

На правах рукописи

Семенов Сергей Александрович

Прогнозирование отдаленных результатов увеличительной илеоцистопластики
«малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевыделительной системы

14.01.17 – «хирургия»

14.01.23 – «урология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Петр Казимирович Яблонский, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Александр Николаевич Муравьев, кандидат медицинских наук, руководитель отделения фтизионефрологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Дмитрий Юрьевич Семенов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с клиникой государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Олег Николаевич Зубань, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача Клиники №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущее учреждение: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» апреля 2016 г. в «15» часов на заседании диссертационного совета Д 208.092.01 при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, тел. (812) 579-25-84).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (www.spbniif.ru) и в научной библиотеке (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4, тел. (812) 579-25-87)

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2016 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Татьяна Ивановна Виноградова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Синдром «малого» мочевого пузыря (МП) – это тяжелое осложнение нефротуберкулеза, плохо поддающееся лечению (Тарасенко Л.Ю. и соавт., 2007; Зубань О.Н., 2011; 2013; Ali M.Y. et al., 2010).

Согласно современным представлениям «золотым» стандартом в лечении данной патологии считается увеличительная (аугментационная) илеоцистопластика (Новиков А.И., 2006; Муслим М.М., 2010; Зубань О.Н., Комяков Б.К., 2011; Gupta N.P. et al., 2008; Ali M.Y. et al., 2010). Несмотря на множество научных работ, клинических исследований по проблемам искусственного МП, длительный опыт выполнения реконструктивных операций на МП, во всем мире сохраняется высокая частота отдаленных послеоперационных осложнений, достигая 20% и более (Зубань О.Н., 2013; Комяков Б.К., 2014; Муравьев А.Н., 2014; Johal N.S. et al., 2008; Gupta N.P., 2008; Raquel G.R., 2009; Ali M.Y. et al., 2010; Biers S.M. et al., 2012). К основным поздним осложнениям илеоцистопластики (ИЦП) относят: нарушения мочеиспускания, выражающиеся в гиперконтиненции или инконтиненции мочи, кислотно-основные и электролитные изменения, прогрессирование хронической почечной недостаточности, обострение инфекций верхних мочевыводящих путей и почек, развитие гидроуретеронефроза, стриктуры резервуарно-мочеточниковых и резервуарно-пузырного анастомозов, образование камней неоцистиса, гиперпродукция слизи, опухоли или разрыв мочевого кишечного резервуара, нарушения стула (Комяков Б.К., 2015; Johal N.S. et al., 2008; Gupta N.P. et al., 2008; Higuchi T.T. et al., 2010; Stein R. et al., 2012; Ng C.F. et al., 2013; Ehdaie B. et al., 2013).

Степень разработанности темы исследования. Однако в изученной литературе имеются публикации, освещающие новые методы лечения синдрома «малого» МП и их результаты, в которых подробно описываются осложнения и методы профилактики, но, к сожалению, описание прогностической модели исхода хирургического лечения данной патологии отсутствует. Не определены критерии, основанные на данных объективного обследования пациентов с «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии, в том числе морфологического изучения ткани МП, а также качества жизни больных, которые могли бы быть использованы для прогнозирования отдаленных результатов ИЦП.

Наличие высокой частоты осложнений реконструктивных операций на мочевом пузыре обуславливает необходимость выработки четких клинико-морфологических критериев прогнозирования результатов хирургического лечения больных синдромом «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии, а также обоснование целесообразности включения в алгоритм обследования иммуногистохимического (ИГХ) метода и объективных методов оценки качества жизни, обуславливает актуальность данной работы.

Цель работы: Улучшить результаты увеличительной илеоцистопластики при «малом» мочевом пузыре путем разработки прогностических критериев рисков развития отдаленных осложнений.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-морфологические особенности «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевыделительной системы.
2. Изучить отдаленные результаты аугментационной илеоцистопластики при «малом» мочевом пузыре.
3. Оценить качество жизни больных до и после аугментационной илеоцистопластики.
4. Создать прогностическую модель исходов аугментационной илеоцистопластики на основании клинико-морфологических особенностей синдрома «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии.

Научная новизна. Впервые для оценки клинической характеристики больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии до и после аугментационной илеоцистопластики применен комплекс общих опросников качества жизни MOS SF-36, Euro-Qol 5D-5L и специализированная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей IPSS-Qol.

Впервые представлена морфологическая характеристика туберкулеза мочевого пузыря с позиции комплексного выявления иммуногистохимическим методом в тканях пораженного органа таких факторов воспаления, как антигены микобактерий туберкулеза и TLR4.

Впервые предложена математически обоснованная модель прогноза степени риска развития отдаленных осложнений увеличительной илеоцистопластики,

основанная на клинико-морфологической характеристике «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии, включающей в себя уровень креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации, индекс боли и жизненной активности по шкале MOS SF-36, а также выявление антигенов микобактерий туберкулеза и TLR4 при иммуногистохимическом исследовании.

Теоретическая и практическая значимость. Изучение отдаленных результатов аугментационной илеоцистопластики при нефротуберкулезе показало наличие высокой частоты осложнений. В связи с чем, выработка прогностических критериев, основанных на клинических и морфологических данных, позволяет на дооперационном этапе выделить группу больных с отрицательным прогнозом хирургического лечения.

Методология и методы исследования. Для решения задач исследования использован комплекс методов: контент-анализ, медико-социологический, аналитический, математико-статистический, графико-аналитический. При подготовке и реализации диссертационной работы использована методология, базирующаяся на адаптированных к специфике поставленных задач традиционных методах и методиках с последующей компьютерной статистической обработкой и научным анализом полученных данных. По своему дизайну исследование является смешанным ретроспективно-проспективным, соответствует типу «когортное», базируется на изучении 46 больных туберкулезом мочевыделительной системы с «малым» мочевым пузырем.

