

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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»

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., проф. П.К. Яблонский,
к.м.н. А.Н. Муравьев

Санкт – Петербург

2015

ОГЛАВЛЕНИЕ			Стр.
Введение.			5
1.	Глава 1. Хирургическое лечение «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии, осложнения и исходы операции (обзор литературы).		11
1.1.	Этиология и патогенез развития туберкулеза мочевого пузыря.		11
1.2.	Лечение «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии.		12
1.3	Осложнения илеоцистопластики.		16
1.4	Изучение качества жизни у больных туберкулезом мочевого пузыря.		17
1.5	Морфологическое и иммуногистохимическое исследование при туберкулезе мочевого пузыря.		23
2.	Общая характеристика клинических наблюдений и методы обследования больных.		28
2.1.	Характеристика клинических наблюдений.		28
2.2.	Дизайн исследования.		31
2.3.	Методы обследования больных		33
	2.3.1.	Исследование качества жизни и степени расстройств мочеиспускания.	33
	2.3.2.	Лабораторные исследования.	43
	2.3.3	Инструментальные методы исследования.	45
	2.3.4.	Патоморфологические методы исследования.	48
2.4	Статистическая обработка полученных данных.		49
3.	Клинико-морфологическая характеристика «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии.		50

	3.1	Клиническая характеристика «малого» мочевого пузыря.	50
	3.1.1	Качество жизни как метод объективной оценки жалоб больного.	50
	3.1.2	Показатели лабораторных и инструментальных данных обследования у больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии.	53
	3.2	Морфологическая характеристика мочевого пузыря больных с микроцистисом туберкулезной этиологии.	59
4.	Отдаленные результаты аугментационной илеоцистопластики.		65
	4.1	Оценка исходов хирургического лечения	66
	4.2	Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в группе больных с исходом в хроническую задержку мочеиспускания.	71
	4.3	Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в группе больных с исходом в ацидоз.	77
	4.4	Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в группе больных с исходом в хроническую болезнь почек.	80
5.	Качество жизни больных до и после аугментационной илеоцистопластики.		85
	5.1	Исследование показателей общего качества жизни.	85
	5.2	Исследование качества жизни, связанного с расстройством мочеиспускания.	93
	5.3	Качество жизни больных с различными исходами ИЦП.	96
6.	Прогнозирование исходов хирургического лечения «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии.		101
	6.1	Прогностическое значение показателей качества жизни и объективных данных обследования в стратификации	101

		рисков развития отдаленных осложнений аугментационной илеоцистопластики.	
	6.2	Значимость выявленных в тканях мочевого пузыря ИГХ методом антигенов МБТ и маркеров воспаления в прогнозировании отдаленных результатов аугментационной илеоцистопластики	106
7.	Заключение		112
Выводы			122
Практические рекомендации			124
Список сокращений и условных обозначений			125
Список литературы			126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Туберкулез мочевого пузыря (МП) – тяжелое в патогенетическом отношении осложнение нефротуберкулеза, плохо поддающееся лечению. Туберкулезный и посттуберкулезный цистит протекает не только длительное время, но и с наиболее выраженными клиническими проявлениями и морфологическими изменениями мочевого пузыря [13,14,47,71,74]. Несмотря на многолетний опыт комплексного этиопатогенетического лечения данной патологии у 5-17 % больных наблюдается уменьшение функциональной и анестетической емкости МП, что приводит к стойким расстройствам мочеиспускания и резкому снижению качеству жизни (КЖ) [13,21,31, 32,36,44,77,131].

Согласно современным представлениям «золотым» стандартом в лечении «малого» МП, в том числе и туберкулезной этиологии, считается аугментационная (увеличительная) илеоцистопластика (АИЦП) [13,34,41,71,106]. 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 % [13,14,19,32,34,71,90,105,106,138, 139,146]. К основным поздним осложнениям илеоцистопластики (ИЦП) относят: нарушение мочеиспускания, выражающееся в гиперконтиненции или инконтиненции мочи, кислотно-основные и электролитные нарушения крови, прогрессирование хронической почечной недостаточности, обострение инфекций верхних мочевых путей и почек, развитие гидроуретеронефроза, стриктуры резервуарно-мочеточниковых и резервуарно-пузырного анастомозов, образование камней неоцистиса, гиперпродукция слизи, опухоли или разрывы мочевого кишечного резервуара, нарушения стула [12,13,19,105,106,135,146]. По обобщенным данным, до 50% больных перенесших транссекцию, супра- и субтригональную резекцию МП с илеоцистопластикой страдают хронической задержкой мочеиспускания (ХЗМ) при этом объем остаточной мочи составляет более 200 мл [13, 71, 106, 108,109,116,150].

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 клинικο-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 так же 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 «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (СПб., 2012, 2014), на LXXIV научно-практическая конференция «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 «СПбНИИ фтизиопульмонологии» МЗРФ, отделения урогенитального туберкулеза СПбГУЗ «Городская туберкулезная больница №2» г. Санкт – Петербурга и ГКУЗ «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 «СПбНИИ фтизиопульмонологии» МЗРФ.

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 машинописного текста. 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.

ГЛАВА I. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ «МАЛОГО» МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ИСХОДЫ ОПЕРАЦИИ

1.1. Этиология и патогенез развития туберкулеза мочевого пузыря

Основными причинами снижения функциональной и анестетической емкости мочевого пузыря являются интерстициальный, туберкулезный и лучевой цистит [11,13,17,30,131]. Ригидность и тотальный фиброз детрузора приводит снижению эластичности (комплаентности) стенки и объема мочевого пузыря (МП). Туберкулез мочевого пузыря – тяжелое осложнение нефротуберкулеза, которое чрезвычайно плохо поддается лечению. Туберкулезный и посттуберкулезный цистит протекает не только длительное время, но и с наиболее выраженными клиническими проявлениями и морфологическими изменениями [6,13,14,47,71]. Развитие туберкулезной инфекции в МП всегда вторично. До 75% случаев инфекция распространяется нисходящим путем из пораженных туберкулезом почек, в остальных случаях – восходящим, при туберкулезе половых органов [7,11,21,31,45,92,99,138,159,166]. Другие возможные пути инфицирования МП в доступной нам литературе не описаны. Специфический процесс в основном начинается в области мочепузырного треугольника и устьев мочеточников с дальнейшим диффузным распространением на дно мочевого пузыря, с возникновением рассеянных очагов воспаления, специфических туберкулезных язв, грануляций, частичного замещения детрузора рубцовой тканью и, как следствие, уменьшением вместимости МП [7,36,112,160].

Ведущими симптомами при туберкулезном цистите являются частое, нередко болезненное мочеиспускание, наличие императивных позывов [10,39,44,57,92,100,166]. Наиболее выраженная симптоматика наблюдается при туберкулезном микроцистите, частота мочеиспускания может достигать 30 и более раз за сутки [38,57,58,60]. Отсутствие специфической клинической картины приводит к несвоевременной диагностике и позднему началу лечения [25,37,48,52,54]. Эффективность стандартной противотуберкулезной терапии осложненных форм нефротуберкулеза крайне низкая. Анализ исходов

туберкулеза МП показал, что специфическая терапия неэффективна более чем в половине случаев, у 57,9% пациентов развивается посттуберкулезная цисталгия [20,22,23,59,125]. Таким образом, несмотря на комплексное применение этиопатогенетических средств у 5-17% больных наблюдается уменьшение функциональной и анестетической емкости МП, что приводит к стойким расстройствам мочеиспускания и резкому снижению качеству жизни [13,21,24,31,44,46,47,77,131].

1.2. Лечение «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии

Для ликвидации симптомов нижних мочевых путей у данных пациентов прибегают к инвазивным методам, которые можно разделить на малоинвазивные и реконструктивные операции с полным или частичным удалением пораженного органа. К первым относятся, гидродилатация МП и трансуретральная детрузоротомия. Эффективность данных методик составляет не более 50-75%, при условии, что анестетическая емкость МП превышает 300 мл, отсутствует выраженное нарушение COMPLAINTности, фиброз и обострение воспалительного процесса мочевыводящих путей [16,28,56]. Однако зачастую мы сталкиваемся уже с крайней степенью снижения емкости МП. Согласно современным представлениям, «золотым» стандартом лечения рубцово-сморщенного МП туберкулезной этиологии, является увеличительная (аугментационная) цистопластика с вовлечением в мочевой тракт различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3,8,13,23,34,41,63,71,92,106,137, 138]. Целью этой операции является облегчение симптомов нижних мочевых путей, болевого синдрома и нормализация функционирования верхних мочевых путей [8,10,13,19,34,53,71].

Основные вопросы, которые ставит перед собой хирург – это оптимальный уровень резекции пораженного органа, выбор сегмента ЖКТ для цистопластики, необходимость и способ имплантации мочеточников в сформированный резервуар. Виды резекции МП схематично представлены на рисунке 1.

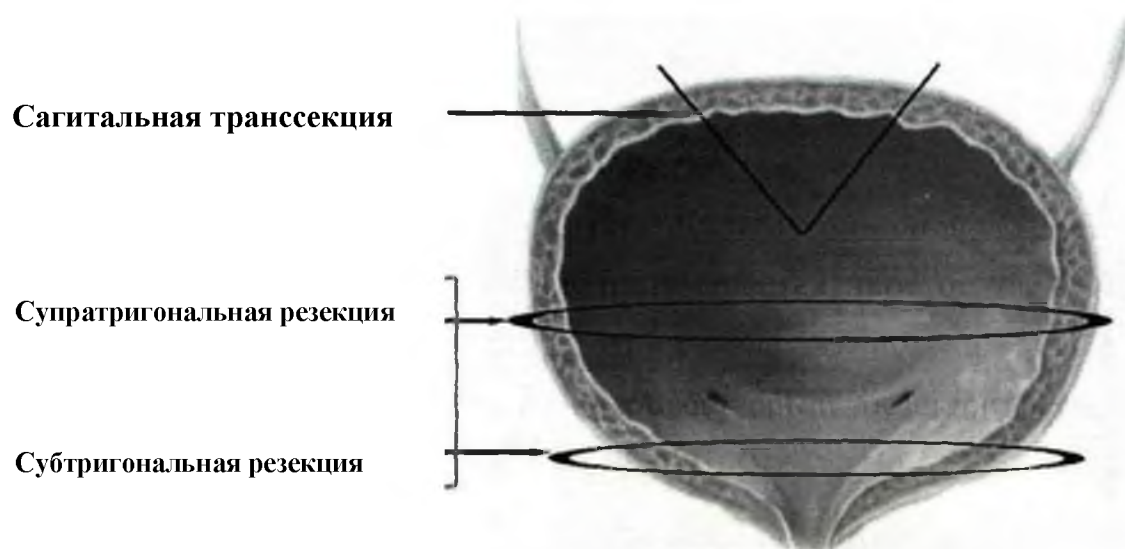


Рисунок 1. Линии разреза при сагиттальной транссекции, супра- и субтригональной резекции мочевого пузыря (указано стрелками).

Первый метод хирургической коррекции малого МП – это аугментация без резекции пораженной ткани. При данном виде хирургического вмешательства выполняется транссекция стенки мочевого пузыря с последующей цистопластикой одним из сегментов ЖКТ по методу Гудвина «sup-patch» [87,104,136,139]. Вскрытие стенки МП производится сагиттальным разрезом спереди назад [102]. Для достижения более широкого анастомоза возможно вскрытие МП крестообразным разрезом [104,146]. Применение данного вида операций описаны в литературе в основном при лечении гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Одним из условий успешного лечения, является сохранение анестетической емкости МП более 300 мл. При туберкулезном поражении МП данный вид операций возможен в стадию спастического цистита (ложного микроцистиса), которая, по сути, является ГАМП [23,26,124].

Учитывая интенсивность рубцового процесса в стенке МП, развивающегося при туберкулезном поражении, врачу зачастую приходится сталкиваться с крайней степенью сморщивания, когда цистометрическая емкость не превышает 150 мл, а анестетическая – не более 300 мл, что проявляется тяжелой степенью нарушения резервуарной функции МП [10,11]. В случае прогрессирующего снижения объема МП больному показано выполнение увеличительной

(аугментационной) цистопластики с предварительной резекцией пораженной ткани [10,11,13,34,71]. Наиболее щадящая операция – это супратригональная резекция, при которой пораженные ткани МП иссекаются на 1 см выше треугольника Льюто с последующей пластикой сегментом ЖКТ [13,63,64,106,114,128]. Основным принципом данной операции – это сохранение пузырно-мочеточниковых соустьев и мочепузырного треугольника [86,89,122,154]. Преимущества супратригональной резекции, по мнению различных авторов, состоят в следующем: во-первых – это более простое выполнение оперативного пособия. Во-вторых – сохранение естественных устьев мочеточников, что позволяет избежать стриктур мочеточниково-резервуарного анастомоза и в некоторых случаях – развития пузырно-мочеточникового рефлюкса [144]. В-третьих – это удовлетворительная континенция мочи [122,157]. В работе Wenderoth et al., (1989) представлен трехлетний опыт наблюдения 108 пациентов, который показал, что супратригональная резекция МП может считаться традиционным методом лечения туберкулезного микроцистита [158]. J.G. Gow (2002) так же пишет о том, что максимальное сохранение ткани МП может обеспечить эффективное мочеиспускание [105]. По мнению других авторов, в связи с длительным воспалением, стенки МП утолщаются, становятся ригидными, что приводит в отдаленном послеоперационном периоде к развитию стриктур пузырно-резервуарного анастомоза, склерозу шейки МП, гиперконтиненции, спонтанному разрыву резервуара [136,151]. Несмотря на длительную противотуберкулезную терапию, иррадикацию возбудителя, сохраняется риск рецидива туберкулезной инфекции в оставшейся ткани МП [103].

В связи с вышесказанным, ряд авторов предпочитают выполнение субтотальной (субтригональной) резекции МП [76,128,156]. Данный вид хирургического пособия рекомендуется при выраженных фиброзных изменениях детрузора и заинтересованности в рубцовом процессе устьев мочеточников [29,30,34,56]. При субтригональной резекции иссекают рубцовые ткани по

периметру уретральной воронки, с последующей пересадкой мочеточников во вновь сформированный резервуар. В итоге сохраняется лишь ткань шейки МП.

Другим видом операции, является цистэктомия, с полным удалением ткани МП, а в сочетании со специфическим деструктивным поражением предстательной железы, по данным единичных сообщений, рекомендуется выполнение и простатэктомии [15,22,51,123]. Выполнение цистэктомии общепринято при микроцистите, развившимся в результате интерстициального цистита [147]. D.E. Nurse and A.R. Mundy (1993) поделились собственным опытом более 80 АЦ по поводу туберкулезного микроцистиса и пришли к выводу, что пациентам с объемом МП менее 15 мл и наличии толстой фиброзной стенки показана цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой [136]. По их мнению, полное удаление МП (в отличие от аугментации) полностью устраняет симптомы заболевания, и уменьшает риск формирования стриктуры пузырно-кишечного соустья, так как анастомоз производится со здоровыми тканями.

В результате анализа доступной нам литературы, в определении оптимальной линии резекции МП при микроцистите туберкулезной этиологии, единого мнения нет [3,8,9,34,71]. Существуют основополагающие принципы, на которые можно ориентироваться при планировании реконструктивной операции на МП – это физиологическая и анестетическая емкость МП, вовлечение в рубцовый процесс устьев мочеточников, данные патоморфологического исследования по результатам мультифокальной биопсии стенки пораженного органа.

Следующим важным вопросом при реконструктивной хирургии МП является выбор сегмента ЖКТ для внедрения в мочевой тракт. Наиболее часто используемым материалом, при создании искусственного МП служат: терминальный отдел подвздошной кишки, сигмовидная кишка, сегмент желудка, редко используют – поперечно-ободочную кишку, илеоцекальный сегмент, прямую кишку [11,31,33,34,41,61,63,65,67,73,94,97,100,120,121,137,150]. У каждого отдела ЖКТ есть свои преимущества и недостатки при формировании мочевого резервуара.

Многолетний опыт ученых всего мира, данные исследуемой литературы и компьютерного анализа проведенного в 1998 году В.Р. Дуел с соавт. на сегодняшний день «золотым стандартом» в реконструкции МП в том числе при микроцистисе туберкулезной этиологии считается илеоцистопластика.

1.3. Осложнения илеоцистопластики

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% [13,14,32,34, 71,79,105,129,137]. К основным поздним осложнениям ИЦП относят: обострение инфекций верхних мочевых путей и почек, кислотно-основные и электролитные нарушения, прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН), нарушения мочеиспускания, выражающиеся в гиперконтиненции или инконтиненции мочи, развитие гидроуретеронефроза (ГУН), стриктуры резервуарно-мочеточниковых и резервуарно-пузырного анастомоза, образование камней неоцистиса, гиперпродукция слизи, опухоли или разрыв мочевого пузыря, нарушение стула [12,13,105, 135,146]. По данным, представленным в работе О.Н. Зубаня (2011) [13], основным осложнением, повлекшим за собой развитие метаболического ацидоза, обострение пиелонефрита, увеличение стадии ХПН и степени ГУН послужила хроническая задержка мочеиспускания (ХЗМ). По обобщенным данным, до 50% больных перенесших транссекцию, супра- и субтригональную резекцию МП с илеоцистопластикой страдают ХЗМ с объемом остаточной мочи более 200 мл [13,71,106,109,116,140,150]. Длительный контакт мочи со стенкой кишечного резервуара приводит к абсорбции значительного количества хлоридов и азотистых соединений, что вызывает дисбаланс кислотно-основного состояния (КОС) крови. После ортотопической ИЦП выраженный постоянный ацидоз наблюдается у 10% пациентов, а у 20% он носит периодический характер [13]. До 70% больных, которые не принимали профилактические дозы алкализующих препаратов после операции,

подвержены развитию гиперхлоремического ацидоза [63,64,65,79]. Уже в 1992 году W.S. McDougal показал, что частота и выраженность метаболических и электролитных нарушений зависит от определенных факторов: длительности контакта мочи со слизистой кишечного резервуара, функционального состояния почек, продолжительности нахождения кишечного сегмента в составе мочевого тракта, концентрации растворенных веществ в моче, осмолярного давления, уровня рН мочи, относительной абсорбции. У пациентов с изначально нормальной функцией почек абсорбция хлоридов и азотистых соединений реже приводит к дисбалансу электролитного состава крови.

Прогрессирование ХПН является угрожающим жизни состоянием. Одним из методов устранения причин ХПН является проведение реконструктивной операции на мочевом пузыре. Однако, при скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, выполнение ИЦП противопоказано, т.к. у таких пациентов после кишечной пластики МП возникают метаболические нарушения различной выраженности [11,14,18,71]. Прогрессирование ХПН по данным литературы наблюдается наиболее часто у больных с единственной почкой [13,34]. В связи с этим пристальное внимание должно быть обращено к пациентам перенесшим нефрэктомия.

Как мы видим, наличие у больных ХЗМ может способствовать развитию метаболического ацидоза, что приводит к прогрессии ХПН. Говоря о развитии этого комплекса осложнений, можно судить об эффективности проведенного хирургического лечения.

1.4. Изучение качества жизни у больных туберкулезом мочевого пузыря

Традиционно результаты операции оцениваются по данным, полученным в результате физикальных, лабораторных, инструментальных, лучевых и других объективных методов обследования. Так же проводится анализ летальности, продолжительности пребывания в стационаре, послеоперационных осложнений. Основное внимание при этом уделяют количественным показателям – частоте осложнений, неблагоприятных исходов, продолжительности жизни и т.д. При

этом не учитывается, что для пациентов важнее реальное улучшение самочувствия и степень удовлетворения жизнью в психоэмоциональном и социальном аспектах [5,42,43,80,81].

Вся информация, регистрируемая в медицинской документации, исторически квалифицируется, как объективная, которая получена при лабораторных и инструментальных исследованиях, и субъективная – это данные о симптомах болезней, отношении больного к своему самочувствию и функциональным возможностям. Для объективизации информации, полученной от больного, разработаны и четко очерчены измерительные свойства такого показателя, как «качество жизни» (КЖ). Впервые это словосочетание в медицинской терминологии использовал в 1966 г. J. Erkinton в дискуссии о важности всестороннего изучения последствий болезни, а в 1977 году это понятие было официально признано в одной из рубрик «Cumulated Index Medicus» медицинским термином [5,43]. КЖ, является интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, основанное на субъективном восприятии пациента. В медицинском понимании этот термин всегда связан со здоровьем. КЖ одно из ключевых понятий современной медицины, позволяющее проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения [42,43]. В формировании единых знаний и подходов к исследованию КЖ участвуют такие организации как Межнародный центр исследования качества жизни и Международное общество исследования качества жизни (International Society for Quality of Life Research — ISOQOL). Выделяют 3 основных составляющих концепции КЖ [43]:

1. Многомерность КЖ включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека: физической, психологической, социальной, духовной и экономической.

2. Изменяемость параметров КЖ во времени, позволяет осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии.

3. Участие больного в оценке своего состояния, является ценным и надежным показателем его общего состояния. Оценку КЖ должен проводить сам пациент. По результатам многочисленных исследований показано, что оценка КЖ, сделанная самим больным часто не совпадает с оценкой КЖ выполненной врачом.

В современной хирургии и урологии оценка КЖ связанного со здоровьем развивается активными темпами и имеет достаточно широкое практическое применение. Она позволяет проводить мониторинг состояния больных с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения, проводить стандартизацию и экспертизу новых методов лечения с использованием международных критериев, разрабатывать прогностические модели течения и исхода заболевания [5,34,43].

Основными инструментами в руках врача для оценки КЖ больного являются опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP). Они дают возможность количественной оценки основных сфер жизнедеятельности человека [5]. В зависимости от области применения опросники бывают общими и специальными. Общие опросники предназначены для оценки КЖ как здоровых, так и больных людей с различной патологией. К наиболее распространенным относятся: EuroQol (EQ-5D), MOS SF-36 и его модификации (SF-22, SF-20, SF-12), Quality of Well-Being Index, Sickness impact profile, Nottingham Health Profile, Quality of Life Index [70,82,89]. Специальные опросники необходимы для исследования КЖ в зависимости от заболевания и делятся по областям медицины – онкология, неврология, ревматология, урология и т.д., по нозологиям – рак мочевого пузыря, недержание мочи, ДГПЖ и т.д. При исследовании КЖ в международной практике используют только стандартизированные опросники, обязательно апробированные в клинических исследованиях.

Любая шкала и опросник должны соответствовать следующим характеристикам:

1. Надежность – это точность измерения, т.е. соответствие баллов состоянию пациента.
2. Валидность (достоверность) – это возможность опросника достоверно измерить изучаемую характеристику.
3. Чувствительность – свойство опросника отображать изменения в состоянии здоровья пациента в процессе лечения.

Оценка КЖ, как показателя эффективности лечения, широко применяется в практической урологии, этой проблеме посвящены более 10 тысяч публикаций, разработано более 70 методик для его определения. Общепринятыми инструментами оценки КЖ являются опросники, заполняемые больными до, во время и после лечения [5,42,43]. Активно внедрены и используются в клинической практике для мониторинга лечения данные, полученные в результате анкетирования, при таких заболеваниях, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, недержание мочи, гиперактивность МП, злокачественные новообразования МП, предстательной железы. Включение оценки КЖ наряду с другими общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом и оценить эффективность проводимого лечения.

Оценка КЖ больных с заболеваниями МП, которым показана реконструктивная хирургия нижних мочевых путей, имеет одно из определяющих значений в выборе метода деривации мочи, в уровне резекции МП [13,34,41,63, 132]. По мнению E. Skinner (2001) КЖ является одной из основных движущих сил развития методов континентного отведения мочи [148]. Основная причина снижения КЖ у больных с уменьшенной емкостью МП в том числе и туберкулезной этиологии – расстройства мочеиспускания, под которыми мы понимаем наличие у больного стойких жалоб на учащенное, иногда болезненное мочеиспускание, появление неотложных позывов к мочеиспусканию и недержание мочи. Стереотип мочеиспускания формируется у человека с детства, когда происходит становление психологической и социальной оценки акта

мочеиспускания. Нарушение акта мочеиспускания наносит пациенту тяжелую психологическую травму [132]. Проблемы с мочеиспусканием и недержанием мочи влияют на отношения человека с окружающими людьми, приводят к отчуждению, изоляции и депрессии. Динамика КЖ у больных туберкулезом МП рассматривается в работах отечественных и зарубежных авторов, которыми показано, что выполнение илеоцистопластики приводит к улучшению как общих, так и специальных показателей КЖ [7,10,34,63,106]. В работе Муслимова М.М. (2010) показано, что наилучшие показатели КЖ по шкале SF-36 имели место у тех пациентов, которым выполнялась субтригональная резекция МП с АИЦП [34]. А.И. Новиков (2007) четко показал зависимость между КЖ и различными осложнениями, возникающими в послеоперационном периоде [41]. Однако в повседневной жизни пациенты чаще обращают внимание на неудобства, связанные с функциональными нарушениями (недержание мочи, эректильная дисфункция и др.) и не замечают латентно протекающие осложнения (обструкция ВМП, рефлюкс и др.), которые сопровождаются ухудшением функции почки и, в конечном счете, могут стать серьезной угрозой для их жизни [80,81].

В последние годы в мировом медицинском сообществе особое внимание уделяется не только профилактике и лечению «малого» мочевого пузыря, но и достижению оптимального функционального результата. КЖ постепенно становится определяющим фактором при выборе хирургической тактики и оценке результатов лечения [34,41,63,105,111]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными вопросы о влиянии расстройств мочеиспускания, как объективного показателя, на исходы лечения больных, перенесших реконструктивные операции при туберкулезе мочевого пузыря. Научные исследования этой проблемы единичны и основаны на динамической оценке жалоб, дневника мочеиспускания, шкал и опросников, не предназначенных для данной патологии. Тем не менее, самооценка больным своего состояния справедливо считается одним из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения [70].

В изученной нами литературе огромное количество работ посвященных результатам лечения «малого» МП. В них подробно описываются осложнения и методы их профилактики. Однако ни в одном доступном источнике не было попытки построить прогностическую модель исхода хирургического лечения микроцистиса. Четко не определены те факторы, которые могли бы повлиять на отдаленный результат ИЦП. В ряде случаев показано прогностическое значение КЖ, которое может дать врачу ценную информацию о возможном исходе заболевания при использовании данного метода терапии и, таким образом, помочь в выборе правильной стратегии лечения [42,43].

1.5. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование при туберкулезе мочевого пузыря

Поиск факторов, которые могут повлиять на исход реконструктивной операции при малом МП туберкулезной этиологии, позволил выдвинуть предположение о сохранении воспалительного процесса в т.ч. и специфического характера в оставленном участке собственного МП при его резекции и, как следствие, продолжении процесса фиброзирования в этой зоне неоцистиса.

Удаленная часть МП всегда подвергается патоморфологическому исследованию. Однако специфические изменения в нем, при стандартной методике окраски гистологического материала, дополненной окраской по Цилю-Нильсену, по мнению различных авторов, выявляются лишь у 17,3-54,0% больных нефротуберкулезом [21,40,77,110,113]. Наиболее характерные изменения в тканях при туберкулезном процессе является наличие гранулем, иногда с наличием лейкоцитов и формированием в центре казеозного некроза. Но как показывает практика, при рутинном морфологическом исследовании морфолог сталкиваются с неспецифическими изменениями воспалительного и дистрофического характера. В слизистой оболочке можно наблюдать изъязвления эпителиального слоя, пестрые клеточные инфильтраты различного клеточного состава: лимфоидноклеточные, макрофагально-лимфоидные, с примесью

лейкоцитов и плазматических клеток, разрастания капилляров, скопления фибробластов [15,22,55].

Методом выявления кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в тканях и биологических средах является окраска по Цилю-Нильсену (Ц-Н). Однако чувствительность этого метода довольно низкая, так, при исследовании мазков мокроты с окраской по Ц-Н возбудитель визуализируется в 40-45% исследований [153]. Кроме того, известно, что реакция Ц-Н сужает возможности дифференциальной диагностики, определяя огромную группу кислото- и спиртоустойчивых бактерий (более 90 видов), а также других видов КУБ (в том числе нокардии, родококки, шистосомы, криптоспоридии и др.) [55].

В последние годы появились литературные данные о применении иммуногистохимического (ИГХ) метода для диагностики туберкулеза [66,68]. Установлено, что данный способ обнаружения МБТ значительно – до 80-85% случаев – расширяет возможности их выявления [40,153]. ИГХ метод диагностики основан на высокоспецифичном взаимодействии антигена с антителом и позволяет выявить практически любой тканевой или клеточный антиген [4]. Первые публикации применения ИГХ метода появились в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза легких, а также в диагностике специфического поражения кожи [66,68]. Эти исследования проводились с использованием моноклональных антител к *Mycobacterium tuberculosis complex* clon 1.1/3/1. Преимущество нового метода диагностики заключалось в выявлении не только классических МБТ в виде палочек, но и обнаружение мелких кокковидных форм микобактерий, существование которых впервые доказал E. Hollstrom еще в 1945 году. Авторы показали, что в 3 из 10 случаев подозрения на саркоидоз легких были выявлены единичные скопления МБТ, в результате чего диагностировано туберкулезное поражение. По строению и форме МБТ в этих случаях отличались от МБТ, которые выявлялись при фиброзно-кавернозном туберкулезе. Использование ИГХ метода позволило также диагностировать

туберкулез по биоптату кожи, где, в очагах гранулематозного воспаления были обнаружены скопления МБТ [66].

Первые российские данные о применении ИГХ метода для диагностики туберкулеза мочевого пузыря опубликованы А.А. Нересяном в 2010 году [40]. С целью изучения возможной комплексной диагностики туберкулеза мочевого пузыря были проанализированы истории болезни 21 пациентки с выявленным туберкулезом органов мочевой системы. Из них выделены 11 больных с расстройствами мочеиспускания, составивших основную группу (1-ю), и 10 больных, у которых мочеиспускание было удовлетворительным, отнесенных в группу сравнения (2-ю). Так же, для оценки результатов противотуберкулезной терапии были проанализированы истории болезни 16 женщин, которые получили основной курс специфической терапии. Из них выделены 10 больных с расстройствами мочеиспускания (3-я группа) и 6 – мочеиспускание которых было удовлетворительным (4-я группа). Всем пациентам выполнялась мультифокальная биопсия мочевого пузыря по стандартной методике с получением 3-5 фрагментов слизистой оболочки. Для верификации МБТ осуществлялось ИГХ исследование с использованием моноклональных антител к *Mycobacterium tuberculosis complex* clon 1.1/3/1. В результате проведенного исследования в 1-ой группе (11 пациентов) туберкулез МП был подтвержден стандартным гистологическим исследованием у 1 больной, а методом ИГХ – у 7. Особый интерес в этой группе составили случаи с отсутствием типичной для туберкулеза картины гранулематозного воспаления. Во 2-ой группе сравнения, только у одной больной визуализированы единичные МБТ. В последующем у неё был выявлен поликавернозный туберкулез почек. Среди больных туберкулезом мочевыделительной системы, прошедших основной курс противотуберкулезной терапии (3-я группа), гистологически туберкулез мочевого пузыря подтвержден у 2 пациенток, ИГХ методом – у 9 больных. В 4-ой, контрольной группе специфический процесс в мочевом пузыре не верифицирован обоими методами. Выводы этой научной работы показали, что при отсутствии типичной

морфологической картины туберкулезного воспаления, возможно обнаружение МБТ в препарате с помощью ИГХ метода. Однако, несмотря на высокую специфичность ИГХ реакции с антителами к МБТ, чувствительность метода не столь высока, что связано с генетической изменчивостью и неоднородностью МБТ [93].

