

УДК 615.355:616.62-089-06:636.8
DOI: 10.17238/issn2072-2419.2019.4.158

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ БОВГИАЛУРОНИДАЗЫ АЗОКСИМЕРА НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА УРЕТРЕ И МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ У КОШЕК

Стекольников А.А., академик РАН, д.вет.н, профессор,
ORCID: 0000-0002-9519-2839, Назарова А.В., аспирант, ORCID: 0000-0003-4726-6204, ,
Семенов Б.С., д.вет.н., профессор, ORCID: 0000-0003-0149-9360, Кузнецова Т.Ш., к.б.н.,
доцент, , ORCID: 0000-0002-8981-0696 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, профилактика, катетеризация, цистотомия, уретростомия, бовгиалуронидаза азоксимер, статистическая обработка. **Key words:** avoiding complications, catheterization, cystotomy, perineal urethrostomy, bov-gialuronidaza azoksimer, statistical processing.



РЕФЕРАТ

Согласно собранной нами статистике, более 20 % обращений владельцев кошек в ветеринарные клиники касаются различных проблем с мочевыделительной системой. Большинство из животных с этими проблемами являются урологическими пациентами.

Нами было проведено пилотное исследование влияния бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения послеоперационных осложнений после катетеризации мочевого пузыря, цистотомии, перинеальной уретростомии.

Исследование проведено на 50 кошках, которым проводилось хирургическое вмешательство на уретре и мочевом пузыре. Кошки были разделены на две группы. Животным подопытной группы (21 животное) в состав комплексной терапии был включён препарат бовгиалуронидазы азоксимера. Кошкам контрольной группы (29 животных) в послеоперационный период проводилось стандартное комплексное лечение.

Оценка различия в частоте возникновения послеоперационных осложнений проводилась с помощью методов биостатистики: критерия χ^2 Пирсона (хи-квадрат Пирсона) и точного критерия Фишера.

Анализ результатов пилотного исследования показал, что существует статистически значимая взаимосвязь между применением бовгиалуронидазы азоксимера и частотой послеоперационных осложнений. Также нами был сделан вывод об отсутствии статистической взаимосвязи между видом хирургического вмешательства и частотой послеоперационных осложнений.

По результатам нашего пилотного исследования было рекомендовано проведение слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования применения препаратов бовгиалуронидазы азоксимера в урологической практике мелких домашних животных.

ВВЕДЕНИЕ

До 18 % всех обращений владельцев кошек в ветеринарные клиники касаются различных проблем с органами мочевого выделения их питомцев [2, 6]. При этом у 10 % кошек [5] наблюдаются болезни с поражением мочевого пузыря и уретры, которые сопровождаются развитием острой или хронической задержки мочи — опасного патологического состояния, уровень смертности при котором достигает 8,5 % [9]. По статистике обращений в ветеринарные клиники «Барс» и «Ягуар» г. Санкт-Петербурга, собранной нами за 2018 год, эта цифра достигает 20 % и имеет динамику роста.

Новые методы лечения, разработанные за последнее десятилетие, во многих случаях позволяют избежать хирургического вмешательства в процессе терапии животных с болезнями нижних мочевыводящих путей [7]. Тем не менее, при острой или рецидивирующей задержке мочи, при длительной хронической задержке мочи, вызванных обструкцией уретры и её стенозом, при травмах и разрывах уретры, проведение таких оперативных вмешательств, как цистоцентез, катетеризация мочевого пузыря, цистотомия, перинеальная уретростомия, необходимы для спасения жизни животного. В связи этим остро встаёт вопрос минимизации осложнений, которые могут быть вызваны этими операциями.

Одним из направлений поиска методов профилактики осложнений после операций на уретре и мочевом пузыре является изучение влияния бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения послеоперационных осложнений у урологических пациентов. Бовгиалуронидаза азоксимер — это форма гиалуронидазы, стабилизированная за счёт конъюгации фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем. Гиалуронидаза оказывает противовоспалительное, противоотёчное действие и предотвращает патологический рост соединительной ткани за счёт гидролиза высокомолекулярной гиалуронозой кислоты [4], а используемый для конъюга-

ции носитель (активированное производное N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина) регулирует синтез медиаторов воспаления и гуморальный иммунный ответ [1]. Разработка и производство препаратов с данным действующим веществом ведётся в НПО «Петровакс Фарм», Россия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описываемое пилотное исследование влияния препарата бовгиалуронидазы азоксимера на течение послеоперационного периода было проведено на 50 животных, которым осуществлялось хирургическое вмешательство на уретре и мочевом пузыре.