Легитимность исследования подтверждена решением независимого этического комитета при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 15 от 24.11.2014 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Для «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевыделительной системы характерно наличие расстройств мочеиспускания тяжелой степени, резкое снижение качества жизни по таким показателям опросников SF-36 и Euro-Qol-5D-5L, как самооценка общего здоровья, ролевого и социального функционирования, общей тревоги и депрессии вследствие значительного снижения емкости мочевого пузыря, приводящей

к нарушению уродинамики верхних мочевых путей и развитию хронической почечной недостаточности. Морфологически «малый» мочевой пузырь характеризуется признаками специфического воспаления, определяемыми при стандартном гистологическом исследовании в 8,7% случаев и ИГХ методом с антителами к МБТ в 23%, а также наличием маркера воспаления TLR4 в пораженном органе в 38,1% случаях.

2. Аугментационная илеоцистопластика при «малом» мочевом пузыре туберкулезной этиологии наиболее часто осложняется хронической задержкой мочеиспускания, развитием ацидоза и прогрессированием хронической болезни почек.
3. Крайне низкие показатели качества жизни больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии обусловлены резким нарушением процесса мочеиспускания. Несмотря на высокую частоту осложнений, выполнение аугментационной илеоцистопластики в значительной степени улучшает показатели общего качества жизни и снижает степень расстройств мочеиспускания.
4. Высокая значимость показателей функциональной способности почек, значения индекса боли, уровня жизненной активности по шкале SF-36 и наличия антигенов микобактерий туберкулеза и TLR4 в биоптатах мочевого пузыря на дооперационном этапе заключается в возможности стратификации риска развития ацидоза и хронической задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность проведенного исследования определяется достаточным числом больных для данной патологии (46 больных) и применением адекватных методов статистического анализа.

Результаты работы доложены и обсуждены: на I и III Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (СПб., 2012, 2014), на LXXIV научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2013» (СПб., 2013).

Личное участие автора. Автором самостоятельно проведен поиск и анализ литературы, определены цель и задачи работы, сформулирован ее дизайн.

Участие во всех этапах выполнения диссертационной работы: клиническое обследование и стационарное ведение, включая участие в хирургическом лечении 65,2% пациентов, вошедших в исследование, набор и обработку данных, а также их интерпретацию. Фрагмент работы по изучению морфологических особенностей «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевыделительной системы выполнен на базе лаборатории патоморфологии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации совместно с сотрудниками к.м.н. Г.А. Раскином, д.м.н. проф. В.А. Цинзерлингом.

Реализация результатов работы. Основные положения диссертации внедрены в практику лечебной работы туберкулезного отделения для больных урогенитальным туберкулезом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, отделения урогенитального туберкулеза СПб ГУЗ «Городская туберкулезная больница №2» г. Санкт – Петербурга и ГБУЗ «Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». Основные положения проведенного исследования используются в программе цикла усовершенствования врачей-фтизиатров на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы (166 источника), включающих 69 – отечественных и 97 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Материалом для данного исследования явились результаты комплексного обследования и лечения 46 больных с «малым» мочевым пузырем (МП) туберкулезной этиологии. Всем пациентам выполнена однотипная операция в объеме супратригональной резекции МП с

ортотопической аугментационной илеоцистопластикой (АИЦП) в отделении фтизионефрологии и урологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2007 по 2012 г.г. Мужчин было 35 (76%), женщин – 11 (24%). Возраст от 20 до 71 года, в среднем составил $50,3 \pm 2,1$ лет. Чувствительность выделенных микобактерий была сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам. К моменту проведения хирургического лечения специфический процесс органов мочевой системы находился в неактивной фазе, отсутствовало бактериовыделение. АИЦП выполнена в промежутке от 8 месяцев до 1,5 лет после установки диагноза нефротуберкулеза и начала противотуберкулезной полихимиотерапии (ПТХТ). Всем пациентам проводился стандартный основной курс ПТХТ по 1-му режиму, включающий интенсивную фазу (2 месяца) лечения и фазу продолжения (4 месяца). Несмотря на проводимую специфическую терапию, все больные отмечали прогрессирование нарушений мочеиспускания. Показанием к операции явилось резкое снижение КЖ, тяжелая степень расстройства мочеиспускания, снижение объема МП.

По своему дизайну данное исследование является ретроспективно-проспективным когортным, что соответствует III уровню доказательности. Когорту составили 46 больных синдромом «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии, которым проводилась комплексная оценка лабораторных, инструментальных методов обследования и КЖ на дооперационном этапе и через 6, 12 и 24 месяца после операции. Первым этапом проведен анализ клинико-морфологических особенностей заболевания, результатов обследования в отдаленном послеоперационном периоде и определение наиболее часто встречающихся осложнений АИЦП. В результате чего сформированы группы пациентов с положительным и отрицательным исходом хирургического лечения. Вторым этапом выявлены дооперационные показатели, которые имеют статистически достоверную значимость в прогнозировании послеоперационных осложнений. Третьим этапом с помощью математического моделирования получили уровни прогностических величин и вероятность развития отрицательного исхода операций. Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для изучения морфологической характеристики совместно с сотрудниками лаборатории патоморфологии СПб НИИФ исследован гистологический материал, полученный после резекции МП. Перед иммуногистохимическим исследованием микроскопические препараты из операционного материала предварительно оценивались патоморфологом на наличие воспалительной реакции, сохранности всех слоев стенки. В результате для оценки ИГХ методом отобран материал 21 больного. Распределение пациентов по полу – 17 (80,9%) мужчин и 4 (19,1%) женщины, возраст составил от 21 до 70 лет, в среднем – $52 \pm 3,0$ года.



Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

Все больные, вошедшие в исследование, подверглись комплексному лабораторно-инструментальному обследованию. Оценивались такие параметры, как степень лейкоцитурии, уровень креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), показатели кислотно-основного состояния (КОС) крови. Выполнялись радиоизотопные исследования почек, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с

контрастным усилением, уретроцистография, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, уретроцистоскопия, урофлоуметрия. При отсутствии экстравезикального метода отведения мочи регистрировался суточный ритм мочеиспусканий. Для оценки КЖ мы воспользовались общепризнанными общими опросниками, валидированными для использования в России – MOS SF-36 и Euro-QoL 5D-5L, а также специализированными шкалами IPSS-QoL. Оценка всех показателей проводилась до операции, через 6, 12 и 24 месяца после хирургического лечения.

Полученные в процессе исследования клинические результаты анализировались с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 9). Сравнительный анализ количественных параметров, таких как возраст больных, уровень креатинина крови, СКФ, объем мочевого резервуара, остаточной мочи, показателей шкал опросника SF-36, IPSS-QoL, в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона (Юнкеров В.И., 2005). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилась с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), χ^2 Пирсона, одно- и двустороннего критерия Фишера. Пороговые значения уровней прогностических признаков определялись одним из методов математического моделирования – построением «классификационных деревьев». Отношения рисков развития неблагоприятных исходов рассчитывались по традиционным формулам, используемым в доказательной медицине.

Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. При этом устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных изменений формулировался тогда, когда имелись сходные по сути результаты по всему набору применявшихся критериев.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, основана на оценке жалоб, лабораторных и объективных данных обследований.

Для объективизации жалоб пациента применяется такой показатель, как «качество жизни» (КЖ), оценка которого проведена с помощью общих

опросников SF-36 v.2™ и Euro-Qol 5D-5L, а также специализированной шкалой для оценки симптомов нижних мочевых путей IPSS-Qol. Результаты, полученные после обработки шкалы SF-36, представлены на рисунке 2.

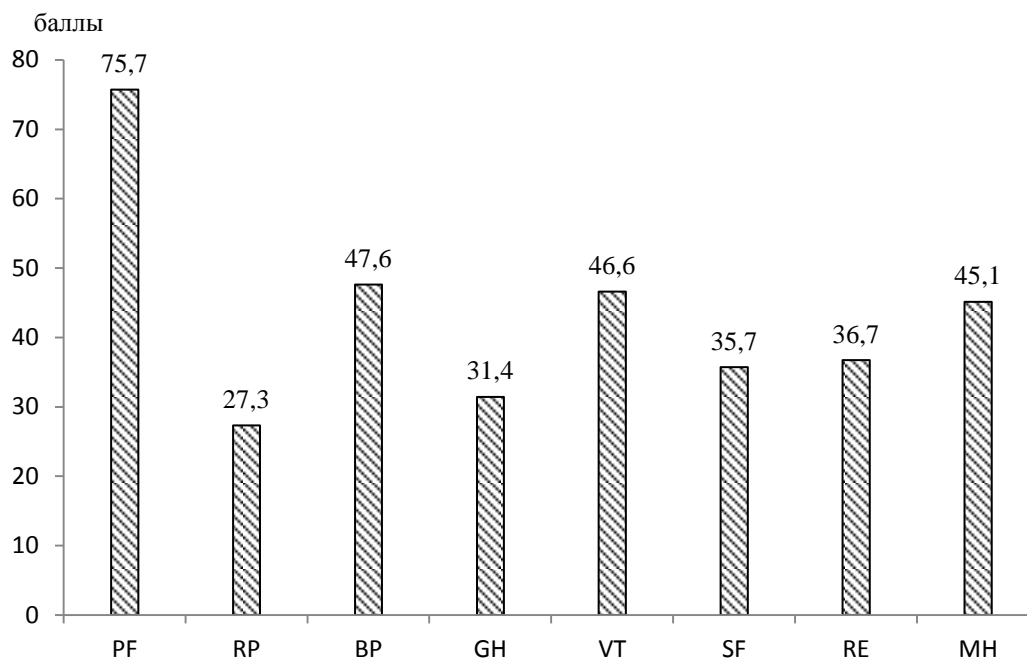


Рисунок 2. Показатели качества жизни больных в баллах до илеоцистопластики по шкале SF-36 (n=46).

По данным, представленным на рисунке 2, выявлено резкое снижение КЖ по 7 показателям шкалы. Наиболее низкие показатели отмечаются в шкалах ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья и социального функционирования. Их показатели оказались ниже 36 баллов. Наименьшее влияние болезни отмечено на индекс физического функционирования, значение которого равно 75,7 баллам.

При анализе данных опросника EuroQol-5D-5L до хирургического лечения наиболее значимые изменения у больных микроцистисом туберкулезной этиологии получены по таким аспектам жизнедеятельности, как тревога и боль, в меньшей степени – привычной повседневной деятельности (табл. 1).

Самооценка своего здоровья по визуально-аналоговой шкале (от 0 до 100 баллов) показала среднее значение равное $35,5 \pm 2,7$ баллам.

Таблица 1 – Показатели опросника EuroQol-5D-5L до илеоцистопластики (n=46)

Уровень самооценки	Подвижность	Уход за собой	Привычная повседневная деятельность	Боль	Тревога
1	30 (65%)	41(89%)	20 (43%)	5 (11%)	5 (11%)
2	10 (22%)	3 (7%)	10 (22%)	13 (28%)	13 (28%)
3	5 (11%)	2 (4%)	15 (33%)	17 (37%)	10 (20%)
4	1 (2%)	0	1 (2%)	8 (17%)	18 (39%)
5	0	0	0	3 (7%)	0

Из данных приведенных в таблице 1 видно, что у 39% пациентов имеет место увеличение степени тревоги до значимого уровня. Оценка болевого синдрома выявила у 7% больных крайнюю степень выраженности, 17% - значительный болевой синдром и 37% - умеренный. Результат этого опроса также показал отсутствие нарушения способности к самообслуживанию у 89%.

