

Н.Н. ЗУЕВ

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ГРАНУЛЯРНОГО ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ**УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Нами обследовано 66 девочек в возрасте 6-15 лет с хроническим гранулярным циститом, из них были сформированы 2 группы: контрольная группа традиционной терапии (антибактериальная терапия, инстиллянии 0,01% р-ром хлоргексидина, физиотерапия) – 46 детей и опытная группа иммунокоррекции (традиционная терапия + ликолипид + инстиллянии ронколейкина) – 40 детей. Было установлено, что у 55,8% пациентов хронический гранулярный цистит вызывается атипичной флорой. В опытной группе установлена более быстрая регрессия клинических признаков и нормализация слизистой мочевого пузыря. Со стороны иммунной системы наблюдалось повышение показателей и достижение нормативных значений $CD3^+$, $CD4^+$, IgA ($p < 0,05$), а в контрольной группе они оставались на достаточно низких уровнях.

66 girls at the age of 6-15 with chronic granular cystitis were examined by us. These children were divided into 2 groups: the control group of the traditional therapy (antibacterial therapy, 0, 01% chlorhexidine solution instillation, physiotherapy) which included 46 children and the research group of immunocorrection (traditional therapy+ Licopid + instillation of Roncoleukin) - 40 children. It was established, that chronic granular cystitis in 55, 8% patients was caused by atypical flora. More rapid regression of clinical signs and normalization of the bladder mucosa was found in the research group of children. What concerns the immune system, the increase of the indicators and achievement of normative meanings of $CD3^+$, $CD4^+$, IgA ($p < 0,05$) were observed, and in the control group these data had left on rather low levels.

В последнее время возросла важность проблемы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков. Такие социальные процессы, как ухудшение экологической обстановки, урбанизация, бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, оказывают отрицательное воздействие на становление репродуктивной системы ребенка, ее резистентности к инфекционным факторам внешней среды, состояние местного иммунитета половых и мочевыводящих путей [1,2]. Вопросы лечения и реабилитации пациентов с воспалительными заболе-

ваниями наружных половых и нижних мочевыводящих путей весьма актуальны, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что, в свою очередь, является социальной и экономической проблемой. В патогенезе хронических циститов остается много неразрешенных вопросов притом, что количество больных с этой патологией неуклонно возрастает. Неясность многих аспектов патогенеза в свою очередь затрудняет эффективность диагностики, лечения, предупреждения рецидивов.

Цель исследования: изучить этиологический спектр хронического гранулярного цистита у детей и определить схему терапии.

Материалы и методы

Мы обследовали 86 пациенток в возрасте от 6 до 14 лет, страдающих хроническим гранулярным циститом, которые проходили лечение в хирургическом отделении Витебской детской клинической больницы. Детям проводили следующие обследования: тщательное изучение анамнеза, общеклинические анализы крови и мочи, оценку ритма спонтанных мочеиспусканий и остаточной мочи, УЗИ и рентгенологические, посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, полимеразная цепная реакция (ПЦР) соскобов из уретры, вульвы и осадка мочи на скрытые инфекции, цистоскопию в динамике. Иммунологическое обследование включало: определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD22, CD25) периферической крови методом фенотипирования с помощью анти-CD диагностикумов; оценку содержания иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии; определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Микроскопия мазков из уретры и вульвы, окрашенных по Романовскому-Гимзе для исключения протозойной инфекции (трихомонад), цистоскопию в динамике.

