

- гионарная анестезия и лечение боли. — Москва — Тверь, 2004. — С.8-16.
9. Чижова Е.О. Нейролептаналгезия с применением метаболитов и химических аналогов стресс-лимитирующих систем в хирургии острого холецистита.: Дисс. ...канд. мед наук: 14.00.27,14.00.37 /ИГМУ. — Иркутск, 2001. — 172 с.
10. Чуи Ч. Введение в вейвлеты. — М.: Мир, 2001.
11. Ricci S., Patoia L., Berrettini M. et al. Acid rattern of red blood cell membranes and of ischemic brain infarcion: a case control study. // Stroke. — 1987. — Vol. 18, № 3. — P.575-578.
12. Schubert A., Palazzolo J., Brum J. Heart rate, heart rate variability and blood pressure during perioperative stressor events in abdominal surgely. // J. Clin. Anesth. — 1997. — Vol. 9, № 1. — P.52-60.

© ПОПОВ С.Л., КОРЕННАЯ Н.А., ПЕТРУСЕВ О.В., КОЛОМЕЕЦ Д.Н. —

РОЛЬ ГОСПИТАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И УСИЛЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ УРОТЕЛИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

С.Л. Попов, Н.А. Коренная, О.В. Петрусев, Д.Н. Коломеец

(МУЗ городская клиническая больница № 1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. Хроническая задержка мочи не усиливает бактериурию и воспалительную реакцию, в том числе у больных, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря. Однако все оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию опухоли и хронической задержки мочи сопровождаются инфицированием госпитальными штаммами мочевых путей, усилением воспалительной реакции в слизистой, увеличением пролиферативной активности, как у больных страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, так и у больных раком мочевого пузыря.

Ключевые слова. Госпитальная инфекция, рак мочевого пузыря, пролиферация, мутация.

В настоящее время наметилась четкая тенденция к росту рака мочевого пузыря (РМП) не только в России, но и во всем мире. В структуре онкоурологической заболеваемости РМП занимает 2 место после рака предстательной железы [1]. К факторам риска развития данного заболевания относят привычку курить, особенности питания, профессиональную деятельность и качество воды. Все это наслаивается на различные нарушения обмена и возможно генетическую предрасположенность [13].

Стойкая тенденция увеличения количества опухолей, особенно с возрастом, по мнению одних авторов встречаемых с одинаковой частотой как среди мужчин, так и среди женщин, по данным других — в 2,5 раза чаще среди мужчин [4]. С возрастом увеличивается частота нарушений уродинамики, развивающихся на фоне атеросклероза сосудов, заболеваний позвоночника, центральной нервной системы, сахарного диабета, развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или склероза шейки мочевого пузыря [5,6].

В развитии рака мочевого пузыря значительная роль отводится инфекции [7]. Однако остается открытым вопрос о взаимосвязи инфекционных заболеваний мочевыделительной системы с развитием РМП. Сочетание нарушений уродинамики и хронической инфекции, часто наблюдаемых в клинике являются фоном для развития хронического воспаления в стенке мочевого пузыря. Это увеличивает пролиферативную активность уротелия, и с этим связывают рост числа мутаций [8]. Не исключается влияние продуктов метаболизма бактерий на уротелий. Однако механизм этого процесса не ясен до настоящего времени. По данным А.Ф.Кантор инфекция на фоне хронической задержки мочи встречается в 12% случаев [9], которая нередко требует лечебных мероприятий, в том числе длитель-

ного дренирования мочевого пузыря. Само по себе нахождение катетера в мочевом пузыре является фактором риска развития инфекции. По данным J.L. Locke at al. механическая травма катетером стенки мочевого пузыря, на протяжении длительного периода времени, поддерживает и усиливает воспалительную реакцию в слизистой мочевого пузыря, и это значительно увеличивает риск развития РМП [10,11].

Необходимо уточнение значения инфекции в усилении пролиферативного процесса и мутации. А так же видов инфекционных возбудителей, явилась ли данная инфекция первичной или приобретенной после пребывания в стационаре [2]. Данный вопрос актуальный, учитывая повсеместное распространение госпитальных инфекций в хирургических стационарах России, а так же значительное число рецидивов, в послеоперационном периоде поверхностного РМП [12].

Материалы и методы

На базе урологического отделения МУЗ КБ 1 г. Иркутска было обследовано 47 больных, которые были разделены на 2 группы. Все исследуемые были мужского пола. Возраст 1 группы больных был 66,5+8,5 лет, а второй — 65+12,4.