Помимо обнаружения антигенов МБТ, возможно и выявление факторов воспаления в т.ч. и при туберкулезной инфекции. В иммунных клетках активации воспалительной реакции происходит через toll-like рецепторы (TLR), которые распознают микроорганизмы от простейших до вирусов [133]. Иммуниет к МБТ связан с активностью Т-хелперов 1 и вовлекает TNF- α , TNF- γ , IL-12 [2,118]. Нейтрализация TNF- α приводит к реактивации заболевания, генетические дефекты рецепторов к TNF- γ или IL-12 ведут к увеличению восприимчивости к МБТ [126]. До недавнего времени оставалось неясным как инфицированные макрофаги активируют Т-ассоциированный иммуниет. Открытие TLR позволило разрешить данный вопрос. Было идентифицировано 13 членов семейства TLR, которые активируют уникальный набор генов. Показано, что TLR2 и TLR4 запускают микобактерия-ассоциированный внутриклеточный сигналинг. Их сверхэкспрессия выявлена у больных туберкулезом [85,130]. Как показали опыты на животных, инициация TLR 2 является определяющим звеном в активации иммунного ответа и формирования гранулем, роль других рецепторов, TLR 4 и TLR 9 выражена в меньшей степени [75,78,98,115,152]. Однако, другие авторы выявили, что активация различных типов TLR зависит от штамма МБТ [88,142,165]. Оценка распределения TLR в гранулемах показала, что экспрессия TLR2 и TLR4 происходит как в иммунных клетках, таких как лимфоциты и миелоидные клетки, так и в неиммунных (эпителий, тип 2 пневмоцитов, перитциты), в то время как TLR9 ограничен только иммунными клетками [101].

Зачастую в гистологическом препарате мочевого пузыря, несмотря на сохранение клинической симптоматики, не удается выявить МБТ в связи с иррадикацией возбудителя в результате проведения основного курса

противотуберкулезной терапии. Нами предложено проведение не только стандартного гистологического исследования с окраской гематоксилином-эозином и по Цилю-Нильсену, но и выполнение ИГХ реакции с антителами к МБТ, TLR 2 и TLR 4, для выявления нетипичных МБТ и иммунокомпетентных клеток, характерных для воспаления, в том числе и специфического, а так же повышения качества диагностики данного заболевания и определения ценности результатов исследования в прогнозировании исходов ИЦП.

Подводя итог вышесказанному, основная масса научных публикаций затрагивает всевозможные варианты хирургического лечения микроцистиса и профилактики его осложнений, частота которых, тем не менее, сохраняется на довольно высоком уровне. Во многих работах также затрагиваются вопросы влияния имеющегося заболевания и различных методов лечения на качество жизни пациента. Однако изучение данного параметра не рассматривается в качестве возможного критерия прогнозирования исходов хирургического лечения «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевыделительной системы. Хирургия микроцистиса в ряде случаев предусматривает оставление части МП, в котором длительное время может сохраняться воспалительный процесс, в том числе и специфический. Стандартные методики гистологического исследования операционного материала имеют довольно низкую чувствительность в определении возбудителя. В связи с этим, существует необходимость использования современных, более чувствительных методов морфологической оценки, таких, как ИГХ реакции с антителами к МБТ, TLR 2 и TLR 4. Применение данных методик на дооперационном этапе может иметь не только высокую диагностическую ценность, но и использоваться в качестве одного из прогностических критериев исходов оперативного лечения.

Таким образом, определение четких, обоснованных клинико-морфологических критериев прогнозирования, позволит на дооперационном этапе оценить степень риска отрицательного исхода хирургического лечения, что

имеет решающее значение в выборе методов оперативного вмешательства и эффективной профилактики послеоперационных осложнений.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Настоящее исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 46 больных туберкулезом мочевыделительной системы, осложненным распространением специфического процесса на мочевой пузырь (МП), что привело к развитию «малого» МП. Всем пациентам выполнена однотипная операция в объеме супратригональной резекции МП с ортотопической аугментационной илеоцистопластикой 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 больных от 20 до 71 года, в среднем составил – $50,3 \pm 2,1$ года. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), разделение пациентов по возрастным группам имеет структуру, приведенную в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по возрастным группам, n=46

Возрастная группа	Количество больных		Средний возраст, лет
	Абс.	%	
Молодой возраст от 20 до 44 лет	16	35	$33,3 \pm 6,1$
Средний возраст от 45 до 59 лет	13	28	$52,5 \pm 3,4$
Пожилой возраст от 60 до 75 лет	17	37	$64,6 \pm 4,2$

Как видно из таблицы 1, более половины больных (что в сумме составило 63,0%), которых пришлось подвергнуть тяжелому хирургическому вмешательству, находились в группе молодого и среднего возраста.

Туберкулез мочевыделительной системы исследуемым больным верифицирован различными методами – гистологическим, бактериологическим и клинико-рентгенологическим (табл. 2).

Таблица 2 – Верификация нефротуберкулеза различными методами

Метод верификации диагноза	Количество больных	
	Абс.	%
Гистологический	27	58
Бактериологический	3	7
Клинико-рентгенологический	16	35

По представленным данным в таблице 2 видно, что остается довольно большая доля больных с клинико-рентгенологическим методом доказательства нефротуберкулеза – в каждом третьем случае (35%). У 27 пациентов гистологическая верификация осуществлена после нефрэктомии по поводу кавернозного туберкулеза почек, кроме того, у 4 из них в препарате мочевого пузыря выявлены изменения характерные для специфического воспаления.

У 13 (28,3%) оперированных по поводу туберкулеза мочевыделительной системы зарегистрировано специфическое поражение других органов и систем (табл. 3).

Таблица 3 – Экстраренальные локализации туберкулеза

Число больных	Туберкулез легких	Туберкулезный увеит	Туберкулез мужских половых органов
абс.	2	1	10
(%)	4,3	2,2	21,7

Из представленной таблицы 3 видно, что чаще других отмечался туберкулез мужских половых органов. В структуре легочного процесса по одному случаю

приходилось на инфильтративный туберкулез и посттуберкулезный пневмофиброз.

Чувствительность выделенных микобактерий была сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам. К моменту проведения хирургического лечения специфический процесс органов мочевыделительной системы находился в неактивной фазе, отсутствовало бактериовыделение. Аугментационная илеоцистопластика (АИЦП) выполнена в промежутке от 8 месяцев до 1,5 лет после верификации 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.

У большинства пациентов перед операцией выявлены сопутствующие заболевания. Их наличие обязательно учитывалось при определении противопоказаний к хирургическому вмешательству. Кроме того, проводилась оценка коморбидности каждого пациента с помощью индекса коморбидности Чарлсона (1987) [91], который составил в среднем $3,7 \pm 0,3$ балла. Распределение больных в зависимости от индекса коморбидности приведено в таблице 4.

Таблица 4 – Коморбидность

Индекс коморбидности		0	1	2	3	4	5	6
Число больных	Абс.	3	1	13	3	8	8	10
	%	6,5	2,2	28,3	6,5	17,4	17,4	21,7

Из таблицы 4 следует, что только у 3 (6,5%) больных коморбидность отсутствовала, у 18 (39,1%) пациентов индекс определен на уровне 5 и 6 баллов, что свидетельствует о 85,0% риске летального исхода в ближайшие 10 лет.

При отборе больных на ортотопическую илеоцистопластику (ИЦП) обязательно учитывалось отсутствие органических и функциональных причин инфравезикальной обструкции, таких как стриктурная болезнь уретры, наличие

острой задержки мочеиспускания в анамнезе. Средний объем предстательной железы составил $41,2 \pm 1,3 \text{ см}^3$ ($15 \div 52 \text{ см}^3$). Оценить показатели урофлоуметрии (УФМ) не представлялось возможным в связи с малой емкостью МП.

2.2 Дизайн исследования

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 качества жизни (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 2.

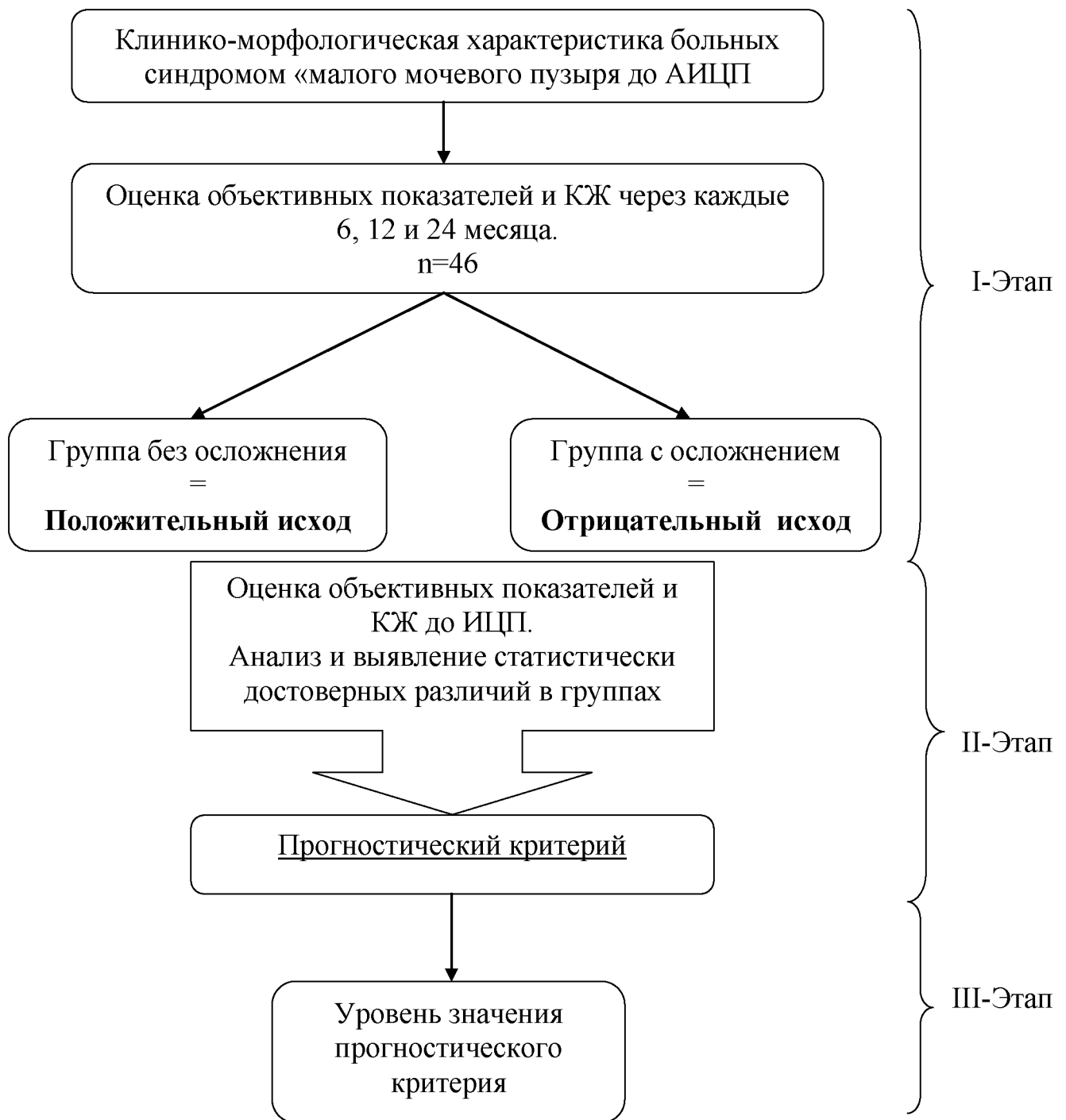


Рисунок 2. Схема дизайна исследования.

Для изучения морфологического критерия прогноза исследован гистологический материал, полученный после резекции мочевого пузыря. Предварительно, препарат МП оценивался патоморфологом на наличие воспалительной реакции, сохранности всех слоев стенки МП. В результате 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.

2.3 Методы обследования больных

Всем больным проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, регистрировался суточный ритм мочеиспусканий, предлагалось заполнить опросники по КЖ. Оценка всех показателей проводилась до операции, через 6, 12 и 24 месяца после операции.

2.3.1 Исследование качества жизни и степени расстройств мочеиспускания

Для исследования КЖ использовали два общих вопросника – это русская версия опросника MOS SF-36 v.2TM валидированного межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга и русская версия европейского опросника EuroQol-5D-5L с визуальной аналоговой шкалой. MOS SF-36 состоит из 36 пунктов, которые формируются в 8 шкал качества жизни (PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование обусловленное психическим состоянием, MH – психическое здоровье). В соответствии со стандартной процедурой обработки, значение каждой шкалы выражается в баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 — наихудшее, 100 баллов — наилучшее качество жизни. Форма для заполнения опросника имеет следующий вид, представленный на рисунке 3.

ОПРОСНИК SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ).

Ф. и. о.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

- | | |
|----------------------|---|
| Отличное..... | 1 |
| Очень хорошее | 2 |
| Хорошее | 3 |
| Посредственное | 4 |
| Плохое..... | 5 |

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

- | | |
|---------------------------------------|---|
| Значительно лучше, чем год назад..... | 1 |
| Несколько лучше, чем год назад..... | 2 |

- Примерно так же, как год назад..... 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2

Г. Были *трудности* при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий). 1 2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего
(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешало 1
Немного..... 2
Умеренно 3
Сильно 4
Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)..... 1
Очень слабую..... 2
Слабую 3
Умеренную 4
Сильную 5
Очень сильную..... 6

8. В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешала 1
Немного..... 2
Умеренно 3
Сильно..... 4
Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	(обведите одну цифру)					
	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя	1	2	3	4	5	6

бодрым (ой)?						
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко.....	4
Ни разу	5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- деленно верно	В основ- ном верно	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Рисунок 3. Опросник MOS SF-36.

Опросник EuroQol состоит из двух частей. Первая часть включает пять компонентов, связанных с такими аспектами жизни больного, как подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент, в зависимости от степени выраженности, разделен на пять уровней. Первый уровень – это отсутствие нарушений двигательной активности, боли, тревоги, трудностей в привычной повседневной деятельности (ППД) и уходе за собой. Второй уровень подразумевает наличие незначительных нарушений в данных аспектах жизнедеятельности. Третий и четвертый уровень – это нарастание нарушений с умеренных до больших. Пятый уровень – это невозможность пациента к самообслуживанию, наличие крайне сильной боли и депрессии. Результаты ответов исследуемых могут быть представлены в виде как профиля «состояния здоровья» EQ-5Q-profile, так и удобного в расчетах количественного показателя «индекса здоровья» EQ-5Q-utility. Вторая часть опросника представляет визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Это вертикально градуированная шкала от 0 до 100 баллов, на которой 0 означает наихудшее, 100 – наилучшее состояние здоровья. Пример опросника EuroQol-5D-5L с ВАШ представлен на рисунке 4.

В каждом разделе отметьте галочкой **ОДИН** квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья **СЕГОДНЯ**.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
- Я испытываю небольшие трудности при ходьбе
- Я испытываю умеренные трудности при ходьбе
- Я испытываю большие трудности при ходьбе
- Я не в состоянии ходить

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием
- Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПРИВЫЧНАЯ ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
- Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна
- Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно
- Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю небольшую боль или дискомфорт
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт
- Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт

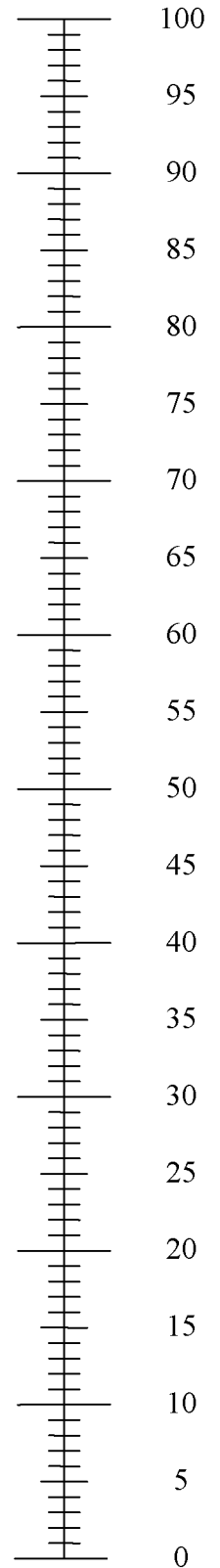
ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю небольшую тревогу или депрессию
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Наилучшее состояние
здоровья, которое можно
себе представить

- Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.
- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить,
- 0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =



Наихудшее состояние
здоровья, которое
можно себе
представить

Рисунок 4. Опросник EuroQoL-5D-5L с визуально-аналоговой шкалой.

Для оценки степени выраженности симптомов нижних мочевых путей использовали наиболее распространенный специализированный опросник IPSS-QoL. Впервые оценка мочеиспускания с помощью специальной таблицы была предложена Boyarsky S. et al. (1977) для контроля над эффективностью лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Все симптомы заболевания разделены по степени выраженности и каждой присвоен свой балл. Позже, развитие и совершенствование идеи реализовалось появлением новых опросников. Последний разработан комитетом мер Американской урологической ассоциации. Международный научный комитет Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) утвердил его под названием Международной шкалы (системы) суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты – IPSS (International Prostate Symptom Score) (табл. 5) и добавил к ней вопрос о качестве жизни - QOL (Quality of life due to urinary symptoms) (табл. 6). В адаптированном для стран СНГ варианте эта шкала получила название «Международной системы оценки симптомов нижних мочевых путей в баллах», что принципиально меняет границы использования таблицы. Согласно данным литературы анализ степени расстройства мочеиспускания с помощью IPSS возможен и при других (помимо ДГПЖ) заболеваниях нижних мочевыводящих путей [7,10,27,48,81,84,89,127]. Шкала IPSS состоит из 7 вопросов, 3 из которых характеризуют фазу накопления мочевого пузыря, 4 вопроса – фазу опорожнения и 1 вопрос – оценку пациентом качества жизни, возникшего в связи с наличием у него имеющихся расстройств мочеиспускания. После заполнения пациентом опросника происходит подсчет баллов, где, чем выше сумма баллов, тем более выражены расстройства мочеиспускания. Количество баллов: от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях, от 8 до 19 – об умеренных нарушениях, 20 - 35 свидетельствует о тяжелых симптомах болезни.

Таблица 5 – Шкала балльной оценки симптомов нижних мочевых путей (IPSS)

Шкала IPSS	никогда	реже, чем 1 раз в неделю	реже, чем в половине случаев	примерно в половине случаев	чаще, чем в половине случаев	почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
Суммарный балл по IPSS						

Таблица 6 – Индекс качества жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания – QOL

Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	прекрасно	хорошо	удовлетворительно	смешанное чувство	неудовлетворительно	плохо	очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6

У всех больных регистрировали суточный ритм спонтанных мочеиспусканий, характеризующий способность МП к накоплению и удержанию мочи. Каждому пациенту необходимо было заполнить в течение суток «дневник мочеиспускания», где указывалось время каждого эпизода мочеиспускания, объем выделенной мочи, наличие императивного позыва, эпизоды недержания и нарушения сна. Пример дневника представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Пример заполненного «дневника мочеиспускания»

Время (ЧЧ:ММ)	Объем (мл)	Неудержимый (императивный позыв)	Недержание мочи	Нарушение сна
08:10	250			
12:20	300			
14:50	180	√	√	
16:05		√	√	
18:40	350			
22:30	320			
03:40	70			√

В результате, мы получаем следующие показатели необходимые для оценки характера мочеиспускания – это функциональная емкость мочевого пузыря, частота мочеиспусканий в сутки, число императивных позывов, нарушений сна, суточный объем мочи. Из приведенного в таблице 7 «примера дневника мочеиспускания» видно, что максимальная функциональная емкость МП составила 350 мл., частота мочеиспускания – 6 раз в сутки, 2 императивных позыва, сопровождающихся неудержанием мочи, один эпизод ноктурии, суточный диурез составил 1470 мл.

2.3.2 Лабораторные исследования

Лабораторное обследование включало в себя: биохимический анализ крови с определением уровня креатинина. Показатели электролитного, кислотно-

щелочного и газового состава крови измерялись с помощью аппарата «Радиометр Медикал А/С». Обязательно проводили бактериологическое исследование мочи, посев на неспецифическую микрофлору и плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-2 для выявления микобактерий туберкулеза (МБТ). При этом определяли чувствительность неспецифической флоры к антибиотикам, а штаммы МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Для оценки нарушения почечной функции использовали современную классификацию хронической болезни почек (ХБП). Под ХБП мы понимаем наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза [35,50]. Любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые связаны с патологическим процессом в почечной ткани, свидетельствуют о наличии ХБП. К основным маркерам повреждения почек относятся: стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 кв.м., альбуминурия/протеинурия, стойкое повышение экскреции белка с мочой более 10 мг/сут., изменения в осадке мочи (эритроцитурия, цилиндрурия, лейкоцитурия), аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменения размеров почек, изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-основного состава (КОС) крови, патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные прижизненной нефробиопсией. Таким образом, для установки стадии ХБП необходимо наличие указания на нефропатию любой этиологии и определение уровня СКФ. Современная классификация ХБП согласно национальным рекомендациям [35] представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Стадии хронической болезни почек в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации

Стадия ХБП	Уровень СКФ
C1	Признаки повреждения почек с нормальной СКФ (>90 мл/мин)
C2	Признаки повреждения почек с незначительным снижением СКФ (60-89 мл/мин)
C3a	Умеренное снижение СКФ (45-59 мл/мин)
C3b	Выраженное снижение СКФ (30-44 мл/мин)
C4	Тяжелое снижение СКФ (15-29 мл/мин)
C5	Терминальная почечная недостаточность (СКФ<15 мл/мин), показания к гемодиализу

Для измерения СКФ мы использовали формулу СКД-ЕРІ. Применения расчетного показателя СКФ по данным литературы, полностью соотносятся с данными, полученными референтными способами [96,149]. Результаты исследований, выполненных в Научно-исследовательском институте нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, также показали, что стратификация стадий ХБП на основе оценки СКФ рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ совпадает с данными, полученными методом определения плазматического клиренса ^{99m}Tc -ДТПА [35,50].

2.3.3. Инструментальные методы обследования

Оценка функционального состояния почек осуществлялась с помощью радиоизотопных исследований, всем больным выполнялась реносцинтиграфия и статическая скintiграфия почек. Основная цель этих исследований – выявление нарушений уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) и определение функциональной обратимости обструктивной уро- и нефропатии. Радиоизотопную ренографию выполняли на гамма-камере «МВ-9100» (Венгрия). Все препараты для радиоизотопных исследований имеют в своем составе изотоп Tc^{99} . Для оценки клубочкового аппарата почки внутривенно вводился препарат

«Пентатех» (ДТПА) меченный изотопом Tc^{99} , оценка канальцевого аппарата почки проводилась путем введения препарата «Технемаг». Результаты радиоизотопной реносцинтиграфии оценивали по трем сегментам кривой, отражающим васкуляризацию, секрецию и экскрецию изотопа, имеющим количественную и качественную характеристику. Основными количественными показателями являлись T_{max} - время максимального подъема ренограммы (в норме 3-5 мин.), $T_{1/2}$ – период полувыведения (в норме 8-10 мин.), $T_{1/2}$ -клиренс – период полуочищения крови (в норме 5-7 мин. или 50% по Винтеру). В зависимости от изменений перечисленных величин можно с большой точностью судить о состоянии васкуляризации, канальцевой секреции и эвакуаторной способности каждой почки в отдельности. Статическая сцинтиграфия выполнялась на той же гамма-камере, что и реносцинтиграфия. Методика ее заключалась в регистрации радиоактивности над областью почек с помощью сканера через 40-60 мин. после внутривенного введения тубулотропного препарата «Технемек» (DMSA). Количественный анализ функционирующей почечной паренхимы и визуальная оценка распределения изотопа позволяет определить локализацию и характер патологического очага, определить функциональные резервы почки. Однако метод не информативен в отношении функционального состояния мочевых путей.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) производилось на аппарате «Logiq book» фирмы «General Electric» конвексным датчиком. С помощью УЗИ осуществлялся мониторинг за течением основного заболевания, состоянием уродинамики ВМП и артифициального МП после реконструктивно-восстановительных операций. Оценивались такие параметры, как степень расширения чашечно-лоханочной системы почки, объем, форма, наличие конкрементов в МП, количество остаточной мочи. Так же с помощью ректального датчика выполнялось трансректальное УЗИ предстательной железы.

Рентгенологические исследования проводились на аппарате «Электрон КРТ эксперт», включали порционную восходящую цистографию. Применялся 76% урографин в разведении 1:10. Порционная ретроградная цистография

выполнялась по стандартной методике. МП или резервуар медленно заполнялся 10% раствором контрастного вещества, при достижении объема кратного 100 мл выполнялся снимок в прямой проекции для оценки пассивного и активного рефлюкса. Заполнение МП пузыря прекращалось при возникновении пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) 1-2ст, позыва на мочеиспускание или появления чувства тяжести внизу живота, прямая проекция дополнялась боковой. Оценивались объем, форма и контуры МП. Стадирование ПМР проводилось по Международной классификации, согласно которой выделяют пять степеней выраженности, которые регистрируются при цистографии [62,134,145]. При 1-й степени заброс контраста из мочевого пузыря происходит только в нерасширенный мочеточник. При 2-й степени заполняются нерасширенный мочеточник и нерасширенная чашечно-лоханочная система почки. При 3-й степени собирательная система расширена, но форниксы еще остаются острыми. При 4-й степени и они становятся закругленными. ПМР 5-й степени характеризуется массивной дилатацией и извитостью ВМП.

Всем больным выполнялась мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением препаратом Оптирей 64% - 100 мл. Оценивалась структура почечной ткани и чашечно-лоханочной системы, уродинамика верхних мочевых путей. Исследование проводилось на аппарате «Aqulon 32» фирмы «Toshiba».

Урофлоуметрия проводилась на аппарате «Urodin 1000» фирмы «Medtronic». Оценивалась максимальная и средняя объемная скорость мочеиспускания.

Измерение анестетической емкости МП проводилось под спинномозговой анестезией. Через систему для внутривенных инфузий жидкость самотеком через цистоскоп поступала в МП под давлением 40 см.вод.ст. Показанием для прекращения наполнения МП являлось: остановка тока жидкости, подтекание мочи мимо инструмента, появление кровоизлияний и надрывов слизистой. Также во время определения анестетической емкости проводилась цистоскопия, на

предмет поиска интеркуррентных заболеваний, при необходимости выполнялась щипковая биопсия стенки МП.

2.3.4 Патоморфологические методы исследования

Патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось в лаборатории патоморфологии ФГБУ «СПбНИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ совместно с проф. В.А. Цинзерлингом и к.м.н. Г.А. Раскиным. Полученный препарат мочевого пузыря фиксировали в 10% растворе буферного формалина, проводку осуществляли по стандартной методике, готовили гистологические срезы толщиной 4 микрона, окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Циля-Нильсена по стандартным методикам. После этого выполняли ИГХ исследование: срезы наносились на стекла фирмы Menzel и высушивались при температуре 35-37°C в течение 1 ночи. Затем они подвергались депарафинированию в двух ксилолах по две минуты в каждом, отмывались и обезвоживались в двух 96% спиртах по 5 минут в каждом и 70% спирту в течение 10 минут. В дальнейшем стекла промывались в дистиллированной воде и подвергались демаскировке антигенов в цитратном буфере фирмы DAKO (Target Retrieval Solution pH 6.0, код S169984-2) в водяной бане при температуре 95°C в течение 40 минут. После этого они остывали до комнатной температуры вместе с буфером, в котором проводилась демаскировка и промывались трис-буфером в течение 10 минут. Срезы обводились парафиновым карандашом (DakoCytomation Pen, код S200230-2), повторно опускались в трис-буфер (TBS pH 7.4) на 10 минут, и обрабатывались в течение 5 минут 3% перекисью водорода для подавления эндогенной пероксидазы. После промывки осуществлялась инкубация первых антител к TLR2 (abcam, клон ab9100, разведение 1:200), TLR4 (abcam, клон ab47093-100, разведение 1:200) и микобактерии туберкулеза (поликлональное кроличье антитело, фирма Vector, разведение 1:5000) в течение ночи в условиях холодильной камеры (+4 - +8°C). Выявление реакции осуществлялась при помощи системы визуализации EnVision, в качестве хромогена использовался диаминобензидин. Окрашенный препарат

оценивался врачом-гистологом в отношении мембранной и цитоплазматической реакции.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

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-QoI 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 [69]. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось 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.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА «МАЛОГО» МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Развитие туберкулеза мочевого пузыря (МП) отмечается в 10-45 % случаях больных нефротуберкулезом [6,13,31,49,72,100,155]. В 5-17% случаев прогрессирование туберкулезного воспаления в ткани МП приводит к рубцовой трансформации детрузора и как следствие необратимой потери емкости МП [13,21,24,31,44,46,47,77,131,143]. Туберкулезный и посттуберкулезный цистит протекает не только длительное время, но и с наиболее выраженными клиническими проявлениями и морфологическими изменениями, в результате чего развивается «малый» мочевой пузырь.

3.1 Клиническая характеристика «малого» мочевого пузыря

Клиническая характеристика больных вошедших в исследование включала в себя оценку жалоб, лабораторных и объективных данных обследований.

3.1.1 Качество жизни как метод объективной оценки жалоб больного

Для объективизации жалоб пациента применяется такой показатель, как «качество жизни» (КЖ). Данное понятие тесно связано с определением здоровья, которое предложено Всемирной организацией здравоохранения: «Здоровье — это полное физическое, социальное и психическое благополучие, а не просто отсутствие заболевания» [163,164]. В связи с этим под термином КЖ понимают интегральную оценку физической, психической и социальной деятельности больного, основанную на его субъективном восприятии [42,43]. Инструментом для измерения КЖ являются общие и специальные опросники и шкалы, которые прошли сложную процедуру клинических исследований для установления их валидности, чувствительности и надежности, чтобы полностью соответствовать принципам доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP). Для оценки КЖ мы воспользовались общепризнанными общими опросниками, валидированными для использования в России – SF-36 v.2TM и Euro-

Qol 5D-5L, а так же специализированной шкалой для оценки симптомов нижних мочевых путей IPSS-Qol.

Результаты, полученные после обработки шкалы SF-36, представлены на рисунке 5.

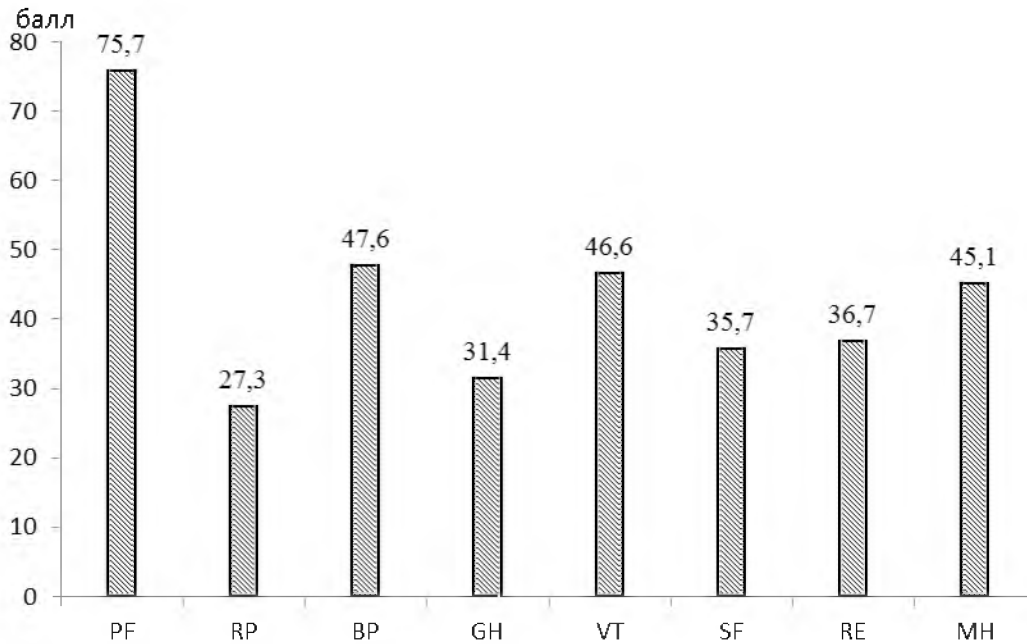


Рисунок 5. Показатели качества жизни больных в баллах до илеоцистопластики по шкале SF-36 (n=46).