Результаты и обсуждение

Преобладающей возрастной категорией явилась группа от 9 до 14 лет. Длительность заболевания была в пределах от 3-6 месяцев до 8 лет. Все дети неоднократно лечились в нефрологическом отделении и амбулаторно по поводу инфекции мочевыводящих путей, которая сопровождалась

длительной лейкоцитурией, и только после проведения цистоскопии был обнаружен хронический гранулярный цистит. Больные поступали без жалоб, редко – на учащенное, болезненное мочеиспускание, энурез. 28 (42%) детей страдали частыми вирусными инфекциями, которые нередко предшествовали обострению заболевания. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза матерей исследованных детей осложненное течение беременности и родов значимо чаще наблюдалось в группе матерей девочек с гранулярным циститом герпетической этиологии ($\chi^2=4,25$; $p<0,05$) и хламидийной ($\chi^2=6,88$; $p<0,01$) этиологии. При однофакторном дисперсионном анализе выделено 4 отрицательных фактора беременности, оказывающих неблагоприятное влияние в порядке убывания степени значимости: длительный безводный промежуток, токсикоз 1 половины, токсикоз 2 половины, обострение хронического пиелонефрита.

Проанализирована частота пороков развития мочевой системы в исследуемой группе: удвоение почки – 4%, гипоплазия – 2%, уретерогидронефроз – 2%. У 15 детей (17,4 %) с гранулярным циститом выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Высокая частота рефлюкса позволяет отнести его к серьезным осложнениям гранулярного цистита.

Проведена статистическая обработка всех данных лабораторного и инструментального обследования у больных с гранулярным циститом. Достоверных отличий в биохимическом анализе крови выявлено не было. Отмечалось незначительное повышение серомукоида и С-реактивного протеина, что свидетельствовало о выраженности воспалительного процесса. Углеводный, липидный и электролитный обмен были не изменены.

Протеинурия выше 0,033 г/л в сутки была выявлена в 10,4% случаев. Протеи-

нурия объяснялась увеличением в моче форменных элементов и эпителиальных клеток вследствие выраженного воспалительного процесса в мочевом пузыре. Лейкоцитурия обнаруживалась у всех обследованных детей и носила нейтрофильный характер (от 10-15 клеток до количества, покрывающего все поля зрения). Эритроцитурия разной степени выраженности встречалась у 4% детей с гранулярным циститом. При изучении суточной экскреции оксалатов и уратов выявлено среднее увеличение этого показателя. Для оксалатов – $0,88 \pm 0,05 \text{ мг/кг/24ч}$, для уратов – $0,10 \pm 0,02 \text{ ммоль/кг/24ч}$. Повышенная кристаллурия нарушает барьерную функцию эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря и является значимым фактором для развития и поддержания воспалительного процесса. Показатели пробы Зимницкого: минимальная и максимальная относительная плотность мочи у детей с хроническим гранулярным циститом значительно не отличались от нормативных значений.

При исследовании ритма спонтанных мочеиспусканий было обнаружено: увеличение среднего объема и уменьшение числа мочеиспусканий. Редкие мочеиспускания являются одним из факторов, существенно снижающих защиту инфекции в мочевом пузыре. В то же время, объем мочевого пузыря, выявленный при цистоскопии не имел значимых отличий от возрастных значений. При подозрении на грубые

нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей дети направлялись на уродинамическое обследование в республиканский детский урологический центр в г. Минск, где проводились урофлуометрия и ретроградная цистометрия с миографией с определением порога чувствительности, тонуса детрузора и пузырного рефлекса при помощи на диагностической уродинамической системы DUET LOGIC G/2, производства Medtronic A/S, Дания.

Цистоскопическая картина характеризовалась наличием гранул (от 5-8 в поле зрения до скоплений по типу “булыжной мостовой”, распространяющихся на весь мочевой пузырь), а также налетами фибрина и отеком в области мочепузырного треугольника. Причем наиболее выраженный воспалительный процесс был при герпетической и хламидийной инфекциях. Излюбленная локализация воспалительного процесса в мочевом пузыре – область треугольника Льево и шейки мочевого пузыря с захватом устьев мочеточников. Это объясняется происхождением ткани этих областей из мезодермы, обладающей высокой фагоцитарной активностью для бактерий. В свою очередь хламидии и микоплазмы способны вызывать острые и хронические формы циститов, сопровождающиеся именно пролиферативными изменениями слизистой, что доказано в эксперименте: введение *Ureaplasma urealyticum* в мочевой пу-

Таблица 1

Ближайшие результаты комплексной терапии гранулярного цистита

	Выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Без перемен
1 курс (n=40)	8(20%)	20(50%)	9(22,5%)	3(7,5%)
2 курс (n=11)	5(45,5%)	3(27,3%)	3(27,3%)	1(2,25%)

зырь крыс показало, что процесс сопровождается образованием струвитных камней мочевого пузыря и повреждений его слизистой преимущественно гиперпластического характера [2,4].