В первую группу вошли 22 больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и (или) склерозом шейки мочевого пузыря, сопровождающейся хронической задержкой мочи, без признаков опухолевого поражения мочевого пузыря. В дальнейшем больные этой группы подверглись трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы и мультифокальной биопсии слизистой мочевого пузыря.

Вторая группа больных состояла из 25 мужчин, страдающих, поверхностным РМП, на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы, сопро-

вождающейся хронической задержкой мочи. У всех них был осуществлен ТУР предстательной железы, и опухоли мочевого пузыря, а так же мультифокальная биопсия слизистой.

Для оценки однородности групп проводилось сравнение по возрасту, объему остаточной мочи и суммарному баллу международной шкалы IPSS, а так же по количеству употребляемой жидкости. При проведении данного этапа работы, достоверных различий в группах не было установлено ($p > 0,05$), что свидетельствует о репрезентативности группы.

Исследуемым больным, для верификации диагноза и подготовки к операции применялись традиционные клиничко-лабораторные, функциональные методы

В обеих группах проведены посевы мочи на микрофлору и гистологическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря до операции и повторно после операции — через 3 месяца. Для посевов использовались кровяная среда и среда Энда. Для оценки чувствительности к антибиотикам использован диско-диффузный метод. Исследование биоптатов, не измененной слизистой мочевого пузыря выполнялось на базе патолого-анатомического отделения МУЗ КБ 1 г. Иркутска. Для оценки пролиферативной активности слизистой мочевого пузыря применен иммуно-гистохимический метод определения Ki-67 (маркер пролиферации). Интенсивность окрашивания оценивалась при изучении пятидесяти, произвольно выбранных клеток переходного-клеточного эпителия. Видеоизображения, окрашенных микропрепаратов изучались с помощью компьютерной микроскопической видеосистемы Quantimet 550 IW фирмы Leica, Англия.

Для цифрового анализа патоморфологического и цитологического материала и углубленной диагностики использовалась камера высокого разрешения, позволяющая проводить количественный анализ изображения по реальным цветам или оптическим плотностям с форматом изображения 6000 на 4000 пикселей. Степень экспрессии Ki-67 оценивалась в баллах (max-4).

Статистический анализ осуществлялся с использованием профессионального пакета для обработки и анализа статистической информации STATISTICA 6.0. При сравнении двух независимых групп использованы критерии Манна-Уитни.

При сравнении зависимых групп применен критерий Вилкоксона. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использован точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В предоперационном периоде, при исследовании мочи на микрофлору статистически достоверных различий в исследуемых группах не было найдено ($p > 0,05$). До операции в первой группе больных лишь в 35,2% случаев выявлен бактериальный рост, при этом доминировал стафилококк эпидермальный — в 83%, без клинических проявлений. Лейкоцитурия обнаружена у 1 (5,8%) больного с выявленным *St. warneri*, по данным ретроспективного анамнеза ранее он лечился по поводу хронического простатита.

Во второй группе бактериальный рост установлен в 17,6% случаев. Доля *St. epidermidis* и *St. warneri* составила по 5,8% для каждого вида возбудителя. Случай высевания в основной группе синегнойной палочки был связан с контаминацией госпитальной микрофлорой в предоперационном периоде, очевидно при проведении цистоскопии в областном онкологическом диспансере до поступления в клинику.

Проведение оперативных вмешательств, направленных, в том числе на устранение хронической задержки мочи, несмотря на проведение курсов антибактериальной терапии, привело через 3 месяца к изменению микробного пейзажа. Значительно увеличилось после проведения оперативного вмешательства число больных, инфицированных госпитальной, полирезистентной микрофлорой с высоким титром (табл. 1).

Инфицирование мочеполювой системы, не смотря на ликвидацию инфравезикальной обструкции, сопровождалось лейкоцитурией, увеличением числа биопта-

Таблица 1

Частота встречаемости обсеменения бактериальной флорой мочи у больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (1 группа) и раком мочевого пузыря (2)

Вид бактерий	Частота встречаемости микробной флоры в моче исследуемых групп							
	1 группа				2			
	До операции		После		До операции		После	
	(n= 17)		(n= 11)		(n= 17)		(n= 11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pr. Vulgaris	0		3	27,3	0		0	
St. epidermidis	5	29,4	0		1	5,8	0	
St.warneri	1	5,8	0		1	5,8	1	9,0
E. coli	0		0		0		2	18,0
C. diuersus	0		3	27,3	0		0	
Ent.agglomer	0		3	27,3	0		2	18,0
Ps.aerogenes	0		0		1	5,8	4	36,0
St.heamoliticus	0		0		0		0	
Бактериальный рост	6*		9*		3*		9*	
Бактериального роста нет	11*		2*		14*		2*	
p	0,0201				0,0013			
Лейкоцитурия	5.8%		92.3%		30.4%		69.2%	

Примечание: * - достоверные различия между исследуемыми группами.

