

УДК 616.62-002.2

Иммуномодулирующая терапия хронического рецидивирующего цистита у женщин

О.С. Стрельцова, В.Н. Крупин
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
кафедра урологии им. Е.В. Шахова

Изучена роль иммуномодулирующей терапии с целью стимуляции бактерицидных свойств клеток гуморальной защиты нейтрофилов у пациентов, страдающих рецидивирующей инфекцией мочевого пузыря. Выявлено, что включение иммуномодулятора в схему лечения обострений хронического цистита способствует возрастанию *индекса активации фагоцитарного резерва нейтрофилов* и приводит к достоверному уменьшению частоты обострений заболевания после базового и профилактического курсов приема препарата.

Ключевые слова: хронический цистит, лечение, иммуномодуляторы.

Immunomodulatory therapy of chronic recurrent cystitis in women

O.S. Streltsov, V.N. Krupin

The role of immunomodulatory therapy to stimulate bactericidal properties humoral defense cells of neutrophils in patients suffering from recurrent bladder infection. Found that the inclusion of the immunomodulator in the treatment regimen of exacerbations of chronic cystitis contributes to increasing the activation of phagocytic index of neutrophils and reserve leads to a significant decrease in the frequency of exacerbations of the disease after basic and preventive courses of treatment.

Keywords: chronic cystitis, treatment, immunomodulators.

Введение. Рост хронических воспалительных заболеваний нижних мочевых путей у пациенток старших возрастных групп связан в первую очередь с увеличением чувствительности клеток к окислительному стрессу. Эти проблемы

зависят не только от изменений гормонального фона, но и от развития атеросклеротических изменений сосудов [1,2]. Определено, что возрастные изменения фонового метаболизма способны ослабить индукцию острого воспалительного ответа, содействуя выживанию инфекционных агентов в тканях [1].

У здоровых женщин мочевого пузыря обладает значительной резистентностью, которая обусловлена наличием ряда антибактериальных механизмов, постоянно и эффективно действующих - гормонально зависимая выработка защитных мукоидов слизистой оболочкой (гликозаминогликановый слой; секреторный IgA, вырабатываемый лимфоидной тканью подслизистых структур). Кроме того, моча может содержать специфические и неспецифические ингибиторы роста бактерий, иммуноглобулины класса А и G.

Неповрежденный уротелий обладает значительной антиколониционной и фагоцитарной активностью. Гормонзависимая десквамация базальных и парабазальных клеток эпителия в проксимальной уретре, шейке мочевого пузыря у женщин репродуктивного возраста также является защитным механизмом [3]. Степень эксфолиации клеток уретры, адгезировавших микрофлору, у девочек препубертатного периода и у женщин в постменопаузе снижается [4].

Важно, что в большинстве случаев цистит является вторичным, то есть осложняет течение имеющихся заболеваний мочевого пузыря, уретры, почек, половых органов, органов малого таза и др. и характеризующихся вялым рецидивирующим течением, устойчивым к этиотропной терапии. Известно, что при хронических заболеваниях возникает транзиторная дисфункция иммунной системы [4,5,6].

В ранее проведенных нами исследованиях установлено, что у женщин, страдающих хроническим циститом, отклонения в показателях уровня иммуноглобулинов от среднестатистической нормы в сторону повышения или понижения выявлены в 32,1-33,3% [7]. При этом патология желудочно-кишечного тракта имела место у 42% пациенток, заболевания органов женской половой сферы - в 67 % .

Таким образом, тактика лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей является многоплановой, требует участия в лечении женщины не только уролога, но и гинеколога, терапевта, гастроэнтеролога. Кроме того, тактика лечения во многом определяется частотой и степенью тяжести обострений, наличием психо-эмоциональных проблем у пациентки, иммунным статусом. Клиническая оценка эффективности комплексного подхода к лечению и профилактике хронических заболеваний мочевого пузыря является перспективным и актуальным направлением исследований.

Цель исследования – оценка эффективности иммуномодулирующей терапии препаратом «тилорон» обострений хронического цистита у женщин.

Задачей исследования было определение эффективности иммуномодулирующего лечения в составе комплексной терапии у пациенток, страдающих хроническим циститом, и сравнение её со стандартной терапией и плацебо путем оценки течения восстановительного периода (наличие рецидивов), динамики показателей иммунограммы и показателей степени выраженности воспалительного процесса в мочевом пузыре на основании клинических и лабораторных данных.