Все животные являлись представителями *Felis domestica* (*Felis catus*). Кошки были случайным образом разделены на две группы. В подопытную группу были включены 21 кошка (17 самцов и 4 самки), в контрольную — 29 кошек (27 самцов и 2 самки).

У животных подопытной группы в состав комплексной послеоперационной терапии дополнительно входил препарат бовгиалуронидазы азоксимера в форме ректальных суппозиторий. Животным контрольной группы проводилась общепринятая послеоперационная терапия без бовгиалуронидазы азоксимера.

Средний возраст кошек в подопытной группе был $4,95 \pm 2,67$ года, в контрольной — $4,34 \pm 2,87$ года. Средний вес кошек — $5,14 \pm 0,62$ кг и $5,00 \pm 1,26$ кг в подопытной и контрольной группах соответственно. Большинство кошек, включённых в исследование, были беспородными. Также в исследование были включены кошки следующих пород: шотландской и британской, сибирской, невской маскарадной и норвежской лесной.

Клиническое обследование всех животных проводилось в соответствии с ГОСТ Р 58090 2018 «Клиническое обследование непродуктивных животных».

Проводились следующие виды хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре кошек: катетеризация мочевого пузыря, цистоцентез, цистотомия и перинеальная уретростомия.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера (достигаемый уровень значимости $p \leq 0,05$) в программе Microsoft Excel 2016 с надстройкой программного обеспечения анализа данных AtteStat версии 12.0.5.

Критерий χ^2 Пирсона представляет собой метод анализа изменения частот для несвязанных групп [3]. При интерпретации результатов мы сравнивали полученные в результате вычислений значения χ^2 (хи-квадрата) и p -value (достоверности) с критическим значением хи-квадрата (табличной величиной, которая зависит от степени свободы и выбранного уровня достоверности исследования). В случае, если χ^2 (хи-квадрат) был больше своего критического значения, а p -value (достоверность) меньше уровня достоверности исследования — мы делали вывод о наличии статистически значимого влияния исследуемого фактора (в нашем исследовании мы изучали применение бовгиалуронидазы азоксимера в послеоперационный период) на частоту появления исходов (в нашем исследовании мы рассматривали частоту появления послеоперационных осложнений).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных обеих групп были следующие показания к хирургическому вмешательству (указаны относительные и абсолютные величины в подопытной и контрольных группах соответственно): травма уретры (пенильной и тазовой) у 10 % (2) и 14 % (4), уролитиаз у 19 % (4) и 17 % (5), цистит/уретрит, послуживший причиной частичной и/или хронической обструкции уретры, у 48 % (10) и 3 % (1), острая задержка мочи продолжительностью от одних до трёх суток у 24 % (5) и 66 % (19) животных.

Были проведены следующие хирургические вмешательства (указаны абсолютные и относительные величины): катетеризация мочевого пузыря проведена у 10 кошек (48 %) и у 5 кошек (17 %), цистотомия — у 4 животных (19 %) и у 5 живот-

ных (17 %), перинеальная уретростомия и цистотомия в одной операции выполнена у 7 кошек (33 %) и у 19 кошек (66 %) в подопытной и контрольной группах соответственно.

За всеми животными велось наблюдение в течение от шести месяцев до девяти лет. Наблюдались следующие виды осложнений: недержание мочи, застывание уретростомы, атония мочевого пузыря, расхождение швов, стеноз уретры, повторная обструкция уретры, развитие острого геморрагического цистита, смерть животного.

Доля животных подопытной группы, у которых были послеоперационные осложнения, составила 0,10. В контрольной группе доля животных с послеоперационными осложнениями составила 0,55 (рис. 1).