Оценка симптомов нижних мочевых путей проводилась с помощью международной шкалы IPSS-QoI. В результате зафиксирована тяжелая степень расстройств мочеиспускания, средняя сумма баллов по шкале IPSS равнялась $23,7 \pm 1,1$. Оценка индекса качества жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания QoI в среднем оказалась на уровне $5,7 \pm 0,1$ баллов.

Несомненно, столь низкие общие и специализированные показатели КЖ связаны с резким снижением объема мочевого пузыря и развитием осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей и почек. Максимальная функциональная и анестетическая емкость МП составила $86,4 \pm 10,5$ мл и $163,2 \pm 14,9$ мл соответственно.

Анализ данных уровня креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации позволил распределить больных по стадиям хронической болезни почек (ХБП) (рис.3).

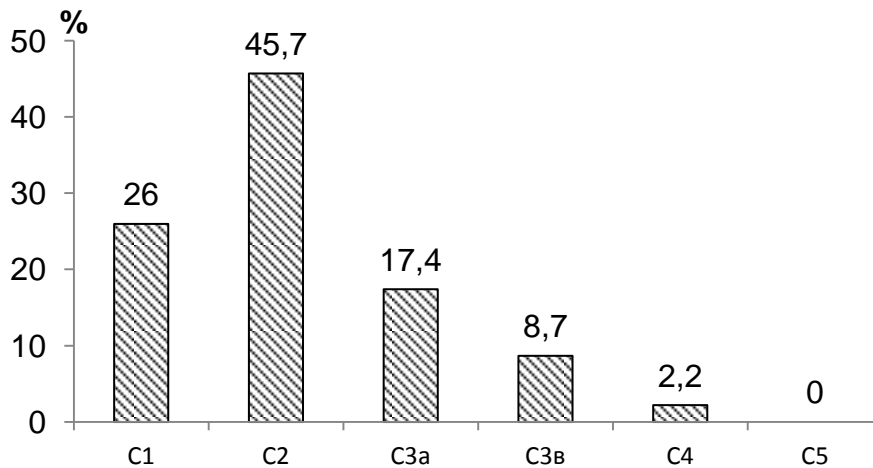


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от стадии ХБП до АИЦП (n=46).

Из данных приведенных в диаграмме (рис. 3) видно, что у большей части пациентов 71,7% определяются С1 и С2 стадия ХБП (СКФ \geq 60 мл/мин) без развития хронической почечной недостаточности (ХПН). В 17,4% случаях регистрировались начальные признаки снижения функции почек, что соответствует ХПН 1 стадии, у 8,7% и 2,2% определялась ХПН 2 и 3 стадии соответственно.

Суммируя полученные данные ультразвукового исследования, экскреторной урографии, цистографии, спиральной компьютерной томографии проведена оценка таких осложнений синдрома «малого» мочевого пузыря, как пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и гидронефроз. Их структура представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура осложнений, вызванных снижением емкости мочевого пузыря

Вид осложнения	Число больных	
	абс.	%
ПМР	10	21,7
ПМР + гидронефроз	3	6,5
ПМР + гидронефроз + ХПН	11	23,9
Всего	24	52,1

Как видно из таблицы 2, снижение емкости мочевого пузыря повлекло развитие осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей и почек у 24

(52,1%) больных. При этом наиболее тяжелое сочетание ПМР, гидронефроза и ХПН зарегистрировано у 11 (23,9%) пациентов. Наличие этих осложнений обусловило необходимость выполнения чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) в 12 случаях и эпицистостомии в 3-х.

Морфологическая характеристика синдрома «малого» мочевого пузыря оценивалась при стандартном гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании. Стандартным гистологическим методом выявить специфические изменения в МП удалось у 4 (8,7%) больных. Результат ИГХ реакции в ткани МП представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты ИГХ метода исследования (n=21)

ИГХ реакция с антителами	Результат		
		%	абс.
Положительная реакция с Anti-МБТ	23,8	14,3	3
Положительная реакция с Anti-МБТ + Anti-TLR4		9,5	2
Положительная реакция с Anti-TLR4		28,6	6
Положительная реакция с Anti-TLR2		4,8	1
Отрицательный результат по трем антителам		42,9	9

По данным представленным в таблице 3, положительная ИГХ реакции на Anti-МБТ имела место у 5 (23,8%) пациентов, из них у 2 (9,5%) выявлена одновременная реакция Anti-МБТ и TLR4. Положительная ИГХ реакция дополнительными маркерами TLR2 и TLR4 определялась у 9 (42,9%) больных, 1 (4,8%) и 8 (38,1%) соответственно. Отрицательный результат по трем антителам отмечен у 9 (42,9%) пациентов.

Изучение отдаленных результатов ИЦП выявило высокую частоту осложнений – до 65,2%. Виды и частота встречаемости отдаленных осложнений представлены на рисунке 4. Наиболее часто, через 24 месяца после хирургического лечения, регистрировалась хроническая задержка мочеиспускания (ХЗМ) – 39,1%, ацидоз – 30,4% и прогрессирование хронической болезни почек – 21,7%.

Одновременное сочетание всех трех осложнений отмечено у 10 (21,7%) больных.

