высвобождением факторов воспаления. Полученные результаты исследований позволяют выработать тактику медикаментозной профилактики осложнений.

Ключевые слова: трансуретральная резекция предстательной железы, коагулограмма, ДВС-синдром, системная воспалительная реакция

Early postoperative homeostatic changes after transurethral resection of the prostate and ways of preventing complications

D. Yu. Volkov¹, S. B. Artifeksov², A. A. Artifeksova²

¹City Clinical Hospital Thirty; ²Nizhni Novgorod State Medical Academy, Russian Agency for Health Care, Nizhni Novgorod

The found changes in the blood coagulation system, serum and prostate tissue spectral analysis, and immunological changes show the development of occult disseminated intravascular coagulation and systemic inflammatory responses caused by endothelial damage, microcirculatory disorders, lipid peroxidation, and release of inflammatory factors. The findings will allow one to elaborate a tactic for medical prevention of complications.

Key words: transurethral resection of the prostate, coagulogram, disseminated intravascular coagulation, systemic inflammatory response

Введение

Лечение заболеваний предстательной железы (ПЖ) является серьезной проблемой современной урологии. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике локализованного рака ПЖ (РПЖ), большинство больных обращаются к врачу уже на стадии местно-распространенного процесса, когда радикальное оперативное вмешательство не показано. Вариантами терапии при этом являются осуществление максимальной антиандрогенной блокады и выполнение паллиативной трансуретральной резекции (ТУР) при инфравезикальной обструкции [1]. В послеоперационном периоде возникают осложнения общего характера: системная воспалительная реакция и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) крови, ТУР-синдром и местные воспалительные реакции – уретрит, орхоэпидидимит, пиелонефрит. Активация процесса воспаления в раннем послеоперационном периоде после выполнения ТУР приводит к увеличению зоны вторичной альтерации ткани ПЖ, которая превышает зону операционной травмы, несмотря на заключение урологов о шадящей характеристике ТУР ПЖ [2–5].

В развитии воспалительных процессов важную роль играют мембранопатологические характеристики: перекисное окисление липидов, дефицит антиоксидантов, качественный состав мембранных липидов, состав электролитов по обе стороны цитоплазматической мембраны и др. [6–10]. У одних пациентов эти изменения компенсируются внутренними резервами организма, у других развиваются осложнения. Это заставляет искать пути проведения пред-, интра- и послеоперационной профилактики.

Цель исследования – оценка изменений гомеостаза в раннем послеоперационном периоде после выполнения ТУР ПЖ и выработка тактики осуществления медикаментозной профилактики развития осложнений.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в период с 2004 по 2008 г. находились 25 мужчин. У 5 пациентов ранее по поводу острой задержки мочеиспускания было установлено наличие эпицистостомы. Возраст больных составил 60–75 (66,54 ± 5,02) лет. В предоперационном периоде им было проведено обследование, включавшее оценку результатов клинических

Таблица 1. Показатели коагулограмм у пациентов

Показатель	До операции	После операции	Норма
Протромбиновое время, с	13,158 ± 0,481	15,389 ± 0,651*	12–18
АЧТВ, с	40,813 ± 2,519	40,787 ± 1,615	33–47
ЭхТ, с	31,182 ± 1,577	46,25 ± 2,093*	28–33*
Фибриноген, г/л	2,805 ± 0,322	2,861 ± 0,259	2–4
АТ III, %	85,655 ± 2,337	82,501 ± 1,413	85–115*
ХIIa-3Ф, мин	8,151 ± 1,051	12,242 ± 2,093*	4–10*
РФМК, нг/л	39,045 ± 3,544	50,278 ± 3,918*	40*

* $p < 0,05$.

и биохимических анализов крови и мочи, состояния свертывающей системы крови, определение уровня простатспецифического антигена. Для установления объема ПЖ и остаточной мочи выполняли ультразвуковое исследование. Объем ПЖ составил $52,32 \pm 5,47 \text{ см}^3$. Перед началом осуществления оперативного вмешательства и в первые сутки после операции изучали показатели липидного обмена по критерию иммуноглобулинов класса М и G. До и после операции в 1, 3 и 7-е сутки проводили исследование сыворотки крови методом спектрометрии.

