

## Обоснование применения ликопида и ронколейкина для лечения хронического гранулярного цистита у детей

Н.Н. Зуев

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

### The substantiation of using of licopid and roncoleukin in children with chronic granular cystitis

N.N. Zuev

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

#### Аннотация

Целью исследования явилось обоснование применения ликопида и ронколейкина в комплексе традиционного лечения хронического цистита у детей. 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, инстилляций 0,01 % р-ром хлоргексидина, физиотерапия) - 46 детей и опытная группа иммунокоррекции (традиционная терапия + ликопид + инстилляций ронколейкина) - 20 детей. Было установлено, что у 50% 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<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IgA (p<0,05), а в контрольной группе они оставались на достаточно низких уровнях. Сроки ремиссии в опытной группе увеличиваются более чем в 3 раза.

#### Ключевые слова

Ликопид, ронколейкин, цистит, дети.

#### Summary

The aim of our research was the substantiation of using of Licopid and Roncoleukin (recombinant human IL-2) in complex treatment of chronic granular cystitis in children. We examined 66 girls 6-15 y.o. with chronic granular cystitis. These children have been divided in 2 groups: control group of the traditional therapy (antibiotic therapy, instillation 0,01% solution of chlorgexyidine, physiotherapy) - 46 children and research group of the immunocorrection (traditional therapy+ Licopid + instillation of Roncoleukin) - 20 children. It was established, that untypical agents caused the chronic granular cystitis in 50% patients. In children of research group was estimated more rapid clinical regression and normalization of mucosa of the bladder. In the research group CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD3, IgA (p<0,05) have raised and become normal, and in the control group these data had left on low levels. Terms of remission in the research group have increased more than in three times.

#### Keywords

Licopid, roncoleukin, cystitis, children.

Проблема хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря у детей является малозадачей. Изменения слизистой оболочки одной из актуальных в современной детской урологии. Среди детей с инфекциями мочевыводящих путей, всегда показателем, цистит, отличающийся склонностью к хронизации, выявляется у 26-32%. При этом, в группе хронических циститов на долю гранулярного приходится 89%. В 10 раз чаще данная патология встречается у девочек [1, 2, 3].

Патогенетическое значение имеют нарушение оттока и застой мочи у больных со стриктурой уретры, с камнем мочевого пузыря, нейрогенной дисфункцией, врожденными аномалиями развития. Предрасполагающим моментом является также нарушение кровооб-

ращения в стенке мочевого пузыря, органов малого таза. Изменения слизистой оболочки мочевого пузыря хорошо выявляются при цистоскопическом исследовании, всегда показываются при хронических процессах. В тоже время на ранних стадиях острого цистита цистоскопию проводить не следует, чтобы не нанести больному дополнительный вред [1,4].

Интересным является также выявление связи между определенными уропатогенными микроорганизмами и системой HLA больного.

При пиелонефрите, вызванном *E. coli*, в очаги сморщивания почек [6]. Не менее важную роль играет определение низкомолекулярных антигенов В7 (60,9%), В8 (30,4%), В27 (26,1%); при обусловленной *St. aureus* инфекции - А9 (50%), В 17 (33,3%), В5 (50%); при пиелонефрите протейной этиологии - В8 (50%). Обнаружение у больных в системе HLA антигена А2 свидетельствует о возможном риске хронизации пиелонефрита. При изучении распределения фенотипов групп крови системы АВ0 и резус-фактора у больных с вторичным пиелонефритом оказалось, что у детей с группой крови А(II) и резус-фактором повышен риск развития пиелонефрита на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза и удвоения почек [5]. Предрасполагают к развитию инфекции мочевыводящей системы токсоплазмоз, ОРВИ, перенесенные кишечные инфекции, «организованность» детей [1].

Клиническая картина инфекции мочевыводящей системы у детей полиморфна. Степень проявления клинических симптомов значительно варьирует. Это во многом зависит от анатомического варианта аномалии развития органов мочевыделительной системы, степени метаболических нарушений, вирулентности и патогенности инфекционного возбудителя, реактивности макроорганизма [1]. Определенные трудности возникают при диагностике поражения мочевой системы: почек, мочевого пузыря, их сочетания. Знание его локализации и распространенности во многом определяет терапевтическую тактику и прогноз заболевания. Многообразие и вариабельность симптомов, их сходство при поражении различных отделов мочевыводящих путей, нередко сочетанность, затрудняют решение диагностической задачи. Так характерные для острого пиелонефрита гипертермия, дизурия, симптомы интоксикации, повышенный титр С-реактивного белка, ускорение СОЭ, воспалительные изменения в лейкоцитарной формуле мочи могут встретиться и при тяжелом течении поражений нижних отделов мочевыводящих путей, хотя афебрильные расстройства мочеиспускания на фоне бактериурии, лейкоцитурии и гематурии чаще встречаются при воспалении последних. Более точным для определения характера и распространенности паренхиматозного почечного процесса, а, следовательно, и верификации диагноза пиелонефрита, наиболее информативной является статическая нефросцинтиграфия с димеркаптоантарной кислотой ( $Tc^{99m}$ -DMSA), позволяющая выявить

характеризуются высоким содержанием в почечной ткани преимущественно в эпителии проксимального отдела нефрона и имеют различную внутриклеточную локализацию. Эти ферменты характеризуются высоким содержанием в почечной ткани преимущественно в эпителии проксимального отдела нефрона и имеют различную внутриклеточную локализацию. Эти ферменты характеризуются высоким содержанием в почечной ткани преимущественно в эпителии проксимального отдела нефрона и имеют различную внутриклеточную локализацию.