По данным, представленным на рисунке 5, выявлено резкое снижение КЖ по 7 показателям шкалы. У больных «малым» мочевым пузырем 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.

Вторым общим опросником для оценки КЖ использован EuroQol-5D-5L (табл. 9).

Таблица 9 – 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

При анализе данных опросника EuroQol-5D-5L до хирургического лечения (табл. 9) наиболее значимые изменения у больных микроцистисом туберкулезной этиологии получены по таким аспектам жизнедеятельности, как тревога и боль, в меньшей степени – привычной повседневной. Такой показатель как уход за собой у 89% пациентов не вызывал никаких трудностей. Только 11% пациентов отмечали отсутствие болей и тревоги. Ограничение в привычной повседневной деятельности (ППД) различной степени выраженности отметило 57% больных. Самооценка своего здоровья по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 баллов показала среднее значение равное $35,5 \pm 2,7$, где минимальное показателем, отмеченный больными, был 0 баллов, максимальный уровень оценки зафиксирован на 85 баллах.

Несомненно, столь низкие показатели КЖ больных «малым» мочевым пузырем связаны в первую очередь с развившимися расстройствами мочеиспускания, для объективизации которых опрос проводился по международной шкале для оценки симптомов нижних мочевых путей IPSS-QoI, полученные данные приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Данные опроса больных с сохранившимся самостоятельным мочеиспусканием по шкале IPSS-Qol (n=33)

	IPSS	Qol
Среднее значение баллов	23,7±1,1	5,7±0,1
Минимальное значение баллов	14	4
Максимальное значение баллов	40	6

Таблица 10 показывает, что нарушения мочеиспускания соответствовали тяжелой степени расстройств, а часть опросника, оценивающая качество жизни связанное с имеющимися расстройствами мочеиспускания, приближается к наихудшей оценке в 6 баллов.

Таким образом, отчетливо можно составить объективную картину жалоб больного с «малым» мочевым пузырем: это человек с выраженными расстройствами мочеиспусканиями, которые существенно снижают его качество жизни и самооценку общего состояния здоровья. Кроме того, эти расстройства оказывают влияние на ролевое и социальное функционирование в окружающем обществе, вызывают выраженное беспокойство и тревогу. Наименьшее влияние болезни отмечено на физическое состояние пациента и возможность к самообслуживанию.

3.1.2 Показатели лабораторных и инструментальных данных обследования у больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии

При оценке лабораторных данных больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии наиболее важными для определения показаний к ортотопической аугментационной цистопластике являются показатели функции почек. Поскольку туберкулез мочевого пузыря (МП) является осложнением нефротуберкулеза, зачастую к моменту формированию микроцистиса больному

выполняется нефрэктомия по поводу кавернозного туберкулеза почки, поэтому при анализе данных необходимо учитывать данный факт (таб. 11).

Таблица 11 – Значения уровня креатинина крови и СКФ у больных перед операцией

	Все пациенты (n=46)	Пациенты с единственной оставшейся почкой (n=27)	Пациенты с обеими почками (n=19)
Креатинин крови (мкмоль/л)	111,5±5,7	97,9±9,9	121,1±6,1
СКФ (мл/мин)	76,6±4,1	85,7±7,9	70,2±4,1

Из данных, приведенных в таблице 11, видно, что ни у одного больного терминальной почечной недостаточности не отмечено. Распределение больных в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП) приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение больных синдромом «малого» мочевого пузыря в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Все больные N=46 (%)	Больные с обеими почками			Больные с единственной почкой		
		Абс. N=19	% от общего числа больных	% от больных с обеими почками	Абс. N=27	% от общего числа больных	% от больных с единствен ной почкой
С1	12 (26,0)	6	13,0	31,6	6	13,0	22,2
С2	21 (45,7)	9	19,6	47,6	12	26,1	44,5
С3а	8 (17,4)	2	4,3	10,5	6	13,0	22,2
С3в	4 (8,7)	1	2,2	5,3	3	6,5	11,1
С4	1 (2,2)	1	2,2	5,3	0	0	0
С5	0	0	0	0	0	0	0

Из данных, приведенных в таблице 12, видно, что у большей части пациентов (71,7%) определялась стадия ХБП (СКФ \geq 60 мл/мин) без развития хронической почечной недостаточности (ХПН). В 17,4% случаях регистрировались начальные признаки снижения функции почек – ХПН 1 ст, у 8,7% и 2,2% определялась ХПН 2 и 3 стадии соответственно. Проведя сравнительный анализ стадии ХБП в зависимости от наличия нефрэктомии в анамнезе отмечено: развитие ХБП С3а стадии и ниже чаще развивается у пациентов с единственной оставшейся почкой – в 19,3% случаях, тогда как у больных с обеими почками – лишь в 8,7%. Однако в одном случае в группе с обеими почками зарегистрирована ХБП 4 ст. Уровень СКФ у данного больного равнялся 25 мл/мин.

Клиническая характеристика нижних мочевых путей оценивалась на основании данных полученных из дневника мочеиспускания и цистоскопии с измерением анестетической емкости МП (таб.13). В связи с наличием одно- или

двухстороннего гидроуретеронефроза, вызванного, как правило, пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), вследствие высокого внутрипузырного давления, у 13 (28,3%) пациентов были установлены нефростомические или эпицистостомические дренажи, что не дало возможности оценить у них степень нарушения функции нижних мочевых путей (НМП).

Таблица 13 – Число мочеиспусканий в сутки, средний объем разового мочеиспускания, максимальная функциональная и анестетическая емкость мочевого пузыря больных микроцистисом

	Число мочеиспусканий в сутки N=33	Средний разовый объем мочеиспускания N=33 (мл)	Макс. функциональная емкость МП N=33 (мл)	Анестетическая емкость МП N=46 (мл)
Среднее значение± SE	27,2±1,7	57,3±7,3	86,4±10,5	163,2±14,9
Медиана	30	45	62	125
Минимальное значение	9	23,5	23,5	40
Максимальное значение	57	190	200	420

Из таблицы 13 видно – пациенты, вошедшие в исследование, имеют выраженное снижение емкости МП, что приводит к высокой частоте мочеиспусканий, достигая у некоторых больных 57 раз в сутки, т.е. каждые 25 минут.

Снижение емкости МП у части пациентов привело к нарушению уродинамики верхних мочевых путей. Суммируя полученные данные ультразвукового исследования, экскреторной урографии, цистографии, спиральной компьютерной томографии проведена оценка таких осложнений микроцистиса как ПМР и гидронефроз. Их структура представлена в таблице 14.

Таблица 14 – 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

Таблица показывает, что снижение емкости мочевого пузыря повлекло развитие осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей и почек более чем у половины больных (52,1%). При этом наиболее тяжелое сочетание ПМР, гидронефроза и ХПН зарегистрировано у 23,9% пациентов. Наличие этих осложнений обусловило необходимость выполнения чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) в 10 случаях и эпицистостомии в 3-х.

Распределение частоты развития ПМР и гидронефроза в зависимости от нефрэктомии представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение больных в зависимости от стадии ПМР и наличия гидронефроза до операции

		Все больные n=46		Больные с единственной почкой n=19		Больные с двумя почками n=27	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ПМР	I ст.	8	17,4	5	10,9	3	6,5
	II ст.	2	4,4	2	4,4	0	0
	III ст.	8	17,4	3	6,5	5	10,9
	IV ст.	6	13,0	2	4,4	4	8,7
	V ст.	0	0	0	0	0	0
Гидронефроз		14	30,4	5	10,9	9	19,6
Нет ПМР		22	47,8	7	15,2	15	32,6

Данные, представленные в таблице 15, показывают, что превалирует первая и третья, в меньшей степени четвертая стадия ПМР, развитие гидронефроза имело место у 30,4% пациентов. Проведя анализ этих осложнений в зависимости от наличия или отсутствия контралатеральной почки оказалось, что у больных с единственной оставшейся почкой наиболее часто встречается ПМР I ст. (10,9%). Тогда как у пациентов с обеими почками чаще выявляется ПМР III и IV стадии – 10,9% и 8,7% соответственно, а развитие гидронефроза отмечено у 19,6%.

Таким образом, подводя итог данных объективного обследования больных микроцистисом, отмечено наличие ХБП 3а стадии и ниже в 29,3% случаев. Формирование микроцистиса привело к развитию таких осложнений, как изолированный ПМР в 21,7% случаев, ПМР совместно с гидронефрозом – у 6,5% больных, а развитие ПМР, гидронефроза и ХПН в 23,9% случаях. Максимальная функциональная и анестетическая емкость составила в среднем $86,4 \pm 10,5$ и $163,2 \pm 14,9$ мл соответственно.

3.2 Морфологическая характеристика мочевого пузыря больных с микроцистисом туберкулезной этиологии

Гистологическая верификация и идентификация микобактерий туберкулезного комплекса в тканях и органах мочевой системы является основанием для установки диагноза туберкулеза мочевыделительной системы. Выявление МБТ и признаков специфического поражения в стенке мочевого пузыря, полученного в результате биопсии или резекции органа, стандартными методами окраски (гематоксилин-эозин, Циль-Нильсон), по данным литературы достигается у 17,3-54,0% больных нефротуберкулезом с симптомами нижних мочевых путей [21,40,77,117,119].

В нашей клинике при гистологическом исследовании материала после резекции МП у 46 больных, туберкулезное воспаление выявлено в четырех случаях, что составило 8,7%. При морфологическом исследовании препаратов МП картина гранулематозного туберкулезного воспаления выявлена в 2-х случаях, определялись эпителиоидноклеточные гранулемы и клетки Ланханса. В остальных 2-х случаях выявлены кислото-устойчивые бактерии при окраске по Цилю-Нильсену. Столь низкая частота выявления специфических изменений в стенке МП объясняется возможным изменением патогенности и тинкториальных свойств МБТ, а также иммунологического статуса макроорганизма [21,40]. С целью изучения возможности выявления МБТ, а также факторов характерных для туберкулезного воспаления нами совместно с сотрудниками отделения патоморфологии ФГБУ СПбНИИ фтизиопульмонологии проведено ИГХ исследование 21 биоптата мочевого пузыря с антителами к МБТ, TLR2 и TLR4. У 4 больных (8,7% от общего числа больных) с гистологически верифицированным туберкулезным воспалением МП, после проведения ИГХ исследования выявлены антигены МБТ (рис. 6). TLR4 обнаружены в различных клетках 2-х препаратов: многоядерных гистиоцитах (рис. 7) и макрофагах (рис. 8) – разной степени выраженности.

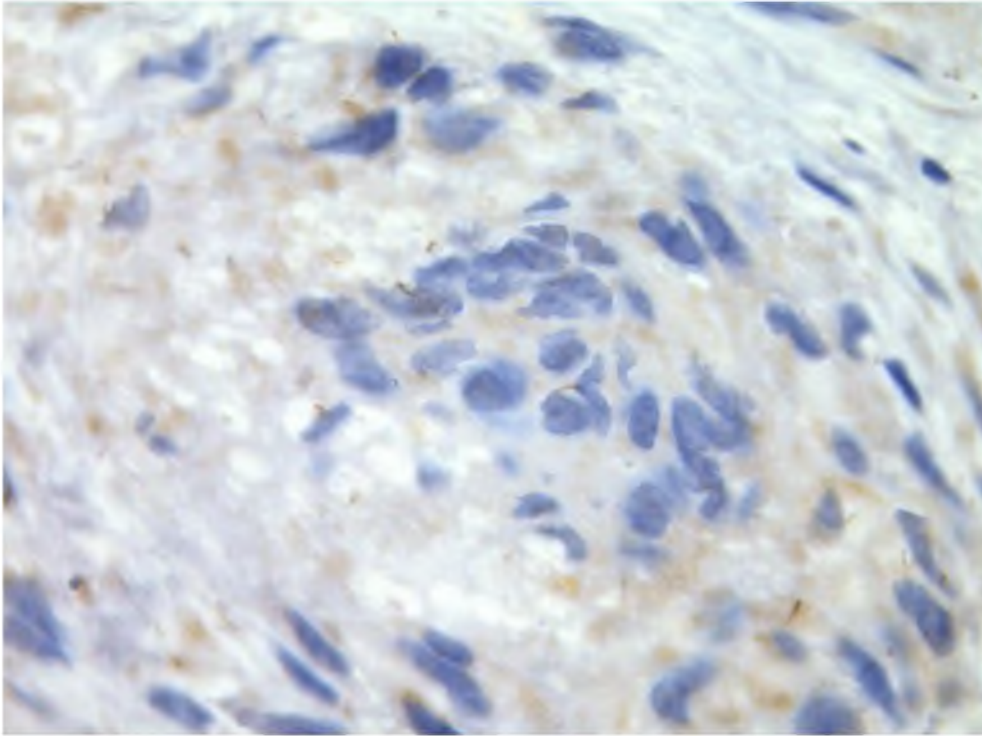


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование с anti-MBT. Увеличение X400.

Рисунок показывает положительную реакцию с anti-MBT в тканях мочевого пузыря.

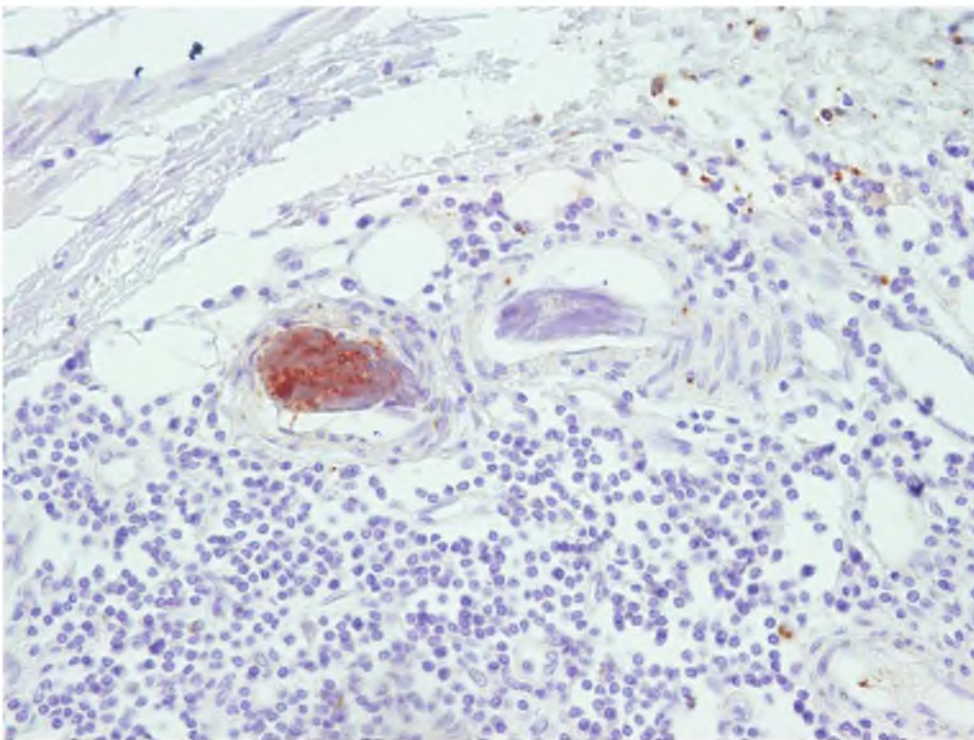


Рисунок 7. Иммуногистохимическое исследование на TLR4. Увеличение X100.

На рисунке отчетливо видна позитивная цитоплазматическая реакция на TLR4 в многоядерной клетке.

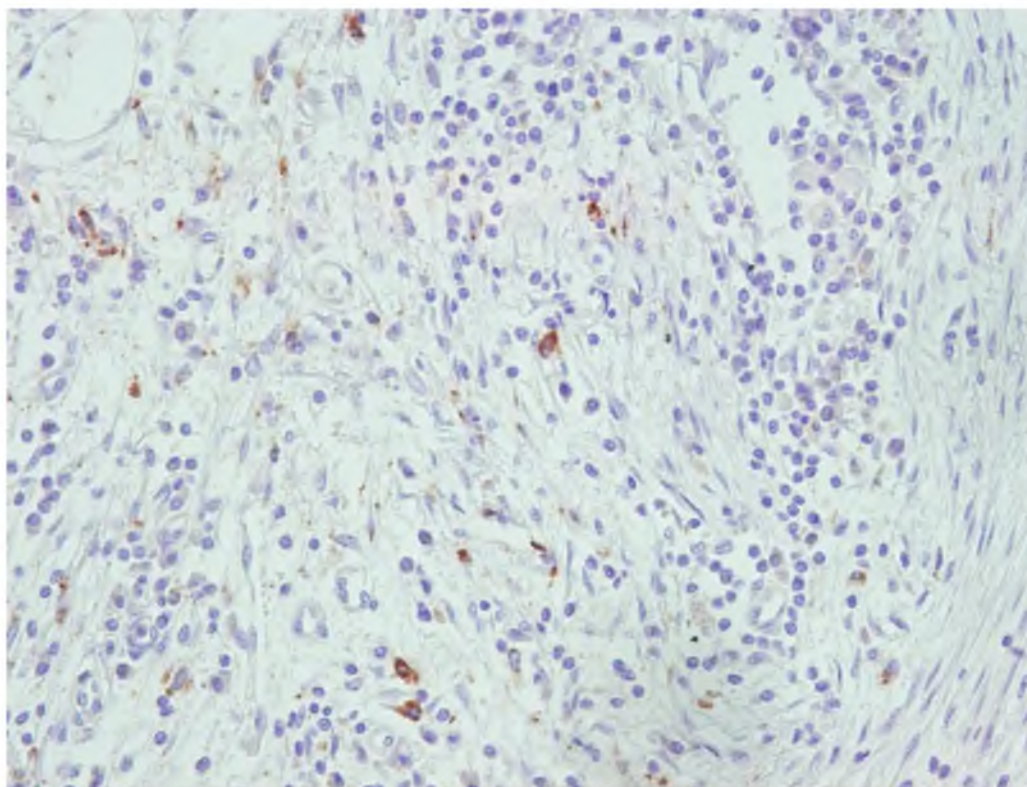


Рисунок 8. Иммуногистохимическое исследование на TLR4. Увеличение X 100.

Рисунок демонстрирует позитивную цитоплазматическую реакцию в макрофагах.

Результат ИГХ реакции в ткани МП представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты ИГХ метода исследования (n=21)

ИГХ реакция с антителами	Результат	
	%	абс.
Положительная реакция с Anti-МБТ	23,8	14,3
Положительная реакция с Anti-МБТ + Anti-TLR4		9,5
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 таблицы 16 положительная ИГХ реакция с Anti-МБТ имела место у 5 (23,8%) пациентов, из них у 2 (9,5%) отмечена одновременная реакция Anti-МБТ и TLR4. Положительная ИГХ реакция дополнительными маркерами TLR2 и TLR4 отмечена у 9 (42,9%) больных, 1 (4,8%) и 8 (38,1%) соответственно. Отрицательный результат по трем антителам получен у 9 (42,9%) пациентов.

Учитывая отсутствие доказанной специфичности дополнительных ИГХ маркеров (TLR2 и TLR4) можно выдвинуть две теории: 1 – данные антитела не специфичны и указывают только на общую воспалительную реакцию в тканях; или 2 – антитела обладают специфичностью и могут выявить дополнительные случаи туберкулезного воспаления. Для ответа на этот вопрос проведен анализ частоты выявления антител в группах верифицированного и установленного по клинико-рентгенологическим признакам диагноза туберкулеза мочевого пузыря, данные представлены на рисунке 9.

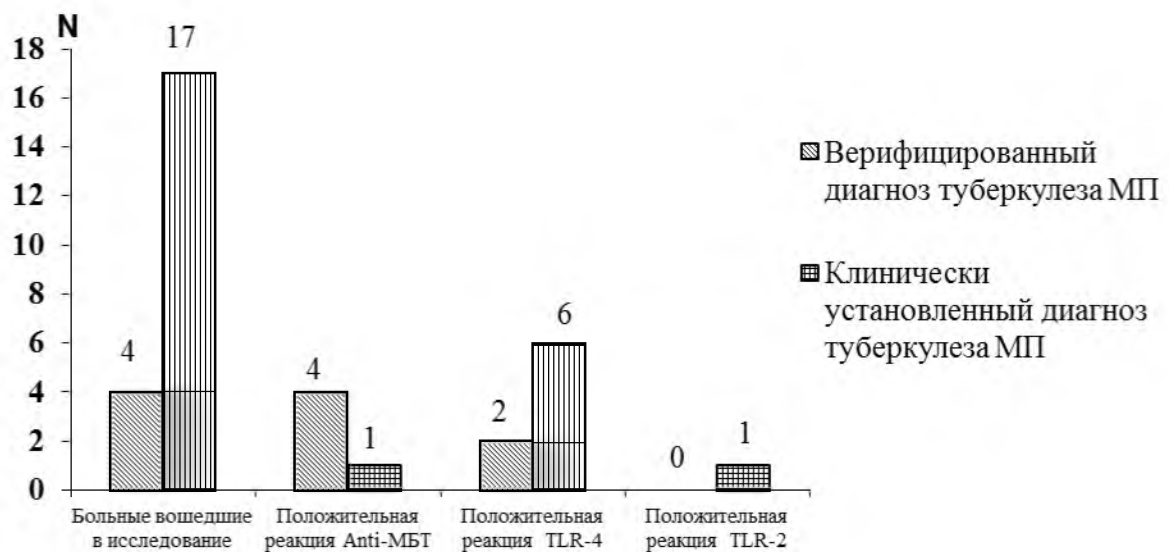


Рисунок 9. Положительная ИГХ реакция с anti-МБТ, TLR2 и TLR4 в случаях верифицированного и клинически установленного диагноза туберкулеза мочевого пузыря (n=21).

Диаграмма, представленная на рисунке 9, показывает, что в 4 случаях туберкулез мочевого пузыря был верифицирован, а в 17 – установлен на основании клинико-рентгенологических данных. При этом антигены МБТ выявлялись во всех случаях верифицированного диагноза и в одном клинически

доказанном, что свидетельствует об их 100% специфичности и высокой чувствительности. TLR4 выявлены в половине случаев верифицированного диагноза, а TLR2 в этих препаратах не обнаружены, что показывает низкую специфичность рецепторов воспаления в нашем исследовании. При этом TLR4 определялись в 6, а TLR2 в 1 случае клинически-установленного диагноза. Таким образом, определение антигенов МБТ иммуногистохимическим методом в диагностическом материале может быть перспективным. Полученные данные диагностической ценности ИГХ реакции могут носить ознакомительный характер в связи с малым числом больных, включенных в исследование. Определение TLR2 и TLR4 для диагностики специфического поражения мочевого пузыря нецелесообразно. Говорить о достоверной чувствительности метода на сегодняшний день нельзя. ИГХ реакция с использованием антигенов к МБТ, TLR2 и TLR4 в тканях мочевого пузыря требует дальнейшего изучения и должна обязательно проводиться совместно со стандартными гистологическими методами выявления специфического воспаления МП.

Исходя из вышесказанного, характеризуя больного «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии необходимо отметить крайне тяжелую степень расстройства мочеиспускания, приводящую к резкому снижению КЖ по таким показателям, как самооценка общего здоровья, ролевого и социального функционирования, тревоги и депрессии. В 58,7% случаев это пациенты с единственной оставшейся почкой, у 19,3% больных отмечается снижение СКФ ниже 60 мл/мин, тогда как у пациентов с сохраненными обеими почками развитие ХПН регистрируется у 8,7% случаев. Осложнения со стороны верхних мочевых путей и почек имеют 52,1% больных, одновременно наличие ПМР, гидронефроза и ХПН отмечено в 23,9% случаев. Изучение морфологической характеристики показало не очень высокую чувствительность стандартного метода исследования (окраска препаратов МП по Цилю-Нильсену и гематоксилином-эозином), позволившего выявить специфическое воспаление в стенке МП лишь у 8,7% больных. С помощью нового иммуногистохимического метода исследования с

применением антител к МБТ данный показатель удалось повысить до 23,8%.
Применение TLR 4 при ИГХ методе диагностики позволило выявить активное воспаление в 38,1% случаях.

ГЛАВА IV. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АУГМЕНТАЦИОННОЙ ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКИ

Хирургическое лечение, направленное на увеличение емкости мочевого пузыря (МП) сегментом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является последней надеждой больного «малым» мочевым пузырем (МП) на восстановление адекватного мочеиспускания. Операция выполняется, когда консервативная терапия неэффективна, и страдания пациента становятся невыносимы. Целью лечения является восстановление физиологической емкости мочевого пузыря и нормального ритма мочеиспускания.

Реальную возможность восстановить нормальную функцию нижних мочевых путей и избавить больного от мучительной дизурии дает частичное или полное замещение МП изолированным, реконфигурированным кишечным трансплантатом. Несмотря на имеющийся значительный научный и практический опыт, доля достижения клинического успеха, по мнению различных авторов, колеблется от 25 до 100 % [10,13,18,29,34,79,138]. Для получения хороших отдаленных результатов в первую очередь надо взвешено подходить к отбору больных на операцию. Перед тем как решиться на полное или частичное замещение МП сегментом ЖКТ с ортотопической пластикой врач должен: 1) окончательно установить диагноз; 2) убедиться в отсутствии эффекта от консервативной терапии и других малоинвазивных методов хирургического лечения; 3) определить несостоятельность накопительной и эвакуаторной способности МП; 4) оценить функцию верхних и нижних мочевых путей; 5) иметь данные о наличии и стадии ХПН; 6) иметь представление о степени расстройств мочеиспускания, подтвержденное как объективными методами обследования, так и с помощью специализированных шкал и дневника мочеиспускания. Для больных туберкулезом мочевыделительной системы (ТМВС) необходимо также знать об активности специфического процесса. Данные обследования, полученные перед операцией, дадут возможность оценить успешность хирургического лечения в отдаленном периоде.

4.1 Оценка исходов хирургического лечения

Оценка отдаленных результатов лечения по объективным показателям проводилась в течение 24 месяцев. Для определения динамики состояния больных выделены контрольные точки – через 6, 12 и 24 месяца. При поиске в литературе стандартов оценки отдаленных результатов АИЦП мы столкнулись с тем, что единых подходов к этому вопросу нет.

Изучение отдаленных результатов АИЦП выявило высокую частоту осложнений – до 65,2%. Виды и частота встречаемости отдаленных осложнений представлена на рисунке 10.



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

Рисунок 10. Осложнения АИЦП.

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.

По литературным данным до 50% всех осложнений ИЦП с неполной резекцией тканей мочевого пузыря составляет хроническая задержка мочеиспускания [13, 71, 106, 108,109,116,150]. Неадекватное опорожнение

кишечного резервуара может привести к развитию метаболического ацидоза и, как следствие, к прогрессированию ХПН. Для подтверждения этого факта проанализирован объем остаточной мочи у больных с нарушением кислотно-основного состояния крови (уровень оснований менее $-2,0$). Полученные данные приведены в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика объема остаточной мочи и числа пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от развития ацидоза

Время после операции	Больные с ацидозом $BE < -2$		Больные без ацидоза $2 \geq BE \geq -2$	
	Кол-во человек	ООМ (мл)	Кол-во человек	ООМ (мл)
6 мес.	24	181,3±35,4	22	135,3±40,4
12 мес.	20	172,8±43,5	26	100,6±30,8
24 мес.	14	241,9±71,6*	32	78,9±22,7*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверны различия в показателях ООМ у больных с ацидозом и без него.

Из таблицы 17 следует, что объем остаточной мочи (ООМ) у больных с ацидозом на протяжении всего периода наблюдения оказался больше, чем у пациентов с нормальными показателями кислотно-основного состава (КОС) крови, а через 24 месяца после операции получена статистически достоверная разница. Это свидетельствует о том, что длительное прогрессирование ХЗМ приводит к развитию и сохранению метаболического ацидоза. В то же время, мы видим положительную динамику, выражающуюся в уменьшении числа больных с ацидозом в отдаленном послеоперационном периоде с 24 (52,2%) пациентов до 14 (30,4%). Для полноты картины проведен анализ динамики изменения числа больных с ХЗМ и ООМ (табл.18). Клинически значимой ХЗМ считали наличие в мочевом резервуаре более 50 мл мочи после самостоятельного мочеиспускания.

Таблица 18 – Число больных с ХЗМ и ООМ через 6, 12 и 24 месяца после операции

Время после операции	Больные с ХЗМ		Больные без ХЗМ	
	N (человек)	ООМ (мл)	N (человек)	ООМ (мл)
6 мес.	21	309,0±37,2	25	33,4±5,6
12 мес.	15	342,0±43,3	31	30,4±4,6
24 мес.	18	332,0±54,2	28	25,8±5,1

По данным таблицы 18 видно, что в течение 2 лет после АИЦП наблюдается уменьшение числа больных с ХЗМ.

При проведении анализа полученных данных через 24 месяца выявлена следующая тенденция: у 22 (78,6%) больных без ХЗМ не зафиксировано нарушений КОС крови, и только у 6 (21,4%) имело место развитие ацидоза ($p=0,1$). Таким образом, можно сказать, что наличие ХЗМ в значительной степени влияет на динамику показателей КОС крови. Несомненно, степень выраженности метаболического ацидоза зависит от функциональной способности почек, и наоборот. Контроль прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) должен быть обязателен. Несвоевременное выявление ее может привести к летальному исходу. Оценка динамики функции почек по уровню креатинина крови, СКФ, данным радиоизотопных исследований приведена в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика уровня креатинина крови, СКФ, данных радиоизотопных исследований почек через 6, 12, 24 месяца после операции (n=46)

Время после операции		6 мес.	12 мес.	24 мес.
Креатинин крови (мкмоль/мл)		120,3±9,1	142,4±28,0	178,9±59,2
СКФ (мл/мин)		72,2±4,5	73,2±4,5	70,6±4,7
Реносцинтиграфия, n (%)	(+) динамика	12 (26,1%)	6 (13,0%)	2 (4,3%)
	Без динамики	25 (54,3%)	31 (67,4%)	39 (84,8%)
	(-) динамика	9 (19,6%)	9 (19,6%)	5 (10,9%)
Статическая сцинтиграфия почек, n (%)	(+) динамика	6 (13,0%)	3 (6,5%)	4 (8,7%)
	Без динамики	27 (58,7%)	38 (82,6%)	38 (82,6%)
	(-) динамика	13 (28,3%)	5 (10,9%)	4 (8,7%)

Из данных, приведенных в таблице 19, видно, что статистически значимого роста уровня креатинина крови и снижения СКФ не получено. По данным радиоизотопных исследований отмечается стабилизация функции почек ко второму году после хирургического лечения.

Обобщив полученные данные динамики объективных показателей, оценивающих функциональную способность почечной ткани, выделены пациенты, у которых отмечалась прогрессия хронической болезни почек (ХБП) за 24 месяца исследования. Их оказалось 10 человек, что соответствовало 21,7% от общего числа пациентов.

