

А.І. Бойко, О.В. Шмуліченко, М.І. Кравченко, А.А. Горзов  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

# Малоновий діальдегід як маркер пошкодження сечового міхура у пацієнтів із інфравезикальною обструкцією, зумовленою доброякісною гіперплазією передміхурової залози

Стінка сечового міхура дуже чутлива до обструкції. При підвищенні внутрішньоміхурового тиску її кровопостачання значно погіршується, а хронічна обструкція призводить до хронічної гіпоксії, виражених метаболічних та функціональних розладів. У реалізації метаболічних процесів при інфравезикальній обструкції в сечовому міхурі основну роль відіграє перекисне окиснення ліпідів і оксидативний стрес, що стає універсальним механізмом пошкодження. Маркером цих процесів є малоновий діальдегід — альдегід із формулою  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ . Для достовірного визначення вмісту малонового діальдегіду в сечі необхідна певна низка умов, що не завжди наявна в пацієнтів похилого та старечого віку, які становлять 68% усіх хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Необхідні подальші дослідження із застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних засобів. Подальше вивчення ролі малонового діальдегіду в патофізіологічних процесах у детрузорі при інфравезикальній обструкції дозволить докладніше аналізувати прогностичні перспективи у післяопераційних хворих.

**Ключові слова:** інфравезикальна обструкція, малоновий діальдегід, детрузор, уродинаміка, метаболічні зміни.

## Вступ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — поширене захворювання чоловіків похилого та старечого віку, яке часто асоційовано зі збільшенням передміхурової залози (ПЗ) та симптомами з боку нижніх сечових шляхів (Возіанов О.Ф., Люлько О.В., 1993; Вітрук Ю.В., Бойко І.І., 2008). Сечовий міхур (СМ) є першою «жертвою» при розвитку інфравезикальної обструкції (ІВО), спричиненої збільшеною ПЗ, і реагує змінами у стінці. Хірургічне втручання в більшості випадків усуває симптоми обструкції, але не сприяє вирішенню симптомів накопичення. Незважаючи на результати багатьох досліджень, спрямованих на пояснення патофізіологічних механізмів розвитку складних та клінічно значимих змін детрузора, як відповідь на інфравезикальну обструкцію, вони залишаються не до кінця з'ясованими. Дані літератури останніх років свідчать, що підвищення внутрішньоміхурового тиску супроводжується погіршенням кровопостачання стінки СМ, а при хронічній обструкції призводить до хронічної гіпоксії та виражених метаболічних і функціональних розладів (Пасечніков С.П. та співавт., 1999; Люлько О.В. та співавт., 2004; Аль-Шукри С.Х., Амдид Р.Э., 2006; Чепуров А.К. і соавт., 2006; Мудрая І.С. і соавт., 2010; Гаджиев Н.Дж. і соавт., 2012). Після усунення обструкції СМ якісне сечовипускання часто не відновлюється внаслідок змін, що відбулися в період інфравезикальної обструкції, метаболічних і функціональних порушень при транзитній ішемії детрузора.

Доведено, що при ДГПЗ клінічна симптоматика зумовлена гіпоксією детрузора, яка може викликати ішемію, недостатність енергетичного метаболізму, слабкість мітохондріальних ферментів, дефектом біологічного окиснення і синтезу аденозинтрифосфату в умовах підвищеного уретрального опору (Писарев С.А., 2006). Функція мітохондріального ензиму відіграє важливу роль у продукції енергії та скороченні детрузора. Структурне руйнування мітохондрій м'язів детрузора збільшується з розвитком часткової обструкції видихного отвору (Chatelain C. et al., 2000). Гіпертрофія стінки СМ у відповідь на ІВО має негативний вплив на функцію мітохондрій і метаболізм енергії, зумовлені порушенням харчування гладком'язових клітин, яке в подальшому веде до руйнування ДНК (Sharpe S.R., Roehrborn C.G., 2006). Ішемія, викликана ІВО, призводить до посилення оксидативного стресу в детрузорі, в результаті чого істотно посилюється кількість стираних ДНК. Сьогодні багато дослідників розглядають пошкодження мітохондрій як основний фактор дис-

функції сечовипускання, вторинної щодо ІВО. Висунуто гіпотезу, згідно з якою саме незворотніми ушкодженнями мітохондрій пояснюються той факт, що найчастіше симптоми зберігаються навіть після усунення обструкції (Lin A.T. et al., 1998).