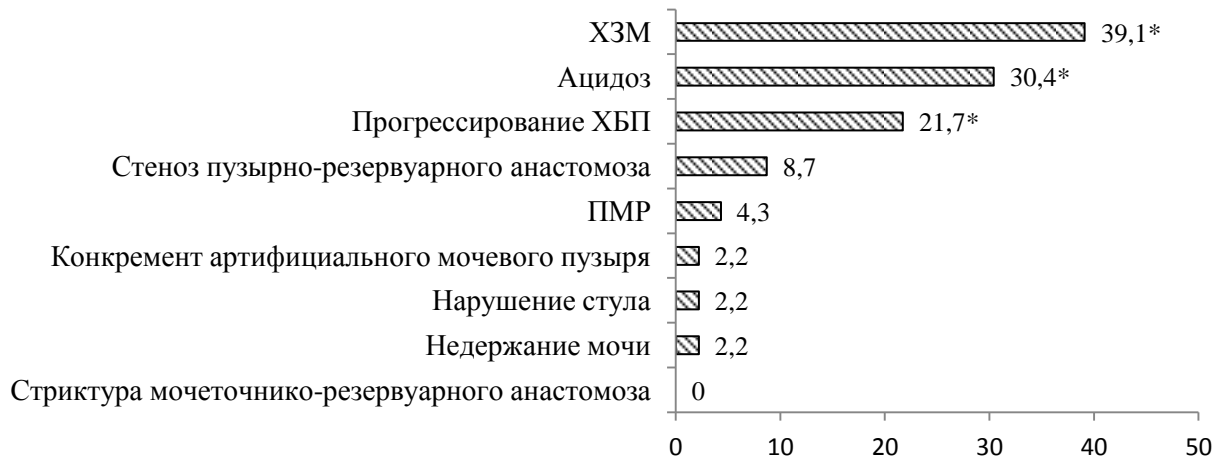


Рисунок 4. Отдаленные осложнения АИЦП.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия в частоте развития ХЗМ, ацидоза и прогрессии ХБП с другими осложнениями АИЦП.

Таким образом, произведено разделение пациентов на группы с положительным и отрицательным исходом хирургического лечения в зависимости от наличия или отсутствия осложнений. Все пациенты с ХЗМ нуждались в самокатетеризации, 44% из них проводили катетеризацию более 3 раз в сутки. Операции по поводу данного осложнения выполнены 4 больным через 6 месяцев, еще 4 через 12 месяцев, причем 2 пациента из них оперировались повторно.

Второе по частоте встречаемости осложнение - это развитие ацидоза, оно имело место в 30,4% случаях (14 человек), у всех больных это состояние корригировалось путем приема пищевой соды внутрь от 0,5 до 1,5 чайной ложки в день, ориентируясь на динамику КОС крови. Тесная взаимосвязь развития ацидоза и ХЗМ прослеживается на всем послеоперационном периоде наблюдения. У больных с отрицательным исходом по ацидозу через 2 года после ИЦП отмечен большой объем кишечного резервуара $612,5 \pm 69,0$ мл и ХЗМ с объемом остаточной мочи в среднем $231,4 \pm 73,9$ мл. Также выявлена и обратная взаимосвязь – у 44,4% больных с отрицательным исходом по ХЗМ (18 человек) через 24 месяца определялось нарушение КОС крови, это статистически достоверно выше, чем у больных без ХЗМ (22 человека), где только у 21,4% (6 человек) имело место развитие данного осложнения.

В группе пациентов с прогрессированием ХБП статистически достоверных взаимосвязей с другими исходами не выявлено.

Анализ динамики КЖ в послеоперационном периоде по данным опросника SF-36 v.2TM, показал следующие результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели качества жизни по опроснику SF-36 v.2TM—до операции и через 6, 12 и 24 месяца после хирургического лечения

	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 24 мес
PF	75,7±2,9	74,9±3,4	81,0±2,9	79,3±3,0
RP	27,3±5,1	46,6±5,2*	67,5±5,4**	76,5±4,7
BP	47,6±4,1	68,7±3,6*	78,6±3,6**	80,6±3,1
GH	31,4±2,2	51,9±2,8*	57,6±3,3	62,9±3,8
VT	46,6±3,4	60,7±3,6*	68,2±4,2	70,3±4,5
SF	35,7±4,3	63,1±3,9*	74,9±3,5**	74,9±3,8
RE	36,7±5,9	62,8±5,7*	77,4±5,1	80,2±4,7
MH	45,1±3,2	66,4±3,1*	75,7±3,2**	76,4±3,1

Примечание: достоверность различий показателей качества жизни: * - $p < 0,05$ - до операции и через 6 месяцев после хирургического лечения; ** - $p < 0,05$ – через 6 и 12 месяцев после операции.

Данные, приведенные в таблице 4, показывают значимое улучшение КЖ по 7 шкалам опросника через 6 месяцев после операции, через 12 месяцев также наблюдается рост показателей КЖ, однако статистически достоверная динамика определялась только в шкалах ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, социального функционирования и психического здоровья. Опрос больных через 2 года после аугментационной илеоцистопластики выявил отсутствие дальнейшего роста качества жизни.

Опрос по Euro-QoI 5D-5L показал, что произошло статистически значимое увеличение числа больных, отметивших отсутствие болевого синдрома и депрессии уже через 6 месяцев. Так же, через полгода после хирургического лечения определяется достоверное уменьшение числа больных, с умеренной болью – с 17 (36,9%) до 6 (13,0%) человек. Число пациентов, испытывающих сильную депрессию, через 6 месяцев с 18 (39,1%) снизилось до 3 (6,5%), а спустя год до 0.

Динамика изменения степени расстройств мочеиспускания по шкале IPSS-QoI. представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели шкалы IPSS-QoI до- и через 6, 12, 24 месяца после операции

	IPSS	QoI
До операции	23,3±1,1	5,7±0,1
Через 6 месяцев после операции	16,7±1,0*	3,7±0,2*
Через 12 месяцев после операции	12,3±1,0**	3,4±0,2
Через 24 месяца после операции	11,0±1,1	3,1±0,2**

Примечание: различия достоверны: * - $p < 0,05$ - с показателем до операции; ** - $p < 0,05$ – с показателем через 6 месяцев после операции.

