

The features of the clinical course of not immune-aspirin bronchial asthma (AA) depending on the variant and severity degree as compared to immune-atopic bronchial asthma (ABA) are presented in the article. It has been revealed that even in light degree of the development variant of course AA is characterized with polyorganic lesion, persistence, torpidity, non reversibility of both attack and exacerbation, high frequency of the presence of hormone-dependence and aggravation with complications. At the same time ABA is characterized with sudden and complete reversibility of asphyxia attack with the presence of elimination effect, light and moderate degree of severity of disease course, as a rule are not complicated with emphysema and expressed DN.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Адо А.Д.* Частная аллергология. – М.: Медицина, 1978. – С.57–211.
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Пер. с англ. / Гл. ред. А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. – 718 с.
3. *Евсюкова Е.В.* Аспириновая бронхиальная астма. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 3. – С.11-18.
4. *Княжевская Н.П.* Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов. // Рус. мед. журнал. – 2000. – Т. 8, №12 (113). – С.505-509.
5. *Никонова М.А.* Распространенность, клинические аспекты аспириновой астмы среди жителей города и села Иркутской области.: Дис. ...канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 128 с.
6. *Рыжий В.А., Волков Н.В., Кедышко Н.М и др.* Особенности течения и лечения бронхиальной астмы при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. // Здравоохран. Белоруссии. – 1990. – № 12. – С.33-37.
7. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. – М.: Медицина, 1997. – Т. 2. – С.64-83.
8. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. // J. Allergy Clin Immunol. – 1999. – Vol. 104, № 1. – <http://www.mdconsult.com>.
9. *Babu K.S., Salvi S.S.* Aspirin and asthma. // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P.1470-1476.
10. *Falliers C.* Aspirin-sensitive asthma. // J. Allergy. – 1973. – Vol. 52. – P.141-147.
11. International consensus report on diagnosis and management of asthma. Publication №92-3091. Bethesda, Maryland 20892, USA. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 1992. – P.62.

© **ПОПОВ С.Л., КОРЕННАЯ Н.А., МИРСАНОВА Г.Г., ШУМАРА М.А., НИКИТЕНКО Н.Г.** –

## РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ В РАЗВИТИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*С.Л. Попов, Н.А. Коренная, Г.Г. Мирсанова, М.А. Шумара, Н.Г. Никитенко*  
(МУЗ клиническая больница № 1 г. Иркутска, гл. врач - Л.А. Павлюк)

**Резюме.** Проведено исследование больных, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря на фоне хронической задержки мочи. Сравнительная группа состояла из больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной хронической задержкой мочи. У всех больных в обеих группах, отметивших привычку курить и контакт с канцерогенами, выявлены производные анилина. Ликвидация хронической задержки мочи при проведении операции привела к значимому уменьшению концентрации производных анилина в послеоперационном периоде. Отказ от курения, уменьшение контакта с канцерогенами, ликвидация хронической задержки мочи приводит к значительному уменьшению концентрации анилина дифенила и N,N-диэтиланилина и их негативного влияния на уротелий.

**Ключевые слова.** Канцерогены, хроническая задержка мочи, поверхностный рак мочевого пузыря.

Рак мочевого пузыря (РМП) одна из актуальных проблем в урологии и онкологии. По данным ВОЗ около 3 % всех злокачественных заболеваний и до 70 % всех опухолей мочевого пузыря составляет РМП. Ежегодно в мире регистрируется 170000 новых случаев заболевания РМП, а в России – до 11958 [1,4].

На 2000 год РМП занимает 8-е место среди мужчин и 17-18 место – среди женщин [4,6]. Заболеваемость составляет среди мужчин – 11,3, а среди женщин – 1,6 на 100000 населения. В структуре онкологических заболеваний удельный вес РМП равен у мужчин 4,4%, а у женщин – 1,1%. Рост заболеваемости в 2000 году по сравнению с 1990 был выше среди мужчин на 15,3%, а среди женщин – 10%. На учете в онкологических диспансерах на конец 2000 года состояло 52338 больных РМП [6].

Среди выявленных больных РМП были установлены стадии: 1 – в 45,8% случаев, 2 – в 35,2%, 4 – в 13,6%. Летальность в течение одного года от момента установления диагноза составила 29,3% [6].