Все девочки были обследованы методом ПЦР на атипичную флору. У всех обследованных детей были обнаружены патогенные микроорганизмы. *Ureaplasma urealiticum* выявлена у 15 (17,4%), *Herpes simplex virus* – 12 (14%) больных, *Chlamydia trachomatis* – 10 (11,6%), *E. coli* – 8 (9,3%), у 4 (4,6%) – *Corinebacterium*, у 2 (2,3%) – *Streptococcus viridans* и у 4 (4,6%) – бактерии группы *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*. В 11 случаях определялась ассоциация *Ureaplasma urealiticum* с различными возбудителями: *Mycoplasma hominis* у 4 (4,6%) пациентов, *Herpes simplex virus* у 3 (3,5%), *Chlamydia trachomatis* у 4 (4,6%). *E. coli* в сочетании с атипичной микрофлорой выявлялась в 20 (23,3%) случаях. У 2 (2,3%) детей было сочетание герпетической и трихомонадной инфекции. Таким образом, ассоциированная микрофлора (бактериальная в сочетании с другими микроорганизмами) как причина хронического гранулярного цистита встречается достоверно чаще, чем чисто бактериальная (23,3% и 9,3% соответственно; $p < 0,01$).

С целью выяснения особенностей иммунного ответа у детей с хроническим гранулярным циститом мы исследовали основные иммунологические показатели сыворотки крови. Исследование показало достаточно высокую частоту выявления дисфункций различных звеньев иммунитета при данной патологии, которые были обнаружены у 48 (96%) обследованных детей.

При оценке иммунного статуса (см. табл. 1) при хроническом гранулярном цистите, особенно при длительном его течении, у всех детей было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение относительных и абсолютных показателей

уровней $CD3^+T$ общих, $CD4^+T$ -хелперов по сравнению с их уровнем у детей контрольной группы. При этом отмечалось увеличение относительных показателей $CD25^+$ субпопуляции активированных лимфоцитов, хотя их абсолютный уровень достоверно не отличался от уровня здоровых детей. Также наблюдалось нарушение соотношения субпопуляций Т-хелперов и Т-цитотоксических, о чем свидетельствует уменьшение снижения, иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у больных исследуемой группы. В сыворотке крови было выявлено достоверное снижение ($p < 0,01$) уровня IgA и повышение ($p < 0,05$) уровня IgG.

При исследовании клеточных и гуморальных параметров иммунитета у детей с хроническим гранулярным циститом выявляются довольно однотипные отклонения от нормальных значений. В основном отмечается падение содержания Т-клеток, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уменьшение концентрации Ig A. Однако степень иммунных расстройств не зависит от степени бактериурии.

Таким образом, видно, что в обследуемой нами группе пациенток преобладающими причинами рецидива заболевания являлась атипичная микрофлора на фоне значительно сниженного общего и местного иммунитета.

Лечение проводилось комплексное и включало:

1. Режим. В острый период палатный, а через 3-5 дней – общий.

2. Диета. Стол №5 по Певзнеру. Диета с ограничением животных белков и жиров, исключением экстрактивных веществ, специй.