Объектом исследования были 60 женщин в возрасте от 20 до 80 лет (средний возраст 44,1). Длительность заболевания циститом составила в среднем 4,9 года (от 6 месяцев до 40 лет). Группы сравнения пациенток включали по 30 человек. Критерии включения - женщины, с установленным диагнозом хронического цистита в стадии обострения и давностью заболевания не менее 6 месяцев. Включение в исследование было добровольным, с обеспечением прав и защиты пациента. На начальном этапе проведено ознакомление пациенток с целью и условиями исследования. Все подписывали информационное согласие на участие в исследовании.

Больных разделили на 2 группы. Оценка однородности групп проводилась с использованием критерия Манна – Уитни. Группы были

сопоставимы по критериям: средний возраст, длительность воспалительного процесса.

В первую группу (Л) вошло 30 женщин, которым в комплексном лечении рецидивирующего цистита был назначен «тилорон» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 0,125 г) по схеме - в первые двое суток по 1 таблетке, затем по 1 таблетке через день – на курс 1,25 г, или 10 таблеток), а далее препарат назначали по 1 таблетке 1 раз в неделю в течение 10 недель. На курс профилактического лечения потребовалось 1,25 г препарата - 10 таблеток. Во вторую группу (П) вошло также 30 женщин, получавших в комплексном лечении цистита вместо иммуномодулятора плацебо. Общий срок лечения и наблюдения пациенток обеих групп составил 180 дней.

В процессе наблюдения и лечения каждая пациентка имела 5 визитов к врачу. Всем выполнен сбор анамнестических данных, жалоб, проведено физикальное обследование, стандартное клиническое лабораторное исследование, включая анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам, исследование на ИППП, микроскопию мазков, окрашенных по Граму из отделяемого влагалища и уретры. Всем определяли уровень иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, Т, В-лимфоцитов, спонтанную активность фагоцитов, иммунорегуляторный индекс.

При необходимости пациенткам выполняли цистоскопию в начале лечения для уточнения причины затяжного хронического процесса. Из подозрительных зон выполняли щипковые биопсии. Дополнительные диагностические исследования - УЗИ верхних мочевых путей, органов малого таза, рентгенологическое исследование мочевой системы выполняли при наличии патологии верхних мочевых путей в анамнезе.

Обе группы пациенток получали этиотропную и патогенетическую терапию: лечение антибактериальным препаратом фторхинолонового ряда - ципрофлоксацином 500мг 2 раза в день в течение 10 дней, при

необходимости назначали анальгетики, антидепрессанты, антигистаминные препараты, антихолинэргические средства, спазмолитики.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли с помощью мембранной иммуофлуоресценции с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент» г.Москва). У пациенток исследуемых групп определяли НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия (показатель фагоцитарной активности нейтрофилов). Определение иммуноглобулинов А, М, G осуществляли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини.

Критерии эффективности лечения оценивались на основании динамики жалоб пациенток, динамики объективных клинических признаков и лабораторных данных.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Microsoft Excel и программы Statistica 6.0. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты: Средний возраст женщин, страдающих рецидивирующим циститом, составил 44,1 года, что, несомненно, согласуется с данными литературы о патогенезе развития мочевого инфекции, определяющейся недостатком эстрогенов, а также снижением иммунитета с возрастом. 86,6% пациенток были трудоспособного возраста (до 55 лет), все обращали внимание на проблему социальной неустроенности в связи с болезнью.

Анализ сопутствующей патологии пациенток обеих групп позволил выявить заболевания желудочно-кишечного тракта у 26,6% (n-16), заболевания женских половых органов – у 33,3% (n-20), мочевой системы у 18,3% (n-11) пациенток. При этом у 48,3% (n-29) женщин выявлена 3 степень чистоты влагалища, а у 11,6% (n-7) - 4 степень. Только у 15% (n-9) женщин не зафиксировано сопутствующей патологии.

Анализ лабораторных данных: в 81,6% случаев (n-49) в моче определялось 7 и более лейкоцитов в поле зрения. У 11 женщин на фоне нормального общего анализа мочи были выявлены превышения нормальных

значений в анализе мочи по Нечипоренко и наличие в бактериологическом посеве мочи флоры в концентрации более 10^3 КОЕ /мл.