тов с воспалительной реакцией в слизистой мочевого пузыря, чего не было до операции, особенно у больных первой группы (табл. 2).

В то же время лейкоцитурия, в раннем послеоперационном периоде, могла быть связана, с продолжающейся репарацией в предстательной железе, после проведения ТУР, по этому основное внимание было сосредоточено на изучении биоптатов с использованием иммуногистохимических методов для уточнения уровня пролиферативной активности уротелия (Ki-67).

Учитывая агрессивность госпитальных штаммов нельзя исключить их роль в усилении воспалительной реакции в стенке мочевого пузыря, в послеоперационном периоде. В ходе дальнейшей работы установлена корреляционная связь между инфицированием госпитальными штаммами мочевыделительной системы и развитием воспаления в ней ($p < 0,05$).

Уровень Ki-67 так же статистически достоверно вы-

Таблица 2

Данные первичных гистологических заключений у больных, страдающих гиперплазией предстательной железы (1 группа) и раком мочевого пузыря (2) в предоперационном и послеоперационном периодах

Первичное гистологическое заключение	Частота встречаемости изучаемых признаков в группах							
	1				2			
	До операции		После		До операции		После	
	(n=13)		(n=11)		(n=16)		(n=11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Метаплазия	1	7,6			2	12,5		
Дисплазия	1	7,6			2	12,5		
Гнезда Брунна	1	7,6			2	12,5	1	9,0
Хр. воспаление	3*	23,0	9*	81,8	8*	50,0	9*	81,1
Воспаления нет	7*	53,8	2*	18,1	2*	12,5	1*	9,0
p	0,0242				0,5			

Примечание: *- данные, подвергнутые анализу (точный критерий Фишера).

Таблица 3

Уровень Ki-67 у больных, страдающих гиперплазией предстательной железы и раком мочевого пузыря, в предоперационном и послеоперационном периодах

группа	n	Медиана Балл	мин.	макс.	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
1 – до операции	12	1,335000	0,610000	46388,00	1,055000	1,705000	13390,68	3865,555
1 – после	17	2,500000	1,500000	3,40	1,800000	2,900000	0,64	0,155
2 – до	14	3,135000	2,700000	38474,00	3,000000	3,670000	13948,40	3727,867
2 – после	15	3,030000	1,670000	38536,00	2,700000	3,400000	9949,20	2568,871

рос после операции у больных, страдающих ДГПЖ (1 группа, $p < 0,05$) и практически остался на прежнем уровне у больных, страдающих РМП (2 группа, $p > 0,05$) (табл. 3). Обращает внимание изначально высокий уровень Ki-67 у больных РМП (2 группа) по сравнению с больными, страдающими ДГПЖ (1 группа). Вероятно, это связано с негативным влиянием канцерогенов на уротелий, которые нами были обнаружены и изучены ранее [3]. Выявлена корреляционная связь у больных 1 группы между инфицированием госпитальной микрофлорой мочевыделительной системы и увеличением уровня Ki-67 ($p < 0,05$).

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

Учитывая большое число рецидивов поверхностного РМП, и в целом не совсем удовлетворительные результаты оперативного его лечения, роль госпитальной микрофлоры как фактора, провоцирующего воспалительную реакцию в слизистой мочевого пузыря, а следовательно усиливающего пролиферацию с увеличением числа мутаций имеет быть и требует дальнейшего изучения.

THE ROLE OF HOSPITAL INFECTION IN DEVELOPMENT AND INCREASE OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER

S.L. Popov, N.A. Korennaya, O.V. Petrusev, D.N. Colomeets
(Municipal Hospital №1 Irkutsk)

We investigated two groups of patients. The average age was 63 – 63 years. All patients of the first group had benign

hyperplasia of prostatae (BHP) with chronical retention of urinae. In the second group patients suffered from bladder cancer and BHP with chronical retention urinae.