Определение показателей системы гемокоагуляции осуществляли на базе биохимической лаборатории ФГУ ННИИТО Росздрава России. Протромбиновое время свертывания плазмы (12–18 с) устанавливали по методу A.J. Qwick [11], тромбиновое (13–17 с) – по R.M. Biggs, MacFarlane [12], активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ (35–45 с) – по J. Gaen и соавт. [13]. Эхитоксовый тест – ЭхТ (28–33 с) проводили по методу З.С. Баркагана [14], определение концентрации фибриногена (2–4 г/л) – по Р.А. Рутебергу [1], этаноловый тест (положительный/отрицательный) – определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с продуктами деградации фибриногена и фибрина в плазме крови – по Н.С. Godal [13]. Также выполняли оценку повреждения эритроцитов (положительный/отрицательный результат) [15]. Ортофенантролиновый тест в плазме крови (<40 мг/л) проводили по методу В.А. Елыкомова и А.П. Момота [13], определение активности антитромбина III – АТ III (85–115%) – по U. Abildgaard и соавт. [15], тест на ХIIa-зависимый фибринолиз – ХIIa-3Ф (4–10 мин) – по Г.Ф. Ереминову и А.Г. Архипову [16].

Спектральный анализ был выполнен на базе лаборатории молекулярной патологии ФГУ ННИИТО Росздрава России. Определение спектрограмм крови проводили на универсальном спектрофотометре Power Wave™ XS (США). Спектрометрию сыво-

ротки крови, гомогената ткани ПЖ осуществляли в диапазоне 200–300, 300–400 и 400–600 нм (оптические единицы – опт. ЕД).

Исследование иммуноглобулинов М и G для определения антител к фосфолипидам (ЕД/мл) проводили в лаборатории НОДЦ с использованием иммуноферментной тест-системы («Orgentec», Германия).

Статистическую обработку данных выполняли при помощи диалоговой системы STADIA 4.51, копия № 1102 на базе кафедры физики ГОУ ВПО НГМА Минздрава и соцзащиты России (курс информатики и медицинской статистики). Устанавливали параметрические и непараметрические критерии [5].

Результаты

У 5 (20%) больных отмечено развитие инфекционно-воспалительных осложнений (в 1 случае – орхоэпидидимит, в 4 – лихорадка выше 38° С), у 3 (12%) – геморрагических.

При оценке коагулограмм у всех пациентов выявлено удлинение ЭхТ, повышение содержания РФМК, снижение активности АТ III, депрессия ХIIa-фактора, положительный тест повреждения эритроцитов (табл. 1).

До и после операции в 1, 3 и 7-е сутки с помощью метода спектрометрии проводили исследование сыворотки крови в диапазоне 400–600 нм. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели спектрального анализа сыворотки крови пациентов

Время исследования	Показатели спектрометрии, опт. ЕД
До операции	3,76 ± 1,052
Сутки:	
1-е	2,437 ± 0,971
3-и	3,453 ± 1,361
7-е	2,899 ± 1,658

Показатель спектрометрии гомогената ткани ПЖ в спектре 400–600 нм равен $1,984 \pm 0,473$ опт. ЕД.

Содержание острофазового иммуноглобулина М до операции и в первые сутки после ее выполнения в 1-й и 2-й группах составило $5,067 \pm 1,235$ и $5,421 \pm 1,139$ ЕД/мл, иммуноглобулина G – $3,967 \pm 1,628$ и $4,778 \pm 1,637$ ЕД/мл соответственно.

Обсуждение

Морфологические изменения ПЖ характеризовались полнокровием, наличием выраженного отека тканей, множественных кровоизлияний, возникающих через 1 ч после выполнения операции. Сосудистые изменения имели место не только в зоне операции, но и за ее пределами, в участках, приближенных к капсуле ПЖ. В сосудах обращали на себя внимание наличие множественных фибриновых и единичных эритроцитарных тромбов в микроциркуляторном русле, а также распространенный сладж-синдром. Краевое стояние лейкоцитов наблюдалось как в зоне операционной травмы, так и вне ее, где лейкоциты проявляли максимальную пероксидазную активность. Через 3 ч изменения в ПЖ характеризовались развитием процесса альтерации и экссудации в зоне операции и продолжающимися сосудистыми расстройствами на периферии с формированием нечетко очерченных мелких фокусов некроза. Через 24 ч практически вся ПЖ являлась зоной воспаления и некроза с характерным вовлечением в него стенок капилляров, сочетающимся с инфильтрацией ткани лейкоцитами [17].