У реалізації метаболічних процесів у СМ основну роль відіграє перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Процеси ПОЛ як необхідна метаболічна ланка перебігають у нормі в здоровому організмі, однак за певних умов (запалення, ішемія, гіпоксія тощо) відбувається різке посилення ліпопероксидації з утворенням надмірної кількості вільних радикалів, що призводить до розвитку оксидативного стресу, і ПОЛ стає універсальним механізмом пошкодження як однієї молекули, так і клітин на рівні мембран і тканин органів (Flameng W. et al., 1980; Elbadawi A., 1993; Lin A.T. et al., 1995; Ferguson D.R. et al., 1997; Deveaud C.M. et al., 1998; Haller H. et al., 1998). Малоновий діальдегід (МДА) — альдегід із формулою  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ , який виникає в організмі при деградації поліненасичених жирів активними формами кисню і слугує маркером ПОЛ і оксидативного стресу.

Мета роботи — визначити діагностичну значущість рівня МДА у сечі до та після хірургічного лікування пацієнтів із приводу ДГПЗ для оцінки і прогнозування подальшого відновлення функціональної спроможності СМ; вивчити вторинний продукт ліпопероксидації — МДА в сечі — за умов відсутності достовірних змін у показниках функціональної спроможності нирок.

## Об'єкт і методи дослідження

Нами проаналізовано 32 хворих віком 56–76 років (у середньому  $68,3 \pm 5,6$  року), які з приводу ДГПЗ в період 2014–2015 рр. перебували на обстеженні та лікуванні на базах кафедри урології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. 14 (43,7%) пацієнтам виконано трансуретральну резекцію ПЗ, 11 (34,4%) — відкриту черезміхурову простатектомію, 7 (21,9%) — лазерну вапоризацію ПЗ.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, біохімічний аналіз (визначення рівня МДА в сечі). Функціональний стан нижніх відділів сечового тракту оцінювали за допомогою комплексних уродинамічних досліджень. При урофлоуметрії оцінювали об'єм сечовипускання ( $V_{\text{max}}$ ) та максимальну швидкість потоку сечі ( $Q_{\text{max}}$ ).

До дослідження включено пацієнтів за умов відсутності порушень роботи нирок, запального процесу, системних та хронічних захворювань, при яких спостерігається підвищення МДА в сечі.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах програм «EXCEL-2010» та «SPSS 19.0», зокрема критерію Стьюдента (t) та критерію Фішера (F). Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значимою при  $p < 0,05$ .

Для об'єктивної оцінки скарг, що виникали у пацієнтів із ДГПЗ, використовували індекс симптомів, розроблений Американською урологічною асоціацією (American Urological Association) та Міжнародною консультативною радою по гіперплазії передміхурової залози, які запропонували шкалу Міжнародної системи сумарної оцінки захворювань ПЗ (International Prostate Symptom Score — I-PSS) та показник якості життя (QoL) внаслідок розладу сечовипускання. I-PSS коливався в межах 5–35 і в середньому становив 20,4±5,3 бала, QoL — 2–6 та 4,02±2,2 відповідно.

Аналіз скарг дозволив виділити 9 пацієнтів із легкою (індекс симптомів — 0–7 балів), 15 — із помірною, або середньою (індекс симптомів — 8–19 балів), та 8 — із тяжкою (індекс симптомів — 20–35 балів) симптоматикою.

Контрольне обстеження проводили за тією самою схемою, що й до операції. Оцінювали результати раннього післяопераційного періоду, що включав дані після відновлення самостійного сечовипускання в період 3–12-ї доби і в середньому становив 5,8±2,4. Також вивчали результати через 1; 6 та 12 міс після оперативного втручання (протягом цього періоду відновлюється функція внутрішнього сфінктера і акт сечовипускання). Особливу увагу приділяли спостереженням за функцією нирок та ускладненнями в післяопераційний період. Враховували дані спостереження лише тих пацієнтів, в яких були відсутні запальні захворювання сечовидільних шляхів.

**Таблиця.** Середні значення показників у пацієнтів до та після операції з приводу ДГПЗ залежно від симптомів захворювання

