

Карбокситерапия и обогащенная тромбоцитами плазма: новая терапия тригонита, абактериального и интерстициального цистита.

1. Введение

ИМП (инфекции мочевых путей) распространены у женщин, и цистит (воспаление мочевого пузыря) представляет большую часть этих заболеваний. Тригонит, несмотря на название, наводящее на мысль о воспалении, является метапластическим процессом. Хотя точная причина и неизвестна, плоскоклеточная метаплазия в мочевом пузыре возникает в ответ на ирритативные (например, полостной катетер) или инфекционные процессы. ИМП встречается у женщин очень часто — 25-40% женщин в Соединенных Штатах в возрасте от 20 до 40 лет страдали ИМП. ИМП насчитывает более 6 миллионов посещений пациентами специалистов в США в год.

Общие симптомы цистита включают в себя: императивные позывы, дизурию, частые позывы, спазмы в животе и боли в мочевом пузыре. Постановка или исключение конкретного диагноза требует множества урологических процедур, включая цитоскопию с биопсией мочевого пузыря, различные исследования мочевого пузыря и иммунной системы.

Небактериальный цистит — это обобщенный термин, который охватывает различные медицинские расстройства, включая инфекционные и неинфекционные циститы, а также синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, который описывает болевые и мочеполовые синдромы (частота, дизурия позывов), для которых невозможно найти этиологию.

Интерстициальный цистит является хроническим заболеванием с меняющимися периодами обострений и ремиссий; однако, редко прогрессирующим к малой емкости мочевого пузыря с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей и риску ухудшения верхних путей. К сожалению, заболевание плохо поддается лечению во многих случаях.

2. Средства и методы

Мы выбрали 6 женщин (50-75 лет), 4 пациента с рецидивирующим бактериальным циститом и 2 с интерстициальным. Всем пациентам была сделана цитоскопия с симптомами тригонита. У всех наблюдались периодические боли и недержание мочи.

Каждому пациенту мы ввели обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП).

ОТП была приготовлена путем центрифугирования 4 образцов крови пациента 2500 оборотов в минуту, 780 RCF, в течение 7-9 минут. Мы отбирали только ОТП фракции около фракций с лейкоцитной пленкой. После отбора 4 фракций мы ввели дозу в верхнее преддверие влагалища с помощью 30 иглы. Активаторы не были использованы.

Далее всем пациентам было сделано по 10 инъекций углекислого газа раз в неделю в надлобковую область со впрыском 900 куб.см. Мы использовали сертифицированное оборудование для карбокситерапии со скоростью 30-40 см/мин, обычно применяемое в эстетической медицине.

3. Результаты и обсуждение

После полученного лечения все пациенты отметили снижение болезненных ощущений. Ни у кого не было негативных последствий. Ни у одного пациента не возникло проблем ни во время введения препаратов, ни после терапии. Все пациенты отметили улучшение мочевого потока. Спустя 2 месяца ни у одного пациента не обнаружено ни воспалительных симптомов, ни эндоскопических доказательств тригонита.

Инфекции мочевых путей (ИМП) очень распространены среди женщин, и большая часть этих инфекций — цистит. Очень больным пациентам могут поставить диагноз «уросепсис».

Предварительный диагноз неосложненного цистита может быть поставлен на основе истории больного, физического обследования и анализа мочи.

Классические симптомы ИМП (инфекций мочевыводящих путей) у взрослых являются дизурия с частыми позывами. Также характерно ощущение полноты мочевого пузыря и дискомфорта в животе. Кровянистая моча отмечается в более чем 10% случаев у здоровых женщин, что является следствием геморрагического цистита. У пациентов могут быть лихорадка, озноб и недомогание. Это чаще относится к заболеваниям верхних мочевыводящих органов (например, пиелонефрит).

Выделения из влагалища предполагают наличие вагинита, цервитита и воспалительных заболеваний тазовых органов. Это могут быть симптомы дизурии, поэтому очень важно сделать гинекологический осмотр. Важной информацией является история венерических заболеваний и наличие множественных сексуальных партнеров.

ИМП встречается у женщин очень часто. У 25-40% женщин в США в возрасте от 20 до 40 лет уже было ИМП. ИМП насчитывает более 6 миллионов посещений пациентами специалистов в США в год.

ИМП были хорошо изучены в Швеции и других европейских странах. Исследования показывают, что 1 из 5 женщин заболевает ИМП, что доказывает высокую распространенность в мире.

Небактериальный цистит охватывает различные расстройства, в том числе и инфекционный и неинфекционный цистит, а также синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ). СБМП/ИЦ описывает болевые и мочеполовые синдромы (частота, дизурия позывов), для которых невозможно найти этиологию.

Патофизиология интерстициального цистита изучена плохо. Предполагается различная этиология, в том числе инфекционные, воспалительные, аутоимунные, неврологические причины. Однако, ни одна из этих причин не дает адекватной оценки клиническому течению и вариантам лечения. Это характеризует интерстициальный цистит как не до конца понятное патологическое состояние, которое проявляется в позывах к частому мочеиспусканию и болях в области таза.