Защитные механизмы уринарной системы: включают как неспецифические (эпителиальный покров с антимикробными и антиадгезивными свойствами, продукция муцина, токмоци и др.), так и специфические факторы иммунной системы. Нарушение баланса инфекта и протективных агентов как раз и приводит к возникновению микробного воспаления. Трудно переоценить роль системы иммунитета в патогенезе воспалительного процесса [4, 6].

При комплексном морфологическом исследовании биоптатов слизистой из различных отделов мочевого пузыря, хронический цистит характеризовался диффузной или очаговой лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией слизистой с наличием среди клеточных элементов лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, лейкоцитов, фибробластов, в некоторых случаях с образованием лимфоидных фолликулов, очагов фиброза и склероза [2]. Об иммунном характере хронического цистита у детей свидетельствует выявление в слизистой оболочке мочевого пузыря клеток, продуцирующих IgA, IgG, IgM. При определении количества иммуноглобулинов у детей в слизистой оболочке различных отделов мочевого пузыря (суммарно) преобладает выработка IgA над IgG, IgM. При длительном течении воспалительного процесса в мочевом пузыре количество иммуноглобулинов, особенно IgA и IgM, резко уменьшается, но отмечается увеличение синтеза IgG, что приводит к хронизации процесса [4]. Количественные изменения субпопуляций Т-лимфоцитов у больных с ИМС выявляются часто: индекс CD4+/CD8+ снижен в большей степени у больных детей в сравнении с здоровыми. Наиболее важные данные получены при функциональных исследованиях Т-лимфоцитов. В активной стадии (обострение) заболевания наблюдается снижение Т-хелперов, о чем

свидетельствуют увеличение числа CD25<sup>+</sup> клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (IL-2), а также повышенный уровень растворимого рецептора к IL-2 (sIL-2R) являющегося маркером активации Т-клеточного комплекса [8]. Что касается уровня интерлейкинов, наиболее значимыми являются интерлейкины - IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и фактор некроза опухоли I (TNF- $\alpha$ ) [8, 9]. Установлено значительное повышение уровней ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в моче у пациентов с бактериальным циститом и микрогематурией. Выявлена более устойчивая взаимосвязь между пиурией и уровнем ИЛ-1 $\beta$ , по сравнению с ИЛ-1 $\alpha$ . Увеличение последних является более достоверным признаком изменений слизистой мочевого пузыря, чем уровень лейкоцитов в моче [9, 10].

В последние годы, в связи с созданием новых высокочувствительных методов диагностики, значительно возрос интерес к изучению роли микоплазменной, хламидийной и вирусной инфекций в развитии заболеваний урогенитального тракта человека. При микробиологическом исследовании мочи больных хроническим циститом в 30,4% случаев выявлена хламидийная моноинфекция, в 69,8% - ассоциация хламидий с другими возбудителями: с бактериями - в 68,7%; с простейшими (трихомонады) и бактериями - в 12,6%, с вирусом герпеса человека - в 18,7% [3].

Целью нашего исследования явилось обоснование комбинированного применения ликопида и ронколейкина для лечения хронического гранулярного цистита.

### Материалы и методы

Нами обследовано 66 девочек, лечившихся по поводу хронического гранулярного цистита в фазе обострения в течение 2004 года, в хирургическом отделении Витебской областной детской клинической больницы, и 20 условно-здоровых девочек, поступивших для плановых оперативных вмешательств. Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование с осмотром узкими специалистами. Больные с явным воспалением верхних отделов мочевыделительной системы, а в равной степени и другой локализации, из исследования исключались.

Согласно протоколу детям проводили следующие обследования: тщательное изучение анамнеза, осмотр с оценкой состояния внутренних органов и динамики симптомов, клинические и биохимические анализы крови и мочи, оценку ритма спонтанных мочеиспусканий и остаточной мочи, УЗИ и рентгенологические, анализ кала на яйца гельминтов, посев мочи на

микрофлору и чувствительность к антибиотикам, ПЦР соскоба из уретры или 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 [11]; оценку содержания иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии; определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

Возраст пациентов - от 6 до 15 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. 28 (42%) ребенок страдал частыми вирусными инфекциями, которые нередко предшествовали обострению заболевания.

Цистоскопическая картина характеризовалась наличием гранул (от единичных, 12-14 в поле зрения, до не поддающихся подсчету), а также налетами фибрина и отеком в области мочепузырного треугольника.