По результатам изучения специализированной шкалы IPSS-QoI, представленной в таблице 5, следует, что уменьшение степени расстройств мочеиспускания происходит в течение первого года после хирургического лечения, а оценка больного имеющихся у него расстройств мочеиспускания имеет положительную динамику в течение последующих лет.

Согласно дизайну исследования вторым этапом проведен анализ объективных данных обследования и показателей КЖ до хирургического лечения в группах с положительным и отрицательным исходом по каждому осложнению. У пациентов в группе с ХЗМ достоверные различия получены по индексу боли (BP) и жизненной активности (VT), данные приведены на рисунке 5.

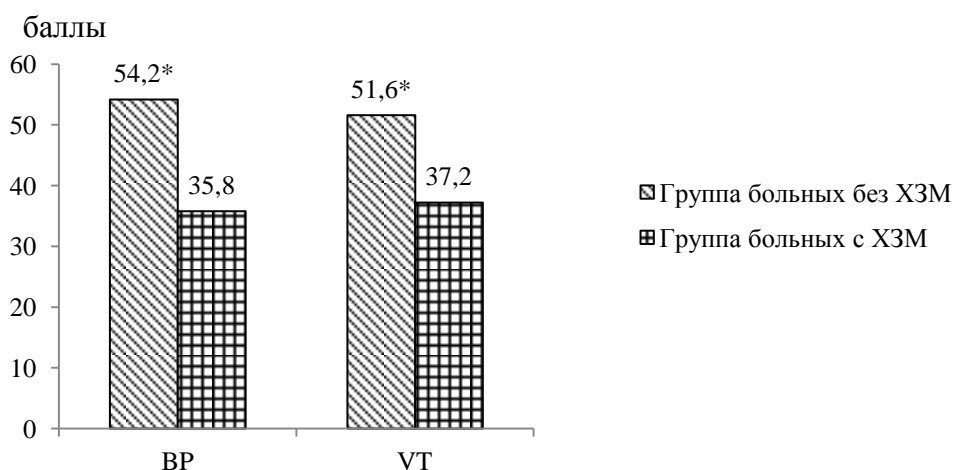


Рисунок 5. Показатели шкал индекса боли и жизненной активности до хирургического лечения в зависимости от развития ХЗМ в послеоперационном периоде.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия с показателями КЖ до операции.

Из данных, приведенных на рисунке 5, видно, что больные с развившейся ХЗМ в послеоперационном периоде изначально имеют достоверно более низкие показатели индекса боли и жизненной активности до операции. По другим показателям КЖ и данным объективного обследования достоверных различий не получено.

Анализ группы с отрицательным исходом по ацидозу выявил различия в дооперационном уровне креатинина крови (рис.6) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (рис.7).

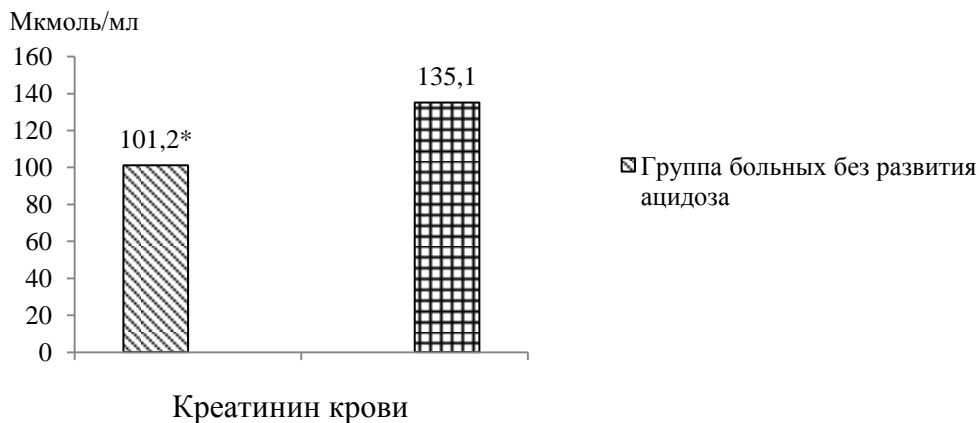


Рисунок 6. Уровень креатинина крови до хирургического лечения в группах с ацидозом и без через 24 месяца после АИЦП.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия уровня креатинина крови на дооперационном этапе у больных с ацидозом и без него.

По данным, представленным на рисунке 6, видно, что уровень креатина крови до операции был достоверно выше у больных с развившимся ацидозом через 24 месяца после АИЦП.

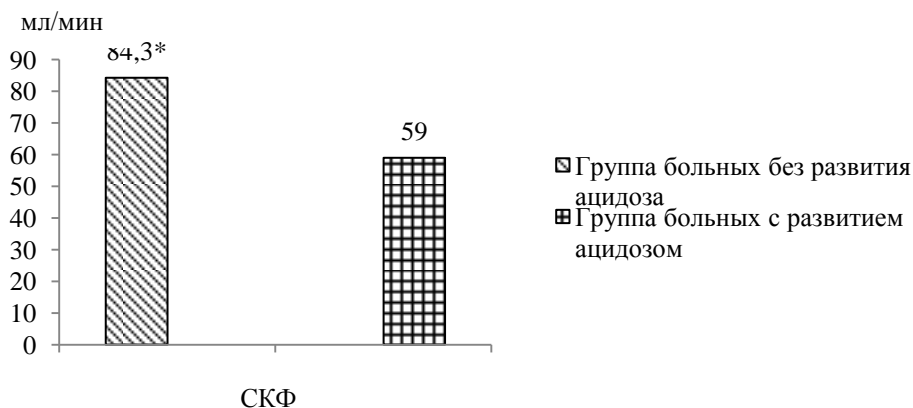


Рисунок 7. Уровень СКФ до хирургического лечения в группах с ацидозом и без через 24 месяца после АИЦП.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий уровня СКФ на дооперационном этапе у больных с ацидозом и без него.