В начале исследования при посеве флора в моче была выделена в 54 случаях из 60 в диагностическом титре $\geq 10^3$ КОЕ /мл. Чаще всего высевались *E. coli* – 23 случая (42,6%), *St. saprophyticus* – 6 случаев (11,1%) и *St. epidermidis* – 6 случаев (11,1%). В процессе лечения высеваемость бактерий из мочи снижалась в обеих группах. На момент окончания базовой терапии иммуномодулятором (25-ый день наблюдения) в группе Л флора была выделена в 20,7% (6/29), в группе П в 48% (12/25). На 100-ый день наблюдения флора выделена в 13,8% (4/29) и 32% (8/25) случаев соответственно. На 180-ый день наблюдения в каждой группе флора выделена в 3 случаях.

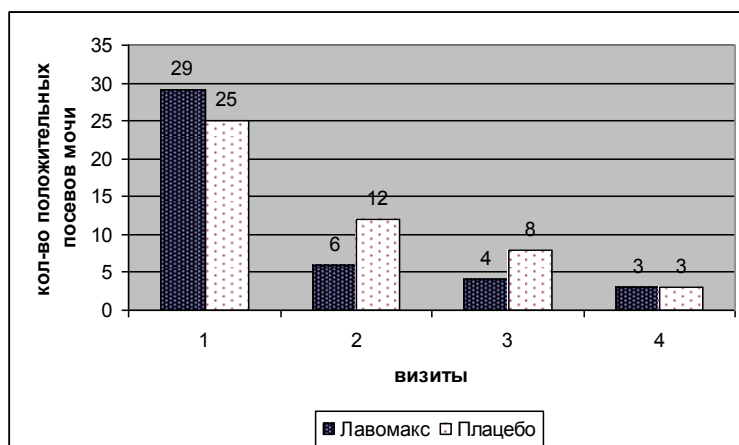


Рис. 1 - Элиминация бактерий из мочи . 1 - 0 визит; 2 - 25 день; 3 - 100 день; 4 -180 день
Ряд 1 –соответствует группе Л, ряд 2- группе П

В результате эрадикация микроорганизмов у больных после окончания профилактического курса приема иммуномодулятора (100-ый день наблюдения) была интенсивнее и составила 86,2% (n-25), по сравнению с пациентами, не получавшими препарат – 68% (n-17). Причем после лечения в группе плацебо в двух случаях была выявлена микст-инфекция.

Одинаковое количество случаев выделения микрофлоры на 180-ый день наблюдения свидетельствует о необходимости повторения профилактических курсов иммуномодулирующей терапии - 2 курса в год.

Клиническая оценка в процессе лечения показала, что достоверного различия в изменении симптоматики между группами обнаружить не удалось, динамика изменений имела сходный характер. Оценка пациентками влияния на компоненты качества жизни (психо-эмоциональный статус) в процессе лечения имела достоверные отличия (степень подверженности мыслям о болезни, изменение интенсивности жалоб в целом, способность мириться с наличием имеющейся клинической картины, быть социально адаптированной).

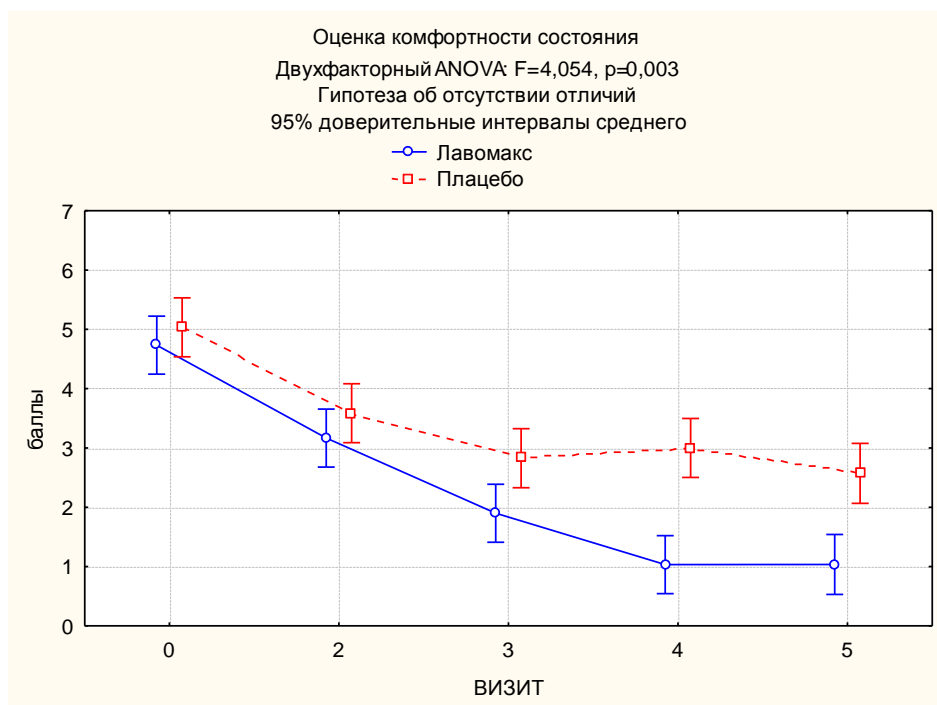


Рис.2 - Динамика оценки качества жизни пациентками в группах сравнения в процессе мониторинга