Степень свободы (degree of freedom) для данной таблицы сопряженности $d.f. = 1$. Принятый нами уровень значимости исследования $p \leq 0,05$. Согласно таблице критических значений хи-квадрата [8], для $d.f. = 1$ и $p = 0,05$ критическое значение χ^2 (хи-квадрата) составляет 3,84.

Для данной таблицы сопряженности $\chi^2 = 11,01$, p -value = 0,0009.

Таким образом, вычисленный χ^2 больше критического значения для заданных степени свободы и достоверности: $11,01 > 3,84$, а значение p существенно меньше заданного уровня значимости $0,0009 \ll 0,05$, что позволяет нам сделать вывод, что существует статистически значимая взаимосвязь между применением бовгиалуронидазы азоксимера и частотой послеоперационных осложнений (отвергнута нулевая гипотеза H_0 , принята альтернативная гипотеза H_1).

Так как одно из значений в таблице меньше пяти (а именно, частота осложнений при применении бовгиалуронидазы азоксимера), мы дополнительно проверили наши выводы, вычислив точный критерий Фишера, который применяется для сравнения малых выборок [8]. При интерпретации результатов полученное в результате вычислений значение уровня

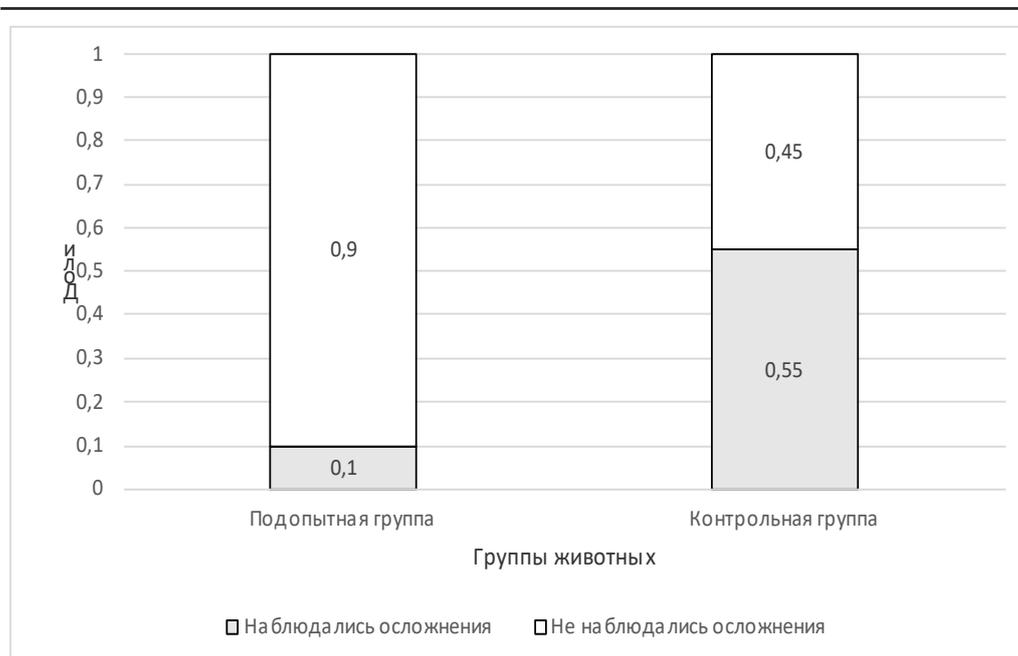


Рис. 1. Доли животных с послеоперационными осложнениями в подопытной и контрольной группах

Таблица 1
Частота появления осложнений после хирургического вмешательства у кошек

	Осложнения наблюдались	Осложнения не наблюдались	Всего
Бовгиалуронидаза азокси-мер применялась в послеоперационный период	2	19	21
Бовгиалуронидаза азокси-мер не применялась	16	13	29
Итого	18	32	50

Таблица 2
Частота распределения влияния вида хирургического вмешательства на появление послеоперационных осложнений

Вид вмешательства	Всего животных	Осложнения наблюдались	Осложнения не наблюдались
Катетеризация	15	3	12
Цистотомия	9	4	5
Уретростомия с цистотомией	26	11	15
Итого	50	18	32

Таблица 3
Таблица сопряженности с объединением частот осложнений после уретростомии с цистотомией и только цистотомии