Существует множество споров относительно небактериального цистита, включая этиологию, метода постановки диагноза и лечения, особенно, в случае неинфекционного заболевания. Общие симптомы цистита включают частые позывы, дизурию, гематурию, диспаурию, спазмы в животе и боли в мочевом пузыре. Постановка или исключение такого специфического диагноза требуют проведения множества анализов и процедур, включая цитоскопию и биопсию мочевого пузыря, исследования мочевого пузыря и иммунной системы. Некоторые состояния, например, неинвазивный рак и уретральные инородные тела могут имитировать синдромы небактериального цистита.

Тригонит относится к плоскотелым неороговевающим метапластическим изменениям в треугольнике пузыря. Треугольник — это область мочевого пузыря, связанная устьем мочеточника и внутренним сфинктером уретры, который обычно подчеркнут уротелием, неустойчивой эпителиальной тканью. Впервые это было описано в 1905 году Хейманом как цистит треугольника и впоследствии описано Цифуентисом как истинная тригональная мембрана. Также в литературе встречается упоминание об этом явлении как псевдомембранный тригонит или вагинальная метаплазия.

Тригонит, несмотря на название, наводящее на мысль о воспалении, является метапластическим процессом. Хоть точная причина и неизвестна, плоскоклеточная метаплазия в мочевом пузыре возникает в ответ на ирритативные (например, полостной катетер) или инфекционные процессы.

Так как плоскотелые неороговевающие метапластические изменения характерны для женщин старшего и детородного возраста, заболевание находится под влиянием гормонов. При исследованиях биопсии мочевого пузыря у женщин с псевдомембранным тригонитом, которые перенесли цитоскопию с целью постановки гинекологического рака, рецепторы

эстрогена и прогестерона были обнаружены вместе с плоскостельными неороговевающими метапластическими изменениями. В более обширном картировании рецепторов эстрогена и прогестерона в женских нижних мочевых путях и те, и те были обнаружены в плоскоклеточной эпителиальной ткани, включая переходные эпителиальные ткани в треугольнике и проксимальный мочеиспускательный канал, который претерпел плоскостельные неороговевающие метапластические изменения.

Как бы то ни было, какие именно гормональные изменения приводят к плоскоклеточной метаплазии, неясно. Некоторые предполагают, что плоскоклеточная метаплазия никак не связана с повышенной активностью эстрогенов. Квист и другие не нашли рецепторов эстрогена в выбранных 36 случаях плоскоклеточной метаплазии уротелия мочевого пузыря из истории, хотя авторы и утверждали, что относительно немногие рецепторы были уничтожены в процессе подготовки ткани.

Другие объяснения фокусируются на потенциальной роли хронических воспалений и недостаточного уротелия. Так, в посмертном исследовании взрослых женщин гистологические свидетельства хронических воспалений были найдены в мочевых пузырях с плоскоклеточной метаплазией. Авторы предполагают, что плоскоклеточная метаплазия не является следствием хронических воспалений, а скорее способна вызывать их.

Плоскоклеточная метаплазия наблюдается в отечной или воспаленной собственной пластинке. Исследование ороговевающего варианта под электронным микроскопом показало, что нехватка плоскоклеточных метапластических клеток в нормальных клетках позволяет проникать моче в субэпителиальные слои, вызывая воспаление. В литературе об интерстициальном цистите предполагается, что поверхностная слизь пузыря, также называемая ГАГ (гликозаминогликан), играет огромную роль в предотвращении проникновения веществ в стенки мочевого пузыря.

Дефекты в результате травмы, инфекции или хронических раздражений в этом защитном механизме могут привести к хроническим воспалительным процессам, ведущим к метаплазии. Как бы то ни было, не все симптомы говорят о плоскоклеточной метаплазии, и не все пациенты с симптомами больны метаплазией. При отсутствии четких бактериальных инфекций факторами, вызывающими эти особенности, могут стать ишемия и воспаление. Здесь вовлечены воспалительные белки, провоцирующие рост радикалов кислорода и оксида азота. Основным белком, участвующим в возникновении АФК — NF- κ B.

Нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B — это гетеродимерный последовательный фактор транскрипции, встречающийся во многих клетках. В нестимулированных клетках NF- κ B найдены в цитоплазме и связаны с ингибитором κ B, который предотвращает его попадание в ядро. Однако в стимулированных клетках специфические киназы фосфорилируют κ B, что приводит к быстрой деградации протеасомы, последующей ядерной транслокации связыванию NF- κ B в определенной последовательности промотарных областей геноми. Определенный ряд стимулов активирует NF- κ B, в том числе цитокины, активаторы протеина киназы C, вирусы и окислители.