Среди больных РМП преобладают лица старше 60 лет. Средний возраст больных составил 67,3 года, при этом среди мужчин – 65,7 лет, а женщин – 69,2 [4,6].

В настоящее время РМП рассматривается как заболевание, вызываемое различными этиологическими факторами. Усиление пролиферативной активности и увеличение числа мутаций могут возникать под действием различных экзогенных факторов. К ним относятся химические вещества, бактерии, вирусы, паразиты, длительную, механическую травму, источники радиационного излучения.

Впервые в 1895 году Rehn отметил роль анилиновых красителей в развитии РМП у рабочих данной отрасли. Подобное было установлено и на производные анилина (2-naphthylamine, 4-aminobiphenil, benzidine, 2-amino 1 naphthol), а также некоторые альдегиды и хлорсодержащие [4].

Развитию опухолевого роста, как правило, предшествовал длительный период контакта с данными веще-

ствами. На значение профессии в развитии РМП указывает в своей работе М.Б. Пряничникова [7], в частности, на длительный контакт с анилином, хлорсодержащими. При этом автором было отмечено более частое развитие РМП у мужчин, нежели у женщин. Последнее, связывалось с большим распространением привычки курить и с работой на вредном производстве.

Значительное число публикаций посвящено этиологической роли инфекции в развитии РМП, т. к. довольно часто обнаруживалась та или иная микрофлора в моче. Однако является ли это причиной или следствием РМП требует дальнейших исследований. Механизм развития опухоли при хронических инфекциях до конца не ясен. Известно, что риск развития опухолей мочевого пузыря возрастает при хроническом механическом воздействии на уротелий и при паразитарных заболеваниях (*Schistosoma haematobium*), а так же при длительном нахождении катетера и инородных тел в мочевом пузыре. Механическая травма и хроническое инфицирование мочевого пузыря длительно поддерживают хроническое воспаление. Возможно, что продукты жизнедеятельности бактерий провоцируют развитие хронического воспаления и усиление пролиферативной активности уротелия под действием метаболитов с увеличением количества мутаций [11,12,13].

По литературным данным, резко возрастает риск развития опухоли мочевого пузыря у больных, подвергшихся лучевой терапии, и продолжает увеличиваться со сроком давности. В основе лежит повреждение ДНК, а так же нарушения перекисного окисления липидов [11,12,13].

В ряде публикаций в 70-е годы была отмечена корреляция между уровнем метаболитов триптофана и частотой рецидивов РМП. Однако в дальнейшем роль метаболитов триптофана в развитии РМП была поставлена под сомнение. В то же время М.Б. Пряничникова выделяет триптофан как один из важнейших эндогенных факторов, способствующих возникновению злокачественных процессов в мочевой системе [7].

Подтверждена роль фенацетина как одного из канцерогенов, более патогенного для нижних мочевых путей, в связи, с чем препарат запрещен к употреблению [10].

Большое количество публикаций посвящено взаимосвязи курения и развития рака мочевого пузыря. Проведены исследования о влиянии различных типов табака, частоты употребления и значения глубины вдыхания. При этом обнаружено, что курение одинаково опасно как для мужчин, так и для женщин. Риск развития РМП возрастает в четыре раза среди курящих. У курящих значительно увеличивается уровень 4-аминобифенила в моче, а так же и уровень метаболитов триптофана. Мутагенное влияние оказывает табак на ген P53, тем самым нарушая контроль за работой генов [10]. Возрастает частота развития опухоли за счет усиления окислительных процессов, у лиц с нарушениями в работе цитохрома P450 и n-ацетилтрансфераз (NAT-1, NAT-2). Под действием N-глюкуронозилтрансфераз и N-ацетилтрансфераз происходит метаболизм бензидина, генетические же нарушения в этой системе приводят к снижению активности данных ферментов [11].

В последнее время этиологии онкопатологии большую роль отводят гену GSTM1, сбой в его работе также приводит к нарушению ферментативной активности и развитию онкологических заболеваний [11].

Описаны эндемические районы с повышенным содержанием мышьяка в воде, считают, что длительный прием данной воды способствует развитию опухолей мочевого пузыря.