3. Ликвидация нарушения уродинамики нижних мочевых путей достигалась путем режима частых мочеиспусканий днем через 1,5-2 часа, при обильном питьевом режиме 1,0-1,5 литра в день. При гипорефлекторном мочевом пузыре назначался курс

синусоидально-модулированных токов (I режим, 1 и 4 род работы, 100 Гц, 50% глубина, $S'=4''-6''$). При гиперрефлекторном мочевоом пузыре назначались также синусоидально-модулированные токи, но по «расслабляющей» методике.

4. Коррекция гигиенических факторов. При вульвитах ванночки с перманганатом калия, мазь «Левомеколь» на область вульвы.

5. Фитотерапия (травы, обладающие антимикробным, дубящим, регенерирующим и противовоспалительным действием) проводилась после выписки из стационара как поддерживающая терапия.

6. Этиопатогенетическая терапия проводилась с учетом данных, полученных при посеве мочи, ПЦР осадка мочи и соскобов из вульвы и уретры. Это наиболее чувствительный на сегодняшний день метод, который позволяет определить инфекцию по нескольким молекулам ДНК. Терапия включала в себя:

При герпетической инфекции пациенты получали противовирусный препарат – Ацикловир. Белок тимидин-киназа инфицированных вирусом клеток активно преобразует ацикловир через ряд последовательных реакций в трифосфат ацикловира, который замедляет репликацию вирусной ДНК и тем самым подавляет размножение вирусов. Препарат оказывает также иммуностимулирующее действие. Ацикловир назначался per os в дозе по 200 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Побочных реакций во время приема не зарегистрировано.

При хламидийной инфекции назначался препарат – Азитромицин (сумамед). Сумамед назначался в два курса по 5-7 дней с перерывом 10-14 дней. Такая терапия необходима, чтобы оставшиеся после первого курса химиотерапии элементарные тельца в межклеточных промежутках могли быть фагоцитированы во время пере-

рыва фагоцитами. Кроме того, в этот промежуток могут сформироваться микроколони, которые уничтожаются последующим курсом. Сумамед назначался перорально в дозе в первый день по 20 мг/кг 1 раз в сутки, затем в течение 5 дней по 10 мг/кг 1 раз в сутки.

У пациентов с микоплазменной инфекцией мы использовали препарат медирамицин (Макропен) – единственный макролид, активный по отношению *Mycoplasma hominis*, так как имеет самую низкую МПК₉₀ мг/л (0,008-0,12).

При ассоциированной флоре использовались препараты против той инфекции, которая была более выражена. Антибактериальная терапия проводилась с учетом чувствительности флоры при посеве мочи. В случае стерильного посева мочи назначались уросептики с последующим контролем анализов мочи.

7. При назначении местного лечения в виде инстилляций все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по клинико-иммунологическим и возрастнополовым показателям. Первая группа из 46 детей получала традиционную терапию (этиотропное лечение с учетом чувствительности микрофлоры к антибактериальным лекарственным средствам; инстилляций 2% колларгола, 0,01% хлоргексидина, с последующим внутриорганным электрофорезом). Во второй группе из 30 человек использовалось комбинированное лечение, которое включало стандартную схему терапии и иммунокоррекцию, в виде инстилляций ронколейкина в мочевоом пузыре в дозе 500 тыс. МЕ №2 через день с последующим внутриорганным электрофорезом и ликопида в суточной дозе 1 мг per os, курсом на 10 дней. Результаты лечения оценивались в катамнезе через 3 месяца после выписки из стационара. Проводился анализ длительности сроков ремиссии, частоты возникновения рециди-

вов заболевания, динамики иммунограмм, цистоскопической картины.

После проведения иммунокоррекции липопидом у пациентов значительно повысилось количество CD3⁺T общих, CD4⁺T-хелперов в иммунограммах, достигнув нормативных значений. Количество лимфоцитов, несущих маркеры CD22 увеличилось до $22 \pm 1,2\%$, но нормального уровня ($24 \pm 1,5\%$) не достигло. Количество IgA повысилось до $1,4 \pm 0,1$ г/л. Однако полной клинко-эндоскопической ремиссии не было получено.