Механизм восстановления уротелия балансирует окислительные эффекты воспаления. Многие факторы крови участвуют в регенерации уротелия. ОТП (обогащенная тромбоцитами плазма), также называемая аутологический тромбоцитарный гель, ПБФР (плазма, богатая факторами роста), КТ (концентрат тромбоцитов) по существу являются повышенной концентрацией аутологичных тромбоцитов в небольшом количестве плазмы после центрифугирования. В общем, кровь пациента собирается и центрифугируется при трех скоростях, пока не будет разделена на 3 слоя: обедненная тромбоцитами плазма, обогащенная тромбоцитами плазма и эритроциты. Эффективность некоторых факторов роста в лечении травм и различных концентраций этих факторов роста, найденных в ОТП, являются теоретической основой для использования ОТП в восстановлении тканей. Тромбоциты, собранные в ОТП, активируются путем добавления тромбина и кальция хлорида, который индуцирует высвобождение указанных факторов от альфа-гранул. Факторы роста и другие цитокины, присутствующие в ОТП включают: PDG фактор, TGF бета, фактор

роста фибробластов, IGF-1 и IGF-2, фактора роста эндотелия сосудов, EGF и ИЛ-8.

Обычно используются 2 типа вращения. Первый тип ("жесткое вращение") отделяет обедненную тромбоцитами плазму из красной фракции и обогащенной тромбоцитами плазмы. Второй тип ("мягкое вращение") отделяет красную часть из обогащенной тромбоцитами плазмы. Материал с самой высокой относительной плотностью (ОТП) депонируется на дне пробирки. Непосредственно перед применением добавляют активатор тромбоцитов (локальный бычий тромбин и 10% хлорид кальция), чтобы активировать свертывание. Весь процесс занимает около 12 минут и производит концентрацию тромбоцитов, большую в 3-5 раз родной плазмы.

Карбокситерапия — это безоперационный метод эстетической медицины. Она используется для введения углекислого газа под кожу с помощью иглы. Терапия возникла в термальных спа Франции в 1932 году для лечения пациентов, страдающих от артериальной окклюзионной периферической болезни. В Южной Африке и Европе карбокситерапия применялась для лечения растяжек, целлюлита и гипертрофических рубцов. Исследования показали, что карбокситерапия повышает эластичность кожи, улучшает кровообращение, стимулирует выработку коллагена, улучшает внешний вид морщин и разрушает локализованные жировые отложения.

Клинические исследования показали, что изменяемые уровни газа (контролируемая гиперкапния) могут повлиять на прогрессирование заболевания. Уровни газа воспринимаются клетками в результате инициации физиологических и патофизиологических реакций. Роль газа в транскрипции гена идентифицируется с воздействием на клетки и организмы высоким уровнем газа, приводящим к подавлению генов, участвующих в регуляции воспаления. Эта транскрипционная роль CO₂ в значительной степени обусловлена активностью семейства NF-κB.

Хотя последствия гиперкапнии в естественных условиях на экспрессии генов, вероятно, происходят в рамках косвенных механизмов, таких как изменение нейронной активности или выпуска гормонов стресса, последние данные свидетельствуют о том, что CO₂ может также непосредственно регулировать экспрессию генов через NF-κB пути. Подавление NF-κB активности гиперкапнией недавно было доказано демонстрацией CO₂-индуцированной ядерной локализации субъединицы IKKα.

Терапевтическая гиперкапния будет полезна в ишемии/реперфузии в брыжейке и в печени. Механизмы этой защиты еще не в полной мере освещены в естественных условиях, однако последние исследования показали провоспалительную экспрессию генов (ФНО), повышенное противовоспалительное производство цитокинов (ИЛ-10), снижение апоптоза и снижение иммуногистохимического окрашивания для NF-κB в группах пациентов, получивших гиперкапнию. Эти исследования согласуются с наблюдениями, описанными выше для CO₂ (независимо от внеклеточного pH), имеющих подавляющее действие на сигнализацию NF-κB (Cummins и др., 2010) и затупление эндотоксина-стимулированных NF-κB сигналов, что приводит к снижению ICAM-1 и ИЛ-8 в легочных эндотелиальных клетках.

Карбокситерапия относится к введению CO₂ в терапевтических целях. Было доказано, что из-за взаимодействия CO₂ и регулирования факторов тканевой перфузии, карбокситерапия действует на микроциркуляционном уровне предкапилляров, артериол и прекапиллярных сфинктеров путем увеличением скорости потока, а следовательно, за счет улучшения лимфатического дренажа. Анализ литературы показывает широкий спектр применения этого лечения, включая флебологические проблемы или нет. В частности, положительный эффект от увеличения лимфодренажа совсем недавно сделал карбокситерапию полезной для лечения лимфатического застоя. Карбокситерапия не токсична, а также не рискована как метод лечения.

4. Вывод

Предварительные качественные результаты показывают возможность использования карбокситерапии и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении бактериальных и

интерстициальной циститов. ОТП с использованием карбокситерапии полностью безопасна, хорошо переносится, дает длительные результаты. Даже несмотря на то, что мы рассмотрели лишь очень ограниченное число пациентов, этот метод должен стать новым подходом к лечению хронических циститов в ассоциации с другими консервативными методами лечения.