Таким образом, проведя анализ отдаленных осложнений, выявлены состояния, в большой степени определяющие исходы АИЦП – это наличие ХЗМ, ацидоза и прогрессирования ХБП через 24 месяца. Модель, по которой оценивались результаты лечения, представлена на рисунке 11.

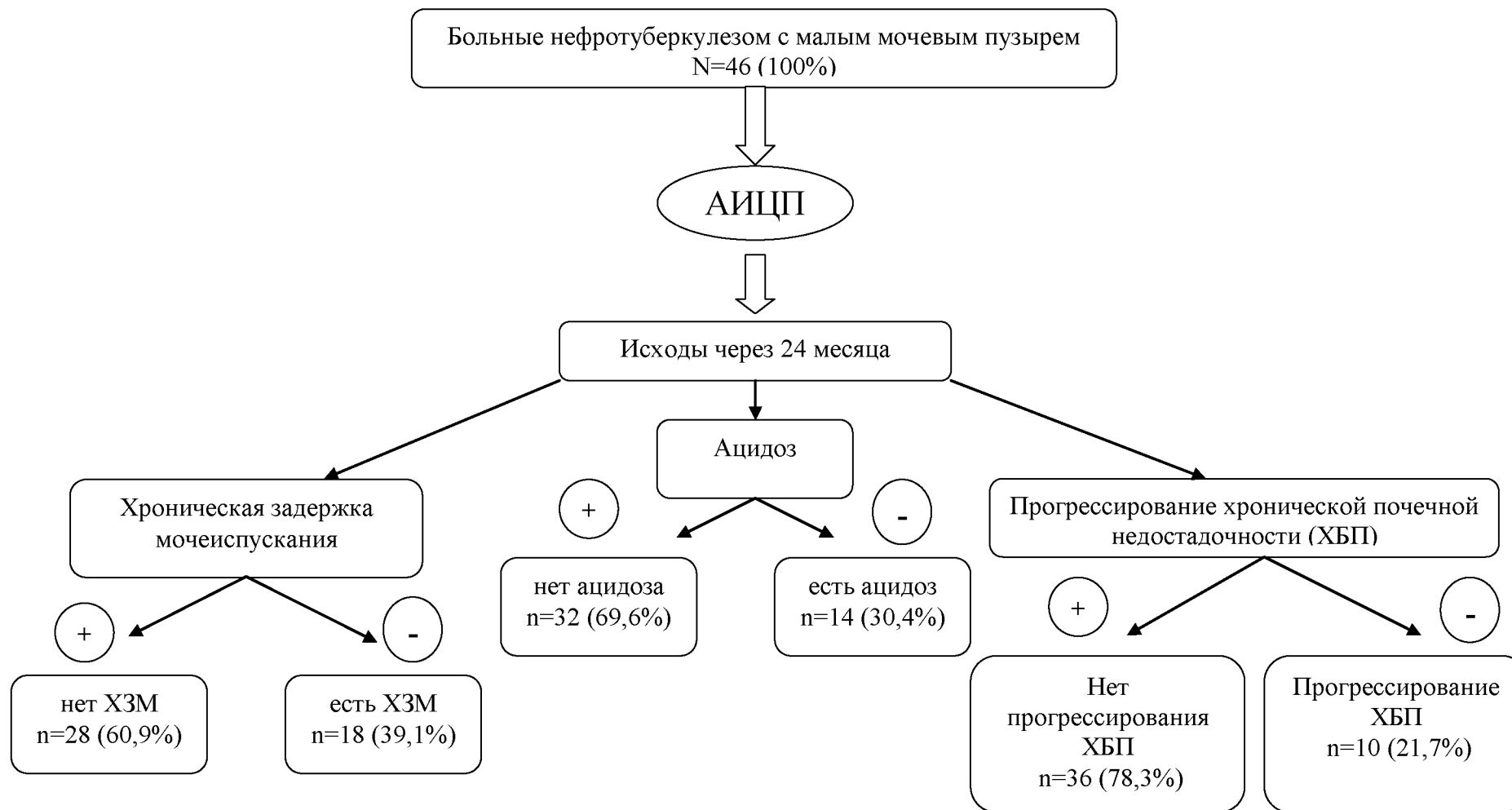


Рисунок 11. Модель распределения больных через 24 месяца после ИЦП.

Согласно рисунку 11, все больные распределились на положительный или отрицательный результат хирургического лечения по одному из исходов. Так наличие ХЗМ к двум годам после операции отмечено у 39,1%, ацидоза у 30,4%, прогрессия ХБП имела место у 21,7% больных. В последующем проведена корреляция всех оцениваемых показателей в каждом из исходов.

4.2 Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в группе больных с исходом в хроническую задержку мочеиспускания

В сравниваемых группах больных с положительным и отрицательным результатом оперативного лечения по ХЗМ выявлены статистически значимые различия по таким показателям, как степень лейкоцитурии, объем мочевого резервуара, остаточной мочи, число мочеиспусканий. Полученные результаты приведены в рисунках 12, 13, 14.

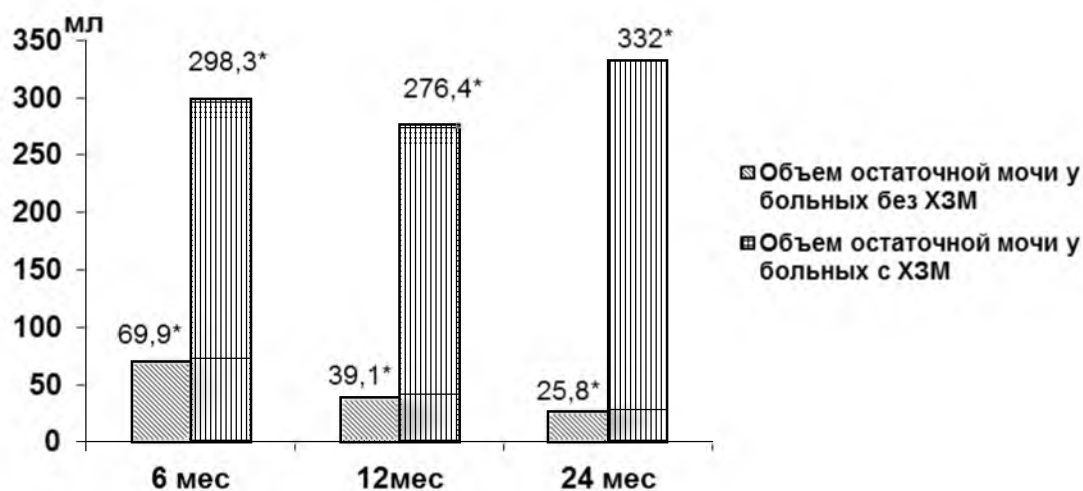


Рисунок 12. Динамика объема остаточной мочи в группах с отрицательным и положительным исходом по ХЗМ.

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверны различия в показателях объема остаточной мочи у больных с ХЗМ и без нее.

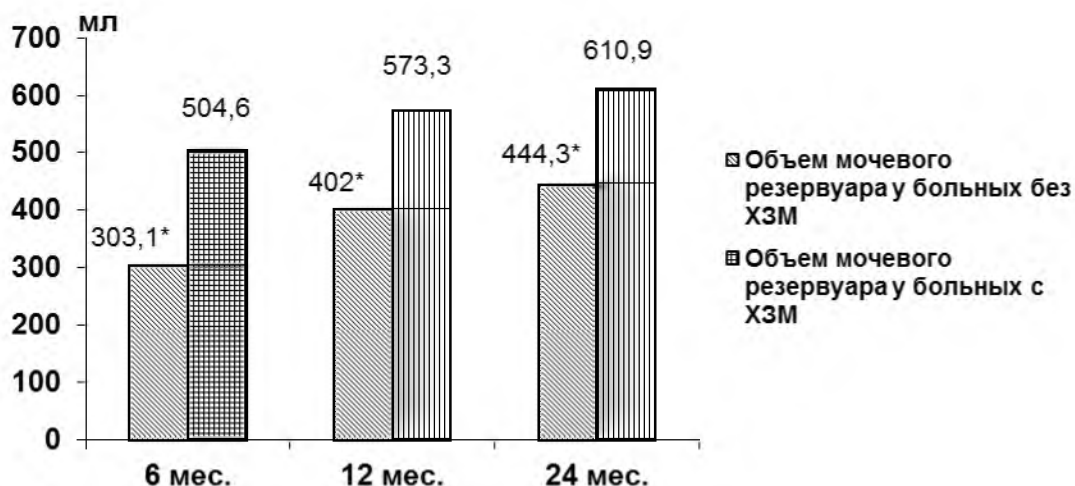


Рисунок 13. Динамика изменения объема мочевого резервуара по данным УЗИ в послеоперационном периоде.

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверны различия в показателях объема кишечного резервуара у больных с ХЗМ и без нее.

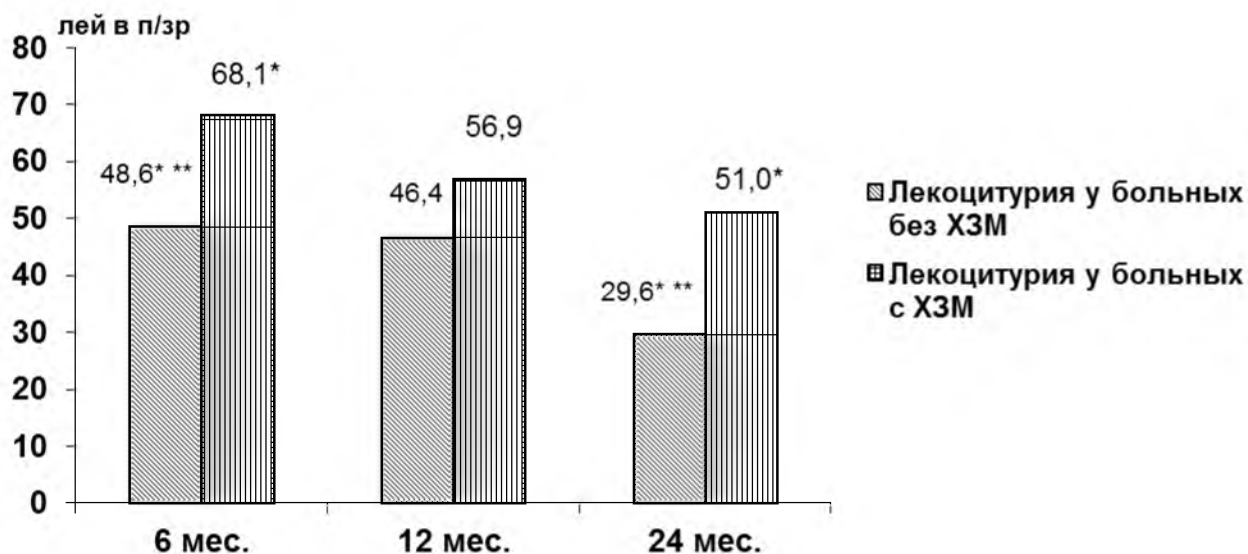
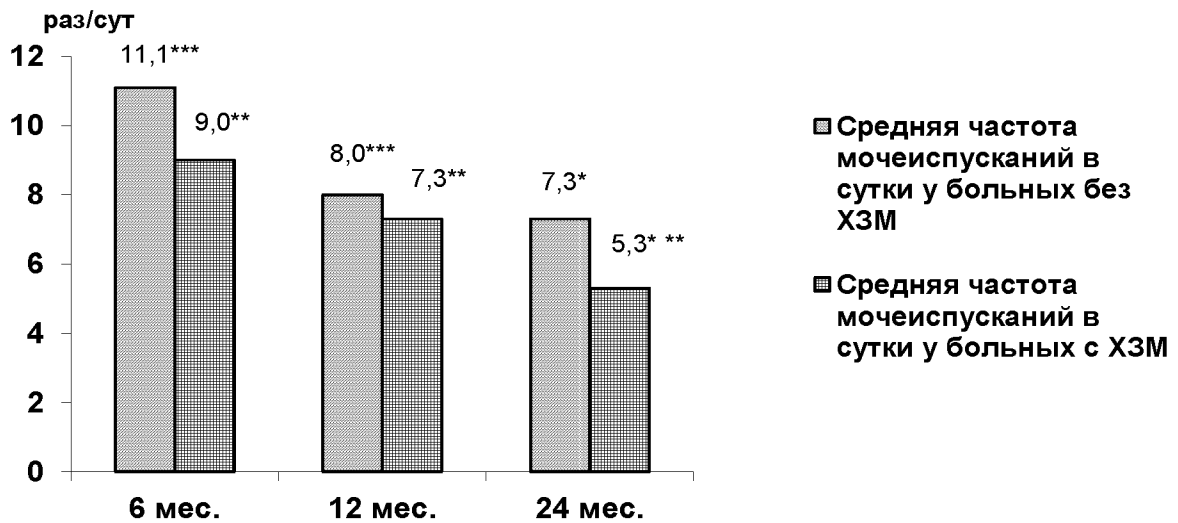


Рисунок 14. Динамика лейкоцитурии в зависимости от наличия ХЗМ через 6, 12 и 24 месяца.

Примечание: достоверны различия в показателях количества лейкоцитов в моче у больных * – $p < 0,05$ – с ХЗМ и без нее. ** – $p < 0,05$ – без ХЗМ через 6 и 24 месяца после ИЦП.

Из рисунка 12 следует, что на протяжении 2 лет наблюдения у пациентов с хронической задержкой мочеиспускания отмечается стабильно высокий объем остаточной мочи. Из рисунка 13 видно, что объем неочищенной мочи имеет тенденцию к постепенному увеличению в обеих группах, при этом он достоверно больше у пациентов с имеющейся задержкой мочеиспускания, что является косвенным признаком перерастяжения мочевого резервуара. Данные, приведенные в рисунке 14, показывают, что у больных с отрицательным результатом по ХЗМ отмечается существенно больший уровень лейкоцитурии через 6 и 24 месяца после ИЦП по сравнению с пациентами без ХЗМ. Также имеется тенденция к снижению уровня лейкоцитурии в моче у пациентов с положительным результатом по ХЗМ. Суммируя данные рисунков 12, 13, и 14 можно говорить о том, что у пациентов с сохраняющейся ХЗМ вследствие перерастянутости стенки резервуара наблюдается довольно большой объем остаточной мочи и признаки активного воспалительного процесса, что обуславливает высокий риск развития инфекционных осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей.

Анализ частоты мочеиспусканий у пациентов с ХЗМ и без нее приведен на рисунке 15.



Примечание: достоверны различия частоты мочеиспускания у больных * – $p < 0,05$ – с ХЗМ и без нее. ** – $p < 0,05$ – с ХЗМ через 6, 12 и 24 месяца. *** – $p < 0,05$ – без ХЗМ через 6 и 12 месяцев.

Рисунок 15. Динамика частоты мочеиспусканий в сутки в зависимости от наличия ХЗМ через 6, 12 и 24 месяца.

Из рисунка 15 видно, что у пациентов с отрицательным исходом по ХЗМ частота мочеиспускания через 2 года после АИЦП существенно ниже, чем у больных с положительным исходом оперативного лечения. В обеих группах отмечается снижение числа мочеиспусканий в сутки в течение всего периода наблюдения.

Наличие ХЗМ обуславливает необходимость адекватной эвакуации мочи методом самокатетеризации с целью предотвращения различного рода осложнений. Пациенты с ХЗМ были обучены самокатетеризации. Однако не все из них придерживались этого правила (табл. 20).

Таблица 20 – Распределение больных с ХЗМ нуждающихся в самокатетеризации и выполняющих ее в различные сроки после операции

Время после ИЦП	Нуждались в самокатетеризации	Выполняли самокатетеризацию
6 мес.	21 (45,7%)	21(45,7%)
12 мес.	15 (32,6%)	10 (21,7%)
24 мес.	18 (39,1%)	18 (39,1%)

Из таблицы 20 видно, что в течение первых 6 месяцев ХЗМ обнаруживалась у 21 пациента, все они выполняли самокатетеризацию. К 12 месяцам наблюдения число нуждающихся в дополнительной эвакуации мочи снизилось до 15 человек, однако из них выполняли катетеризацию лишь 10, что могло послужить причиной рецидива ХЗМ к двум годам наблюдения у 3 больных.

Частота мочеиспусканий регулировалось больными самостоятельно. Определяющим значением для самокатетеризации служило ощущение неполного опорожнения мочевого резервуара, затруднения самостоятельного мочеиспускания, появления дискомфорта, боли внизу живота, симптомов пузырно-мочеточникового рефлюкса. Распределение частоты самокатетеризаций пациентов с результирующим исходом в ХЗМ в сутки наглядно представлено на рисунке 16.

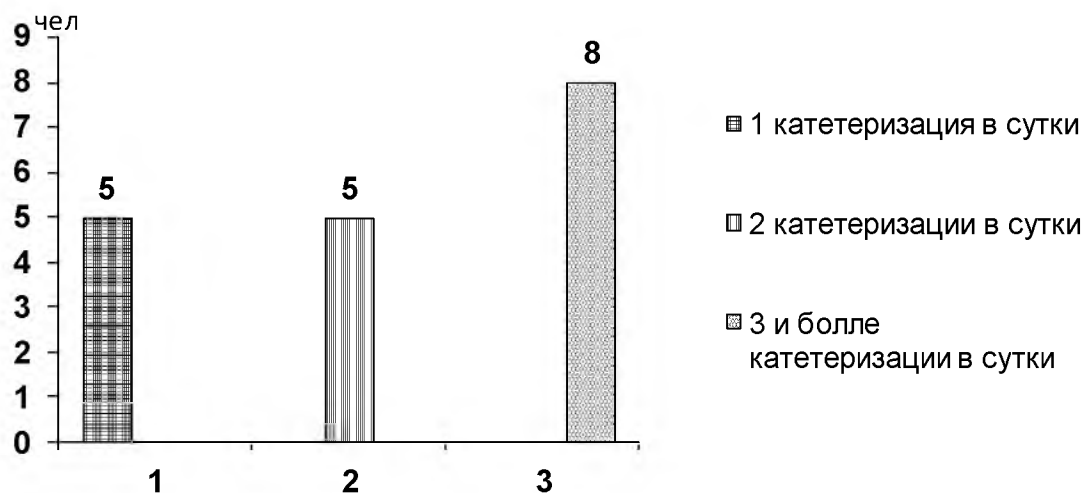


Рисунок 16. Частота катетеризаций больных с ХЗМ через 24 месяца после ИЦП.

Из рисунка видно, что через 2 года после операции пациенты катетеризировались с различной частотой. Для определения адекватности частоты самокатетеризаций проведен анализ уровня лейкоцитурии у этих больных (рис.17).

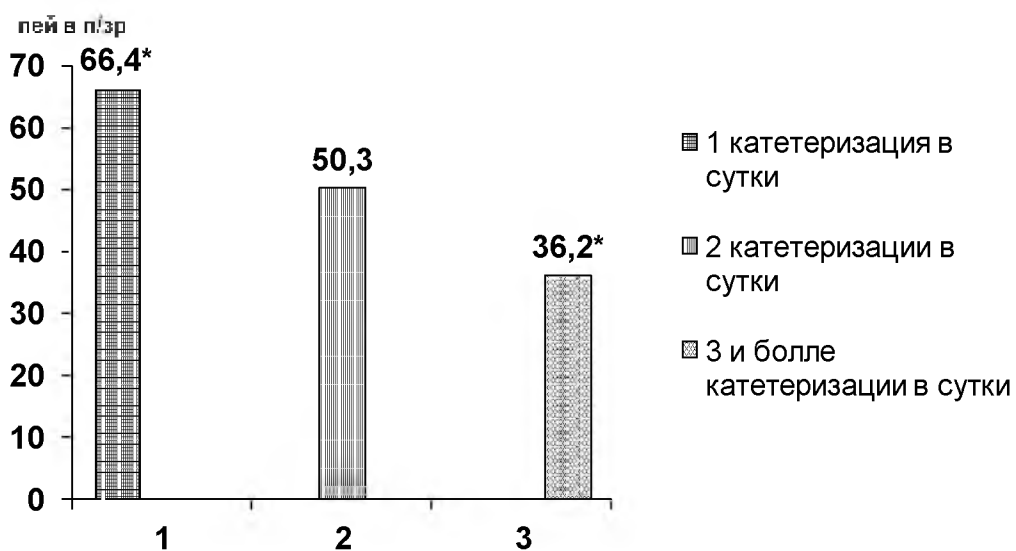


Рисунок 17. Уровень лейкоцитурии в зависимости от частоты катетеризаций.

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверны различия уровня лейкоцитурии в зависимости от частоты катетеризации больных с ХЗМ.

Из рисунка видно, что у пациентов, катетеризирующихся 3 и более раз в сутки, уровень лейкоцитурии существенно ниже, чем при однократной

катетеризации, что говорит о недостаточной эффективности редкой катетеризации.

Таким образом, в группе больных с отрицательным исходом в ХЗМ отмечается увеличение объема мочевого резервуара, ООМ, уровня лейкоцитурии, приводя к повышению риска инфекции верхних мочевых путей. Для профилактики осложнения можно рекомендовать увеличение частоты самокатетеризаций от 3-х и более раз в сутки.

4.3 Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в группе больных с исходом в ацидоз

Проведен анализ динамики уровня креатинина крови и СКФ у больных с положительным и отрицательным исходом по ацидозу через 24 месяца, полученные данные приведены на рисунках 18 и 19.

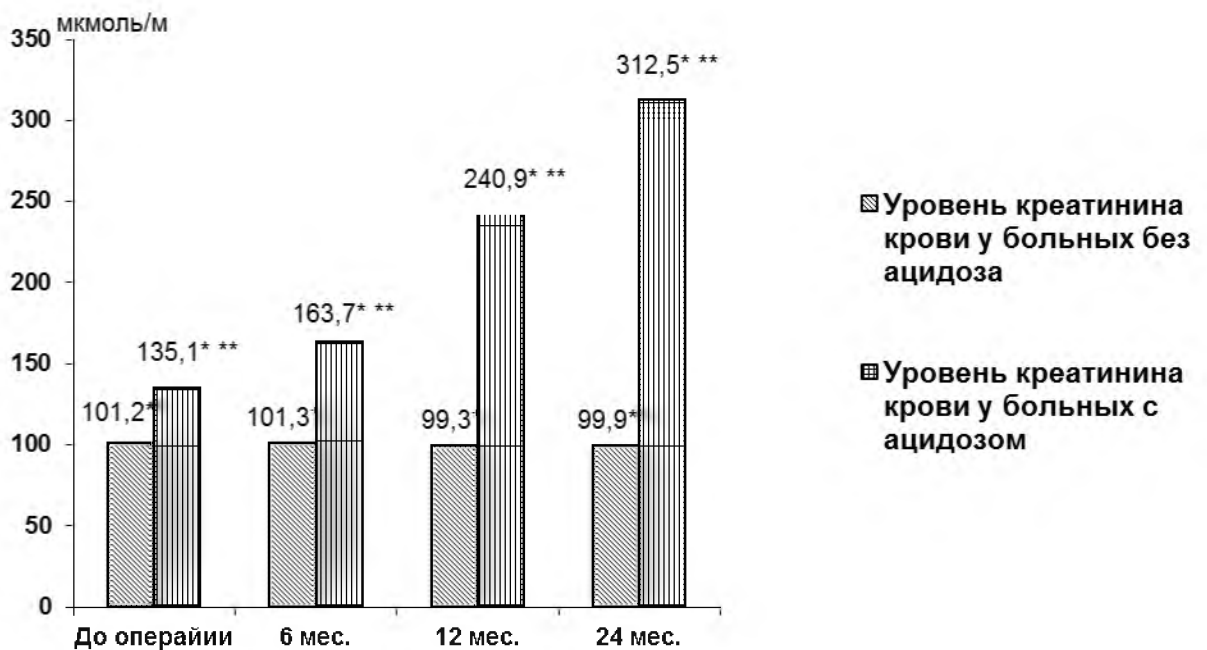


Рисунок 18. Динамика уровня креатинина крови в зависимости от исхода по ацидозу.

Примечание: достоверны различия уровня креатинина крови у больных * – $p < 0,05$ – с ацидозом и без него. ** – $p < 0,05$ – с ацидозом до операции и через 6, 12 и 24 месяца.

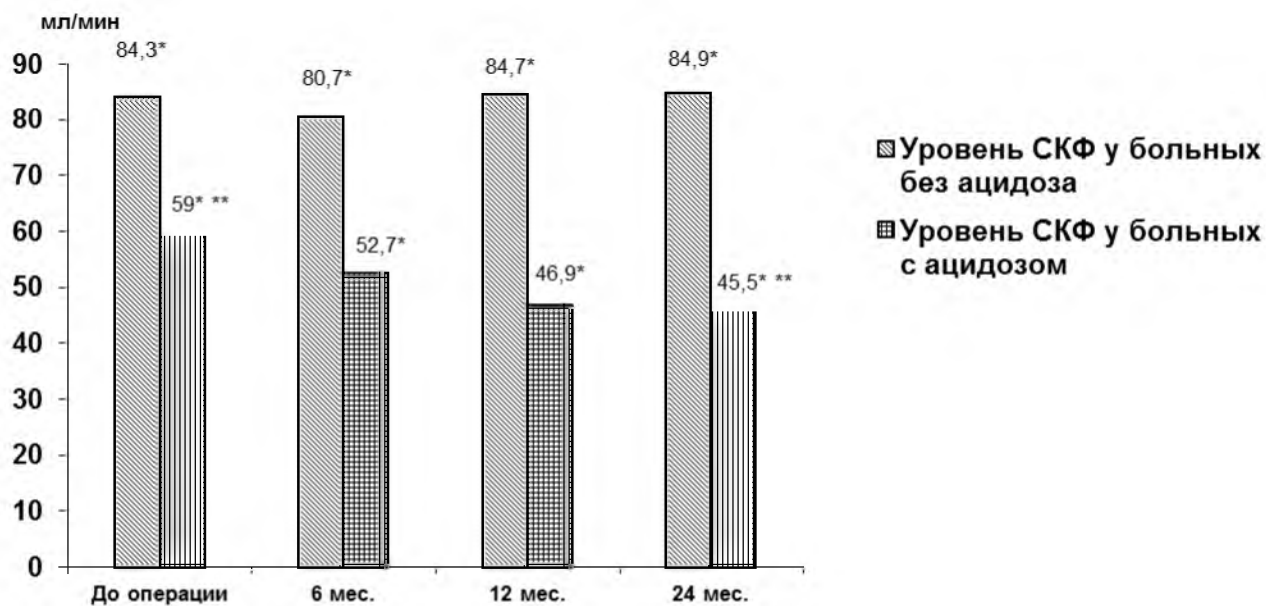


Рисунок 19. Динамика уровня СКФ крови в зависимости от исхода по ацидозу.

Примечание: достоверны различия уровня СКФ у больных * – $p < 0,05$ – с ацидозом и без него. ** – $p < 0,05$ – с ацидозом до операции и через 24 месяца.

Данные, представленные в схемах 18 и 19, показывают, что у больных с отрицательным исходом по ацидозу имеется достоверно более высокий показатель уровня креатинина крови до операции и его рост в послеоперационном периоде, а так же низкий показатель СКФ до операции и его снижение в течение всего периода наблюдения после ИЦП.

Исследуя динамику изменения объема кишечного резервуара в послеоперационном периоде у больных, получены следующие результаты (рис. 20).

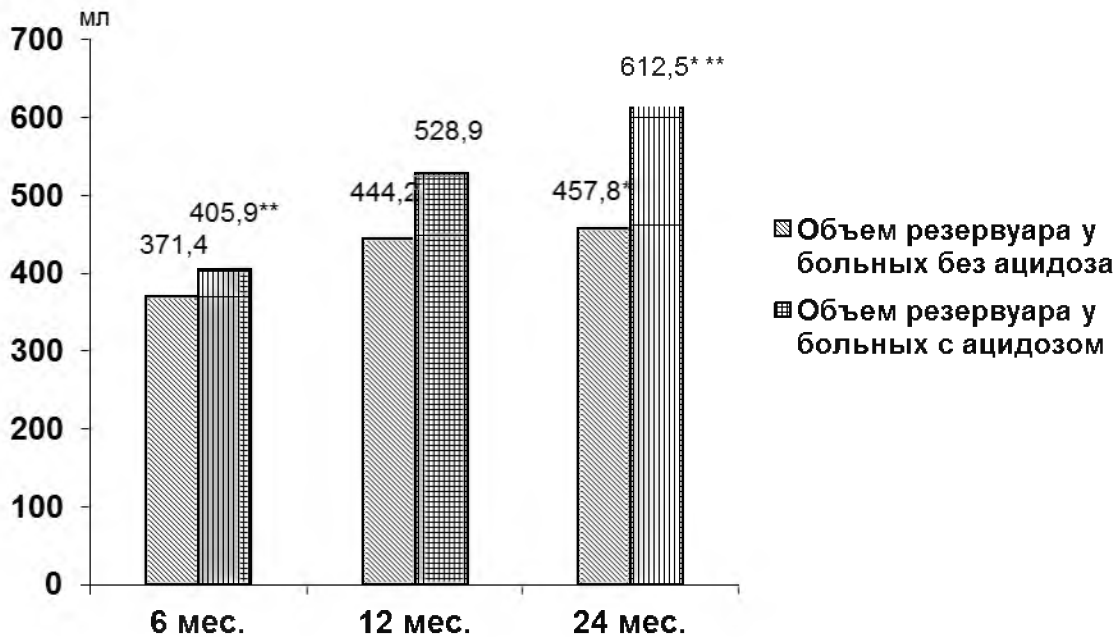


Рисунок 20. Динамика изменения объема резервуара в зависимости от исхода по ацидозу.

Примечание: достоверны различия объема резервуара у больных * – $p < 0,05$ – с ацидозом и без него. ** – $p < 0,05$ – в различные сроки после операции.

Обращает внимание существенное различие в объеме резервуара через 24 месяца у больных с развившимся в отдаленном послеоперационном периоде ацидозом и без него. Так же отмечен достоверный рост объема искусственного мочевого пузыря в течение всего периода наблюдения у больных с ацидозом. Полученные данные свидетельствуют о тесной связи между увеличением объема мочевого резервуара и развитием ацидоза.

На рисунке 21 представлены данные по объему остаточной мочи у больных с различными исходами по ацидозу.

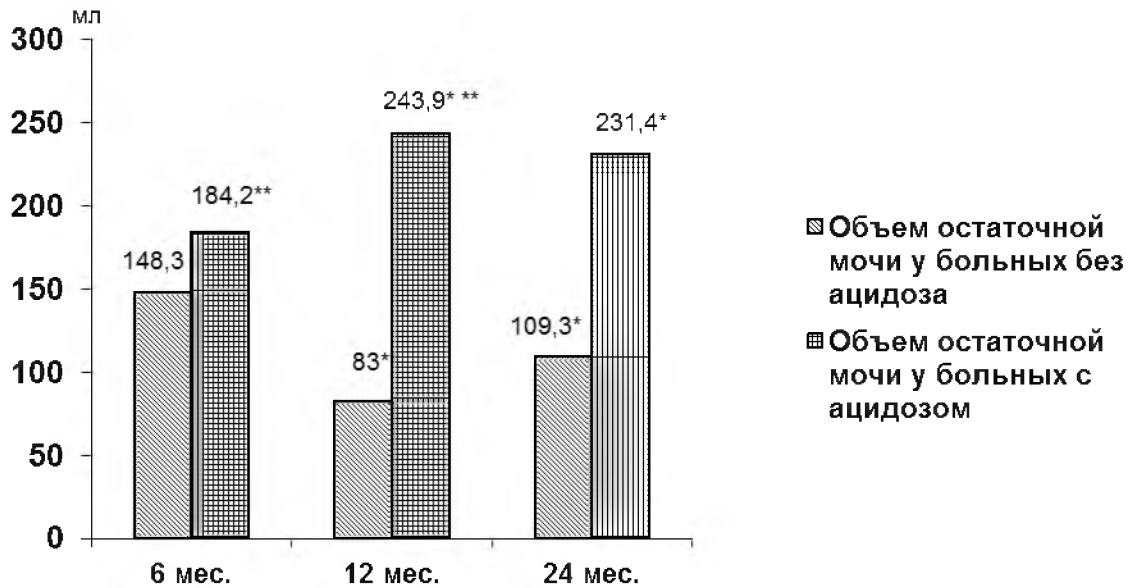


Рисунок 22. Динамика объема остаточной мочи в зависимости от исхода по ацидозу.