Добавление инстилляций ронколейкина в мочевой пузырь к схеме иммунокоррекции липопидом способствовало хорошему клинко-эндоскопическому эффекту (нормализация цистоскопической картины и анализов мочи, уменьшение частоты рецидивов до 15%) и положительной динамике иммунологических показателей (повышение количества CD3, CD4-лимфоцитов и уровня IgA, которые достигли нормативных значений). В то время как в группе с традиционным лечением, частота рецидивов составила 52%, произошло незначительное повышение CD3, CD4-лимфоцитов, однако их уровень был достоверно ниже по сравнению с нормой. По другим иммунологическим параметрам не выявлено даже тенденции к нормализации.

Оценка эффективности ближайших результатов комплексной терапии гранулярного цистита проводилась по следующим критериям:

- Выздоровление. Отсутствие жалоб, клинических и лабораторных признаков; отсутствие гранул при цистоскопии.
- Значительное улучшение. Отсутствие жалоб, клинических признаков; нормальные анализы мочи, единичные гранулы при цистоскопии.
- Улучшение. Отсутствие жалоб, клинических признаков, улучшение мочевого осадка, уменьшение количества гранул при

цистоскопии.

- Без перемен. Сохраняющиеся клинические, лабораторные и цистоскопические признаки.

- Ухудшение. Нарастание клинических, лабораторных и эндоскопических показателей

Ни у одного пациента в ходе динамического наблюдения не было отмечено ухудшения.

В таблице представлена информация об эффективности терапии.

Уже после первого курса терапии были получены хорошие результаты – без перемен осталось только 7,5% детей; после второго курса – 2,25%; $p < 0,05$.

Выздоровление после первого курса наблюдали у 20%, после второго – у 45,5%; $p < 0,01$.

Анализируя ближайшие результаты терапии в зависимости от этиологического фактора, можно отметить, что наибольший успех достигается при бактериальной, микоплазменной и хламидийной инфекции. Наиболее трудной и длительной была терапия гранулярного цистита герпетической этиологии.

Отдаленные результаты лечения гранулярных циститов изучены у 40 детей в сроки от 8 месяцев до 2 лет (средний срок 12,4 месяца). Выздоровление удалось достигнуть у 38%, значительного улучшения у – 30%, улучшения – у 28% больных. Только у 4% пациентов не удалось изменить течение хронического процесса. Наибольшей эффективности (выздоровление + значительное улучшение) удалось добиться у детей с микоплазменной инфекцией – 72,2%, хламидийная – 60,6%, герпетическая – 56,4%, ассоциированная флора – 64,2%.

Выводы

Полученные данные доказывают необходимость правильной диагностики хро-

нического гранулярного цистита. Тактика лечения хронического гранулярного цистита отличается от таковой при остром цистите или инфекции мочевыводящих путей, поэтому назначение системной антибиотикотерапии данным пациенткам до настоящего исследования следует расценивать как ошибку в диагностике заболевания, поскольку ведущую роль в этиологии хронического цистита занимает герпетическая, микоплазменная, хламидийная инфекция на фоне значительных изменений в иммунном статусе пациента. Патогенетически обоснованным и клинически эффективным является применение целенаправленной противовирусной и антибактериальной терапии с применением иммуномодуляторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран, О.Б. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова // Урология. – 2005. – №2. – Ч.1 – С.74-79.
2. Половая инфекция у детей / О.А. Соколова [и др.] // Лечащий врач – 2005. – №7. – С. 22-26.
3. Morphological lesions of the rat urinary tract induced by inoculation of mycoplasmas and other urinary tract pathogens / P.A. Larsson [et al.] // Urology Investigation. – 1989. – №44 (4). – P. 210-217.
4. Comparison of urine, first and second endourethral swabs for PCR based detection of genital Chlamydia trachomatis infection in male patients / H Sugunendran [et al.] // Sexually Transmitted Infections. – 2001. – №77. – P.423-426.

Поступила 14.08.2006 г.