Клінічні показники	доопераційний	Період спостереження				
		ранній післяопераційний	пізній післяопераційний			
			1 міс	6 міс	12 міс	
I-PSS, балів	Л	6,8±3,2	5,8±4,5	5,2±3,4	4,4±2,4	4,0±2,1
	С	16,7±6,2	5,7±4,1	5,1±3,6	4,4±2,3	4,8±3,8
	Т	25,8±8,3	12,4±6,8	10,7±2,8	9,7±4,5	9,2±4,4
Q <sub>max</sub> , мл/с	Л	7,1±3,4	16,2±4,3	16,8±9,5	18,7±5,2	19,1±4,8
	С	6,3±3,4	14±6,5	16,4±5,5	17,9±5,8	18,8±7,8
	Т	6,4±4,8	12,3±10,3	11,2±5,8	11,7±5,1	10,8±6,2
QoL, балів	Л	4,2	3,3	2,1	2,0	1,4
	С	5,6	4,2	2,8	2,4	1,8
	Т	5,8	5,1	4,2	4,1	3,4
Залишко-ва сеча, мл	Л	54±12	38±26	23±29	21±35	15±26
	С	64±35	34±26	28±18	24±22	15±12
	Т	76±28	58±18	42±8	38±12	35±9
МДА в сечі, ммоль/мл	Л	1,56±0,12	3,15±0,08	2,65±0,16	1,16±0,09	0,78±0,13
	С	2,08±0,18	4,1±0,14	3,87±0,07	2,02±0,12	1,26±0,11
	Т	4,19±0,17	4,23±0,15	4,09±0,14	3,62±0,16	3,25±0,07

Л — легка, С — середня (помірна), Т — тяжка симптоматика.

## Результати та їх обговорення

При проведенні порівняльного аналізу виявлено статистично значущу відмінність результатів післяопераційних показників у трьох групах дослідження: суми балів за I-PSS, QoL, Q<sub>max</sub>, обсягу залишкової сечі протягом 12-місячного періоду спостереження від передопераційного. Встановлено, що рівень МДА в ранній післяопераційний період та через 1 міс дослідження у всіх групах був статистично значимо вищий, ніж у доопераційний період. На наш погляд, це можна пояснити тим, що після хірургічного лікування на поверхні операційного поля утворюється шар тканини, для якого характерні метаболічні процеси, головну роль в яких відіграє ПОЛ. Ці процеси не впливають на подальше дослідження СМ лише в пізній післяопераційний період.

Статистично значущу відмінність мали результати дослідження у групі з тяжкою симптоматикою в пізній післяопераційний період порівняно із групами легкої та середньої симптоматики. На наш погляд, це пояснюється наявністю незворотних змін у СМ при його декомпенсації. Високий рівень МДА в сечі у пацієнтів із тяжкою симптоматикою при виключенні його елімінації та відсутності пошкодження нирок у післяопераційний період є прогностично несприятливим проявом і свідчить про продовження метаболічних процесів у СМ і є ознакою руйнування його тканин, яке продовжується навіть після усунення обструкції.

Відповідно до критеріїв включення не спостерігали статистичної різниці між вибором методу хірургічного усунення ІВО та покращення сечовипускання між пацієнтами з різних груп проявів симптоматики захворювання. Статистично значимі результати отримано лише в ранній післяопераційний період, але у зв'язку з процесами, описаними вище, — результати дослідження не враховували. Для виявлення статистичної закономірності у виборі оперативного втручання для кожної групи окремо необхідно більше досліджуваного матеріалу, що дасть змогу провести порівняльний аналіз та зробити достовірні висновки. Більш докладному вивченню цього питання будуть присвячені подальші дослідження.

## Висновки

Згідно з даними дослідження, можна стверджувати, що комплекс неінвазивних методів обстеження (сума балів за I-PSS, QoL, Q<sub>max</sub>, обсяг залишкової сечі та рівень МДА в сечі) може слугувати орієнтиром для виявлення хворих з ризиком збереження патологічних процесів в СМ в післяопераційний період, що погіршує якість їхнього життя. В післяопераційний період у пацієнтів зі збереженням дисфункції детрузора доцільно орієнтуватися на показники активності та продовження процесів ПОЛ (за вмістом МДА сечі). Високий рівень останнього у таких хворих потребує раннього призначення допоміжної медикаментозної терапії для прискорення нормалізації акту сечовипускання та зменшення процесу руйнування тканин СМ.