Параллельность событий в группах наблюдали до 3 визита (25 дней) (рис. 2). Увеличение интенсивности жалоб у пациенток группы П выявлено к 100 и 180 дням в отличие от пациенток гр. Л, которые получали профилактический курс терапии иммуномодулятором до 10 недель.

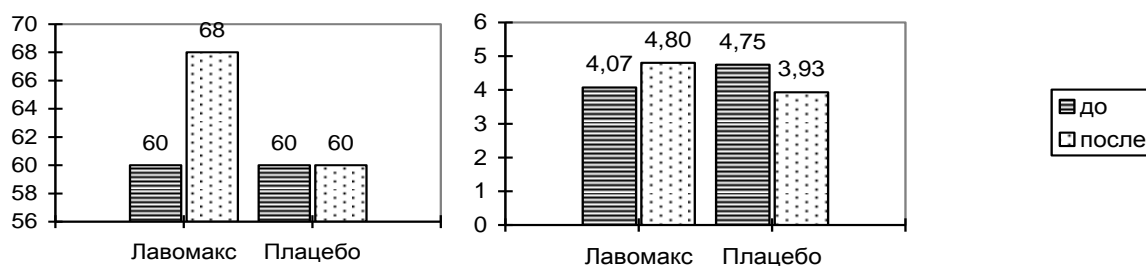
Наряду с клинической оценкой изучалось влияние препарата на иммунореактивность. Особенное положение фагоцитоза и комплемента в процессах неспецифической защиты и иммунологической реактивности

организма подчеркивал Р. В. Петров (1986)[8]. Ключевым моментом функционирования адаптивного иммунитета является представление антигена антиген-презентирующими клетками, в роли которых в абсолютном большинстве случаев выступают дендритные клетки (DC). Дендритные клетки - это высокоспециализированная субпопуляция клеток, основной функцией которых является поглощение, переработка антигена в иммуногенную форму и его презентация в составе главного комплекса гистосовместимости в комбинации с ко-стимулирующими молекулами. В норме для адекватного иммунного ответа необходимо контактное и дистанционное взаимодействие дендритной клетки и Т-хелпера, которое осуществляется группой молекул на мембране клетки. В результате происходит активация Т-хелперов 1 и 2 типов, и соответственно клеточного и гуморального звеньев иммунитета [9]. Известно, что главными эффекторами воспаления являются фагоциты. Нейтрофилы при остром экссудативно-деструктивном течении принимают помощь гуморальных факторов - комплемента и антител, которые усиливают фагоцитарные реакции. Макрофаги же служат эффекторами хронического воспаления с преобладанием пролиферативно-склерозирующего компонента. Причем инфекционный агент способен персистировать внутри макрофага [9]. При выраженном воспалительном процессе количество Т-клеток в организме может уменьшаться.

Состояние врожденного иммунитета мы оценивали по реактивности нейтрофилов в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Как известно, нейтрофил играет центральную роль в организации экссудативно-деструктивного воспаления, являющегося универсальным механизмом освобождения организма от внеклеточных патогенов. Как эффекторная клетка нейтрофил располагает широким спектром протеаз и может генерировать ряд активных форм кислорода (АФК) с высокой биоцидной активностью. НСТ-тест в спонтанном и стимулированном вариантах дает возможность оценить как базисную продукцию АФК, коррелирующую с выраженностью воспалительного процесса, так и резерв биоцидности по

индексу активации нейтрофилов (ИАН), рассчитанному как отношение показателя стимулированного теста к показателю спонтанного [5,8].