Примечание: достоверны различия объема остаточной мочи у больных * – $p < 0,05$ – с ацидозом и без него. ** – $p < 0,05$ – в различные сроки после операции.

Увеличение объема неочищенного мочи у больных с отрицательным исходом по ацидозу связано с ХЗМ. По данным, представленным в рисунке 22, отмечен существенно больший объем остаточной мочи у пациентов с развившимся ацидозом через 12 и 24 месяца ИЦП.

Таким образом, у пациентов с отрицательным исходом в ацидоз отмечается прогрессирование хронической болезни почек, что выражается в постепенном росте уровня креатинина крови и уменьшении СКФ. Кроме того, обнаружена взаимосвязь возникновения ацидоза с увеличением ООМ.

4.4 Оценка отдаленных результатов хирургического лечения в группе больных с исходом в хроническую болезнь почек

Полученные данные сравнительного анализа уровня креатинина крови и СКФ в послеоперационном периоде в группах с прогрессией ХБП и без нее показали ожидаемые результаты (рис. 22 и рис. 23).

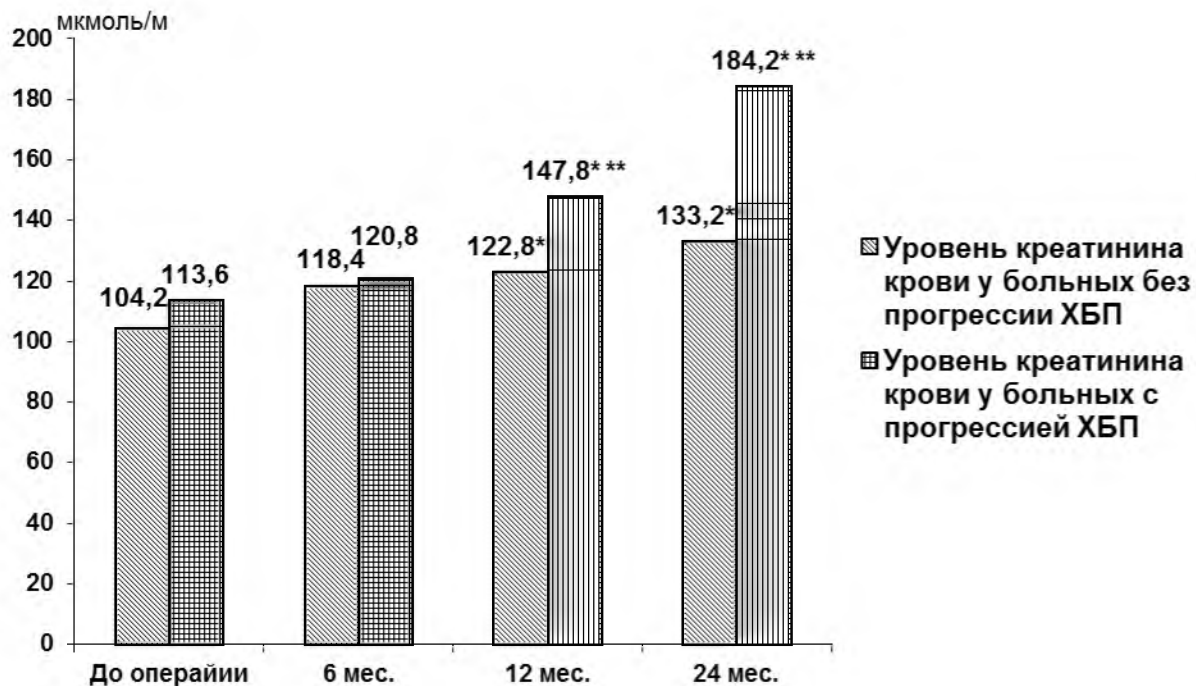


Рисунок 22. Динамика уровня креатинина крови в зависимости от исхода по прогрессии ХБП.

Примечание: достоверны различия уровня креатинина крови у больных * – $p < 0,05$ – с прогрессией ХБП и без. ** – $p < 0,05$ – с ХБП через 12 и 24 месяца.

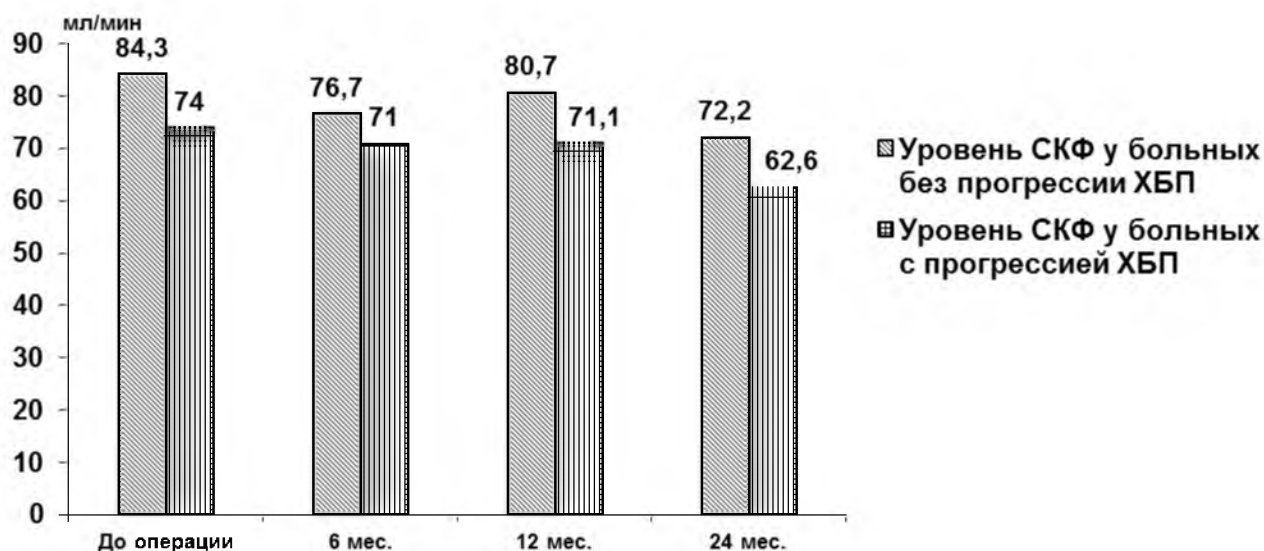


Рисунок 23. Динамика уровня СКФ крови в зависимости от исхода по прогрессии ХБП.

Из данных, представленных на рисунках 22 и 23, видно, что до операции у больных с отрицательным и положительным исходом статистически значимых различий в уровне креатинина крови и СКФ не получено, т.е. можно говорить об

относительно одинаковом их уровне в группах до хирургического лечения. В послеоперационном периоде наблюдается тренд роста уровня креатинина в группе с отрицательным исходом по ХБП через год после ИЦП. Статистически значимые различия в группах так же получены через 12 и 24 месяца. Рассматривая возможные причины прогрессии ХБП, проведен анализ развития ХЗМ и ацидоза в группах с отрицательным и положительным исходом ХБП (рис. 24 и рис. 25).

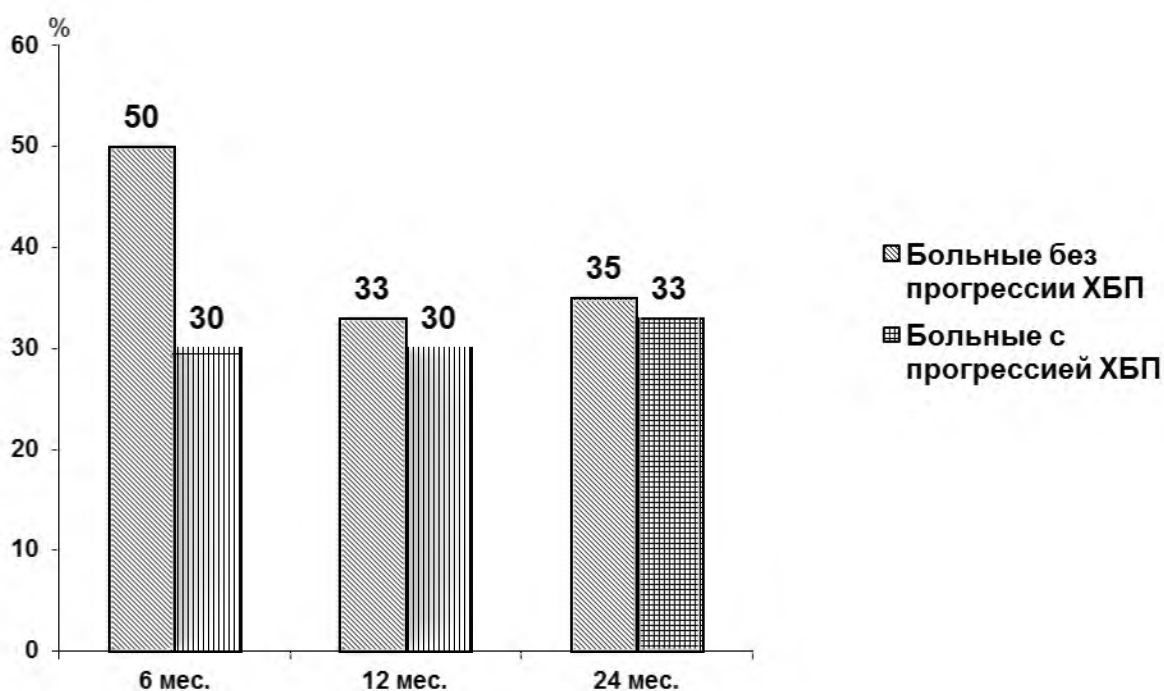


Рисунок 24. Частота развития ХЗМ у больных с различным исходом по ХБП.

Статистически значимых различий в частоте развития ХЗМ в группах с отрицательным и положительным исходом по ХБП не выявлено. Как видно из рисунка 24, через год в этих группах развитие ХЗМ было примерно одинаково.

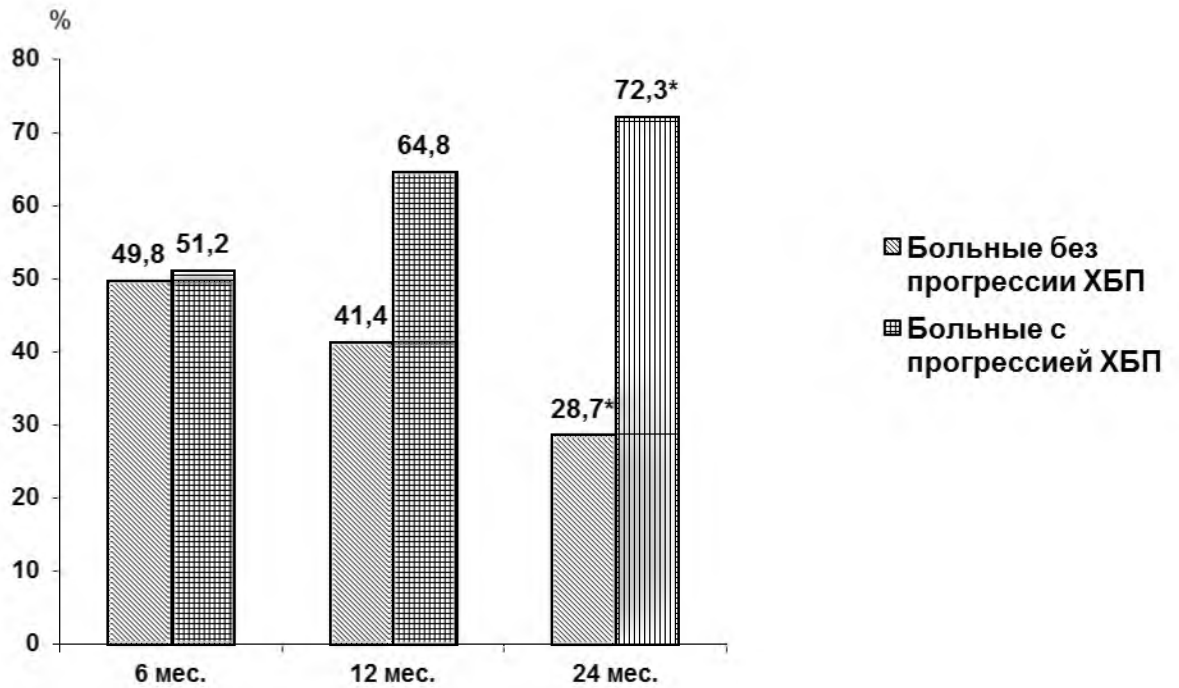


Рисунок 25. Частота развития ацидоза у больных с различным исходом по ХБП.

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверны различия частоты развития ацидоза у больных с прогрессией ХБП и без.

Из рисунка 25 видно, что ацидоз чаще развивается у больных с прогрессированием ХБП и с течением времени эта связь становится существенней.

Таким образом, в группе больных с прогрессированием ХБП отмечаются более высокие показатели креатинина, при этом, снижение СКФ незначительно. Кроме того, обнаружена взаимосвязь с возникновением ацидоза, который гораздо чаще развивается при прогрессировании ХБП.

Подводя итог оценки отдаленных результатов АИЦП, определена основная триада наиболее часто встречающихся осложнений. Через 2 года после АИЦП отрицательные исходы по ХЗМ наблюдались у 39,1%, наличие ацидоза зарегистрировано у 30,4%, прогрессия ХБП – у 21,7% больных.

Проведенный анализ осложнений выявил, что у пациентов с ХЗМ отмечается высокий уровень лейкоцитурии, они редко опорожняют мочевой резервуар,

имеют большой объем неочищенного мочи и нуждаются в самокатетеризации более 3 раз в сутки.

В группе больных с отрицательным исходом по ацидозу выявлен высокий уровень креатинина крови до ИЦП с тенденцией к нарастанию в послеоперационном периоде. СКФ показывает обратную зависимость - низкие значения до операции и на всем протяжении после. Кроме того эти пациенты имеют большой объем кишечного резервуара, у них отмечается нарастание объема остаточной мочи в течение первого года послеоперационного периода.

У больных с прогрессирующим течением ХБП в послеоперационном периоде существенно чаще отмечено развитие ацидоза.

ГЛАВА V. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ АУГМЕНТАЦИОННОЙ ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКИ

Традиционно оценка отдаленных исходов илеоцистопластики (ИЦП) основывается на полученных данных объективного обследования. Регистрируемые лабораторные, инструментальные и функциональные результаты в различные сроки после хирургического лечения дают возможность определить эффективность операции только со стороны состояния систем органов и не дают объективной информации о том, как сам больной оценивает состояние своего здоровья, степень расстройства мочеиспускания, влияние заболевания на его положение в окружающем обществе. Для объективизации жалоб пациента предложен такой показатель, как «качество жизни» (КЖ). Данное понятие тесно связано с определением здоровья, которое предложено Всемирной организацией здравоохранения: «Здоровье — это полное физическое, социальное и психическое благополучие, а не просто отсутствие заболевания» [163,164]. В связи с этим под термином КЖ понимают интегральную оценку физической, психической и социальной деятельности больного, основанную на его субъективном восприятии [42,43]. В данной работе использовались общие опросники, валидированные для использования в России — SF-36 v.2TM и Euro-Qol 5D-5L, а так же специализированная шкала IPSS-Qol. Целью явилась оценка влияния ИЦП на КЖ больных с туберкулезным микроцистисом, динамики показателей КЖ в течение двух лет после операции и определение прогностической ценности данного клинического показателя на исход хирургического лечения.

5.1 Исследование показателей общего качества жизни

Проведя анализ опросников SF-36 v.2TM за все время исследования мы получили следующие результаты, представленные в таблице 21.

Таблица 21 – 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: * - $p < 0,05$ - достоверны различия показателей качества жизни до операции и через 6 месяцев после хирургического лечения.

** - $p < 0,05$ – достоверны различия показателей качества жизни между 6 и 12 месяцами после операции.

По 7 показателям выявлено резкое снижение КЖ до операции. Наиболее низкие показатели отмечаются в шкалах ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием и общего состояния здоровья. Их показатели оказались ниже 35 баллов. Проведя повторное анкетирование больных, через 6 месяцев отмечен статистически значимый рост баллов в семи шкалах опросника, через 12 месяцев мы также наблюдали улучшение показателей КЖ, однако статистически достоверный рост был отмечен только в шкалах ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, социального функционирования и психического здоровья. Опрос больных через 2 года после аугментационной илеоцистопластики показал отсутствие дальнейшего роста качества жизни.

Для исключения влияния возраста на показатели КЖ все больные разделены на возрастные группы согласно классификации ВОЗ: молодой возраст – от 20 до 44 лет (16 больных средний возраст 33,3±6,1), средний возраст – от 45 до 59 лет

(13 больных средний возраст $52,5 \pm 3,4$), пожилой возраст – от 60 до 75 лет (17 больных, средний возраст $64,6 \pm 4,2$). Проведя сравнительный анализ каждого показателя в зависимости от возрастной группы, статистически значимых различий не получено, что говорит об отсутствии влияния возраста на общее качество жизни больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии.

Однако выявлены закономерности в динамике показателей RP и SF в зависимости от возраста в послеоперационном периоде, данные представлены в таблицах 22 и 23.

Таблица 22 – Динамика показателя RP в зависимости от возраста больных

	RP до операции	RP через 6 месяцев	RP через 12 месяцев	RP через 24 месяца
Молодой возраст	$37,7 \pm 9,5$	$73,7 \pm 7,9^{**}$	$89,9 \pm 7,7^{**}$	$82,5 \pm 9,9^{**}$
Средний возраст	$15,2 \pm 8,1$	$28,8 \pm 8,1^*$	$59,0 \pm 8,8^{* **}$	$73,8 \pm 9,9^{**}$
Пожилой возраст	$27,4 \pm 8,3$	$36,2 \pm 6,9^*$	$54,7 \pm 8,4^{* **}$	$73,0 \pm 6,3^{**}$

Примечание: достоверны различия с показателями * - $p < 0,05$ – группы больных молодого возраста. ** - $p < 0,05$ – до операции.

Таблица 23 – Динамика показателей SF в зависимости от возраста больных

	SF до операции	SF через 6 месяцев	SF через 12 месяцев	SF через 24 месяца
Молодой возраст	39,8±7,5	77,8±5,2**	79,2±5,9**	78,3±7,5**
Средний возраст	33,1±8,1	44,2±7,0*	77,7±6,2**	76,7±6,8**
Пожилый возраст	33,9±7,1	64,4±5,5**	68,3±5,8**	71±5,8**

Примечание: достоверны различия с показателями * - $p < 0,05$ – группы больных молодого возраста. ** - $p < 0,05$ – до операции.

Из таблиц 22 и 23 видно, что группа больных молодого возраста достигает наилучших показателей КЖ уже в первые 6 месяцев, когда больные среднего и пожилого возраста достигают этих показателей к 12 месяцам. На наш взгляд это обусловлено более выраженной сопутствующей патологией, пациенты среднего и пожилого возраста медленнее адаптируются к новым условиям, которые окружают их.

Вторым общим опросником для оценки КЖ мы использовали EuroQol-5D-5L. Динамика КЖ в послеоперационном периоде по различным показателям графически представлена на рисунках 26,27,28,29.

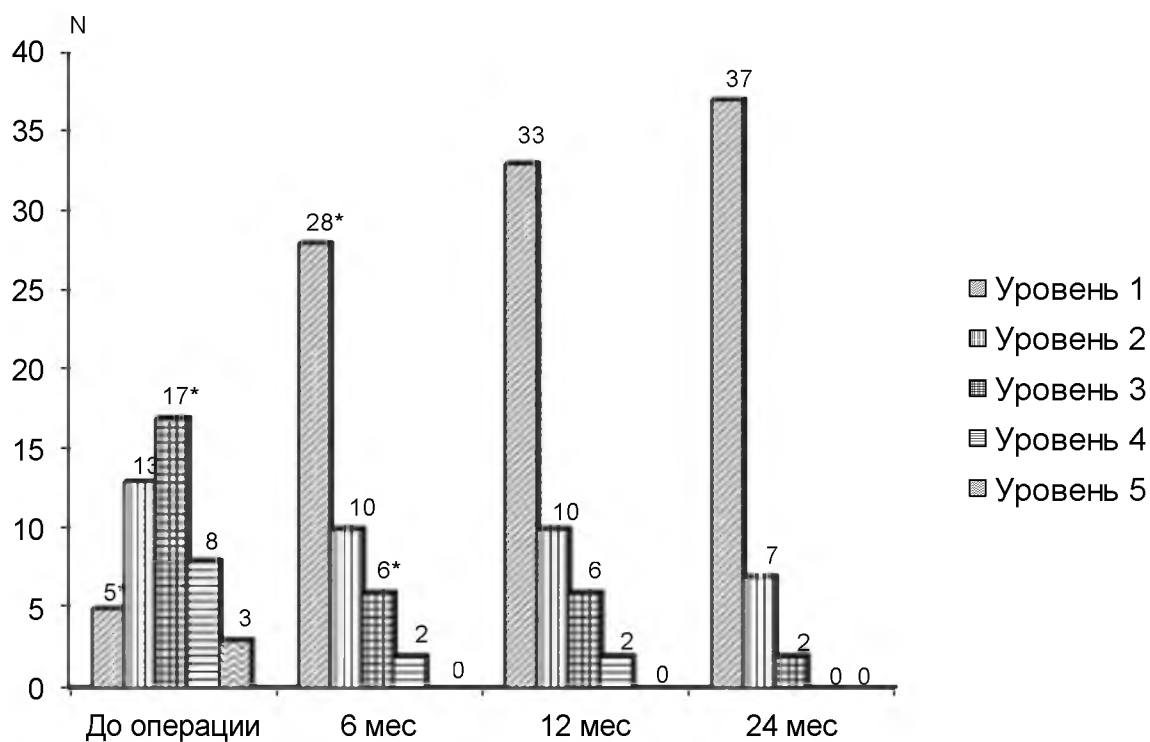


Рисунок 26. Изменение качества жизни по показателю уровня боли у пациентов до операции и через 6, 12 и 24 месяца после ИЦП.

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверны различия количества больных до операции и через 6 месяцев после.

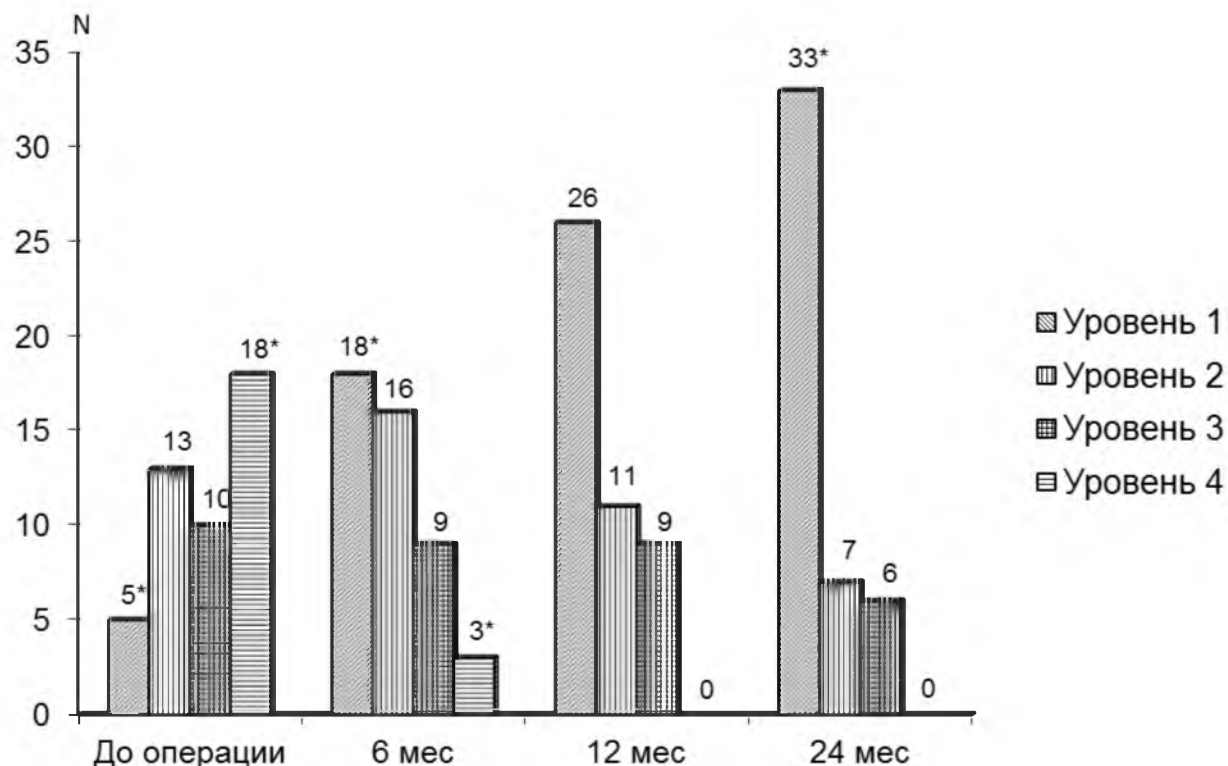


Рисунок 27. Изменение качества жизни по показателю уровня тревоги у пациентов до операции и через 6, 12 и 24 месяца после ИЦП.

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверны различия количества больных до операции и через 6, 24 месяцев после.

По данным диаграмм, представленных на рисунках 26 и 27 видно, что после выполнения АИЦП отмечается 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 17 до 6), отметивших, что их беспокоит умеренная боль. Через 6 месяцев после операции число пациентов, испытывающих сильную депрессию (уровень 4) снизилось с 18 до 3, а спустя год наличие депрессии не регистрировалось вовсе.

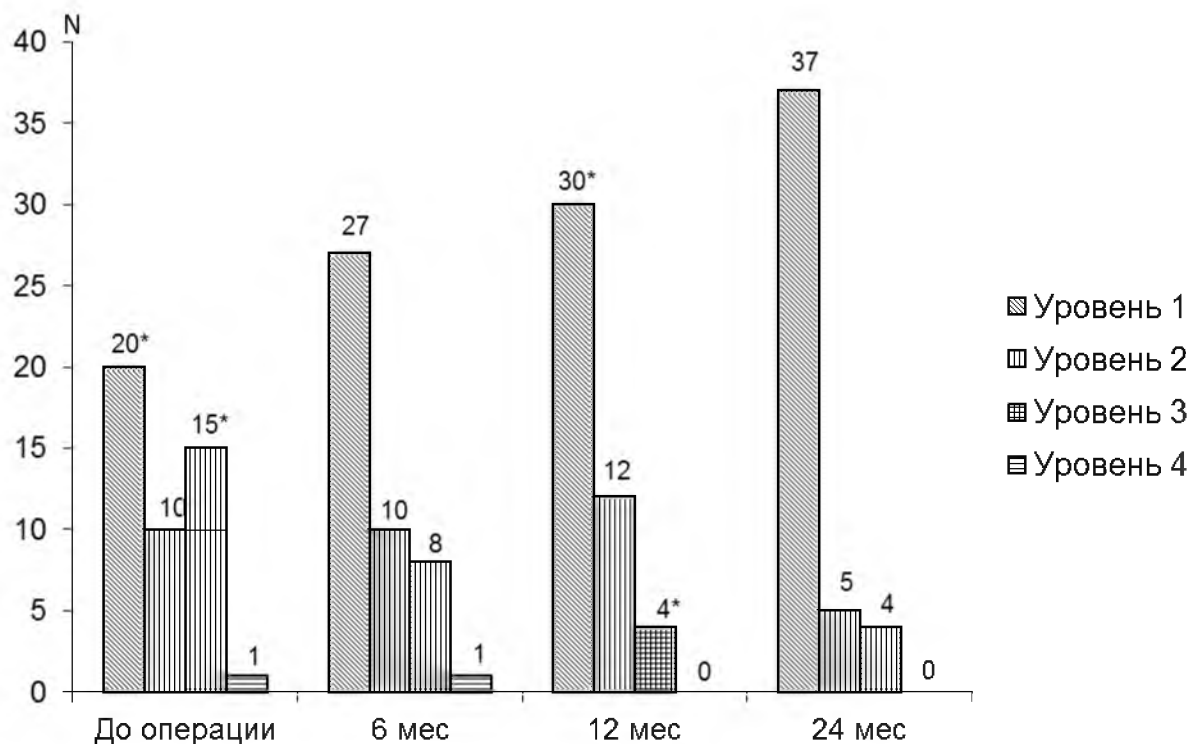


Рисунок 28. Изменение качества жизни по показателю уровня нарушения привычной повседневной деятельности (ППД) у пациентов до операции и через 6, 12 и 24 месяца после ИЦП.

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверны различия количества больных до операции и через 12 месяцев после.

Согласно данным, представленным на диаграмме, нарушение ППД до операции отмечали 26 больных. Через год после АИЦП определяется статистически значимое увеличение числа пациентов без нарушения ППД с последующим положительным трендом в течение 24 месяцев, что может свидетельствовать об изначальном существенном влиянии сниженной емкости мочевого пузыря на ППД. Так же отмечено достоверное уменьшение числа больных с умеренным нарушением ППД через 12 месяцев с 15 до 4 респондентов.

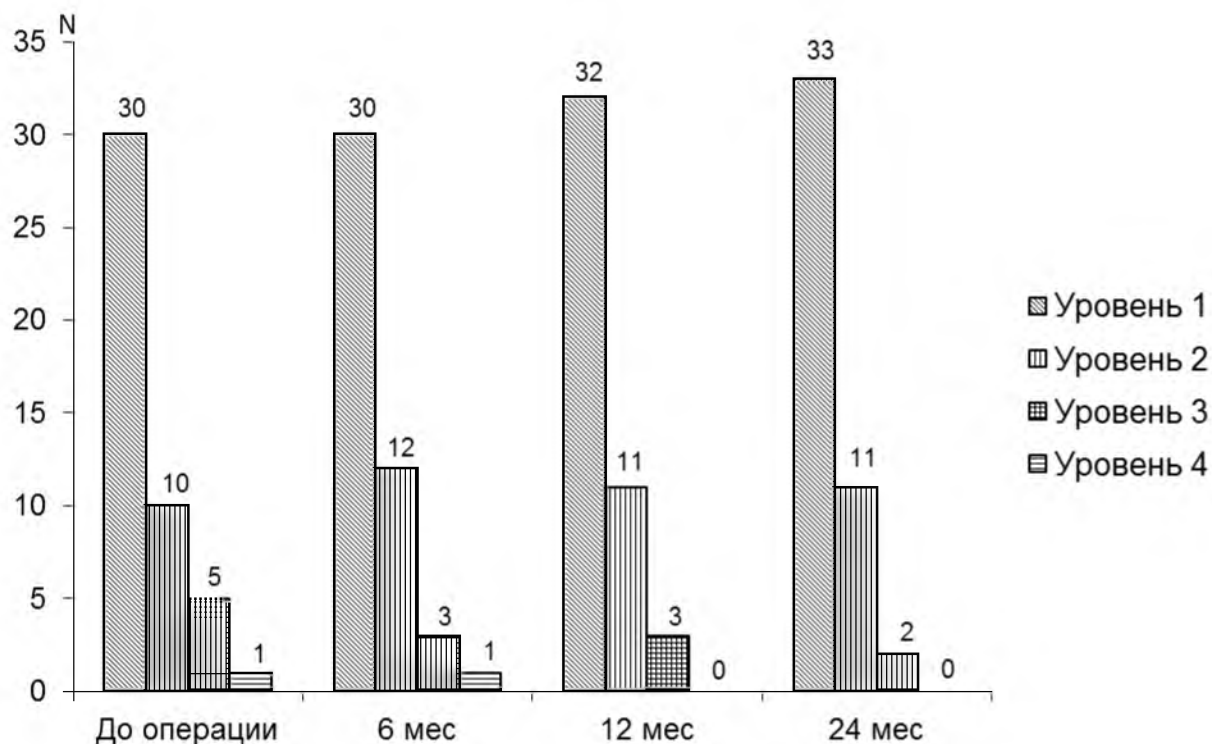


Рисунок 29. Изменение качества жизни по показателю уровня нарушения подвижности у пациентов до операции и через 6, 12 и 24 месяца после ИЦП.