Данные, приведенные на рисунке 7, демонстрируют, что у больных с развившимся ацидозом на дооперационном этапе показатели СКФ оказались существенно ниже, чем в группе с положительным исходом.

Таким образом, пациенты с отрицательным исходом в ацидоз на дооперационном этапе имели начальную стадию хронической почечной недостаточности.

Третье по частоте встречаемости осложнение – это прогрессирование ХБП. Анализ отдаленных результатов не выявил статистически значимых различий показателей КЖ и данных объективного обследования в группах с положительным и отрицательным исходом по этому осложнению.

Для поиска морфологических критериев прогноза исходов АИЦП проведен анализ результатов патоморфологического исследования ткани резецированного мочевого пузыря (МП), дополненного иммуногистохимической (ИГХ) реакцией. Показано, что у всех больных при выявлении в препарате МП специфического поражения стандартным гистологическим методом и обнаружении антигенов микобактерий ИГХ методом в отдаленном послеоперационном периоде развилась ХЗМ. При положительной ИГХ реакции на TLR4 в 7 (87,5%) случаях также отмечено развитие ХЗМ в отдалённом послеоперационном периоде.

Для подтверждения прогностической ценности ИГХ исследования проведен анализ объема остаточной мочи в зависимости от наличия факторов воспаления в исследуемом материале (таб. 6).

Таблица 6 – Объем остаточной мочи в различные сроки после АИЦП в зависимости от выявления факторов воспаления при ИГХ реакции

Результаты ИГХ реакции Время после операции	Выявление антигенов МБТ	Выявление TLR4	Отрицательная ИГХ реакция
6 месяцев	152,0±31,0	117,1±30,4	93,9±16,9
12 месяцев	198,0±14,0	185,7±40,8	46,9±7,7*
24 месяца	189,0±13,2	178,8±34,2	49,6±17,2*

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий ООМ в случаях отрицательной и положительной ИГХ реакции.

Из таблицы 6 видно, что ООМ через 12 и 24 месяца достоверно ниже у пациентов, с отсутствием в гистологическом материале антигенов МБТ и TLR4

по сравнению с теми больными, у которых получен положительный результат. TLR2 обнаружены в одном случае, влияния на отдаленный результат ИЦП при этом не отмечено. Таким образом, ИГХ диагностика, направленная на выявление антигенов МБТ и TLR4 в комплексе со стандартным патоморфологическим исследованием тканей удаленного мочевого пузыря, позволяет прогнозировать развитие ХЗМ в отдаленном послеоперационном периоде и должна проводиться в обязательном порядке на дооперационном этапе при щипковой биопсии мочевого пузыря.

Третьим этапом исследования, после определения прогностических критериев исходов хирургического лечения, проводилось математическое моделирование для стратификации рисков отдаленных осложнений. С помощью построения «классификационных деревьев» получены пороговые величины прогностических критериев. Для индекса боли и жизненной активности пороговый уровень составил 50 баллов. Расчет отношения рисков развития неблагоприятных исходов рассчитывался по традиционным формулам, используемым в доказательной медицине. При снижении показателя шкалы индекса боли и жизненной активности ниже 50 баллов риск развития ХЗМ возрастает в 4,7 и 8,8 раз соответственно. При сочетании данных прогностических критериев, риск осложнения возрастает в 5,25 раза. Выявление TLR4 в биоптатах мочевого пузыря ИГХ методом увеличивает вероятность развития ХЗМ в 8 раз, а при обнаружении антигенов микобактерий туберкулеза – составляет 100%. Прогностическими критериями развития ацидоза в отдаленном послеоперационном периоде является уровень креатинина крови и СКФ, пороговые значения которых составили 115 мкмоль/л и 70 мл/мин соответственно. Показатели данных величин соответствуют хронической болезни почек 2 стадии. Вычислено, что превышение прогностического уровня креатинина на дооперационном этапе увеличивает риск развития ацидоза в 4,7 раз, а СКФ ниже 70 мл/мин – в 7 раз. Причем, одновременное сочетание прогностически отрицательных значений данных величин, что наиболее часто встречается в клинической практике, обуславливает возрастание вероятности неблагоприятного исхода по ацидозу в 19 раз.

Таким образом, проведенное исследование открывает возможности выявлять на дооперационном этапе обследования больных с высоким риском развития ХЗМ и ацидоза в отдаленном послеоперационном периоде на основании

клинических и морфологических данных. Формируя группы риска развития отдаленных осложнений, практикующий врач может своевременно предпринять весь существующий комплекс мер по их предупреждению, а в некоторых случаях рассмотреть иной объем хирургического лечения.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск и изучение эффективных способов профилактики хронической задержки мочеиспускания и ацидоза согласно созданной прогностической модели, основанной на клинικο-морфологических особенностях синдрома «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии.

ВЫВОДЫ

1. «Малый» мочевой пузырь туберкулезной этиологии характеризуется расстройствами мочеиспускания тяжелой степени. Уменьшение его емкости приводит к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза и хронической почечной недостаточности у 23,9% больных. Морфологически характеризуется как признаками специфического воспаления в 8,7%-23,0% случаев, так и наличием маркера воспаления TLR4 в пораженном органе в 38,1% случаях.

2. В отдаленном послеоперационном периоде наиболее часто встречаемые осложнения аугментационной илеоцистопластики при «малом» мочевом пузыре – это хроническая задержка мочеиспускания, ацидоз и прогрессирование хронической болезни почек, которые регистрируются в 39,1%, 30,4% и 21,7% соответственно.

