

В.З. Галимзянов, В.Н.Павлов, С.Л. Попов, А.А. Казихинуров, Л.М. Кутлияров, В.А. Ногманова
**РОЛЬ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСИЛЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
АКТИВНОСТИ УРОТЕЛИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Хроническая задержка мочи не усиливает бактериурию и воспалительную реакцию, в том числе у пациентов, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря. Однако все оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию опухоли и хронической задержки мочи сопровождаются инфицированием госпитальными штаммами мочевых путей и появлением воспалительной реакции в слизистой, и увеличением пролиферативной активности в первой группе, с сохранением высокой пролиферативной активности во второй. Исходно высокий уровень пролиферативной активности во второй группе мы связываем с влиянием канцерогенов. Учитывая высокий процент рецидивов рака мочевого пузыря после операции, роль госпитальной инфекции требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: инфекции внутрибольничные, мочевого пузыря новообразования, клеток трансформация неопластическая.

V.Z. Galimzyanov, V.N. Pavlov, S.L. Popov, A.A. Kazichinurov, L.M. Kutliyarov, V.A. Nogmanova
**THE ROLE OF HOSPITAL INFECTION IN DEVELOPMENT AND INCREASE
OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF BLADDER CANCER.**

Chronic retention of urine does not stimulate bacteriuria and phlogotic reaction in cases of the patients suffering from superficial surface bladder cancer. Though all surgical interferences, which aim was to liquidate true tumor and chronic retention of urine, were accompanied by contamination of hospital strains of urinary tracts, the appearance of inflammatory response in the mucosa and growth of the proliferative activity in the first group as well as the maintenance of the proliferative activity in the second one. We consider that the high level of the proliferative activity in the second group is due to the influence of cancerogens. Taking into consideration the high percentage of bladder cancer relapses after the operation the role of the infection requires further study.

Key words: hospital infection, bladder cancer, proliferation, neoplastic transformation.

В настоящее время отмечена четкая тенденция к росту рака мочевого пузыря (РМП) не только в России, но и во всем мире. В структуре онкоурологической заболеваемости РМП занимает второе место после рака предстательной железы [2]. Причин для развития данного заболевания достаточно много. Среди них выделяют: особенности питания, профессиональную деятельность, качество воды и привычку курить. Все это наслаивается на различные нарушения обмена и генетическую предрасположенность.

В настоящее время отмечена стойкая тенденция увеличения количества опухолей с возрастом, практически одинаковая как среди мужчин, так и среди женщин. По данным некоторых авторов, РМП в 2,5 раза чаще развивается у мужчин, чем у женщин [3]. Также вместе с возрастом увеличивается частота нарушений уродинамики, развивающихся на фоне: атеросклероза сосудов центральной нервной системы, сахарного диабета, заболеваний позвоночника, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или склероза шейки мочевого пузыря. [4, 5].

Значительное число публикаций посвящено роли инфекции в развитии рака мочевого пузыря [6]. До настоящего времени остается открытым вопрос о взаимосвязи между инфекционными заболеваниями и развитием РМП. Сочетание нарушений уродинамики и хронической инфекции является фоном для развития хронического воспаления в стенке мочевого пузыря и увеличения пролиферативной активности уротелиа и ростом числа мутаций [7]. Однако механизм развития до настоящего времени не ясен. Не исключено влияние на уроте-

лий продуктов метаболизма бактерий. Инфекция на фоне хронической задержки мочи (ХЗМ) встречается примерно в 12 % случаев [8]. ХЗМ нередко требует лечебных мероприятий, в том числе длительное дренирование мочевого пузыря катетерами. Само по себе нахождение катетера в мочевом пузыре является воротами для инфекции. Механическая травма катетером стенки мочевого пузыря на протяжении длительного времени так и поддерживает и усиливает воспалительную реакцию в слизистой мочевого пузыря, что значительно увеличивает риск развития РМП [9, 10].