Вид вмешательства	Осложнения наблюдались	Осложнения не наблюдались	Всего
Катеризация мочевого пузыря	3	12	15
Уретростомия с цистотомией и только цистотомия	15	20	35
Итого	18	32	50

значимости различия сравниваемых групп χ^2 (точный критерий Фишера) мы соотносили с принятым в нашем исследовании критическим уровнем значимости ($p \leq 0,05$). В случае, если полученное значение критерия (χ^2) было больше критического — мы делали вывод об отсутствии статистически значимых различий частоты исходов (в нашем исследовании — частоты осложнений) в зависимости от

воздействия фактора (в нашем исследовании мы рассматривали влияние применения бовгиалуронидазы азоксимера и влияние различных видов хирургического вмешательства на частоту возникновения послеоперационных осложнений).

Двустороннее p -значение для таблицы сопряженности 1 равно 0,001, что существенно меньше критического уровня значимости, принятого в нашем исследо-

Таблица 4

Таблица сопряженности с объединением частот осложнений после уретростомии с цистотомией и катетеризации

Вид вмешательства	Осложнения наблюдались	Осложнения не наблюдались	Всего
Цистотомия	4	5	9
Уретростомия+цистотомия и катетеризация	14	27	41
Итого	18	32	50

Таблица 5

Таблица сопряженности с объединением частот осложнений после катетеризации и цистотомии

Вид вмешательства	Осложнения наблюдались	Осложнения не наблюдались	Всего
Катетеризация и цистотомия	7	17	24
Уретростомия с цистотомией	11	15	26
Итого	18	32	50

вании ($p \leq 0,05$). Следовательно, наши выводы о влиянии препарата бовгиалуронидазы азоксимера на частоту послеоперационных осложнений верны.

Поскольку в нашем пилотном исследовании частоты применения различных видов хирургического вмешательства неравномерно распределены по группам, мы также проверили гипотезу о влиянии на частоту осложнений вида хирургического вмешательства.

Нулевую гипотезу (H_0) мы сформулировали следующим образом: вид проведенного хирургического вмешательства

не оказывает влияние на частоту возникновения послеоперационных осложнений. Альтернативная гипотеза (H_1): вид проведенного хирургического вмешательства влияет на частоту возникновения послеоперационных осложнений

Для проверки этой гипотезы мы разделили животных по группам в зависимости от вида хирургического вмешательства и сравнили частоту послеоперационных осложнений у животных каждой из этих групп. Для этого мы составили таблицу сопряженности (табл. 2) видов хирургического вмеша-

тельства с частотой появления осложнений.

Степень свободы (degree of freedom) для данной таблицы сопряженности d.f. = 4. Принятый нами уровень значимости исследования $p \leq 0,05$. Согласно таблице критических значений хи-квадрата [8], для d.f. = 4 и $p = 0,05$ критическое значение χ^2 (хи-квадрата) составляет 9,48.

Для данной таблицы сопряженности $\chi^2 = 2,39$, p-value = 0,66.

Таким образом, вычисленный χ^2 меньше критического значения для заданных степени свободы и достоверности: $2,39 < 9,48$, а значение p существенно больше заданного уровня значимости $0,66 \gg 0,05$, что позволяет нам сделать вывод, что нет статистической взаимосвязи между видом хирургического вмешательства и частотой послеоперационных осложнений в данной выборке (нулевая гипотеза H_0 не отвергнута).

Так как два значения в таблице меньше пяти (а именно, частота осложнений после катетеризации мочевого пузыря и после цистотомии), мы дополнительно проверяем наши выводы, вычислив точный критерий Фишера.

Поскольку точный критерий Фишера вычисляется по четырехполосным таблицам, мы преобразовали наши таблицы сопряженности (табл. 2) видов хирургического вмешательства с частотой появления осложнений в четырехполосные таблицы сопряженности, объединив частоты осложнений после уретростомии с цистотомией и только цистотомии (табл. 3), после уретростомии с цистотомией и катетеризации (табл. 4), после катетеризации и цистотомии (табл. 5).

Двустороннее p -значение равно 0,20, что существенно больше критического уровня значимости, принятого в нашем исследовании ($p \leq 0,05$).