3. Развитие «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии приводит к резкому снижению общих показателей качества жизни по шкалам самооценки общего здоровья, ролевого и социального функционирования, общей тревоги и депрессии опросников SF-36 и Euro-Qol-5D-5L, связанными с расстройствами мочеиспускания крайней степени. Оперативное лечение пациентов с данным заболеванием в объеме аугментационной илеоцистопластики способствует достоверному улучшению качества жизни и снижению степени расстройств мочеиспускания.

4. Клинико-морфологическими критериями прогноза исходов илеоцистопластики могут выступать показатели функциональной способности почек, значения индекса боли, уровня жизненной активности по шкале SF-36, а также выявление антигенов микобактерий туберкулеза и TLR4 в биоптатах

мочевого пузыря на дооперационном этапе. ХБП 2 стадии и выше увеличивает вероятность развития ацидоза в 19 раз. Риск развития хронической задержки мочеиспускания при значениях индекса боли и уровня жизненной активности по шкале SF-36 ниже 50 баллов увеличивается в 5 раз, выявление TLR4 в биоптатах мочевого пузыря иммуногистохимическим методом увеличивает его в 8 раз, а при обнаружении антигенов микобактерий туберкулеза составляет 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным туберкулезом мочевыделительной системы, которым вследствие снижения емкости мочевого пузыря показана аугментационная илеоцистопластика, на дооперационном этапе помимо стандартного объективного обследования необходимо исследование качества жизни по общему опроснику SF-36 и специализированной шкале IPSS-QoI, для прогнозирования и дальнейшего мониторинга результатов проведенного хирургического лечения.

2. Снижение на дооперационном этапе показателей шкал индекса боли и жизненной активности опросника SF-36 ниже 50 баллов требует мониторинга больного в группе риска развития хронической задержки мочеиспускания.

3. Регистрация у пациента хронической болезни почек 2 стадии и выше на дооперационном этапе обуславливает необходимость наблюдения в группе риска по развитию ацидоза в отдаленном послеоперационном периоде.

4. Всем пациентам, готовящимся к реконструктивной операции на мочевом пузыре, необходимо выполнять цистоскопию с мультифокальной щипковой биопсией и дальнейшим иммуногистохимическим исследованием гистологических препаратов на наличие антител к микобактериям туберкулеза и TLR4.

5. Выявление положительной иммуногистохимической реакции к микобактерии туберкулеза и TLR4 в резецированном участке мочевого пузыря должно послужить причиной наблюдения данного больного в группе риска по развитию хронической задержки мочеиспускания в отдаленном послеоперационном периоде.

6. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск и изучение эффективных способов профилактики возможных осложнений согласно выявленным клинико-морфологическим критериям риска развития хронической задержки мочеиспускания и ацидоза.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Семенов, С.А. Туберкулез мочевого пузыря: оценка эффективности аугментационной илеоцистопластики с позиции качества жизни / С.А. Семенов, А.В. Куренков // Врач-аспирант. – 2013. – № 6.1(61). – С.132-137.
2. Семенов, С.А. Роль иммуногистохимического исследования в диагностике туберкулеза мочевого пузыря / С.А. Семенов, Н.Ю. Семенова, К.Х. Чибириков и др. // Журнал инфектологии. – 2014. - №1(6). – С.41-46.
3. Семенов, С.А. Место иммуногистохимического исследования в диагностике и прогнозе исходов хирургического лечения туберкулеза мочевого пузыря / С.А. Семенов, А.Н. Муравьев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С.170-171.
4. Чибириков, К.Х. Комплексная уродинамическая оценка результатов хирургического лечения туберкулеза мочевого пузыря / К.Х. Чибириков, А.Н. Муравьев, С.А. Семенов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С.190-191.
5. Семенов, С.А. Влияние хронической задержки мочеиспускания на качество жизни больных туберкулезом мочевого пузыря, перенесших аугментационную илеоцистопластику / С.А. Семенов, А.Н. Муравьев // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – №3. – С.13-18.
6. Семенов, С.А. Роль иммуногистохимического исследования в диагностике и лечении туберкулеза мочевого пузыря / С.А. Семенов, А.Н. Муравьев // Медицинский альянс. – 2015. – №1. – С.150.
7. Семенов, С.А. Эффективность аугментационной илеоцистопластики при туберкулезе мочевого пузыря с позиции качества жизни / С.А. Семенов, А.В. Куренков // Материалы 13-го конгресса российского общества урологов 6-8 ноября 2013 года. – СПб., 2013. – С.259-260.
8. Семенов, С.А. Место иммуногистохимического метода диагностики в прогнозировании результатов реконструктивных операций при туберкулезе мочевого пузыря / С.А. Семенов // Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей»: тезисы докладов. – М., 2012. – С. 105-106.
9. Семенов, С.А. Качество жизни больных нефротуберкулезом, перенесших аугментационную илеоцистопластику / С.А. Семенов, А.Н. Муравьев, Н.В. Орлова и др. // LXXIV научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2013»: тезисы докладов. – СПб.: Издательство СПб ГМУ, 2013. – С.113.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

АИЦП – аугментационная илеоцистопластика.

ИГХ – иммуногистохимическая.

ИЦП – илеоцистопластика.

КЖ – качество жизни.

КОС – кислотно-основное состояние крови.
МБТ – микобактерия туберкулеза.
МП – мочевого пузыря.
ООМ – объем остаточной мочи.
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ППД – привычная повседневная деятельность
СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
ХЗМ – хроническая задержка мочеиспускания.
ХБП – хроническая болезнь почек.
ХПН – хроническая почечная недостаточность.
anti-МБТ – антитела к микобактериям туберкулеза.
TLR2 – toll-like рецепторы 2-го типа.
TLR4 – toll-like рецепторы 4-го типа.