## Список використаної літератури

- Аль-Шукри С.Х., Амдїй Р.Э.** (2006) Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы. Урология, 4: 11–13.
- Вітрук Ю.В., Бойко І.І.** (2008) Оцінка ефективності оперативних методів лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози методом математичного аналізу. Шпитальна хірургія, 2: 49–54.
- Возіанов О.Ф., Люлько О.В.** (1993) Урологія: підручник (для студентів вищих навчальних закладів). Вища школа, Київ, 711 с.
- Гаджиев Н.Дж., Сушкова С.В., Климова Е.М., Дроздова Л.А.** (2012) Практическое значение сравнительного исследования малонового диальдегида в перитонеальном экссудате, сыворотке крови и моче у больных с распространенным перитонитом. Междунар. мед. журн., 1: 74–78.
- Люлько О.В., Люлько О.О., Забашний С.І. та ін.** (2004) Ускладнення відкритих і трансуретральних простатектомій, їх профілактика та лікування. Урологія, 1: 7–10.
- Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И. и др.** (2010) Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. Эксперимент. клин. урол., 3: 21–26.
- Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Гродзинский І.В.** (1999) Оцінка рівня інформованості чоловіків старших вікових груп про доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Урологія, 3(4): 62–64.
- Писарев С.А.** (2006) Клинико-морфологическая характеристика и принципы медикаментозной коррекции нарушений тканевого дыхания при гипернативном мочевом пузыре. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 10 с.
- Чепуров А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю.** (2006) Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных доброкачественной гиперплазией простаты. Материалы 3-й Всесоюз. конф. Мужское здоровье, Москва, с. 125–126.
- Chappie C.R., Roehrborn C.G.** (2006) A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur. Urol., 49: 651–659.
- Chatelain C., Denis L., Foo K.T., Khoury S., McConnell J.** (2000) Benign Prostatic Hyperplasia. 5<sup>th</sup> International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia, Paris, France.
- Deveaud C.M., Macarak E.J., Kucich U. et al.** (1998) Molecular analysis of collagens in bladder fibrosis. J. Urol., 160: 1518–1527.
- Elbadawi A.** (1993) Functional pathology of urinary bladder muscularis: the new frontier in diagnostic uro-pathology. Semin. Diagn. Pathol., 10: 314–354.
- Ferguson D.R., Kennedy I., Burton T.J.** (1997) ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes — a possible sensory mechanism? J. Physiol., 505: 503–511.
- Flameng W., Borgers M., Daenen W., Stalpaert G.** (1980) Ultrastructural and cytochemical correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 79: 413–424.
- Haller H., Maasch C., Lindschau C. et al.** (1998) Intracellular targeting and protein kinase C in vascular smooth muscle cells: specific effects of different membrane-bound receptors. Acta. Physiol. Scand., 164: 599–609.
- Lin A.T., Chen K.K., Yang C.H., Chang L.S.** (1998) Effects of outlet obstruction and its reversal on mitochondrial enzyme activity in rabbit urinary bladders. J. Urol., 160: 2258–2262.

Lin A.T., Chen M.T., Yang C.H., Chang L.S. (1995) Blood flow of the urinary bladder: effects of outlet obstruction and correlation with bioenergetic metabolism. *NeuroUrol. Urodyn.*, 14: 285–292.

### Малоновый диальдегид как маркер повреждения мочевого пузыря у пациентов с инфравезикальной обструкцией, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы

А.И. Бойко, А.В. Шмуличенко, Н.И. Кравченко, А.А. Горзов

**Резюме.** Стенка мочевого пузыря очень чувствительна к обструкции. При повышении внутрипузырного давления ее кровоснабжение значительно ухудшается, а при хронической обструкции приводит к хронической гипоксии, выраженным метаболическим и функциональным расстройствам. В реализации метаболических процессов при инфравезикальной обструкции в мочевом пузыре основную роль играет переокисление липидов и оксидативный стресс, который становится универсальным механизмом повреждения. Маркером этих процессов является малоновый диальдегид — альдегид с формулой  $CH_2(CHO)_2$ . Для достоверного определения уровня малонового диальдегида в моче необходим определенный ряд условий, которые не всегда присутствуют у пациентов пожилого и старческого возраста, составляющих 68% всех пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Необходимы дальнейшие исследования с применением современных лабораторных и инструментальных средств. Дальнейшее изучение роли малонового диальдегида в патофизиологических процессах в детрузоре при инфравезикальной обструкции позволит подробнее анализировать прогностические перспективы у послеоперационных больных.

**Ключевые слова:** инфравезикальная обструкция, малоновый диальдегид, детрузор, уродинамика, метаболические изменения.

### Malondialdehyde as a marker of the bladder injury in patients with infravesical obstruction due to benign prostatic hyperplasia

A.I. Boiko, A.V. Shmulichenko, N.I. Kravchenko, A.A. Gorzov

**Summary.** The wall of the bladder is very sensitive to the obstruction. While increasing of the infravesical pressure its circulation is significantly reduced, and chronic obstruction leads to chronic hypoxia, severe metabolic and functional disorders. In realization of metabolic processes while infravesical obstruction in the bladder the lipid peroxidation and oxidative stress play major role as universal mechanism of damage. Malondialdehyde — aldehyde with the formula  $CH_2(CHO)_2$  — is the marker of these processes. For reliable determination of malondialdehyde in the urine, must be presented a certain number of conditions which are not always presented in elderly and senile patients, who make up 68% of all patients with benign prostatic hyperplasia. Further studies with use of modern laboratory and instrumental means are needed. Further examination of the role of malondialdehyde in pathophysiological processes in the detrusor due to infravesical obstruction will allow to analyze more deeply prognostic perspectives in post-operative patients.