После выполнения ТУР отмечены воспаление ложа ПЖ с повреждением сосудистых стенок, возникновение некроза ткани, в связи с чем была проведена установка уретрального катетера. Кроме того, наблюдалось развитие коагулопатии, имевшей черты скрытого ДВС-синдрома, что подтверждалось появлением депрессии XIIIa фактора, положительным тестом повреждения эритроцитов и уменьшением антитромбина. Внешний путь свертывания начинался с VII фактора, который активировался тканевым тромбопластином, представляющим собой обломки клеточных мембран (в их структуру входят фосфолипиды). После возникновения травмы и развития некроза ткани тканевый тромбопластин проникал в кровь. Вследствие этого активировался проконвертин, а затем происходила активация X, V, II и I факторов. При этом протромбин превращался в активный протеолитический фермент тромбин, наступала тромбинемия. Под влиянием тромбина фибриноген полимеризовался в фибрин. Наличие катетера и раневой поверхности приводило к активации внутреннего пути свертывания крови. Этот процесс начинался с XII фактора (Хагемана), который активировался при контакте с коллагеном стенки сосуда. Возникал каскад биохимических реакций: путем ограниченного протеолиза активизировались XII, XI, IX, VIII (внутренний путь), а

затем X, V, II и I (общий путь) факторы [18]. Развитие скрытого ДВС-синдрома, характеризующегося также наличием микротромбов, содержащих инфекционные агенты, приводило к распространению инфекции через кровеносное русло. Это проявлялось развитием системной воспалительной реакции на фоне нарушения микроциркуляции, свертывающей системы крови и других систем гомеостаза организма.

Результаты исследования изменений спектрального анализа крови и гомогената ткани в диапазоне 400–600 нм продемонстрировали содержание в тканях продуктов альтерации, спектральный показатель которых соответствует цитохрому C, цитокинам и эндотелинам. Эти эндогенные вещества принимают активное участие в развитии перекисного окисления, антифосфолипидного синдрома, системной воспалительной реакции.

Иммуноглобулины служат гуморальными факторами защиты организма от влияния инфекционных агентов и других чужеродных факторов. Иммуноглобулины могут осуществлять прямую нейтрализацию токсинов, сенситизацию иммунокомпетентных клеток, ингибировать вирусную активность или вызывать воспалительные реакции.

Содержание иммуноглобулинов увеличивается при развитии бактериальных инфекций, паразитарных заболеваний, аутоиммунных процессов и системных воспалительных реакций [19].

Первичная и вторичная альтерация сопровождаются повреждением эндотелия, миграцией и активацией лейкоцитов и перекисным окислением. Высвобождение биологически активных веществ (БАВ), медиаторов воспаления вызывает нарушение микроциркуляции и гемокоагуляции, что приводит к развитию ДВС-синдрома и воспалительных реакций (см. рис.).

На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что снизить риск развития осложнений позволит назначение препаратов определенных групп. Эти группы и входящие в них препараты перечислены ниже.

1. Вещества, снижающие адгезивность лейкоцитов и эндотелия:

- а) моноклональные антитела, блокирующие адгезивные белки лейкоцитов и/или эндотелия;
- б) растворимые фрагменты β^2 -интегринов, блокирующие адгезивные белки эндотелия;
- в) модифицированные олигосахариды, блокирующие P- и E-селектины;
- г) аденозин, тормозящий адгезию лейкоцитов;
- д) антагонисты кальция;
- е) адреномиметики (особенно допамин), снижающие адгезивность лейкоцитов и эндотелия через простагландин E²;
- ж) антагонисты провоспалительных цитокинов.