Выявлен достаточный исходный уровень биоцидности нейтрофилов в обеих группах. Однако при включении в схему лечения иммуномодулятора, изученный по анализу НСТ-теста стимулированный показатель фагоцитарного резерва (НСТ-тест-СТ) в группе Л увеличился до 68% по сравнению с 60% в группе сравнения П, где динамики в показателях до и после лечения не отмечено (рис. 3а). После лечения иммуномодулятором ИАН увеличился с 4,07 до 4,8 (рис.3б.) в то время как в контрольной группе он снизился с 4,73 до 3,93, что можно объяснить угнетением функции активности нейтрофилов в процессе традиционной антибактериальной терапии. В свою очередь функциональная недостаточность фагоцитарного звена лежит в основе хронизации воспалительного процесса.



а

б

Рис. 3 - Показатели фагоцитарного резерва нейтрофилов и индекса активации фагоцитоза до и после лечения а) НСТ – стимулированный б) НСТ-тест-СТ/ НСТ-тест-СП

Изучение воздействия иммуномодулятора на Т-клеточное звено иммунитета показало отсутствие существенного влияния иммуномодулирующего препарата на содержание в крови общего количества Т-лимфоцитов (Т3+клетки), однако субпопуляционный анализ продемонстрировал возрастание иммунорегуляторного индекса Тх/Тs (Т4+/Т8+) с 2,11 до 2,35, в то время как в контрольной группе П этот показатель не изменился (рис.4)

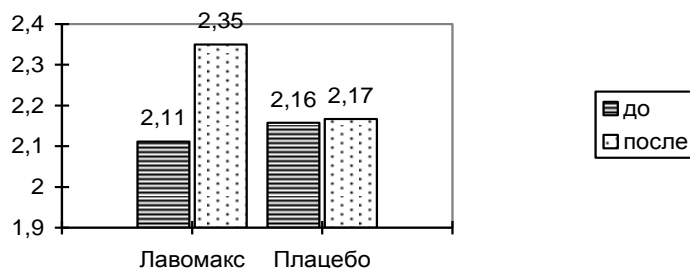


Рис. 4 - Показатели иммунорегуляторного индекса Тх/Тs до и после лечения.

Учитывая «хелперцентрический» характер функционирования иммунной системы, определено, что назначение иммуномодулирующего препарата у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей благоприятно влияет на иммунореактивность. Статистический анализ выявил достоверные отличия в группах во влиянии на показатели CD4 (Т4+) и НСТ-стимулированный. Также выявлена достоверная положительная динамика по ИАН в группе Л.

Эффекторы гуморального ответа – антитела и Т-лимфоциты воспринимают разную информацию об антигенах, потому выполняют разные функции в противоинфекционном иммунитете. Антитела иммобилизуют/нейтрализуют свободные антигены, не ассоциированные с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Считают, что антитела добиваются элиминирующего эффекта в содружестве с фагоцитами и комплементом [10]. Известно, что В-лимфоциты - основа обеспечения гуморального иммунитета. Из них образуются плазмоциты, которые вырабатывают защитный белок иммуноглобулин.

Статистически достоверных изменений в состоянии гуморального иммунитета, который мы оценивали по содержанию в крови трех основных классов иммуноглобулинов - М, G, А не получено.

Обсуждение результатов исследования: У 85% (n-51) больных с рецидивами воспалительных изменений мочевого пузыря имелась та или иная сопутствующая хроническая патология, что могло быть следствием снижения/отклонения от нормы иммунных показателей. Следовательно,

назначение им иммуномодулятора было патогенетически обоснованным. Важно осознавать, что ведущим фактором оценки эффективности проведенной терапии является динамика клинической картины заболевания, лабораторные показатели - вторичны. Лабораторными методами невозможно оценить состояние иммунного статуса, поскольку в крови циркулирует лишь 1,5-3% от всех лимфоцитов, имеющих в организме. Основная масса лимфоцитов сосредоточена в лимфоидных и других тканях. (Е.И. Змушко с соавт., 2001)[4]. В представленном исследовании частота «неудовлетворительного» ответа на терапию к 25 дню лечения достоверно была выше в группе П (5 из 30 по сравнению 14 из 30; $p=0,01$, точный тест Фишера). Частота «выраженного» эффекта соответственно была выше в группе Л ($p<0,01$, точный тест Фишера). К 180 дню наблюдения за пациентами выявлено сохраняющееся различие в частоте ответа на терапию по группам. В группе Л «выраженный» ответ регистрировался у 19 больных, в группе «Плацебо» у 2 ($p<0,01$, точный тест Фишера).