**Key words:** infravesical obstruction, malondialdehyde, detrusor, urodynamics, metabolic changes.

#### Адреса для листування:

Бойко Андрій Іванович  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
кафедра урології  
E-mail: boiko.med@gmail.com

Держано 16.12.2016

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Риск развития ожирения у потомства связан с уровнем гормона стресса у беременной

Повышение уровня кортизола в слюне в течение III триместра беременности ассоциируется с большим приростом доли жировой ткани у потомства в первые 6 мес жизни.

Руководитель исследовательской группы Соня Энтрингер (Sonja Entlinger) из Института медицинской психологии клинического комплекса «Шарите» (Charité Universitätsmedizin), Берлин, Германия, а также ее коллеги из Калифорнийского университета (University of California), Ирвайн, США, пришли к таким выводам в результате обследования 67 беременных и затем их потомства в течение первых 6 мес жизни.

По словам С. Энтрингер, особого внимания заслуживает тот факт, что вышеуказанная ассоциация выявлена исключительно для III триместра беременности. Как известно, чувствительность преадипоцитов плода к кортикостероидам прогрессивно возрастает в течение всего внутриутробного периода развития. Таким образом, к III триместру беременности этот параметр достигает максимума. С учетом того, что в это время адипогенез плода также достигает своего пика, можно предположить, что именно III триместр — наиболее чувствительный период в плане «программирования» адипоцитов плода с помощью влияния глюкокортикоидов.

Напомним, что у человека способность формировать новые адипоциты существует в III триместр внутриутробного развития и ранний постнатальный период, а затем с возрастом утрачивается. Именно потому внимание специалистов, изучающих вопросы ожирения и избыточной массы тела, приковано сейчас к выявлению факторов риска развития таких патологий уже во внутриутробный период.

Авторы исследования проанализировали связь между уровнем кортизола в слюне беременных на разных сроках беременности (13; 24 и 30 нед) и долей жировой ткани в организме их потомства в течение первого полугодия жизни. Последний показатель оценивали с помощью метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в период новорожденности (25-е сутки жизни) и в возрасте 6 мес.

Как и ожидалось, уровень кортизола постепенно возрастал к III триместру беременности. Что касается доли жировой ткани в организме

детей, то у новорожденных этот показатель составлял в среднем 14,5%, а к 6 мес достигал 32,4%. Однако в отношении прироста жировой ткани в первые 6 мес жизни выявлена существенная вариативность.

После выравнивания по ключевым пре-, пери- и постнатальным ковариатам установлена сильная положительная ассоциация между уровнем кортизола в слюне беременных в III триместр и приростом доли жировой ткани в организме потомства в первые 6 мес жизни. Аналогичных ассоциаций для более ранних сроков беременности не выявлено.

Описанный эффект не зависит от пола потомства. Также не определено достоверных связей между уровнем кортизола в слюне беременной и соотношением массы тела к длине тела как при рождении, так и в возрасте 6 мес.

Известно, что темп прироста доли жировой ткани в ранний постнатальный период является одним из основных предикторов развития ожирения и избыточной массы тела в будущем. Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить наличие связи между стрессами, которые испытывает женщина в период беременности, и риском развития ожирения у ее потомства, подвергающегося действию более высокого уровня кортизола в III триместр гестации.

В будущем авторы планируют продолжить работу, концентрируясь в частности на вопросах выявления основных детерминант повышения уровня кортизола у беременных, среди которых, предположительно, могут быть: осложнения беременности, погрешности в питании беременной, вредные привычки, психосоциальное воздействие. Определение таких факторов позволило бы в дальнейшем разрабатывать и внедрять целевые мероприятия, направленные на предупреждение или ослабление негативных последствий влияния высокого уровня кортизола в организме беременных на риск развития ожирения у потомства.

**Boggs W.** (2017) Maternal cortisol during pregnancy tied to infant adiposity. *Medscape*, Jan. 10 ([www.medscape.com/viewarticle/874174](http://www.medscape.com/viewarticle/874174)).

**Entlinger S., Buss C., Rasmussen J.M. et al.** (2016) Maternal cortisol during pregnancy and infant adiposity: a prospective investigation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Dec 23 [Epub. ahead of print].

Алина Жигонова