Однако необходимо уточнить виды инфекционных возбудителей, - явилась ли данная инфекция первичной или приобретенной после пребывания в стационаре [1]. Данный вопрос становится актуальным, учитывая повсеместное распространение госпитальных инфекций в хирургических стационарах России, а также значительное число рецидивов в послеоперационном периоде поверхностного РМП [И].

Материалы и методы

На базе урологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова были изучены 2 группы больных. Все больные мужского пола, возраст от 45 до 89 лет.

В первую группу вошли 22 больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и (или) склерозом шейки мочевого пузыря, сопровождающихся хронической задержкой мочи без признаков опухолевого поражения мочевого пузыря (табл. 1). В дальнейшем всем пациентам была произведена трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР) с мультифокальной биопсией слизистой мочевого

Сравнение пациентов 1-й и 2-й групп по возрасту, объему остаточной мочи и суммарному баллу IPSS

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Z	p-level	1	2
Возраст	498,500	582,500	257,500	0,11026	0,91220	0,11041	0,91208	21	25
IPSS	485,000	418,000	187,000	0,84271	0,39938	0,85254	0,39391	21	21
Вост. мочи	447,000	333,000	123,000	1,88253	0,05976	1,90503	0,05677	19	20

пузыря. Вторая группа больных состояла из 25 мужчин, страдающих поверхностным РМП на фоне хронической задержки мочи также за счет ДГПЖ. У всех пациентов второй группы выполнена ТУР предстательной железы, ТУР опухоли мочевого пузыря и мультифокальная биопсия. В обеих группах проведено исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря и посевов мочи на микрофлору до операции и через 3 месяца после операции. Посевы проводились на кровяную среду и среду Энда. Для оценки антибиотикочувствительности использован диско-диффузный метод. Для оценки пролиферативной активности использован иммуно-гистохимический метод определения Ki-67. Оценка интенсивности окрашивания проводилась путем цитофотометрии. Проанализировано пятьдесят произвольно выбранных клеток переходного-клеточного эпителия на полученных видео-изображениях окрашенных микропрепаратов с помощью компьютерной микроскопической видеосистемы Quantimet 550 IW фирмы Leica (Англия) для цифрового анализа патоморфологического и цитологического материала и углубленной диагностики с камерой высокого разрешения, позволяющей проводить количественный анализ изображения по реальным цветам или оптическим плотностям с форматом изображения 6000x4000 пикселей. Степень экспрессии Ki-67 оценивалась в баллах (тах-4). Обработка полученных результатов проведена с использованием профессионального пакета для обработки и анализа статистической информации STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

При исследовании мочи на микрофлору в предоперационном периоде значительных различий в группах не было найдено. До операции доминировал стафилококк эпидермальный без клиники воспаления. В целом бактериурия во второй группе в предоперационном периоде составила 17,6 %, что незначительно отличалось от литературных данных. Непосредственная роль ХЗМ в усилении бактериурии и эпидермальный стафилококк как причина развития РМП вызвали сомнения. Однако проведение оперативных вмешательств, в том числе с целью ликвидации ХЗМ, привело к изменению микробного пейзажа, выявленному через 3 месяца. Значительно увеличилось число больных, инфицированных госпитальной, полирезистентной микрофлорой, с титром 10⁵ (табл. 2), что сопровождалось лейкоцитурией и усилением воспалительной реакции в слизистой мочевого пузыря, несмотря на ликвидацию инфравезикальной обструкции. В то же время при оценке лейкоцитурии в раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать продолжающиеся процессы репа-

Таблица 2

Бактериальный пейзаж

Нозокомиальная инфекция	1-я группа		2-я группа	
	до операции	после операции	до операции	после операции
<i>Pr. vulgaris</i>	0	3	0	0
<i>St. epidermidis</i>	5	0	1	0
<i>St. warneri</i>	1	0	1	1
<i>E. coli</i>	0	0	0	2
<i>C. diversus</i>	0	3	0	0
<i>Ent. agglomer</i>	0	3	0	2
<i>Ps. aerogenes</i>	0	0	1	4
<i>St. hemolyticus</i>	0	0	0	0
Количество наблюдений	17	11	17	11
Бактериальный рост	6(35,3%)*	9*	3(17,6%)*	9*
Бактериального роста нет	11*	2*	14*	2*
p	0,0201		0,0013	
Лейкоцитурия, %	10	92,3	30,7	69,2

* Данные, подвергнутые сравнению.