Статистически достоверных различий в изменении числа пациентов до и после ИЦП в зависимости от нарушений подвижности не отмечено.

Данные полученные в результате обработки визуально-аналоговой шкалы представлены на рисунке 30.

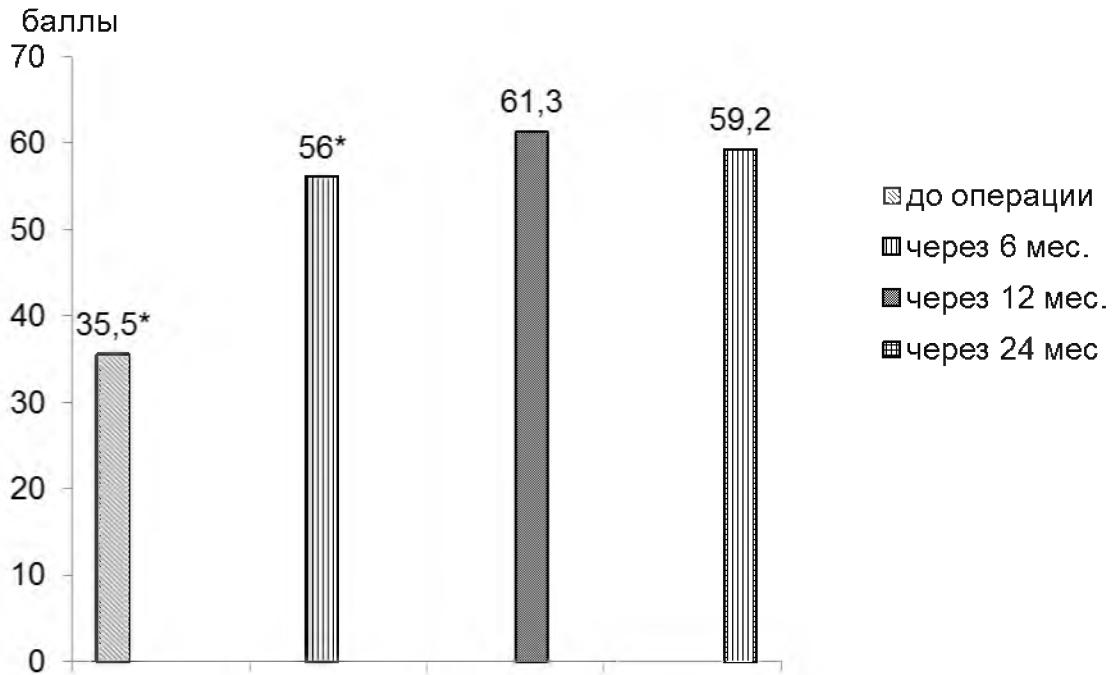


Рисунок 30. Изменение качества жизни пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы до- и через 6, 12, 24 месяцев после операции.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия показателей визуально-аналоговой шкалы до операции и после хирургического лечения.

Диаграмма, представленная на рисунке 30, наглядно показывает, что улучшение самооценки здоровья происходит в первые 6 месяцев после оперативного лечения и сохраняется на этом уровне в течение всего периода наблюдения.

5.2 Исследование КЖ связанного с расстройством мочеиспускания

Исследование степени расстройств мочеиспускания больных проводилось с помощью шкалы IPSS-QoI, динамика этих показателей до и после АИЦП представлена на рисунке 31.

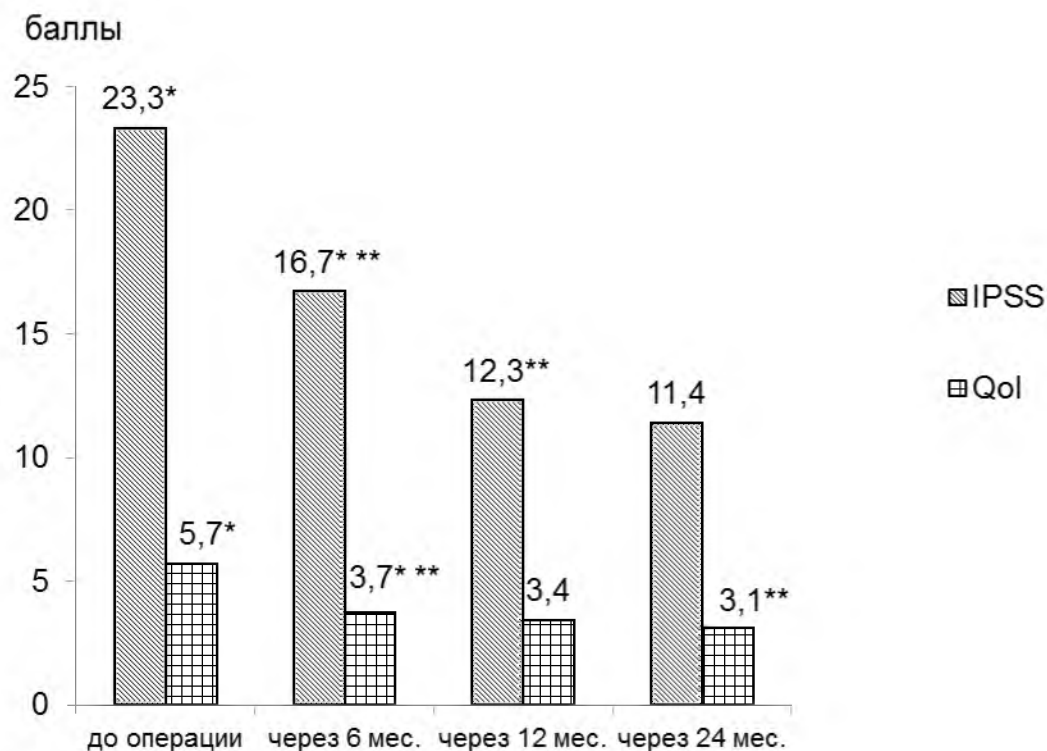


Рисунок 31. Показатели шкалы IPSS-QoI до- и через 6, 12, 24 месяца после операции.

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

Оценка специализированной шкалы IPSS-QoI, как видно из рисунка 31, показала тяжелую степень расстройств мочеиспускания и КЖ до операции. Через 6 и 12 месяцев после ИЦП отмечено статистически достоверное уменьшение дизурии до умеренной степени. Самооценка больного имеющихся у него расстройств мочеиспускания имеет положительную динамику в течение последующих 2-х лет.

Интересные данные получены при анализе степени дизурии до и в различные сроки после операции (рис. 32).

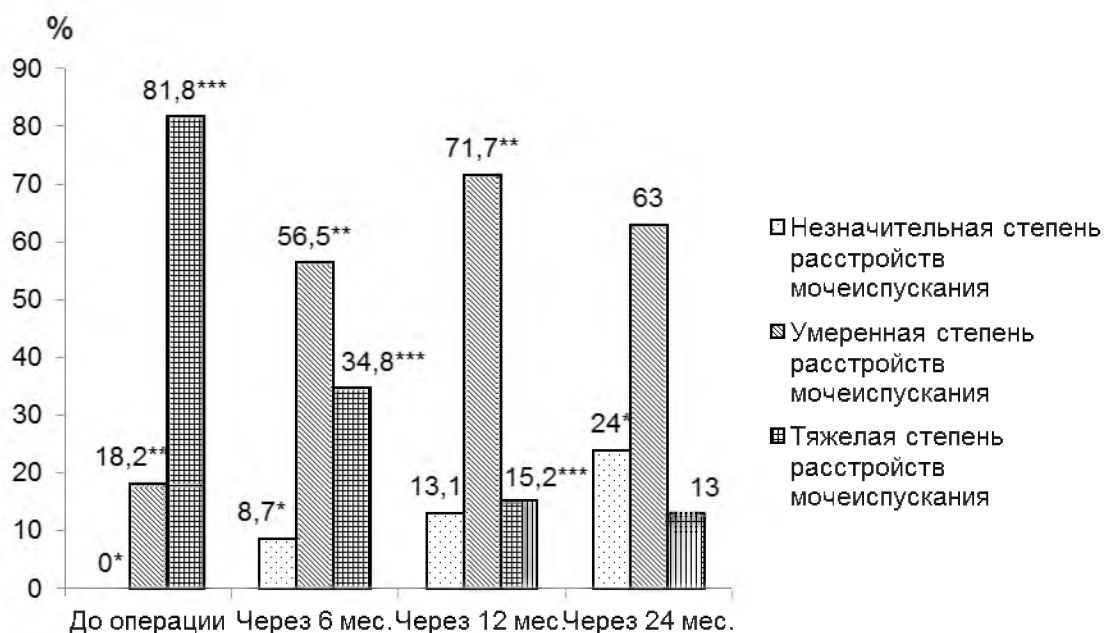


Рисунок 32. Степень расстройств мочеиспускания по данным шкалы IPSS до и в различные сроки после операции.

Примечание: достоверны различия доли больных * - $p < 0,05$ – с незначительной степенью расстройства мочеиспускания. ** - $p < 0,05$ – с умеренной степенью расстройства мочеиспускания. *** - $p < 0,05$ – с тяжелой степенью расстройства мочеиспускания.

Из диаграммы, представленной на рисунке 32, видно, что до хирургического лечения более 80% больных отмечали тяжелую степень дизурии. Через 6 и 12 месяцев после ИЦП отмечено резкое уменьшение числа больных с тяжелой степенью нарушений мочеиспусканий и увеличение доли пациентов с легкой и средней степенью.

5.3 Качество жизни больных с различными исходами ИЦП

Анализ данных полученных после обработки общих опросников КЖ в зависимости от развития через 2 года положительного или отрицательного исхода по ХЗМ, ацидозу и ХБП привел к следующим интересным фактам. Не получено статистически значимых различий показателей опросника SF-36 и EuroQo1-5D-5L до операции и на всем протяжении после АИЦП между больными с положительным и отрицательным исходом по ацидозу и ХБП. Влияние на КЖ больных, перенесших АИЦП, по данным проведенного исследования, оказала

ХЗМ. Сравнивая показатели опросника SF-36 в группах с отрицательным и положительным исходом по наличию ХЗМ, были получены результаты, отображенные в табл. 24.

Таблица 24 – Показатели шкал опросника SF-36 до и через 6, 12 и 24 месяца после ИЦП в группах с положительным и отрицательным исходом по ХЗМ

Показатель шкалы по качеству жизни		Больные без задержки мочеиспускания n=28	Больные с задержкой мочеиспускания n=18
PF	до операции	80,6±3,7	68,6±4,3
	через 6 мес.	78,3±4,3	70,0±5,2
	через 12 мес.	87,4±2,5*	73,1±4,4*
	через 24 мес.	86,7±3,0*	70,6±4,7*
RP	до операции	22,8±6,0	27,3±8,0
	через 6 мес.	45,7±6,3	46,7±8,9
	через 12 мес.	74,1±5,0	61,1±8,0
	через 24 мес.	83,4±4,6*	65,0±8,0*
BP	до операции	54,2±5,2*	35,8±5,4*
	через 6 мес.	72,3±3,9	63,3±6,5
	через 12 мес.	87,4±2,3*	70,4±6,0*
	через 24 мес.	88,8±2,1*	70,8±5,2*
GH	до операции	28,6±2,4	35,3±3,8
	через 6 мес.	55,2±3,8	46,4±3,4
	через 12 мес.	64,5±3,2*	48,7±3,6*
	через 24 мес.	71,1±3,5*	48,4±4,3*
VT	до операции	51,8±4,5*	37,2±4,7*
	через 6 мес.	64,8±4,4	53,4±5,8
	через 12 мес.	75,9±4,2*	59,0±5,1*
	через 24 мес.	80,2±3,9*	58,6±6,1*
SF	до операции	35,3±5,6	35,0±6,3

	через 6 мес.	65,2±5,2	59,7±5,5
	через 12 мес.	81,6±3,2*	67,2±5,4*
	через 24 мес.	83,1±3,5*	67,9±6,5*
RE	до операции	37,2±7,7	33,9±8,7
	через 6 мес.	63,4±6,9	60,3±9,6
	через 12 мес.	79,6±5,1	80,3±7,1
	через 24 мес.	82,9±5,3	79,4±7,4
MH	до операции	47,1±4,6	42,5±4,3
	через 6 мес.	68,4±4,0	62,9±4,6
	через 12 мес.	79,7±3,1*	69,1±4,4*
	через 24 мес.	80,8±3,1*	70,1±5,0*

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия между показателями у больных с ХЗМ и без нее.

По данным, представленным в таблице 24 видно, что достоверные различия в показателях КЖ по опроснику SF-36 до операции определялись по таким шкалам, как интенсивность боли (BP) и жизненная активность (VT). У больных, с отрицательным исходом по ХЗМ, отмечены более низкие значения данных шкал. Эта закономерность по нашему мнению связана с сохраняющимся воспалением МП, которое интерпретируется пациентом, как снижение КЖ. В послеоперационном периоде можно отметить такие шкалы КЖ, как физическое функционирование (PF), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF) и психическое здоровье (MH), которые показали значимо низкий уровень у больных с отрицательным исходом по ХЗМ. Причем, различия в данных показателях выявлены не ранее через 12 месяцев после хирургического лечения и сохранялись в последующий год, т.е. возник эффект «закрепления».

По данным опросника EuroQol-5D-5L получены схожие результаты. В группах с исходом по ХБП и ацидозу статистически значимых различий выявлено не было. Достоверные различия в КЖ после АИЦП по данным опросника EuroQol-

5D-5L в группе с ХЗМ получены только в послеоперационном периоде по индексу боли (табл. 25).

Таблица 25 – Определение уровня боли по опроснику EuroQol-5D-5L у больных с положительным и отрицательным исходом по ХЗМ после ИЦП

Уровень боли по опроснику EuroQol-5D-5L	6 мес.		12 мес.		24 мес.	
	Больные без ХЗМ (%)	Больные с ХЗМ (%)	Больные без ХЗМ (%)	Больные с ХЗМ (%)	Больные без ХЗМ (%)	Больные с ХЗМ (%)
1	71,4	44,4	82,1	55,6	92,9	55,6
2	25,0	16,8	25,0	22,2	7,1	27,8
3	0*	33,3*	3,6*	22,2*	0	16,6
4	3,6	5,5	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия доли больных в группах с положительным и отрицательным исходом по ХЗМ.

Из таблицы 25 видно, что существенная доля пациентов с ХЗМ в послеоперационном периоде отмечает выраженный уровень боли.

При анализе ответов больных на опросники IPSS-QoI в зависимости от исхода хирургического лечения, как и ожидалось, статистически достоверные различия получены в группе с наличием ХЗМ, результаты представлены в табл. 26.

Таблица 26 – Значения шкалы IPSS-QoI в группах с положительным и отрицательным исходом по ХЗМ в различные сроки после АИЦП

Время после операции	IPSS		QoI	
	С ХЗМ	Без ХЗМ	С ХЗМ	Без ХЗМ
Через 6 мес.	18,5±1,5	15,7±1,2	4,0±0,3	3,6±0,3
Через 12 мес.	16,4±1,3*	10,5±0,8*	4,1±0,3*	2,7±0,2*
Через 24 мес.	15,1±0,1*	9,1±0,8*	4,0±0,3*	2,4±0,1*

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия количества больных в группах с положительным и отрицательным исходом по ХЗМ.

Из данных, приведенных в таблице 26, следует, что самооценка расстройств мочеиспускания у больных без ХЗМ отчетливо улучшается в течение всего периода наблюдения, при этом, уже через год после операции она существенно лучше, чем у больных с ХЗМ.

Подводя итог изучения КЖ отмечено, что выполнение АИЦП достоверно улучшает низкие показатели КЖ по данным опросников SF-36 и EuroQoI-5D-5L уже в первые 6 месяцев после операции, в дальнейшем этот восходящий тренд сохраняется на протяжении двух лет наблюдения. Доказано отсутствие влияния возраста больных на оценку общего состояния здоровья при «малом» мочевом пузыре туберкулезной этиологии.

Исследование данных опроса по специализированной шкале IPSS-QoI после проведенного хирургического лечения показало резкое уменьшение доли пациентов с тяжелой степенью дизурии.

Развитие в послеоперационном периоде ХЗМ показало значительное влияние на КЖ больных, перенесших АИЦП по поводу микроцистита. Наибольшее влияние ХЗМ отмечено на уровень боли (зафиксировано с помощью двух опросников одновременно) и самооценку качества мочеиспускания.

Развитие ацидоза и прогрессирование ХБП в послеоперационном периоде не находят отражения в самооценке больными своего КЖ. Кроме того, не получено существенных различий в показателях качества жизни на дооперационном этапе у

пациентов между положительными и отрицательными исходами по этим результирующим состояниям.

ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ «МАЛОГО» МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В современной хирургии и урологии для достижения максимального положительного эффекта хирургического лечения врач должен четко знать, к какому результату приведет конкретная операция, чтобы иметь представление о возможных осложнениях еще на этапе отбора больных. Учитывая, что при туберкулезном поражении МП хирург имеет возможность выбора объема удаляемой ткани (транссекция, супра-, субтригональная резекция МП или цистэктомия), наличие прогностических критериев исходов хирургического пособия наиболее актуально. Специфичность поражения ткани МП обуславливает необходимость включения в прогностические критерии современных морфологических методов обследования.

Проводя анализ отдаленных результатов аугментационной илеоцистопластики (АИЦП), наиболее частым осложнением явилась ХЗМ – 39%, на втором месте - развитие ацидоза (30%), на третьем – прогрессирование ХБП (22%). Для определения прогностических критериев данных исходов согласно дизайну исследования (рис.2) 2 этапом был проведен анализ объективных данных обследования и результатов исследования качества жизни (КЖ) на дооперационном этапе.

6.1 Прогностическое значение показателей качества жизни и объективных данных обследования в стратификации рисков развития отдаленных осложнений аугментационной илеоцистопластики

Развитие ХЗМ в отдаленном послеоперационном периоде может быть связано с рядом причин. Во-первых, это наличие инфравезикальной обструкции в следствии ДГПЖ, стриктурной болезни уретры, прогрессирование склероза шейки МП из-за сохраняющегося специфического поражения. Вторая причина – это отсутствие сократительной способности и перерастяжение кишечного мочевого резервуара. Как показала оценка отдаленных результатов АИЦП у пациентов с ХЗМ, объем неоцистиса спустя 2 года после хирургического лечения

составил $610,9 \pm 52,2$ мл, при отсутствии данного осложнения – $444,3 \pm 43,4$ мл. У мужчин уделялось особое внимание состоянию уретры и объему предстательной железы. Оценка уродинамических показателей у всех пациентов была не возможна вследствие малого объема МП и/или отсутствия самостоятельного мочеиспускания. У всех больных по данным уретрографии и уретроцистоскопии, мочеиспускательный канал был проходим на всем протяжении. Сведения по объему предстательной железы через 24 месяца после АИЦП представлены на рисунке 33.

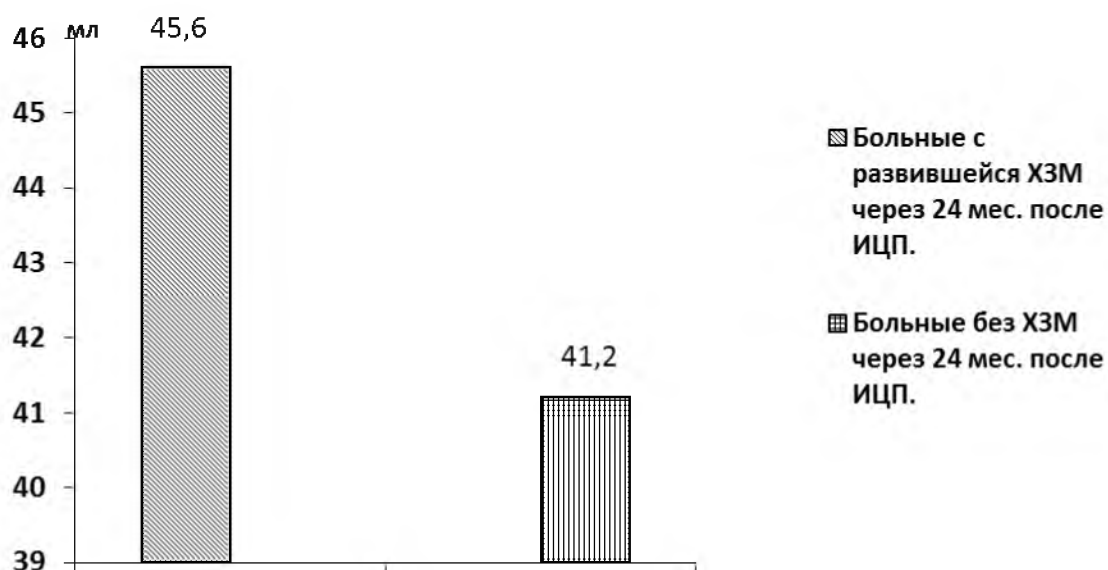


Рисунок 33. Объем предстательной железы у больных через 2 года после ИЦП
Примечание: $p > 0,05$ – различия между величинами не достоверны.

Из рисунка 33 видно, что объем предстательной железы не имеет достоверных различий у пациентов с развившейся ХЗМ и полностью опорожняющих мочевого резервуар, что свидетельствует об отсутствии влияния на развитие ХЗМ данного фактора.

Весьма неожиданные результаты дало исследование КЖ с помощью опросника MOS SF-36. Из таблицы 24 (глава 5) видно, что до операции такие показатели КЖ как жизненная активность (VT) и индекс боли (BP) с отрицательным исходом в ХЗМ имеют значения $37,2 \pm 4,7$ и $35,8 \pm 5,4$ соответственно, что существенно ниже, чем в группе с положительным исходом –

51,8±4,5 и 54,2±5,2 соответственно. Данная закономерность по нашему мнению связана с сохраняющимся воспалением МП, которое интерпретируется пациентом как снижение КЖ.

Для определения пороговых величин показателей интенсивности боли и жизненной активности использован метод построения классификационных деревьев. Для обоих показателей уровень пороговых величин составил 50 баллов. Частота развития ХЗМ при данных значениях шкал КЖ представлена на рисунке 33.

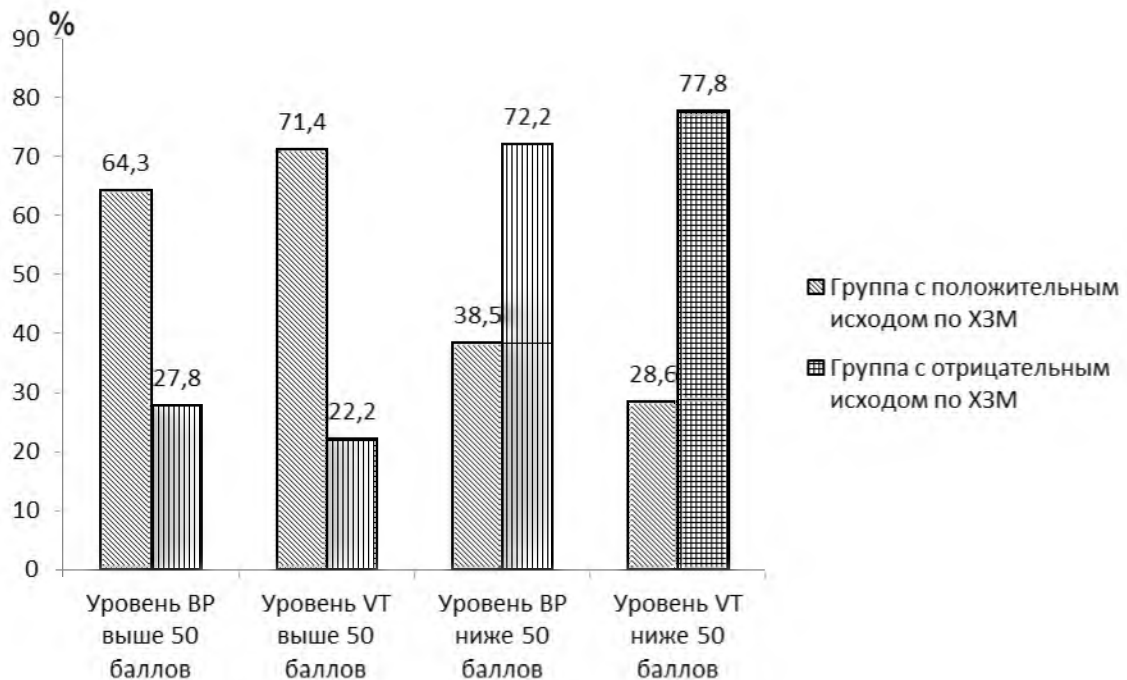


Рисунок 33. Распределение больных в группах с различным исходом по ХЗМ в зависимости от уровня КЖ.

Примечание: $p < 0,05$ – достоверны различия частоты возникновения отрицательного и положительного исхода ИЦП.

Из данных, представленных на рисунке 33, видно, что доля больных с развившейся через 24 месяца ХЗМ существенно выше среди пациентов набравших менее 50 баллов по таким показателям как ВР и VT.

Расчет отношения рисков показал, что при выявлении у больного снижения индекса боли и уровня жизненной активности ниже 50 баллов, риск развития ХЗМ возрастает 4,7 и 8,7 раз соответственно. При одновременном снижении

прогностических факторов КЖ ниже 50 баллов развитие отрицательного исхода АИЦП возрастает в 5,25 раз.

Поиск прогностических факторов развития ацидоза через 24 месяца после ИЦП выявил статистически значимые различия в показателях уровня креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Согласно данным, приведенным в главе 4 (рис. 18), уровень креатинина крови до операции больных с отрицательным исходом по ацидозу имеет существенно большее значение – $135,1 \pm 11,5$ мкмоль/л, чем в группе с положительным исходом – $101,2 \pm 5,6$. Показатель СКФ до АИЦП (рис. 19) у пациентов с развитием ацидоза достоверно ниже, чем при его отсутствии – $59,0 \pm 4,6$ и $84,3 \pm 5,1$ соответственно. Проведя математическое моделирование методом построения классификационных деревьев, были получены пороговые значения показателей, при которых достоверно можно сказать о возможности развития отрицательного исхода. Для креатинина крови определен уровень 115 мкмоль/л, для СКФ – 70 мл/мин. Частота развития отрицательного исхода при данных величинах графически представлена на рисунках 34 и 35.

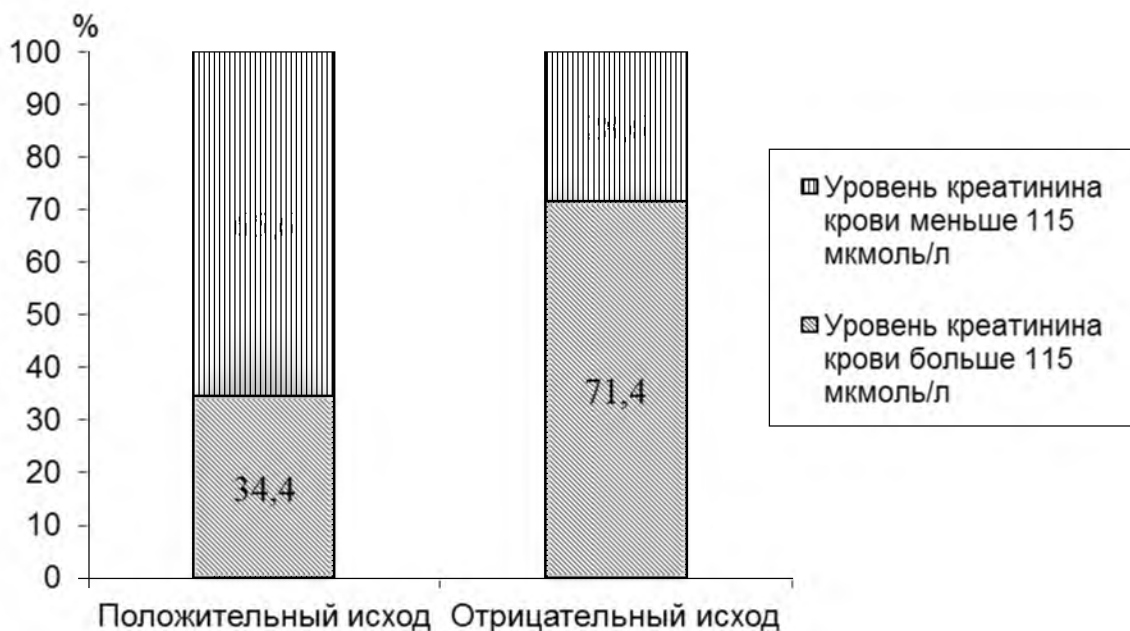


Рисунок 34. Распределение больных в группах с различным исходом по ацидозу при пороговом уровне креатинина крови 115 мкмоль/л на дооперационном этапе.

Примечание: $p < 0,05$ - достоверны различия частоты возникновения отрицательного и положительного исхода ИЦП.

На представленном рисунке 34 видно, что в группе с отрицательным исходом у 71,4% больных уровень креатина был выше 115 мкмоль/л, что достоверно больше, чем в группе с положительным исходом. Проведя расчет отношения риска выявлено, что при пороговом уровне креатинина 115 мкмоль/мл риск развития ацидоза в отдаленном послеоперационном периоде вырастает в 4,8 раз.

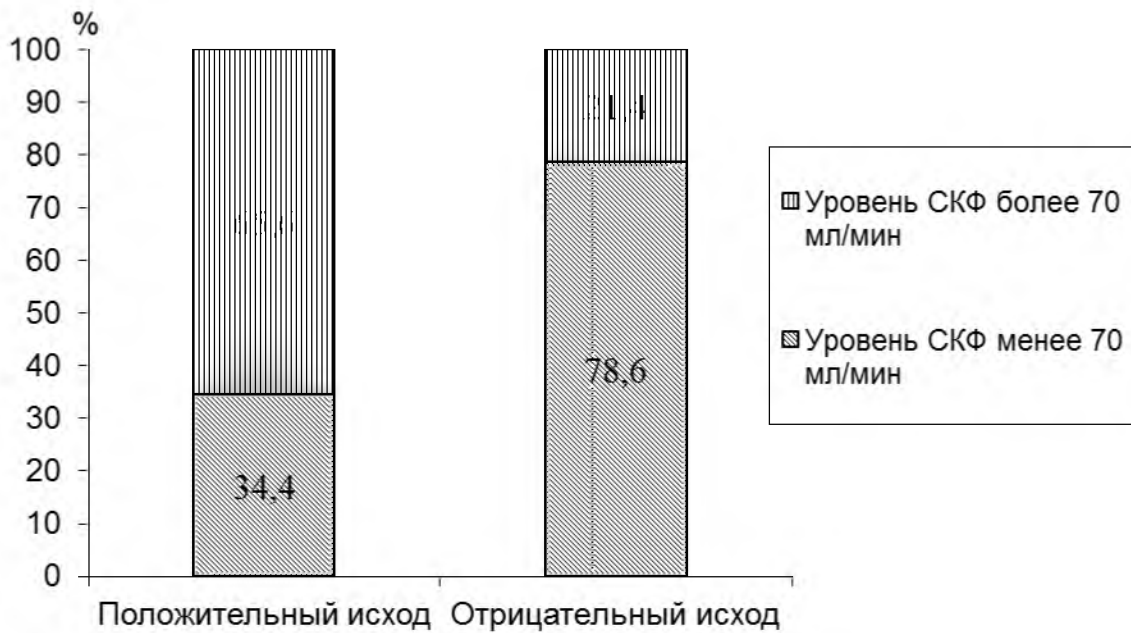


Рисунок 35. Распределение больных в группах с различным исходом по ацидозу в зависимости от уровня СКФ.