Данных о наследственной передаче заболевания не выявлено, однако риск возрастает при нарушении синтеза ферментов и хроническом контакте с канцерогенами [9].

Итак, какое бы ни было воздействие на ДНК, но если оно носит системный, длительный характер, то провоцирует развитие мутаций [3]. Тем самым способствует сбоям в работе генов-супрессоров и бесконтрольному росту клеток. Более это свойственно для больных мужского пола в возрасте старше шестидесяти лет, имеющих стойкий анамнез курильщика или длительные, профессиональные контакты с канцерогенами. В отношении больных молодого возраста (без какого-либо анамнеза) в литературе обсуждается «генетический путь» развития РМП, т.е. заболевание развивается в результате спонтанно возникших мутаций или, как следствие, врожденных дефектов в генетическом аппарате [6]. С возрастом накапливаются не только канцерогены. На фоне сахарного диабета, атеросклероза, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а так же хронических воспалительных заболеваний половых органов увеличивается число больных, страдающих тем или иным расстройством мочеиспускания. В России у мужчин к 60 годам в 50% случаев наблюдается доброкачественная гиперплазия предстательной железы. К 80-летнему возрасту число мужчин, страдающих данным заболеванием, значительно увеличивается, следовательно, возрастает риск развития РМП [7].

Возможность непосредственного влияния хронической задержки мочи на развитие РМП ранее рассматривалась как теория уростаза, где основную роль отводили увеличению контакта с концентрированной мочой [6,7]. Ситуация о влиянии хронической задержки мочи на увеличение концентрации канцерогенов в ней практически не рассматривалась. Однако, эти вещества, поддерживая инфекцию, провоцируют образование камней в мочевом пузыре и нарушают уродинамику, задерживают выведение канцерогенов. Кроме того, хроническая задержка мочи так же поддерживает воспаление. Как правило, опухоли мочевого пузыря развиваются в шейке, в проекции боковых стенок, дна и относительно редко в проекции верхушки мочевого пузыря. Особенности локализации РМП можно связать с большей концентрацией и более длительным временем воздействия на слизистую мочевого пузыря различных веществ [6].

В настоящее время среди факторов риска развития РМП выделяют: особенности характера питания, привычку задерживать мочу, а так же предшествующие заболевания мочеполовых органов, не акцентируя внимание на уростазе как факторе, способствующем многократному увеличению концентрации канцерогенов в моче [1,2].

Цель нашей работы, оценить какова роль задержки мочи в накоплении анилина и его производных в развитии РМП.

#### Материалы и методы

На базе урологического отделения МУЗ КБ № 1 г. Иркутска проведено обследование 27 больных мужчин.

Из них первая (сравнительная) группа состояла из 15 больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) или склерозом шейки мочевого пузыря, сопровождающейся хронической задержкой мочи без признаков РМП. Вторая группа (основная) больных состояла из 12 мужчин с поверхностным РМП, на фоне хронической задержки мочи так же за счет ДГПЖ. Средний возраст больных первой группы составил 67,5 лет, во второй – 65,75 соответственно. При сравнении групп по объему остаточной мочи значимых различий не выявлено, в первой группе она составила 76,67 мл, во второй – 62,75. При сборе анамнеза 6 больных первой группы отметили привычку курить и контактирование с канцерогенами на производстве, во второй группе таких больных было 8.

Определение канцерогенов проводилось в предоперационном периоде. Собирали утреннюю порцию мочи (250 мл), анализируемую пробу мочи помещали в делительную воронку. На 100 мл мочи добавляли 30 г хлорида натрия и 10 мл – хлороформа. Содержимое воронки интенсивно встряхивали в течение 15 минут. После отстаивания хлороформенный экстракт сливали в пробирку и центрифугировали для денатурации белка в течение 20 минут. Центрифугат упаривали на ротационном испарителе, с последующим проведением хромато-масс-спектрометрического определения содержания анилина, толуидина, диэтиланилина, дифенила, 1-нафтоламина. Использовали оборудование аналитической американской фирмы Hewlett-Packard хромато-масс-спектрометр-5989 Engine с масс-селективным детектором и программным обеспечением HPG-1034 MS Chem Station (серия DOS). Колонка кварцевая, капиллярная, хроматографическая, длиной 30 метров. Внутренний ее диаметр 0,25 мм, внутренняя поверхность, покрытая неподвижной фазой полиметилсилоксаном с 55 феноловыми группами (HP-5MS). Условия проведения хромато-масс-спектрометрического анализа: температура испарения равнялась 250 градусов по Цельсию (С), температура хроматографической колонки – 60 градусов С в течение 1 минуты. Скорость нагрева 12 градусов в минуту до 260 градусов С. Масс-спектры электронного удара органических соединений получали при энергии масс-спектр индивидуального органического соединения (анилин) и ионизирующих электронов 70 эВ и температуре масс-селективного детектора 177градусов по Цельсию. Диапазон сканирования