Двустороннее p -значение равно 0,70, что существенно больше критического уровня значимости, принятого в нашем исследовании ($p \leq 0,05$).

Двустороннее p -значение равно 0,39, что существенно больше критического уровня значимости, принятого в нашем

исследовании ($p \leq 0,05$).

Следовательно, вид хирургического вмешательства не имеет значимого влияния на частоту послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

Полученные в нашем пилотном исследовании результаты применения препарата бовгиалуронидазы азоксимера для профилактики осложнений после хирургических вмешательств на уретре и мочевом пузыре показывают, что существует статистически значимая ($p \leq 0,05$) взаимосвязь между применением бовгиалуронидазы азоксимера и частотой возникновения послеоперационных осложнений вне зависимости от вида хирургического вмешательства.

Таким образом полученные данные показывают целесообразность проведения слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования применения препаратов бовгиалуронидазы азоксимера в урологической практике мелких домашних животных.

Results of a pilot study of the effect of Bovhyaluronidaze azoximer on the incidence of complications after surgery manipulations on the urethra and the bladder in cats. Stekolnikov A.A., academic of RAS, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Nazarova A.V., post-graduate student of the Department of Obstetrics and Operative surgery, Semenov B.S., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Kuznetsova T.Sh. , PhD, docent Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine

ABSTRACT

According to our statistics, more than 20 % of the visits of cat owners to veterinary clinics are related to various problems with the urinary system. Most of the animals with these problems are urological patients.

We conducted a pilot study of the effect of Bovhyaluronidaze azoximer on the incidence of postoperative complications after bladder catheterization, cystotomy, perineal urethrostomy.

The study was carried out on 50 cats after surgery manipulations on the urethra and the bladder. The cats were divided into two groups. The complex treatment for the ani-

mals of the experimental group (21 animals) included bovhyaluronidaze azoximer administration in the postoperative period. For the cats of the control group (29 animals) were done only standard complex treatment.

The difference in the incidence of postoperative complications was evaluated using biostatistics methods: Pearson's chi-squared test and Fisher's exact criterion.

The analysis of the results of the pilot study showed that there is a statistically significant relationship between the use of bovhyaluronidaze azoximer and the frequency of postoperative complications. We also concluded that there is no statistical relationship between the type of surgery and the frequency of postoperative complications.

Based on the results of our pilot study we recommended to conduct a blind randomized placebo-controlled clinical trial of the use of bovhyaluronidaze azoximer treatment form in the urological practice of companion animals.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев, Ю.Г. Оптимизация комплексной терапии больных с крупными, множественными и коралловидными камнями после выполнения чрескожной нефролитотрипсии / Ю.Г. Аляев, Е.В. Ларцова, Л.Г. Спивак // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 349— С. 4–8.
2. Байнбридж, Д. Нефрология и урология собак и кошек (Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology) / Д. Байнбридж, Д. Элиот. — М. : Аквариум, 2014. — 272 с.
3. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. — 2008. — № 6. — С. 58–68.
4. Хабриев, Р.У. Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань / Р.У. Хабриев, Н.О. Камаев, Т.И. Данилова, Е.Г. Кахоян // Биомедицинская химия. — 2016. — Т. 62, № 1. — С. 82–88.
5. Шмидт, Ю.Д. Особенности диетологического сопровождения в лечении болезней нижних мочевых путей у кошек / Ю.Д. Шмидт, Д.М. Колобков, Н.М. Колобкова // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса. — 2016. — С. 437–439.
6. Bartges, J. Nephrology and Urology of Small Animals / Joe Bartges, David J. Polzin. — Wiley-Blackwell, 2011. — 922 p.
7. Goh, Clara S.S. Feline Perineal Urethrostomy ventral approach / Clara S.S. Goh, Howard B. Seim // Today's Veterinary Practice. — 2014, July/August. — P. 43–49.
8. Overall J. E. Power of chi-square tests for 2x2 contingency tables with small expected frequencies / J. E. Overall // Psychological Bulletin. — 1980. — Vol. 87. — P. 132–135.
9. Segev, G. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis / G. Segev, H. Livne, E. Ranen, et al. // J Feline Med Surg. — 2011. — # 13. — P. 101–108.