Примечание: $p < 0,05$ - достоверны различия частоты возникновения отрицательного и положительного исхода ИЦП.

На представленном рисунке 35 видно, что в группе с отрицательным исходом у 78,6% больных СКФ была ниже 70 мл/мин, что статистически достоверно больше, чем в группе с положительным исходом. Расчет отношения риска выявил, что при пороговом уровне СКФ менее 70 мл/мин риск развития ацидоза в отдаленном послеоперационном периоде возрастает в 7 раз, а при сочетании неблагоприятных значений креатинина крови и СКФ – возрастает в 19 раз.

Поиск прогностических критериев отрицательного исхода по прогрессированию хронической болезни почек через 24 месяца после ИЦП не

выявил статистически значимых различий между данными дооперационного обследования.

6.2. Значимость выявленных в тканях мочевого пузыря ИГХ методом антигенов МБТ и маркеров воспаления в прогнозировании отдаленных результатов аугментационной илеоцистопластики

Хирургическое лечение туберкулезного микроцистиса, в отличие от радикальной цистэктомии при злокачественных новообразованиях МП, допускает сохранение собственной ткани МП с целью предупреждения недержания мочи, сохранения естественного позыва к мочеиспусканию, уменьшения объема хирургической травмы. Однако, с другой стороны, остается пораженный и потенциально инфицированный участок стенки МП, который также может служить причиной возникновения ХЗМ в связи с прогрессированием склеротических изменений в данном участке МП. Применение ИГХ метода по данным литературы увеличивает частоту выявления МБТ в тканях МП до 7 раз по сравнению со стандартной гистологической методикой [40]. Было показано, что персистенция МБТ в стенке мочевого пузыря может приводить к сохранению дизурических явлений [55]. В связи с чем, нами проведено исследование отдаленных функциональных результатов и симптомов нижних мочевых путей в зависимости от выявления ИГХ маркеров специфического воспаления в удаленном МП. Проводилась оценка таких параметров, как объем остаточной мочи, средний разовый объем мочеиспускания, самооценка расстройств мочеиспусканий пациентом с помощью шкалы IPSS-QoL. В таблицах 27, 28, 29 приведена динамика изучаемых параметров через 6, 12 и 24 месяца у больных с положительной ИГХ реакцией на anti-МБТ, TLR-4 и отрицательной реакцией по всем антителам.

Таблица 27 – Динамика параметров шкалы IPSS-Qol, среднего разового объема мочеиспускания и объема остаточной мочи у больных при положительной реакции на anti-МБТ

	IPSS	Qol	Средний разовый объем мочеиспускания (мл)	Объем остаточной мочи (мл)
До опер	22,2±2,5	5,8±0,2	49±7,5	0
6 мес	16,8±1,7	3,2±0,4*	157,4±24,2	152,0±31,0
12 мес	10,4±2,0*	3,2±0,4*	241,2±55,7	198,0±14,0
24 мес	10,6±2,4*	3,0±0,4*	336±59,9**	189,0±13,2

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия показателей IPSS-Qol после операции с показателями до операции.

** - $p < 0,05$ – достоверны различия среднего разового объема мочеиспусканий со значением через 6 месяцев после операции.

Таблица 28 – Динамика параметров шкалы IPSS-Qol, среднего разового объема мочеиспускания и объема остаточной мочи у больных при положительной реакции на TLR4

	IPSS	Qol	Средний разовый объем мочеиспускания (мл)	Объем остаточной мочи (мл)
До опер	24,3±3,2	5,7±0,2	97±9,5	0
6 мес	16,3±2,4	3,3±0,3*	130,7±19,4	117,1±30,4
12 мес	11,9±1,8*	2,2±0,1* **	202,7±24,2**	185,7±40,8
24 мес	10,6±1,9*	2,2±0,2*	248±30,2**	178,8±34,2

Примечание: достоверны различия показателей IPSS-Qol * - $p < 0,05$ - после операции с показателями до операции.

** - $p < 0,05$ – среднего разового объема мочеиспусканий со значением через 6 месяцев после операции.

Таблица 29 – Динамика параметров шкалы IPSS-QoI, среднего разового объема мочеиспускания и объема остаточной мочи у больных с отрицательной ИГХ реакцией

	IPSS	QoI	Средний разовый объем мочеиспускания (мл)	Объем остаточной мочи (мл)
До опер	24,0±1,7	5,8±0,1	107±9,9	0
6 мес	13,9±2,3*	3,1±0,4*	144,8±22,2	93,9±16,9
12 мес	8,6±1,3**	2,2±0,1*	214,5±26,5	46,9±7,7**
24 мес	7,7±1,2**	2,3±0,2*	259,0±25,4**	49,6±17,2**

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия показателей IPSS-QoI после операции с показателями до операции.

** - $p < 0,05$ – достоверны различия объема остаточной мочи значений шкалы IPSS со значением через 6 месяцев после операции.

В представленных таблицах 27, 28, 29 видно, что показатель шкалы QoI статистически достоверно улучшается уже через 6 месяцев не зависимо от выявления ИГХ-маркеров специфического воспаления. Анализ данных шкалы IPSS показал: в случае определения в тканях МП антигенов МБТ и TLR4 статистически значимое уменьшение симптомов НМП наступает только через 12 месяцев после операции; при отрицательной ИГХ реакции улучшение наблюдается уже через 6 месяцев, достигая лучших значений к 12 месяцам наблюдения. У всех пациентов отмечается увеличение разового объема мочеиспускания. Статистически достоверное уменьшение объема остаточной мочи наблюдается только в группе с отрицательной ИГХ реакцией. При выявлении антигенов МБТ и TLR4 в препаратах мочевого пузыря, у пациентов

отмечается клинически значимая хроническая задержка мочеиспускания в отдаленном послеоперационном периоде.

Сравнительный анализ ООМ в зависимости от наличия ИГХ маркеров воспаления представлен на рисунке 36.

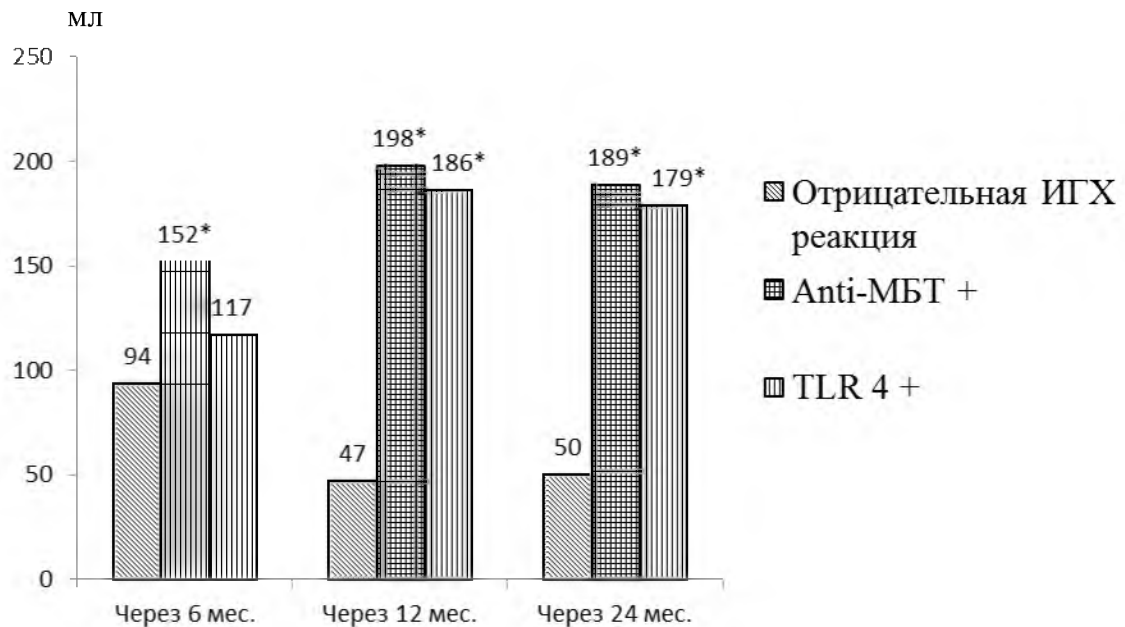


Рисунок 36. Объем остаточной мочи (мл) в зависимости от наличия ИГХ маркеров воспаления.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверны различия в ООМ.

Рисунок 36 показывает, что уже через 6 месяцев после АИЦП объем остаточной мочи в группе с отрицательной ИГХ реакцией существенно меньше, чем в группе с положительной реакцией с anti-МБТ, а через 12 и 24 месяца значительная разница достигается и по отношению к группе с положительной реакцией на TLR 4.

В связи с этим, проведен анализ распределения этих пациентов в зависимости от наличия у них отрицательного исхода АИЦП по ХЗМ, ацидозу и прогрессии ХБП, данные представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Распределение больных с отрицательными исходами по ХЗМ, ацидозу и прогрессии ХБП в зависимости от выявления ИГХ-маркеров воспаления

Выявленные антитела при ИГХ реакции	Отрицательный исход по ХЗМ	Отрицательный исход по ацидозу	Отрицательный исход по прогрессированию ХБП
Anti-МБТ (n=5)	5 (100%)	2 (40%)	2 (40%)
TLR4 (n=8)	7 (87,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
TLR2 (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Данные, представленные в таблице 30, показывают, что у 100% больных, в тканях мочевого пузыря которых определялись антигены МБТ, через 24 месяца после АИЦП развилась ХЗМ, в 40% случаях определялся ацидоз и прогрессирование ХБП. У пациентов, в тканях МП которых определялись TLR4, в 87,5% случаях развился отрицательный исход по ХЗМ, в 37,5% отмечен отрицательный исход по ацидозу и прогрессированию ХБП. Обнаружение TLR2 в биоптатах МП не повлияло на исход оперативного лечения.

Подводя итог, можно отметить, что у больных, в тканях мочевого пузыря которых ИГХ методом выявлялись МБТ и TLR4, отмечалось более длительное улучшение самооценки расстройств мочеиспускания, у 100% и 87,5% соответственно развился отрицательный исход по ХЗМ. Определение отношения рисков показало, что выявление TLR4 в биоптатах мочевого пузыря иммуногистохимическим методом увеличивает вероятность развития ХЗМ в 8 раз, а при обнаружении антигенов микобактерий туберкулеза – составляет 100%. По другим исходам АИЦП (ацидоз и прогрессирование ХБП) морфологические критерии не показали прогностическую значимость. Исходя из этого, ИГХ метод исследования тканей мочевого пузыря с применением anti-МБТ и TLR4 позволяет прогнозировать функциональные результаты хирургического лечения малого

мочевом пузыре туберкулезной этиологии в отдаленном послеоперационном периоде.

Таким образом, определяя прогностические критерии исходов АИЦП, уже на дооперационном этапе отбора больных мы можем определять тех пациентов, у которых в отдаленном послеоперационном периоде наиболее вероятно развитие ацидоза и ХЗМ, тем самым принимать активные действия в выявлении и своевременной профилактике данных осложнений. Мероприятия, направленные на предупреждения осложнений должны соответствовать стандартным общепринятым процедурам. Пациенты с риском развития ХЗМ, должны быть ориентированы в послеоперационном периоде на обязательную самокатетеризацию, строго соблюдать режим мочеиспускания «по часам» для предупреждения перерастяжения мочевого резервуара, следить за объемом остаточной мочи. Определение морфологических прогностических критериев, таких как, гистологическая верификация специфического поражения ткани МП, положительная ИГХ реакция с anti-МБТ и TLR4 так же указывает на высокий риск развития ХЗМ. Выявление данных факторов, по нашему мнению, указывает на необходимость выполнять цистэктомия для санации очага инфекции, предупреждения дальнейшего процесса склерозирования стенки МП и как следствие профилактики ХЗМ. При отсутствии специфических изменений после биопсии МП, но обнаружение их в резецированном препарате МП, мы рекомендуем проводить активную профилактику ХЗМ, при необходимости выполнение трансуретральной резекции шейки мочевого пузыря. У больных с риском развития ацидоза необходимо своевременно контролировать КОС крови, по данным мониторинга которого должны назначаться пероральный прием или парентеральное введение гидрокарбоната натрия до нормализации анализов.

ГЛАВА VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез мочевого пузыря – тяжелое в патогенетическом отношении осложнение нефротуберкулеза, плохо поддающееся лечению. Туберкулезный и посттуберкулезный цистит протекает не только длительное время, но и с наиболее выраженными клиническими проявлениями и морфологическими изменениями мочевого пузыря, в 5-17% случаев приводящий к формированию микроцистиса [13,21,31, 32,36,44,77,131]. «Золотым» стандартом в лечении «малого» МП в т.ч. и туберкулезной этиологии считается ортотопическая аугментационная илеоцистопластика [3,8,13,23,34,41,63,71,92,106,137,138]. Мировой опыт выполнения подобных реконструктивных операций на МП показывает высокую частоту отдаленных послеоперационных осложнений, которая может достигать 20% и более [13,14,32,34,71,90,105,106,138,139,146]. Исследование результатов АИЦП при «малом» мочевом пузыре туберкулезной этиологии проводилось неоднократно, выполнялся анализ осложнений, предлагались методы их профилактики, которые активно внедрялись в клиническую работу отделений и клиник, занимающихся лечением нефротуберкулеза. В этой работе, мы не ставили задачи по поиску нового метода лечения туберкулеза мочевого пузыря и связанных с ним осложнений. Целью исследования было выявление прогностических критериев исходов АИЦП при туберкулезе МП, с помощью которых врач до хирургического лечения мог определить больного в группу риска по возникновению осложнений в отдаленном послеоперационном периоде и применить комплекс стандартных профилактических мер, а также выбрать оптимальный уровень резекции мочевого пузыря. Прогноз исхода операции, несомненно, должен быть основан на данных объективного обследования, а учитывая специфический характер поражения МП, и современных морфологических критериях. Сегодня в медицине огромное внимание уделяется не только объективным данным обследования, но и отношению больного к своему заболеванию. Для объективизации жалоб пациента предложен такой показатель как «качество жизни», который тесно связан с определением здоровья, предложенным Всемирной организацией здравоохранения: «Здоровье – это

полное физическое, социальное и психическое благополучие, а не просто отсутствие заболевания» [163,164]. Несомненно, определение уровня КЖ с помощью общих и специальных опросников, которые прошли сложную процедуру клинических исследований, чтобы полностью соответствовать принципам доказательной медицины и требованиями GCP, может являться одним из прогностических факторов исхода хирургического лечения.

Материалом для данного исследования явились результаты комплексного обследования 46 больных туберкулезом мочевыделительной системы, осложненного формированием «малого» МП. Все они проходили лечение в клинике фтизионефрологии и урологии ФГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии» министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2007-2012 г.г. Всем пациентам выполнена однотипная операция в объеме супратригональной резекции МП с ортотопической аугментационной илеоцистопластикой. Возраст больных от 20 до 71 года, в среднем составил $50,3 \pm 2,1$ года. Согласно классификации ВОЗ разделение пациентов по возрастным группам оказалось примерно одинаковым: молодой возраст – от 20 до 44 лет (в среднем $33,3 \pm 6,1$ лет) – 16 больных, средний возраст – от 45 до 59 лет ($52,5 \pm 3,4$ лет) – 13 больных, пожилой возраст – от 60 до 75 лет ($64,6 \pm 4,2$ года) – 17 больных. Распределение по полу: мужчин – 35 (76%), женщин – 11 (24%). К моменту проведения хирургического лечения специфический процесс органов мочевой системы находился в неактивной фазе, отсутствовало бактериовыделение. Чувствительность выделенных микобактерий была сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам. Аугментационная илеоцистопластика (АИЦП) выполнена в промежутке от 8 месяцев до 1,5 лет после верификации нефротуберкулеза и начала 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 расстройств мочеиспускания, снижение объема МП, неэффективность консервативной терапии.

К моменту операции на мочевом пузыре 27 (58,7%) пациентам была выполнена нефрэктомия по поводу поликавернозного туберкулеза почек, 19 (41,3%) – имели стадию туберкулезного папиллита, что не потребовало хирургического вмешательства на почках. У 14 (30,4%) больных был диагностирован гидронефроз, по поводу которого 11(23,9%) выполнена ЧПНС, 24 (52%) – диагностирован ПМР различной степени.

У большинства пациентов перед операцией выявлены сопутствующие заболевания. Их наличие обязательно учитывалось при определении противопоказаний к хирургическому вмешательству. Кроме того, проводилась оценка коморбидности каждого пациента с помощью индекса коморбидности Чарлсона (1987) [91], который составил в среднем $3,7 \pm 0,3$ балла.

Все больные, вошедшие в исследование, подверглись комплексному лабораторно-инструментальному обследованию. Оценивались такие параметры как степень лейкоцитурии, уровень креатинина крови, СКФ, показатели КОС крови. Выполнялись радиоизотопные исследование почек, СКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, уретроцистография, ТРУЗИ предстательной железы, уретроцистоскопия, урофлоуметрия. При отсутствии экстравезикального метода отведения мочи регистрировался суточный ритм мочеиспусканий. Для оценки КЖ мы воспользовались стандартными общими опросниками, валидизированными для использования в России – MOS SF-36 и Euro-Qol 5D-5L, а так же специализированными шкалами IPSS-Qol. Оценка всех показателей проводилась до операции, через 6, 12 и 24 месяца после хирургического лечения.

Патоморфологическое исследование проводилось по стандартной методике, готовили гистологические срезы толщиной 4 микрона, окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Циля-Нильсена. Иммуногистохимическая реакция проводилась с целью обнаружения микобактерий туберкулеза и факторов воспаления в тканях МП. Для этого использовали антитела к МБТ, TLR2 и TLR4.

Сравнительный анализ количественных параметров, таких как возраст больных, уровень креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации, объем мочевого резервуара, остаточной мочи, показателей шкал опросника SF-36, IPSS-QoI, в исследуемых группах осуществлялся 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 [69]. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), χ^2 Пирсона, одно- и двухстороннего критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. При этом устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных изменений нами формулировался тогда, когда мы имели сходные по сути результаты по всему набору применявшихся критериев.

Оценка качества жизни больных «малым» мочевым пузырем туберкулезной этиологии выявила резкое снижение КЖ (шкала SF-36) по 7 показателям. Наиболее низкие – 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. Показано, 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%. Самооценка своего здоровья по визуально-аналоговой шкале (от 0 до 100 баллов) показала среднее значение равное $35,5 \pm 2,7$ баллам.

Оценка симптомов нижних мочевых путей с помощью международной шкалы IPSS-QoI зафиксировала тяжелую 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. Согласно данным объективного обследования больных, отмечено наличие ХБП 3а стадии и ниже в 29,3% случаев. Максимальная функциональная и анестетическая емкость в среднем составила $86,4 \pm 10,5$ и $163,2 \pm 14,9$ мл соответственно. Формирование микроцистиса привело к развитию таких осложнений, как изолированный ПМР в 21,7% случаев, ПМР совместно с гидронефрозом отмечен у 6,5% больных, одновременное развитие ПМР, гидронефроза и ХПН в 23,9% случаях.

Изучение морфологических особенностей «малого» мочевого пузыря показало следующие результаты – в 4 (8,7%) случаях специфические изменения в тканях мочевого пузыря выявлены стандартным гистологическим методом с окраской по Циллю-Нильсену. Для проведения ИГХ реакции отобран 21 гистологический препарат резецированного МП. Положительная ИГХ реакция с антителами к МБТ отмечена у 5 (23,8%) больных. Так же выполнялась ИГХ реакция с антителами к рецепторам воспалительной реакции TLR2 и TLR4, которые, по литературным сведениям, наиболее часто выявляются при специфическом воспалении. В результате TLR4 выявлены в 8 (38,1%) случаях, а TLR2 – в 1 (4,8%).

Дизайн данного исследования построен таким образом, чтобы выявить статистически достоверные различия в группах больных с осложненным и благоприятным течением отдаленного послеоперационного периода. Проведя оценку отдаленных результатов ИЦП определены наиболее часто встречаемые осложнения через 24 месяца после хирургического лечения.

Чаще других регистрировалась ХЗМ – у 18 больных (39,1%). Средний объем остаточной мочи составил $332 \pm 54,2$ мл., объем мочевого кишечного резервуара уже через 6 месяцев достиг $504,6 \pm 44,7$ мл, а к 24 месяцам – $610,9 \pm 52,2$ мл., уровень лейкоцитурии достигал $51,0 \pm 8,1$ лейкоцитов в п/зр. Тогда как у больных без ХЗМ объем неоцистиса к двум годам после хирургического лечения составил $444,3 \pm 43,4$ мл., а уровень лейкоцитурии – $29,6 \pm 3,2$ лейкоцитов в п/зр.. Все пациенты с ХЗМ нуждались в самокатетеризации, 44% из них выполняли катетеризацию более чем 3 раза в сутки. Столь высокую частоту развития ХЗМ можно объяснить несоблюдением больными режима мочеиспусканий, что, возможно, послужило причиной перерастяжения неоцистиса, сохранением активного воспаления в области мочепузырного треугольника и привело к прогрессированию склероза шейки МП и возникновению инфравезикальной обструкции.

Второе по частоте встречаемости осложнение, это развитие ацидоза, которое имело место в 30,4% случаях (14 человек), у всех больных это состояние корригировалось путем принятия пищевой соды внутрь от 0,5 до 1,5 чайной ложки в день. Тесная взаимосвязь развития ацидоза и ХЗМ прослеживается на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения. У больных с отрицательным исходом по ацидозу через 2 года после АИЦП отмечен существенно больший объем кишечного резервуара ($612,5 \pm 69,0$ мл) и ООМ ($231,4 \pm 73,9$ мл). Также выявлена и обратная взаимосвязь, у 44,4% больных с отрицательным исходом по ХЗМ (18 человек) через 24 месяца отмечалось нарушение КОС крови. Это достоверно выше, чем у больных без ХЗМ (22 человека), где только у 21,4% (6 человек) отмечено развитие осложнения. Анализ группы с отрицательным исходом по ацидозу выявил высокий уровень креатинина крови с тенденцией к нарастанию, а так же более низкие значения СКФ до АИЦП и на всем протяжении после.

Третье по частоте встречаемости осложнение – это прогрессирование ХБП и как следствие развитие ХПН. Отрицательный исход по ХБП через 24 месяца отмечен у 10 (21,7%) больных. Анализ отдаленных результатов не выявил

статистически значимых различий в объективных данных обследования между группами с положительным и отрицательным исходом.

Опрос пациентов через 6 месяцев после АИЦП показал статистически достоверное увеличение показателей КЖ уже в первые 6 месяцев после операции, дальнейшее улучшение по данным опросника SF-36 наблюдается в течение первого года, достигая своих максимальных значений. При изучении шкал опросника Euro-QoL 5D-5L рост КЖ наблюдается 24 месяца. Снижение расстройств мочеиспусканий по данным специализированных шкал так же отмечено уже в первые 6 месяцев после операции, с дальнейшей положительной динамикой в течение 12 месяцев наблюдения. Оценка шкалы IPSS-QoL показала тяжелую степень расстройств мочеиспускания и КЖ до операции. Через 6 и 12 месяцев после ИЦП отмечено статистически достоверное уменьшение дизурии до умеренной степени. Самооценка больного имеющихся у него расстройств мочеиспускания имеет положительную динамику в течение последующих 2-х лет.

Анализ данных, полученных после обработки общих опросников КЖ, в зависимости от развития через 2 года положительного или отрицательного исхода по ХЗМ, ацидозу и ХБП привел к следующим интересным фактам. Не получено статистически значимых различий показателей опросника SF-36 и EuroQoL-5D-5L до операции и на всем протяжении после АИЦП между больными с положительным и отрицательным исходом по ацидозу и ХБП. Влияние на КЖ больных, перенесших АИЦП, по данным проведенного исследования, оказала ХЗМ. У больных, с отрицательным исходом по ХЗМ, отмечены более низкие значения данных шкал. Эта закономерность по нашему мнению связана с сохраняющимся воспалением МП, которое интерпретируется пациентом, как снижение КЖ. В послеоперационном периоде можно отметить такие шкалы КЖ, как физическое функционирование (PF), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF) и психическое здоровье (MH), которые показали значимо низкий уровень у больных с отрицательным исходом по ХЗМ. Причем, различия в данных показателях выявлены не ранее, чем через 12 месяцев после хирургического

лечения и сохранялись в последующий год, т.е. возник эффект «закрепления». Самооценка расстройств мочеиспускания по шкале IPSS-QoI у больных без ХЗМ отчетливо улучшается в течение всего периода наблюдения, при этом, уже через год после операции она существенно выше, чем у больных с ХЗМ.

Поиск прогностических критериев выявил корреляцию таких шкал КЖ полученных при опросе больных до операции, как индекс боли (BP) и жизненной активности (VT) с развитием ХЗМ. После математического моделирования получены пороговые величины, ниже которых отмечается повышение риска развития ХЗМ в отдаленном послеоперационном периоде. Для индекса боли и жизненной активности пороговый уровень составил 50 баллов. При значении индекса боли (BP) ниже 50 баллов риск развития ХЗМ возрастает в 4,7 раз, уменьшение показателей жизненной активности (VT) ниже порогового уровня увеличивает риск развития ХЗМ в 8,8 раз, при сочетании данных прогностических критериев риски возрастают 5,25 раза.

Известно, что развитие ацидоза приводит к прогрессированию ХПН, и тем самым, может привести к летальному исходу. Поэтому, одним из противопоказаний к любой реконструктивной хирургии на мочевом пузыре различными отделами желудочно-кишечного тракта является терминальная стадия ХПН. Однако в изученной нами доступной литературе нет тех значений уровня креатинина крови и СКФ, при котором развитие ацидоза после АИЦП наиболее вероятно. Как уже указывалось выше, в группах положительного и отрицательного исхода по ацидозу выявлены статистически достоверные различия данных величин. С помощью построения «классификационных деревьев» выявлены пороговые значения уровня креатинина крови – 115 мкмоль/л и СКФ – 70 мл/мин. Показатели данных величин находятся на уровне референтных значений, при изменении которых возможно говорить о развитии ХПН. Анализ групп с различным исходом по ацидозу выявил, что уровень креатинина крови до операции оказался выше 115 мкмоль/л у 10 (71,0%) из 14 больных с отрицательным течением и только у 11 (34,0%) из 32 пациентов – с положительным ($p < 0,05$). Снижение СКФ ниже 70 мл/мин отмечено у 11 (79,0%)

и 11 (34,0%) случаев ($p < 0,05$) соответственно. Вычислено, что превышение прогностического уровня креатинина на дооперационном этапе увеличивает риск развития ацидоза в 4,7 раз, а снижение СКФ ниже 70 мл/мин – в 7 раз. Причем одновременное сочетание прогностически отрицательных значений данных величин, что наиболее часто встречается в клинической практике, повышает риск развития неблагоприятного исхода по ацидозу в 19 раз.

Для подтверждения прогностической ценности ИГХ-реакции проведен анализ степени расстройств мочеиспускания (шкала IPSS-QoI) и оценка ООМ в зависимости от наличия в исследуемом материале ИГХ маркеров специфического воспаления. Выявлены статистически значимые различия в ООМ и значениях шкалы IPSS-QoI через 12 и 24 месяца у больных с положительной и отрицательной ИГХ-реакцией на anti-МБТ и TLR4. У пациентов, в ткани МП которых не выявлены ИГХ маркеры, отмечена менее выраженная степень расстройств мочеиспускания по шкале IPSS, а ООМ был менее 70 мл. Обнаружение TLR2 имело место в одном случае и не повлияло на отдаленный результат АИЦП. У больных, в тканях мочевого пузыря которых ИГХ методом выявлялись МБТ и TLR4, отмечалось более длительное улучшение самооценки расстройств мочеиспускания, в 100% и 87,5% случаев соответственно развился отрицательный исход по ХЗМ. Определение отношения рисков показало, что выявление TLR4 в биоптатах мочевого пузыря иммуногистохимическим методом увеличивает вероятность развития ХЗМ в 8 раз, а при обнаружении антигенов микобактерий туберкулеза – составляет 100%.

Таким образом, ИГХ диагностика с применением антител к МБТ и TLR4 в комплексе со стандартным патоморфологическим исследованием тканей удаленного мочевого пузыря, позволяет прогнозировать функциональные результаты хирургического лечения в отдаленном послеоперационном периоде и должна проводиться в обязательном порядке на дооперационном этапе при щипковой биопсии мочевого пузыря. При выявлении данных маркеров, а также туберкулезных изменений в стенке МП стандартной методикой необходимо рассматривать выполнение цистэктомии, как операции выбора в данной ситуации.

При отсутствии специфических изменений после биопсии, но обнаружении их в резецированном препарате МП, мы рекомендуем проведение активной профилактики данного осложнения, которое должно включать в себя соблюдение режима мочеиспускания, контроль ООМ с помощью УЗИ (при неполном опорожнении мочевого пузыря – обязательная самокатетеризация), при показаниях, выполнение ТУР шейки мочевого пузыря, антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений.

Проведенное исследование открывает возможность 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.

ВЫВОДЫ

1. «Малый» мочевого пузыря 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 так же 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 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.

Список литературы:

1. Авербах, М.М. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс / М.М. Авербах, В.Я. Гергер, В.И. Литвинов. – М.: Медицина, 1974. – 246 с.
2. Авербах, М.М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза / М.М. Авербах (ред.). – М.: Медицина. – 1980. – 318 с.
3. Галеев, Р.Х. Илеоцистопластика у больных с рубцово-сморщенным мочевым пузырем туберкулезной этиологии / Р.Х. Галеев, Е.П. Кокорева // Материалы XI съезда урологов России. – М., 2007. – С.749-750.
4. Глузман, Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман, Л.М. Складенко, В.А. Надгорная и др. – Киев: Морион, 2003. – 155 с.
5. Добровольский, С.Р. Исследование качества жизни больных в хирургии / С.Р. Добровольский Ю.Х. Абдурахманов, Э.К. Джамынчиев и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – №12 – С. 73-76.
6. Жукова, И.И. Туберкулез мочеполовой системы сегодня / И.И. Жукова, Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, А.В. Осадчий. // Урология. – 2013. – №1. – С. 13-16.
7. Зубань, О.Н. Причины, диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефротуберкулезом: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.26, 14.00.40 / Зубань Олег Николаевич. – СПб., 2002. – 123 с.
8. Зубань, О.Н. Оперативное лечение больных с микроцистисом туберкулезной и иной этиологии / О.Н. Зубань, Б.К. Комяков, А.В. Биспен. // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 50-54.
9. Зубань, О.Н. Диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефротуберкулезом / О.Н. Зубань, Р.К. Ягофарова, Т.И. Виноградова // Урология. – 2006. – №11. – С. 37-45.
10. Зубань, О.Н. Малый мочевой пузырь: причины, профилактика и хирургическая коррекция: дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.27, 14.00.40 / Зубань Олег Николаевич. — СПб., 2008. — 278 с.