The role of infections was not considerable before surgical intervention. But three mounts later we found — the number of patients had nozocomial infections in both groups. This situation go with increase of inflammation and proliferative activity in the first group and without any changes in proliferative activity in the second group. We explain this situation — the infection increased proliferative activity in the 1 group and prevented to improve situation in the 2 group. High level of proliferative activity in 2 group is connected with influences of different substances — cancerogene effect. It was investigated in earlier work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев В.Н., Бершадский В.А., Машковцев А.В., Бершадский Я.В. Хирургическое лечение инвазивных форм мочевого пузыря. // Рак мочевого пузыря. — Мат. конф. — Ростов-на-Дону, 1998. — С.27-28.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М.: Изд.- ВЕРДАНА, 2001. — С.13-14.
3. Попов С.Л., Коренная Н.А., Мирсанова Г.Г., Шумара М.А., Никитенко Н.Г. Роль хронической задержки мочи, анилина и его производных в развитии рака мочевого пузыря. // Сибирский медицинский журнал. — 2005. — № 2. — С.40-43.
4. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wings P. Cancer statistics. // C.A. Cancer J Clin. — 2000. — Vol. 50. — P.7.
5. 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. — P.345-364.
6. Fuse H., Mizuno I., Sakamoto M., Karayama T. Epidermal growth factor in the urine from the patients with urothelial tumors. // Urol. Int. — 1992. — Vol. 48. — P.261.
7. Stanley B.M. Management of superficial bladder cancer. // Campbells urology 8 edition. — 2002. — Vol. 4. — P.2785.
8. Emily Shacter, Phd, Sigmund A. Weitzman, MD. Chronic inflammation and cancer. // J. Oncology. — 2002. — Vol. 16, № 2. — P.116.
9. Kantor A. F. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. // Amer. J Epidemiology. — 2002. — Vol. 119. — P.4510-4515.
10. Locke J.L., Hill D.E., Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. // J. Urol. — 1985. — Vol. 4. — P.1034.
11. 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. 161, № 4. — P.1106-8.
12. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. // Drugs. — 1999. — Vol. 58, Suppl. — P.51-67.
13. Edward M., Messing, MD. Urothelial tumors of the urinary tract. Campbell's urology. Eight edition. — N.York, 2002. — Vol. 4. — P.2741.

© ФРОЛОВ А.П., ПИНСКИЙ С.Б. —

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕКРОТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ РОЖИ

А.П. Фролов, С.Б. Пинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра общей хирургии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский; клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. Проведены цитологические и бактериологические исследования экссудата мягких тканей, изучены показатели специфического иммунитета при различных формах рожи. Установлено, что причиной некротического поражения является высокий уровень инвазии стрептококков в мягких тканях с образованием ими повышенного количества токсинов и ферментов на фоне неадекватного антитоксического иммунитета. Критерием уровня инвазии может служить количество стрептококков, обнаруживаемое в экссудате мягких тканей при цитологическом исследовании. Наличие в экссудате 100 и более стрептококков является маркером развития некротической формы рожи.

Ключевые слова. Стрептококк, рожа, некротическая форма, некротический фасциит.

С середины 80-х годов XX века повсеместно наблюдается значительный рост заболеваний, вызываемых стрептококками группы А, которые в 60-70-х годах встречались относительно редко. Стрептококковые заболевания стали протекать тяжело, с развитием инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности. Одним из видов тяжелой стрептококковой инфекции является некротическая форма рожи (НФР), летальность которой при обширных некротических поражениях мягких тканей и развитии инфекционно-токсического шока достигает 80% [2,3,10,11,12,14,16]. Причина этих эпидемиологических изменений не совсем ясна [4]. Остается нерешенным вопрос: является НФР осложнением или самостоятельной формой забо-

левания. Проведенными бактериологическими исследованиями экссудата при НФР установлено, что возбудитель заболевания — β -гемолитический стрептококк выделяется в 6-14% наблюдений, а золотистый стафилококк — в 15-59%, что дает основание считать некротическое поражение кожи как осложнение рожи в результате действия вторичной инфекции [6-9]. Однако эти исследования были выполнены без учета длительности заболевания, предшествующего лечения антибиотиками и особенности забора материала для бактериологического исследования. Вместе с тем ряд исследователей рассматривают НФР как стрептококковый некротический фасциит [13,15] и считают, что ведущим звеном патогенеза некротического поражения являет-