масс составлял 45-350 m/z, число сканов в секунду – 1,2. Число выборок – 2, напряжение на электронном умножителе – 2700В, ток эмиссии – 50 мкА. Измеряли площадь пика молекулярного иона, для анилина-93 m/z, для толуидина-106 m/z, N,N-диэтиланилина -134 m/z, дифенила – 154 m/z, 1-нафтиламина – 143 m/z и по градуировочной характеристике определяли его массу в пробе (нг). Время удерживания было: анилин – 4,22 мин, толуидин – 5,37 мин, N,N-диэтиланилина, дифенила – 8,96 мин, 1-нафтиламин – 10,71 мин.

При проведении операции больным РМП помимо трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря и мультифокальной биопсии выполнялась инцизия шейки мочевого пузыря при склерозе и трансуретральная резекция предстательной железы в случае доброкачественной гиперплазии. Показанием для резекции являлось наличие остаточной мочи более 50 мл, суммарный балл по шкале IPSS был не ниже 18. Через три месяца, в послеоперационном периоде повторно проводилось определение уровня канцерогенов в утренней порции мочи.

Для оценки достоверности различий показателей между исследуемыми группами использован ранговый непараметрический критерий Манна-Уитни и коэффициент Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

В ходе обследования обнаружена неоднородность первой группы: в 40% случаев больные (6) отметили привычку курить и не отрицали контакт с канцерогенами на производстве в анамнезе. У этих больных (подгруппа 1а) было обнаружено в утренней порции мочи наличие производных анилина, без значимых различий по сравнению со второй группой (p=0,169). А у остальных больных (9), отрицавших курение и не отметивших контакты с канцерогенами, – данные вещества не определялись в моче.

Во второй группе в 66,6%(8) случаев отметили пристрастие к табаку и длительный контакт с канцерогенами, а в 87,5% (7) случаев среди них нашли в моче производные анилина. Следует отметить, что у больных РМП (2 группа) получены достоверные различия (p<0,044) средних уровней данных веществ, в сравнении до и после операции, а также с подгруппой 1а первой группы, у которых был обнаружен анилин, страдающих курением и контактировавших с канцерогенами.

Таблица

**Динамика уровня содержания анилина (мг) и его производных в утренней порции мочи до и после операции у больных раком мочевого пузыря и доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Группа	n	Средние величины уровня показателей в группах, M±m		p
		до операции	после операции	
1	15	0.001723±0.003318	0.0002352±0.0005566	0.140
1а	6	0.000941±0.0008412	0.000671±0.003264	0.041
2	12	0.02344±0.03715	0.0004992±0.001487	0.044

*Примечание:* в группу 1а выделены больные из 1-й группы (n=6), отметившие пристрастие к табаку и имевшие контакт с анилином на производстве.

Курение и контакт с канцерогенами приводят к появлению производных анилина в моче, т.к. у лиц I группы, не курящих и отрицавших контакт с канцерогенами, анилин и его производные мы не обнаружили.

У имеющих развитие нарушенной уродинамики на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы или склероза шейки мочевого пузыря без курения и контакта с канцерогенами не произошло накопление анилина и его производных в моче. Тогда как сочетание двух факторов — курение и нарушение уродинамики приводит к многократному увеличению концентрации канцерогенов в моче. Следовательно, мож-

но полагать, что они являются факторами риска мутаций. Выполненная операция, направленная на ликвидацию задержки мочи и восстановление уродинамики, позволила достоверно снизить уровень анилина в моче.