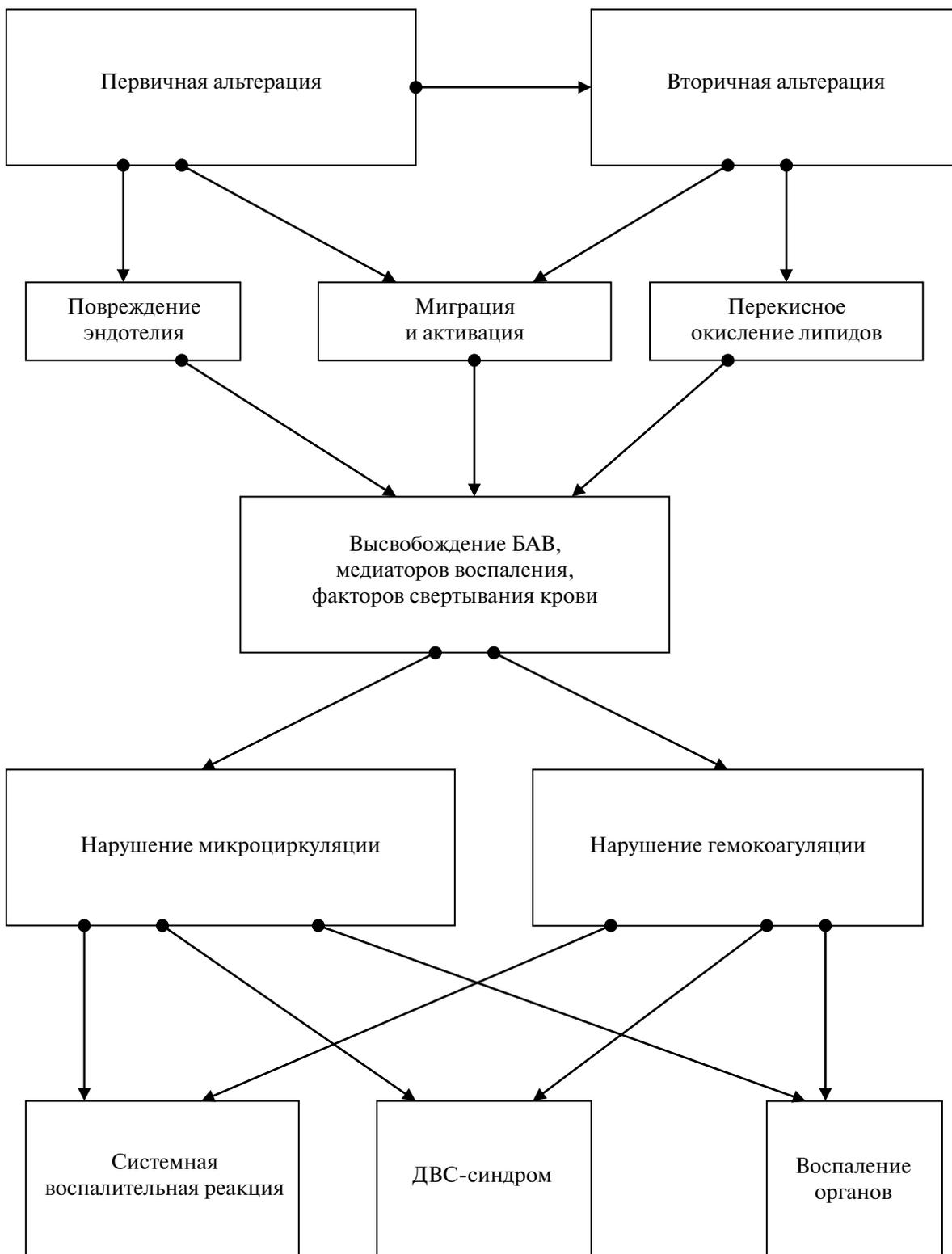


Схема патогенеза осложнений, развившихся после выполнения ТУР ПЖ

2. Антагонисты медиаторов воспаления и деструкции:
 - а) антагонисты фактора активации тромбоцитов;
 - б) антагонисты лейкотриенов;
 - в) антиоксиданты;
 - г) антипротеазы, не только блокирующие протеолиз, но и снижающие деструктивный потенциал нейтрофилов в зоне ишемического повреждения.
3. Ростовые цитокины — защищают ткани от возникновения некроза и апоптоза.
4. Антикоагулянты — антагонисты тромбоцитов и тромболитики:
 - а) мутанты тканевого активатора плазминогена;
 - б) химерные формы активатора плазминогена;
 - в) конъюгаторы плазминогена с антителами к фибрину.
4. Ректальный путь введения ненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов — суппозитории, содержащие масло семян тыквы.
5. Нестероидные противовоспалительные средства — приводят к нарушению баланса простагландинов, а следовательно, и к нарушению активации, агрегации и адгезии тромбоцитов; подавление воспалительного компонента способствует улучшению функции эндотелия.
6. Аминохинолиновые препараты — наряду с мягким противовоспалительным действием обладают антитромботическими и гипополидемическими свойствами.