- 11.Зубань О.Н. Хирургическое лечение туберкулеза органов мочевыделительной и половой систем / Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашева и Ю.М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 527-538.
- 12.Зубань О.Н. Случай малигнизации кишечно-пузырного анастомоза через 38 лет после аугментационной сигмоцистопластики / О.Н. Зубань, А.Н. Муравьев // Онкоурология. – 2010. – №1. – С. 78-80.
- 13.Зубань, О. Н. Хирургическая коррекция малого мочевого пузыря: монография / О.Н. Зубань, Б.К. Комяков; под ред. Ю.Н. Левашев; Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росздрава (СПб.). – СПб.: Стикс, 2011. – 227 с.
- 14.Зубань, О.Н. Функциональные результаты илеоцистопластики туберкулезного микроцистиса укороченным аутотрансплантатом / О.Н. Зубань, Р.М. Чотчаев // Медицина и образование Сибири. – 2013. – №5. – С.40.
- 15.Камышан, И.С. Регенерация посттуберкулезного мочевого пузыря после его кишечной пластики / И.С. Камышан // Урол. – 2002. – №6. – С. 26-30.
- 16.Камышан, И.С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов. – Киев, 2003. – С. 286-328.
- 17.Комяков, Б.К. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта / Б.К. Комяков, А.И. Новиков, Б.Г. Гулиев и др. // Урология. – 2005. – №5. – С. 12-17.
- 18.Комяков, Б.К. Одновременная кишечная пластика мочеточников и мочевого пузыря / Б.К. Комяков, В.А. Очеленко, Е.С. Шпиленья и др. // Онкоурология. – 2014. – № 3. – С. 54-58.
- 19.Комяков, Б.К. Отдаленные результаты замещения мочевого пузыря / Б.К. Комяков, В.А. Фадеев, Я.С. Савашинский и др. // Урологические ведомости. – 2015. – Т.5. – № 1. – С. 64-65.
- 20.Кульчавеня, Е.В. Этиопатогенетическая терапия больных туберкулезом мочевого пузыря / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк // Врачебное сословие.– 2005. – №7. – С. 14-16.

21. Кульчавеня, Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк // Урология. – 2006. – №3. – С. 61-66.
22. Кульчавеня, Е.В. Атлас туберкулеза мочеполовой системы и других внелегочных локализаций / Е.В. Кульчавеня, П.Н. Филимонов, О.П. Швецова. – Новосибирск: Тираж-Сибирь, 2007. – 78 с.
23. Кульчавеня, Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: консервативное и хирургическое лечение. / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №2. – С. 83-87.
24. Кульчавеня, Е. В. Структура уротуберкулеза в Новосибирской области / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – С. 56.
25. Кульчавеня, Е.В. Великий мистификатор не сдает позиций / Е.В. Кульчавеня // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №5. – С.1.
26. Кульчавеня, Е.В. Заболевания мочевого пузыря: монография / Е.В. Кульчавеня, А.И. Неймарк, Ю.С. Кудрявцева; под ред. Е.В. Кульчавеня и В.А. Краснова. – Новосибирск: Нобель-пресс, 2013. – 142 с.
27. Крупин, В.Н. Нейроурология / В.Н. Крупин, А.Н. Белова. – М.: Антидор, 2005. – 464 с.
28. Лебедев, А.А. Посттуберкулезная и идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря и ее хирургическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.27, 14.00.40 / А.А. Лебедев. – СПб, 2008. – 22 с.
29. Лоран, О.Б. Супратригональная и субтотальная резекция мочевого пузыря с илеоцистопластикой при интерстициальном цистите / О.Б. Лоран, А.В. Зайцев // Анналы хирургии. – 1996. – №2. – С. 61-65.
30. Лоран, О.Б. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин / О.Б. Лоран, А.В. Зайцев, В.С. Липский. – Саратов: Приволжское кн.изд- во, 2001. – 191 с.
31. Мочалова, Т.П. Лечение туберкулеза мочеполовой системы / Т.П. Мочалова, Н.К. Данилова, А.А. Довлатян и др. // Рук-во для врачей "Туберкулез

- мочеполовой системы" под ред. проф. Т.П. Мочаловой. М.: Медицина, 1993. – 233 с.
32. Муравьев, А.Н. Роль суправезикального отведения мочи в комплексном лечении больных туберкулезом почек и мочеточников / А.Н. Муравьев, О.Н. Зубань // Урология. – 2012. – № 6. – С. 16-20.
33. Муравьев, А.Н. Тканевая инженерия в урологии, новые возможности для реконструкции мочевого пузыря / А.Н. Муравьев, Н.В. Орлова, М.И. Блинова и др. // Цитология. – 2015. – №1. – С. 14-18.
34. Муслим, М.М. Ортогипическая цистопластика у больных с неопухолевыми заболеваниями мочевого пузыря: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.23 / Муслим Малик Мусли мулы. – СПб., 2010. – 184 с.
35. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Ж.Д. Кобалава, И.Н. Бобкова, С.В. Виллевальде и др. – М., 2013. – 43с.
36. Начанкар, Р.К. Туберкулез мочевого пузыря / Р.К. Начанкар // Урол. и нефрол. – 1985. – № 5 – С. 16-18.
37. Наш взгляд на диагностику и лечение хронического цистита у женщин / О.Б. Лоран, А.В. Зайцев // Сборник трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и андрологии», посвященной 100-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО. – СПб, 2001. – С. 200-204.
38. Нерсесян, А.А. Инвалидизация больных урогенитальным туберкулезом / А.А. Нерсесян, Я.А. Меркурьева, С.И. Ларюшин // Пробл. туб. – 2005. – №8. – С. 32-35.
39. Нерсесян, А.А. Клиника, диагностика и лечение мочеполового туберкулеза / А.А. Нерсесян, Я.А. Меркурьева, З.Х. Корнилова // Проблемы туберкулеза и болезней легких : Научно-практический журнал. – 2006. – №9. – С. 5-15.
40. Нерсесян, А.А. Комплексная диагностика туберкулеза мочевого пузыря с применением иммуногистохимического метода исследования / А.А. Нерсесян,

- Ю.Р. Зюзя, Я.А. Меркурьева и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №7. – С. 58-62.
- 41.Новиков, А.И. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта: дис. д-ра. мед.наук. 14.00.40 / А.И. Новиков. – СПб., 2006. – 437 с.
- 42.Новик, А.А., Ионова Т. А., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.А. Ионова, П. Кайнд. – СПб.: Элби, 1999. – 140 с.
- 43.Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.А. Ионова. – М.: Олма, 2007. – 315 с.
- 44.Парпиева, Н.Н. Частота встречаемости туберкулеза мочевого пузыря в современных условиях / Н.Н. Парпиева, К.С. Мухаммедов, М.А. Хакимов и др. // Туберкулез в России – 2007: мат. Российского съезда фтизиатров. Москва. – 2007. – С. 332.
- 45.Перельман, М.И. Фтизиатрия: национальное руководство / М.И. Перельман. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 512 с.
- 46.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.
- 47.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.
- 48.Сивков, А.В. Причины нарушения мочеиспускания у мужчин моложе 50 лет / А.В. Сивков, С.С. Толстова // Мат. Пленума правления Российского общества урологов. – Саратов, 1998. – С. 239-240.
- 49.Скорняков, С.Н. Сравнительная клиничко-возрастная характеристика и критерии оценки результатов лечения больных туберкулезом мочевых органов / С.Н. Скорняков, О.Н. Зубань, Б.И. Новиков и др. // Клиническая нефрология. – 2014. – №2. – С. 42-47.

50. Смирнов, А.В. Журнал клиническая нефрология / А.В. Смирнов, 2012. - №4 – 43 с.
51. Стариков, И.Ю. Кишечная пластика сморщенного мочевого пузыря туберкулезной и другой этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27, 14.00.40 / И.Ю. Стариков. – М., 1996. – 19 с.
52. Ткачук, В.Н. Туберкулез мочеполовой системы / В.Н. Ткачук, Р.К. Ягафарова, С.Х. Аль-Шукри // СПб.: Спецлит., 2004. – 319 с.
53. Фадеев, В.А. Состояние уродинамики нижних мочевых путей у больных раком мочевого пузыря при радикальной цистэктомии с ортотопической цистопластикой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.40 / В.А. Фадеев. – СПб., 2004. – 30 с.
54. Фелькнер, И.Г. «Великий мистификатор» не сдает позиций – отчет о международной конференции по урогенитальному туберкулезу / И.Г. Фелькнер, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №5. – С. 82-85.
55. Флигель, Д.М. Возможности и ограничения морфологических методов выявления возбудителей гранулематозов / Д.М. Флигель, Ю.Р. Зюзя, М.В. Альварес Фигероа и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – №3. – С. 91-92.
56. Фрейдович, А.И. Клиническая фтизиоурология / А.И. Фрейдович. – М.: Медицина, 2002. – 304 с.
57. Холтобин, Д.П. Два наблюдения сморщивания мочевого пузыря под воздействием микобактерий туберкулёза разного вида / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, П.Н. Филимонов // Урология. – 2012. - №3. – С. 44-47.
58. Холтобин, Д. П. Ятрогенный туберкулёз мочевого пузыря / Д. П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // Медицина и образование в Сибири: электронный ресурс. – 2012. - № 6.

59. Холтобин, Д.П. Консервативное и оперативное лечение больных туберкулезом мочевого пузыря / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // Урология. – 2013. – №5. – С. 112-115.
60. Холтобин, Д.П. Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание? / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков // Урология. – 2014. – №5. – С. 26-29.
61. Цветков, Е.П. Опыт изучения пластики мочевого пузыря отрезками подвздошной кишки (экспериментальное исследование) / Е.П. Цветков // Урология. – 1958. – Вып. XV. – №2. – С. 3-8.
62. Ческис, А.Л. О классификации пузырно-почечного рефлюкса и тактики его лечения / А.Л. Ческис, В.И. Виноградов, А.И. Тульцев // Педиатрия. – 1994. – № 2. – С. 43-48.
63. Чотчаев, Р.М. Функциональная оценка результатов илеоцистопластики микроцистиса в зависимости от длины аутооттрансплантата: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17, 14.01.23 / Чотчаев Ратмир Махтиевич. – СПб., 2011. – 112 с.
64. Чотчаев, Р.М. Илеоцистопластика укороченным и стандартным кишечным сегментом / Р.М. Чотчаев, О.Н. Зубань, А.Ф. Семченко и др. // Врач-аспирант. – 2011. – №1. – С. 34-40.
65. Чотчаев, Р.М. Результаты илеоцистопластики укороченным илеальным аутооттрансплантатом при хирургическом лечении неонкологических заболеваний мочевого пузыря / Р.М. Чотчаев, О.Н. Зубань // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2011. – №4. – С. 49-54.
66. Чужов, А.Л. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции кожи / А.Л. Чужов, Э.Н. Беллендир. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2007. – 127 с.
67. Шаплыгин, Л.В. Опыт радикальной цистэктомии с различными методами деривации мочи при раке мочевого пузыря / Л.В. Шаплыгин, И.Ц. Скоробогатый, Д.В. Фурашов и др. // Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. 4 Межд. урол. симпозиум. Тез. докл. Н. Новгород. 2005. – С. 104-106.

- 68.Эллиниди, В.Н. Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулеза / В.Н. Эллиниди, Б.М. Ариэль, И.А. Самусенко и др. // Арх. пат. – 2007. – №5. – С. 36-38.
- 69.Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВмедА, 2005. – 266 с.
- 70.Aaronson, N.K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer modular approach to quality of life assessment in oncology / N.K. Aaronson, A. Cull, S. Kaasa et al. // Int J Ment Health. – 1994. Vol. 23. – P. 75 – 96.
- 71.Ali, M.Y. Urinary Bladder Tuberculosis – A Case Report / M.Y. Ali, S.A. Fattah, M.M. Islam et al. // Faridpur Med. Coll. J. – 2010. – 5(2). – P. 66-68.
- 72.Altintepe, L. Urinary tuberculosis: ten years experience / L. Altintepe, Z. Tonbul, I. Ozbey // Renal Failure. – 2005. – Vol.27. – P. 657–661.
- 73.Acar, O. Urodynamic features of the gstric pouch after radical cystectomy and the relationship to oral intake / O. Acar, H. Yohn, D. Hauri // J.Urol. – 1999. – Vol.168. – P.1888.
- 74.Baassi, L. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted /L. Baassi, K. Sadki, F. Seghrouchi, et all // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 175-182.
- 75.Bafica, A. TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to Mycobacterium tuberculosis / A. Bafica, C.A. Scanga, C.G. Feng et al. // J Exp Med. – 2005. – Vol.202. – P. 1715–1724.
- 76.Bejany, D.E. Ileocolic neobladder in the woman with interstitial cystitis and a small contracted bladder / Bejany, D.E., Politano V.A. // J.Urol. – 1995. – Vol. 153(1). – P. 42-43.
- 77.Benchekroun, A. Urogenital tuberculosis. 80 cases / A. Benchekroun, A. Lachkar, A. Soumana et al. // Ann Urol (Paris). – 1998. – 32(2) – P. 89-94.
- 78.Bhatt, K. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis / K. Bhatt, P. Salgame // J Clin Immunol. – 2007. Vol. 27. – P. 347–362.
- 79.Biers, S.M. The past, present and future of augmentation cystoplasty / S.M. Biers, S. N. Venn, T.J. Greenwell // BJUInt. – 2011. – Jul. – P. 1280-1293.

80. Bjerre, B.D. Health-related quality of life after urinary diversion. Continent diversion with the Kock pouch compared with ileal conduit. A questionnaire survey / B.D. Bjerre, C. Johansen, K. Steven // *Scand.J.Urol. Nephrol.* – 1994. – Vol.157, Suppl. 1.– P. 113.
81. Bjerre, B.D. Health-related quality of life after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey / B.D. Bjerre, C. Johansen, K. Steven // *Brit.J.Urol.* – 1995. - Vol.75. – P. 200.
82. Bowling, A. *Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales* / A. Bowling: Buckingham: Open University Press 1996. – P. 208.
83. Brandl, K. TLR-4 surface display on human monocytes is increased in septic patients / K. Brandl, T. Gluck, C. Huber et al. // *European Journal of Medical Research.* – 2005. – 10(8). – P. 319-332.
84. Breslin, S. Quality of life: how it is measured and defined? / S. Breslin // *Urol.Int.* – 1991. - Vol.46. – P. 246.
85. Brightbill, H.D. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors / H.D. Brightbill, D.H. Libraty, S.R. Krutzik et al. // *Science.* – 1999. Vol. 285. – P. 732-736.
86. *Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition* Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, and Craig A. Peters chapter 16 , 468-492.e5 Copyright © 2012, 2007, 2002, 1998, 1992, 1986, 1978, 1970, 1963, 1954 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
87. Carl, P. Ileal bladder augmentation combined with ileal ureter replacement in advanced urogenital tuberculosis / P. Carl, L. Stark // *J. Urol.* –1994 May. – 151(5). – P. 1345-1347.
88. Carmona, J. Mycobacterium tuberculosis Strains Are Differentially Recognized by TLRs with an Impact on the Immune Response / J. Carmona, A. Cruz, L. Moreira-Teixeira et al // 2013 Jun. 26. – Vol. 8(6). – P.672-677.
89. Cella, D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation / D.F. Cella // *Oncology.* – 1996. - Vol.11. – P. 133-146.

90. Chakravarti, A. Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results / A. Chakravarti, S. Ganta, B. Somani et al // *Eur.Urol.* – 2004. – Vol. 46(1). – P. 114-117.
91. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales et al // *J Chron Dis.* – 1987 – №40(5). – P.373-383.
92. *Comprehensive Clinical Nephrology, Fourth Edition* Jürgen Floege, Richard J. Johnson, and John Feehally CHAPTER 52, 641-648 Copyright © 2010, 2007, 2003, 2000 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. CHAPTER 52 Tuberculosis of the Urinary Tract.
93. Coscolla, M. Does M. tuberculosis genomic diversity explain disease diversity? / M. Coscolla, S. Gagneux // *Drug Discov. Today Dis Mech.* – 2010. – Spring. 7(1). – P.43-59.
94. Dahl, D.M. Use of intestinal segments in urinary diversion / D.M. Dahl, W. S. McDougal; ed. A.J. Wein // *Campbell-Walsh urology.-9th ed.* – Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2007. – P. 2534-2578.
95. Daniel, I. Immunodiagnosis of tuberculosis / I. Daniel, In: Garay S. (ed.) // *Tuberculosis.* Little, Brown & Co. Inc. – Boston, Mass. – 1996. – P. 223-231.
96. Delanaye, P. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? / P. Delanaye, E. Cavalier, C. Mariat et al. // *BMC Nephrol.* – 2010 Jun 1;11:8.
97. Dounis, A. Cecocystoplasty for bladder augmentation / A. Dounis, B.J. Abel, J.G. Gow // *J. Urol.* – 1980 Feb. – 123(2). – P. 164-167.
98. Drennan, M.B. Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to Mycobacterium tuberculosis infection / M.B. Drennan, D. Nicolle, V.J. Quesniaux et al. // *Am J Pathol* – 2004. – Vol.164. – P. 49–57.
99. Eastwood, J.B. Tuberculosis and the kidney / J.B. Eastwood, C.M. Corbishley, J.M. Grange // *J Am Soc Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1307–1314.
100. EAU Guidelines for the Management of Genitourinary Tuberculosis / M. Cek [et al.]//*European Urology.* – 2005 – Vol. 48. – P. 353-362.

101. Fenhalls, G. Associations between Toll-like receptors and interleukin-4 in the lungs of patients with tuberculosis / G. Fenhalls, G.R. Squires, L. Stevens-Muller et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 28-38.
102. Flood, H.D. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology / H.D. Flood, S.J. Malhotra // *Neurourol Urodyn.* – 1995. – Vol. 14. – P. 297-309.
103. Gerhartz, E.W. Complications and Quality of Life Following Urinary Diversion After Cystectomy / E.W. Gerhartz, A. Roosen, W. Manson // *Eur. Urol* – 2005. – Vol.3, issue 3. – P. 156-167.
104. Goodwin, W.E. «Cup-patch» technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution / W.E. Goodwin, C.C. Winter, W.F. Baker // *Surg. Gin.Obst.* – 1959. – Vol.108. – P. 240.
105. Gow, J.G. Augmentation Cystoplasty / P.C. Walsh, A.B. Retic, E.D. Vaughan, A.J. Wein, eds. *Cambells Urology*. 8th ed. – Philadelphia: W.B.Saunders, 2002. – P. 833-834.
106. Gupta, N.P. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis / N.P. Gupta // *Indian J Urol.* – 2008. – Vol.24 (3). – P. 382–387.
107. Harter, L. Increased expression of Toll-like receptor-2 and -4 on leukocytes from patient with sepsis / L. Harter, L. Mica, R. Stocker et al. // *Shock.* – 2004. – 22(5). – P. 403-409.
108. Hautmann, R.E. The ileal neobladder / R.E. Hautmann, G. Egghart, D. Frohneberg et al. // *J.Urol.* – 1988. – Vol.139. – P. 39.
109. Hautmann, R.E. Ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients during 11 years follow-up / R.E. Hautmann, R.D. Petriconi, H.V. Gottfrid et al. // *J.Urol.* – 1999. – Vol.161. – P.2-18.
110. Hemal, A.K. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture / A.K. Hemal, N.P. Gupta, T.P. Rajeev, et al. // *Urology.* – 2000. – 56(4). – P. 570–574.

111. Henningsohn, L. Distressful symptoms and well-being after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution compared with a matched control population / L. Henningsohn, K. Steven, E.B. Kallenstrup et al. // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 168-175.
112. Holman, C.C. Urinary tuberculosis with extensive calcification of the bladder / C.C. Holman // *Br. J. Surg.* – 1952 Jul. – 40(159). – P. 90.
113. Hughes, A. Diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection using ESAT-6 and intracellular cytokine cytometry / A. Hughes, P. Hutchinson, T. Gooding, et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – V. 142. – P. 132-139.
114. Irwin, P.P. Surgical management of interstitial cystitis / P.P. Irwin, N.T.M. Galloway // *Urol.Clin. No. Am.* – 1994. – Vol.21. – P. 145-151.
115. Kamath, A.B. Toll-like receptor 4-defective C3H/HeJ mice are not more susceptible than other C3H substrains to infection with *Mycobacterium tuberculosis* / A.B. Kamath, J. Alt, H. Debbabi et al. // *Infect Immun.* – 2003. Vol.71. – P. 4112–4118.
116. Kapoor, D. Delivery after augmentation cystoplasty: Implications and precautions / D. Kapoor, S.S. Chipde, S. Agrawal, et al. // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2014. – Jan. – 5(1). – P.206-209.
117. Katoch, V.M. Newer diagnostic techniques for tuberculosis / V.M. Katoch // *Indian J med Res.* – 2004. – Oct. – 120(4). – P. 418-428.
118. Keane, J. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent / J. Keane, S. Gershon, R.P. Wise et al. // *N. Engl. J. med.* – 2001. – Vol.345. – P. 1098-1104.
119. Khanna, P.C. Virtual cystoscopy: reality in imaging of bladder tuberculosis / P.C. Khanna, K.U. Kukreja, S.A Merchant, et al. // *J. Postgrad. Med.* – 2006. – Jan-Mar. – 52(1). – P.35-37.
120. Kock, N.G. Intra-abdominal “reservoir” in patients with permanent ileostomy. Preliminary observations on a procedure resulting in fecal “continence” in five ileostomy patients / N.G. Kock // *Arch. Surg.* – 1969. – Vol.99. – P. 223-228.
121. Kock, N.G. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results 12

- patients / N.G. Kock, A.E. Nilson, L.O. Nilson et al. // *J.Urol.* – 1982. – Vol.128. – P. 469-475.
122. Kontturi, M.J. Colocystoplasty for the treatment of severe interstitial cystitis / M.J. Kontturi, P.A. Hellstrom, T.L. Tammela et al. // *Urol Int.* – 1991. – Vol.46(1). – P. 50-54.
123. Kulchavenya, E. Therapy for bladder tuberculosis: How to prevent complications / E. Kulchavenya, E. Brizhatyuk, D. Kholto bin et al. // *Eur. Respir. J.* – 2012. – V. 40. - Suppl. 56. – P. 504.
124. Kulchavenya, E. Natural and Iatrogenic Bladder Tuberculosis: Two Cases / E. Kulchavenya, D. Kholto bin, P. Filimonov // *Mycobac Dis.* – 2012. – 2:110. doi:10.4172/2161-1068.1000110.
125. Kulchavenya, E. Treatment of Female Post Tuberculous Cystalgia / E.Kulchavenya, E. Brizhatyuk, D. Kholto bin // *Urology.* – 2012. – Sept. – V.80. – Suppl. 3A. – P. 337.
126. Lammas, D. A. Clinical consequences of defects in the IL-12-dependent interferon- γ pathway / D. A. Lammas, J.L. Casanova, D.S. Kumararatne // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 121. – P. 417-425.
127. Lepor, H. Comparison of AUS symptom index in unselected males and females 55 and 89 years of age / H. Lepor, G.M. Machi // *Urology.* – 1993. – Vol. 32. – P. 36.
128. Linn, J.F. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution / J.F. Linn, M. Hohenfellner, S. Roth et al. // *J.Urol.* – 1998. – Vol.159(3). – P. 774-778.
129. Lin, D.W. Urodynamic evaluation and long-term results of the orthotopic gastric neobladder in men / D.W. Lin, R.A. Santucci, M.E. Mayo et al. // *J Urol.* – 2000. – Vol.164. – P. 356-359.
130. Means, T.K. Human Toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis* / T.K. Means, S. Wang, E. Lien et al. // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.163. – P. 3920-3927.

131. McAleer, S.J. Genitourinary Tuberculosis. / C.W. Johnson, W.D. Johnson editors
L.R. Kavoussi, A.C. Novick, A.W. Partin, editor-in-chief A.J. Wein // Campbell-
Walsh urology.-9 ed. – 2007. – C.A. Peters-Philadelphia: W.B.Saunders. – P. 436-
447.
132. Nagoya, J. Quality of life assessment for patient with urinary incontinence / J.
Nagoya // Med. Sci. – 2007. – Vol.69. – P.123-131.
133. Nasu, K. Pattern Recognition via the Toll-Like Receptor System in the Human
Female Genital Tract / K. Nasu, H. Narahara // Mediators Inflamm. – 2010. – 2010:
976024. Published online 2010 April 11.
134. Neel, K.F. The prevalence of vesicoureteral reflux after 1 negative nuclear
medicine cystogram / K.F. Neel, J.F. Shillinger // J. Urol. – 2000 Sep. – №
164(3Pt2). – P.1067-1069.
135. Ng, C.F. Clinical outcomes of augmentation cystoplasty in patients suffering
from ketamine-related bladder contractures / C.F. Ng, P.K. Chiu, M.L. Li et al. // Int.
Urol. Nephrol. – 2013. – Oct. – 45(5). – P.1245-1251.
136. Nurse, D.E. Ileal augmentation cystoplasty / D.E. Nurse, A.R. Mundy, G.
Webster et al (Eds): Reconstructive Urology. – Boston, Blackwell Scientific, 1993. –
Vol. 1. – P. 421-431.
137. Raquel, G.R. Complete bladder and ureter reconstruction with ileum in a case of
genitourinary tuberculosis / G.R. Raquel // ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS.
– 2009. Vol.33. (6). – P.706-711.
138. Resina, R.G. Complete bladder and ureter reconstruction with ileum in a case of
genitourinary tuberculosis/ R. G. Resina, B. C. Ruiz, R. A. Medina López et al. //
ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS. – 2009. – 33(6). – P. 706-711.
139. Rink, R.C. Augmentation cystoplasty / R.C. Rink, M.C. Adams // Walsh,
Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia. – 1998. – P. 3167-3178.
140. Rossberger, J. Long-Term Results of Reconstructive Surgery in Patients with
Bladder Pain Syndrome. Interstitial Cystitis: Subtyping Is Imperative / J. Rossberger,
M. Fall, O. Jonsson et al. // Urology. – 2007. – Vol.70. – P. 638-642.

141. Salomao, R. TLR signaling pathway in patients with sepsis / R. Salomao, P.S. Martins, M.K. Brunialti, et al // Shock. – 2008. – oct., 30 Suppl 1:73-7.
142. Selvaraj, P. Toll-like receptor and TIRAP gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of South India / P. Selvaraj, M. Harishankar, B. Singh et al. // Tuberculosis (Edinb). – 2010. – Vol. 90. – P. 306–310.
143. Sidhu, R. Ultrasonography of the Urinary Bladder / R. Sidhu, S. Bhatt, V. Dogra // Ultrasound Clinic. – 2010. – Volume 5. Issue 4. – P. 457–474.
144. Simforoosh, N. Is ureteral reimplantation necessary during augmentation cystoplasty in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux? / N. Simforoosh, A. Tabibi, A. Basiri et al. // J. Urol. – 2002. – Vol. 168. – P. 1439-1441.
145. Smellie, J.M. Vesico-ureteric reflux / J.M. Smellie // Acta Paediatr. – 1999. – 88. – P.1182-1183.
146. Stein, R. Bladder augmentation using bowel segments (enterocystoplasty) / R. Stein, M.M. Kamal, P. Rubenwolf et al. // BJU Int. – 2012. – oct. 110(7). – P. 1078-1094.
147. Stewart, W.S. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States / W.S. Stewart, J.B. Van Rooyen, G.W. Cundiff et al // World J.Urol. – 2003. – Vol.20. – P. 327.
148. Skinner, E. Quality of life with reconstruction / E. Skinner // Sem. Urol. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P. 56–58.
149. Stevens, L.A. Impact of reporting estimated glomerular filtration rate: it's not just about us / L.A. Stevens, A.S. Levey // Kidney Int. – 2009 Aug. – Vol. 76(3). – P. 245-247.
150. Studer, U.E. Ileal orthotopic Bladder substitutes. What we have learned from 12 years experience with 200 patients / U.E. Studer, E.J. Zingg // Urol.Clin.North.Am – 1997. – Vol. 24. – Suppl.4. – P. 781-793.
151. Studer, U.E. Bladder Replacement and Urinary Diversion / U.E. Studer, A. Stenzl, W. Mansson, R. Mills // European J.Urol. – 2000. – Vol.38. – Suppl.6. – P. 1-11.

152. Teixeira-Coelho, M. TLR2 deficiency by compromising p19 (IL-23) expression limits Th 17 cell responses to Mycobacterium tuberculosis / M. Teixeira-Coelho, A. Cruz, J. Carmona et al. // *Int Immunol.* – 2011. – Vol.23. – P. 89–96.
153. Ulrichs, T. Modified immunohistological staining allows detection of Zeil-Neelsen – negative Mycobacterium tuberculosis organisms and their precise localization in human tissue /T. Ulrichs, M. Lefman, M. Reich et al // *J. Pathol.* – 2005. – Vol. 205. – P. 633-640.
154. Van Ophoven, A. Long-term results of trigone- preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis / A. Van Ophoven, F. Oberpenning, L. Hertie // *J.Urol* – 2002. – Vol. 167(2 Pt 1). – P. 603-607.
155. Visweswaran, R. K. Tuberculosis of the Urinary Tract / R. K. Visweswaran // In: Floege J., Johnson R. J., and Feehally J., (eds) // *Comprehensive Clinical Nephrology*, Fourth Edition. Saunders 2010. – Chapter 52 – P. 641-648.
156. Volkmer, B.G. Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality / B.G. Volkmer, J.E. Gschwend, K. Herkommer et al. // *J.Urol.* – 2004. – Vol. 172(6 Pt 1). – P.2353-2357.
157. Webster, G.D. Impact of urinary diversion procedures in the treatment of interstitial cystitis and chronic bladder pain / G.D. Webster, S.A. MacDiarmid, S.L. Timmons et al. // *Neurourol Urodyn.* – 1992. – Vol. 11 – P. 417.
158. Wenderoth, U.K. Three years experience with the ileum neobladder – the first 108 patients / U.K. Wenderoth, R. Bachor, G. Egghart et al // *Urologe A.* – 1989. – Vol.28. – P. 204-208.
159. Wise, G.J. An update on lower urinary tract tuberculosis / G.J. Wise, A. Shteynshlyuger // *Curr Urol Rep.* – 2008. – Vol.9. – P. 305–313.
160. Wise, G.J. Genitourinary manifestations of tuberculosis / G.J. Wise, V.K. Marella // *Urol Clin North Am.* – 2003. – 30:111e21.
161. Wittebole, X. Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castanares-Zapatero, P.F. Laterre // *Mediators Inflamm.* – 2010. – 2010: 568396.

162. Wittebol, X. Expression of tumour necrosis factor receptor and Toll-like receptor 2 and 4 on peripheral blood leucocytes of human volunteers after endotoxin challenge: a comparison of flow cytometric light scatter and immunofluorescence gating / X. Wittebol, S.M. Coyle, A. Kumar et al. // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2005. – 141 (1). – P. 99-106.
163. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO 1986. – P. 5-26.
164. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? *Wld Hlth Forum* 1996;1:29.
165. Xue, Y. Toll-like receptors 2 and 4 gene polymorphisms in a southeastern Chinese population with tuberculosis / Y. Xue, Z.Q. Zhao, H.J. Wang et al. // *Int J Immunogenet*. – 2010. – Vol.37. – P. 135–138.
166. Zarrabi, A.D. Tuberculosis of the urinary tract and male genitalia – a diagnostic challenge for the family practitioner / A.D. Zarrabi, C.F. Heyns // *SA Fam Pract*. – 2009. – Vol. 51. – №5 – P. 388-392.