Таким образом, отказ от привычки курить и уменьшение контакта с канцерогенами, а так же ликвидация хирургическими методами причин, провоцирующих развитие хронической задержки мочи у больных старших возрастных групп, страдающих поверхностным РМП, уменьшает концентрации канцерогенов в моче, тем самым снижет негативное влияние их на уротелий.

## CHRONIC RETENTION URINE IS ONE OF THE FACTORS IN DEVELOPMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

S.L. Popov, N.A. Korennaya, G.G. Mirsanova, M.A. Shumara, N.G. Nikitenko  
(Clinical Hospital № 1, Irkutsk-city)

We studied the concentration of anilin, diphenil and N, N-diathilanilin, in urine in two groups of patients. The first group, included patients with superficial bladder cancer and combination of benign hyperplasia prostate and chronic retention of urine. The second group, gathered only patients with benign hyperplasia prostate and chronic retention of urine. We used the method of chromato-mass-spetrometria. We found difference between concentrations of these substances in this groups - before and after transurethral resection of prostate. In this groups all patients were smokers. When we performed an operation, later we defined these substances again. The concentration was decreased after elimination chronic retention of urine in all groups.

Conclusion: chronic retention of urine increased concentration of substances influencing on mutation activity in epithelial cells.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Колесников Г.П. Комбинированное лечение и прогнозирование инвазивного рака мочевого пузыря. — Москва, 1999. - С.47-57.
2. Коган М.И., Перепечай В.А., Юсков В.Н. и др. Некоторые важные факторы в хирургии инвазивного рака мочевого пузыря. // Акт. вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Тез. докл. 2-ой науч. конф. — Обнинск, 1997. - С.35-36.
3. Степанов В.Н., Костромина К.Н., Чеченин М.Г. и др. Новые подходы к химиолучевому лечению рецидивов рака мочевого пузыря. // Рак мочевого пузыря: Матер. конф. - Ростов-на-Дону, 1998. - С.88-89.
4. Фигурин К.М. Химиотерапия опухолей мочевыводящих путей. // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 11.
5. Журавлев В.Н., Бершадский В.А., Машковцев А.В., Бершадский Я.В. Хирургическое лечение инвазивных форм мочевого пузыря. // Рак мочевого пузыря: Матер. конф. — Ростов-на-Дону, 1998. - С.27-28.
6. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М., 2001. - С.8-16.
7. Пряничникова М.Б. Доклиническая диагностика и профилактика рака мочевого пузыря на основе эпидемиологического исследования. — Куйбышев, 1989. - С.139-204.
8. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wings P. Cancer statistics, 2000. CA. // Cancer J. Clin. — 2000. - Vol. 50. - P.7.
9. Czerniak B., Herz F. Molecular biology of common tumors of the urinary tract. In Koss L.G.: Diagnostic Citology of the Urinary Tract. Philadelphia. - Lippincott- Raven, 1995. — P.345-364.
10. Harris C.C., Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressorgene. // N Engl J. Med. — 1993. - Vol. 329. - P.1318.
11. Friedrich G.H., Blind C., Milde-Lanoosch K, et al. Frequent p16/MTS1 inactivation as early bladder carcinomas not associated with genetic alterations and impaired prognosis. // J. Urol. — 2000. - Vol. 163. - P.357A.
12. Fuse H., Mizuno I., Sakamoto M., Karayama T. Epidermal growth factor in the urine from the patients with urotelial tumors. // J. Urol. Int. — 1992. - Vol.48. - P.261.
13. Case R.A.M., Hosker M.E., McDonald D.B., et al. Tumors of urinary bladder in workmen engaged in manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. // Br. J. Ind. Med. — 1954. -Vol. 11. - P.75.
14. Griffiths T.R.I., Melon J.K. Human papillomavirus and urological tumors: 11 Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. // Br. J. Urol. Int. — 2000. - Vol. 85. - P.211.

© КОВАЛЕВА Л.П., СИЗЫХ Т.П. —

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОДНО-, ДВУХ-, ТРЕХНЕДЕЛЬНОГО ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КУРСОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА КУРОРТЕ «АРШАН»

Л.П. Ковалева, Т.П. Сизых

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.б.н., проф. А.А Майборода, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н. Ф.И. Белялов)