рации в предстательной железе после проведения ТУР, которые также вызывают изменения в моче.

Однако несомненна роль госпитальных штаммов в усилении воспалительной реакции а стенке мочевого пузыря, в послеоперационном периоде (табл. 3). Уровень Ki-67 также повысился после операции в первой группе и практически остался на прежнем уровне во второй. Обращает внимание изначально высокий уровень Ki-67 во второй группе по сравнению с первой, это мы связываем с негативным влиянием канцерогенов на уротелий.

Таблица 3.

Гистологическая картина в 1-й и 2-й группах

ПГЗ визуально не измененной слизистой	1 группа		2 группа	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Метаплазия	1	1	2	
Дисплазия	1	1	2	1
Гнезда Брунна	1	1	2	1
Воспаление	3*	9*	8*	9*
Воспаления нет	7*	2*	2*	1*
Количество наблюдений	13	11	16	11
p	0,0242		0,5	

* Данные, подвергнутые анализу (точный критерий Фишера).

Выводы

Таким образом, оперативное лечение пациентов, страдающих РМП на фоне хронической задержки мочи, приводит к инфицированию госпитальными штаммами, последующим развитием воспаления и усилением пролиферативной активности уротелия.

Большое число рецидивов поверхностного рака

мочевого пузыря, в целом не совсем удовлетворительные результаты оперативного лечения и роль госпитальной микрофлоры как фактора, провоцирующего воспалительную реакцию в слизистой мочевого пузыря с усилением пролиферации и в

последующем мутаций, - все это обосновывает необходимость дальнейшего изучения и поиска оптимальных методов лечения больных раком мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б. П., Фигурин К. М., Карякин О. Б.. Рак мочевого пузыря- М.: Издательство ВЕРДАНА, 2001.-БЗ-14.
2. Журавлев В. Н., Бершадский В. А., Машковцев А. В., Бершадский Я. В. Хирургическое лечение инвазивных форм мочевого пузыря//Рак мочевого пузыря: Материалы конф. - Ростов-на-Дону, 1998.
3. Greenlee R. T., Murray T., Bolden S., Wings P. / Cancer statistics. // *C.A. Cancer J Clin.*-2000.-Vol. 7.-№2.-P. 50-57.
4. Czerniak B., Herz F. Molecular biology of common tumors of the urinary tract.// In course LG: Diagnostic Citology of the Urinary Tract.- Philadelphia, Lippincott- Raven.-1995.-Vol 4.№5.-P. 345-364.
5. Fuse H., Mizuno I., Sakamoto M., Karayama T.. Epidermal growth factor in the urine from the patients with urothelial tumors. // *Urol. Int.* 1992.-Vol 8.-№5.-P. 345-364.
6. Stanley B. M. Management of superficial bladder cancer// *Campbells urology edition.*-2000.-Vol 4.-№5.-P.285-287.
7. Emily Shacter, Phd, Sigmund A. Weitzman,MD. // Chronic inflammation and cancer. *J. Oncology.* -2002.-Vol 16.-№2.-P. 381-392.
8. Kantor A. F. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. // *Amer. J Epidemiology.*-1999. -Vol 119.-№3.-P. 219-221.
9. Locke J.L., Hill D.E., Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. // *J. Urol.*-1985.-Vol 7.-№1.-P. 159-162.
10. Delnay K. M., Stonehill W. H., Goldman H., Jukkola A., Dmochowski R.R. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. // *J. Urol.*-1999. -Vol 6.-№2.-P. 61-63.
11. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections // *Drugs.*-1999.-Vol.58,Suppl.-P.51-67.