Клиника обострения цистита в период *базового* приема иммуномодулятора возникла у 20% (n-6) пациенток в группе Л, в группе П - у 36,6% (n-11). В период *профилактического* приема иммуномодулятора (в течение 10 недель) обострения зафиксированы лишь у 10% пациенток группы Л (n-3) и у 36,6% (n-11) группы П. ($p<0,01$, точный тест Фишера).

Причем после прекращения приема иммуномодулятора к 180 дню количество рецидивов цистита возросло в обеих группах: в группе Л до 20% (n-6), в группе П до 30% (n-9) (рис.5). Это свидетельствует о необходимости проводить профилактические курсы патогенетического лечения 2 раза в год – весной и осенью, в период максимального риска обострений заболевания.

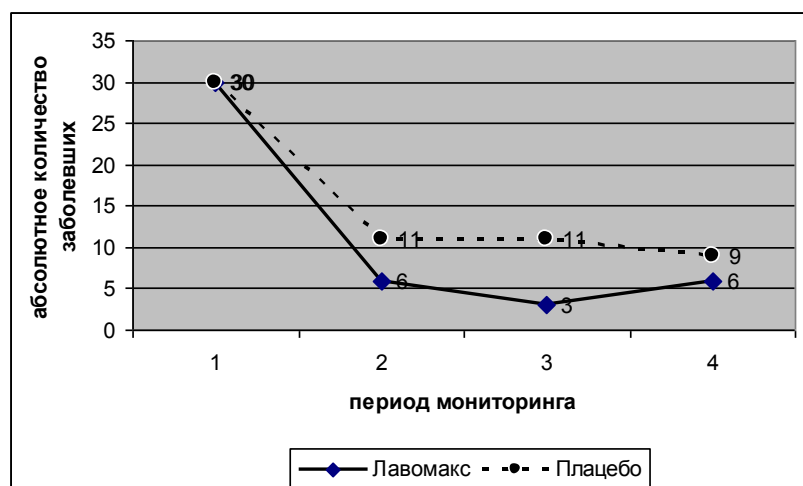


Рис.5 - Динамика обострений цистита в группах:

(1)- исходное состояние, (2)- 25 день - после базового курса лечения , (3)-100 день - после курса профилактического патогенетического лечения группы Л, (4)- 180 день.

Заключение

Таким образом, включение иммуномодулятора в схему лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин патогенетически обосновано, приводит к достоверному уменьшению частоты рецидивов заболевания после базового и профилактического курсов приема препарата. Рецидивы цистита выявлены у 10% пациентов основной и 36,6 % пациентов группы сравнения. Качество жизни и частота «выраженного» эффекта оказались выше у пациентов, получающих иммуномодулятор ($p < 0,01$, точный тест Фишера). Иммуномодуляция должна быть обязательным компонентом лечения больных хроническим циститом с повышенным риском развития нового эпизода заболевания. Включение иммуномодулятора в состав комплексной терапии способствует возрастанию *индекса активации фагоцитарного резерва нейтрофилов*, позволяет с большей частотой добиться эрадикации инфекционного агента, приводит к достоверному уменьшению частоты обострений заболевания во время и после терапии, улучшает оценку компонентов качества жизни женщин, страдающих рецидивирующим циститом.

Литература:

- 1.Шварцбурд, П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции. Вопросы онкологии. 2006; Т. 52, № 2: 137-144.
- 2.Переверзев А.С.Инфекции в урологии. Харьков, «Факт». 2006; 351.
- 3.Росихин В.В., Бухмин А.В. Цистит. Харьков. 2005; 124.
- 4.Змушко ЕИ, Белозеров ЕС, Минин ЮА, Клиническая иммунология «Питер» Санкт-Петербург. 2001; 574.
- 5.Ройт А. Основы иммунологии издательство. М. «Мир»: 1991; 327.
- 6.Богданов М.Б., Черненькая Т.В. Алгоритм и организация антибиотикотерапии. М: Издательский дом Видар. М: 2004;216.
- 7.Стрельцова О.С., Тарарова Е.А., Киселева Е.Б. Лавомакс в комплексном лечении хронического цистита. Урология.2008; 5:19-23.
- 8.Маянский А.Н. Механизм противoinфекционного иммунитета. Нижний Новгород. Полиграфический участок Ниж ГМА.1998;31.
- 9.Иммунология и аллергология: учебное пособие для студентов медицинских вузов/под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова.М.: Практическая медицина.2006;288.
- 10.Филиппович С.В., Московенко Н.В., Новиков С.Б., Генне Г.А. Цистит у женщин. Б. Безнощенко (ред). М: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004; 44.