7. Станины — гипополидемические препараты — подавляют воспаление сосудистой стенки, оказывают антитромботическое и антиоксидантное действие.

8. Ингибиторы тромбоцитарных рецепторов аденозиндифосфорной кислоты — предотвращают развитие не только артериальных, но и венозных тромбозов, обладают противовоспалительным свойством.

Таким образом, направленность профилактических и терапевтических мероприятий играет большую роль в борьбе с осложнениями послеоперационного периода, возникающими после выполнения ТУР ПЖ у пожилых пациентов.

Заключение

Профилактика осложнений, развивающихся у пациентов после осуществления оперативных вмешательств, на сегодняшний день остается актуальной темой. Несмотря на заверения урологов о щадящем характере ТУР ПЖ, изменения, возникающие в зоне операции, довольно существенны. Спектральный анализ ткани ПЖ показывает, что в зоне повреждения накапливаются продукты перекисного окисления липидов, БАВ, цитокины, цитохромы. Реакция организма протекает по типу острофазового воспаления, что характеризуется повышением иммуноглобулинов М. Изменения, возникающие в системе гемокоагуляции, свидетельствуют о наличии скрытого ДВС-синдрома. На основании полученных данных разработаны методы медикаментозной профилактики, применение которых должно способствовать уменьшению числа происходящих изменений и снижению риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003.
2. Lujan M., Ferruelo A., Paez A. et al. Prostate apoptosis after doxazosin treatment in the spontaneous hypertensive rat model. *Br J Urol Int* 2004;93;3:410–4.
3. Ryzlak M.T., Ambroziak W., Schaffner C.P. Human prostatic aldehyde dehydrogenase of healthy controls and diseased prostates. *Biochim Biophys Acta* 1992;1139(4):287–94.
4. Zezerov E.G., Severin E.S. Molecular mechanisms of prostatic oncogenesis. *Vestn Ros Akad Med Nauk* 1998;(5):29–35.
5. Кулаичев А.П. Статистическая диалоговая система STADIA 4.5 — руководство пользователя. М., 1991.
6. Мюррей М. Обмен веществ у человека. М.: Мир, 1980.
7. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983.
8. Мартов А.Г., Корниенко С.И., Гушин Б.Л. и др. Интраоперационные урологические осложнения при трансуретральных оперативных вмешательствах по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2005;(4):3–8.
9. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
10. Шабад А.Л., Румянцев В.Б., Кудрявцев Ю.В. О связи послеоперационных тромбгеморрагических осложнений с местным острым воспалительным процессом у больных аденомой предстательной железы. *Урол нефрол* 1995; (2): 30–3.
11. Балуда В.П., Баркаган З.З., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.
12. Козлов А.В., Капитонова З.Д., Карякина И.Ю. Актуальные методы исследования системы гемостаза. СПб.: Медицинская академия постдипломного образования, 1993.
13. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина, 1993.
14. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Калмыкова И.Б. Диагностика нарушений гемостаза с помощью змеиных ядов: методические рекомендации. М., 1988.
15. Баркаган З.С., Макаров В.А., Лычев В.Г. Новые методы лабораторной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методические рекомендации. М., 1989.
16. Идельсон Л.И., Макаров В.А., Жердева Л.В. Методы исследования гемостаза. М.: Каппа, 1993.
17. Волков Д.Ю., Артифесков С.Б., Артифескова А.А., Зимин Ю.А. Этиопатогенетические особенности течения раннего послеоперационного периода после трансуретральной резекции простаты. *Нижегор мед журн* 2006;(4):39–43.
18. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Н. Новгород, 2005.
19. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена веществ. М., 2002.