В ходе исследования 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; инстилляции 2% колларгола, 0,01% хлоргексидина, с последующим внутриорганным электрофорезом). Во второй группе из 20 человек к стандартной схеме терапии была добавлена иммунокоррекция, в виде инстилляций ронколейкина в мочевой пузырь в дозе 500 тыс. МЕ №2 через день и ликопида в суточной дозе 1 мг per os, курсом на 10 дней. Результаты лечения оценивались в катанезе через 3 месяца после выписки из стационара. Проводился анализ длительности сроков ремиссии, частоты возникновения рецидивов заболевания, динамики иммунограмм, цистоскопической картины.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по клинико-иммунологическим и возрастно-половым показателям.

Микробиологическое исследование мочи выявило у 41% *E. coli*, как возможно возбудителя цистита, у 11% - бактерии группы *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*. У 48% детей традиционными методами исследования не удалось обнаружить возбудителя заболевания. Данная группа была обследована методом ПЦР на скрытые инфекции: у 27% выявлены *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, у 12% - *Herpes simplex virus*, у 9% - *Chlamydia trachomatis*. У всех обследуемых детей был выявлен патогенный микроорганизм.

Иммунологическое исследование показало достаточно высокую частоту дисфункций различных звеньев иммунитета при данной патологии, которые были обнаружены у 96% обследованных детей. При исследовании клеточных и гуморальных параметров иммунитета у детей с хроническим гранулярным циститом выявляются довольно однотипные отклонения от нормальных значений.

При оценке иммунного статуса (см. табл.1) у всех детей с хроническим гранулярным циститом, особенно с частыми периодами обострения заболевания, было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение о;

носительных и абсолютных показателей уродней CD3<sup>+</sup>T общих, CD4<sup>+</sup>T-хелперов по сравнению с их уровнем у детей контрольной группы. Отмечалось увеличение относительных показателей CD25<sup>+</sup> субпопуляции активированных лимфоцитов, хотя их абсолютный уровень достоверно не отличался от уровня здоровых детей. Также наблюдалось нарушение соотношения субпопуляций Т-хелперов i 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.

После иммунокоррекции одним ликописом у пациентов значительно повысилось количество CD3<sup>+</sup>T общих, CD4<sup>+</sup>T-хелперов в иммунограммах, достигнув нормативных значений. Количество лимфоцитов, несущих маркеры CD22 увеличилось, но нормального уровня не достигло. Количество IgA повысилось до  $1,4 \pm 0,1$  г/л. Однако полной клинико-эндоскопической ремиссии не было получено [12].

Комбинированная иммунотерапия ликописид + инстиляции ронколейкина (табл. 1) способствовала хорошему клинико-эндоскопическому эффекту: нормализации цисто-

Таблица 1

#### Иммунологические показатели у больных циститом после иммунотерапии

Показатели	Больные циститом		
	до лечения, n=66 M±T	после курса традиционной терапии, n=46 M±T	после курса иммунотерапии, n=20 M±T
CD3 %	48,3± 2,2*	50,2 ± 1,20	58,6 ± 1,68*
кЛ / мм <sup>3</sup>	960± 284*	1050± 264	1380± 164
CD4 %	29,4± 2,8*	32 ± 0,82	38 ± 1,1*
кЛ / мм <sup>3</sup>	592±171*	612±116	922±144
CD8 %	19,1± 1,4	20,35 ± 0,65	22 ± 1 45
кЛ / мм <sup>3</sup>	384± 128	394± 108	420±112
CD22 %	18,9± 1,8	17±1,5	22±1,2
кЛ / мм <sup>3</sup>	377± 121	347± 94	435± 92
CD25 %	16,7± 1,8*	17,7 ± 0,43	22,6±0,43*
кЛ / мм <sup>3</sup>	330±107	388±68	568±82
ИРИ	1,55± 0,01	1,55± 0,04	1,66± 0,05
IgA, г/л	1,07± 0,02**	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,1**
IgG, г/л	14± 0,9*	14,6± 0,47	14,8 ± 0,40
IgM, г/л	1,1± 0,07	1,1 ± 0,54	1,24 ± 0,27
ЦИК, усл.ед.	71,9± 7,2	62,4± 6,2	50± 6,4

Примечание: \* - отличие между

группами с  $p < 0,05$ , отличие

между группами с  $p < 0,01$ .

скопической картины и анализов мочи, уменьшению частоты рецидивов до 15% и положительной динамике иммунологических показателей (повышение количества CD3, СЭ4-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, (СЕ)4-лимфоцитов, однако их уровень был достоверно ниже по сравнению с нормой. По другим иммунологическим параметрам не выявлено даже тенденции к нормализации.

Выявленные на основании комплексного иммунологического обследования детей с хроническим циститом изменения, следует отнести к проявлениям вторичного иммунодефицита (ВИД), вызванного инфекционными агентами или другими факторами. Это является отражением глобальной тенденции к возрастанию частоты ВИД в общей популяции как следствие человеческой деятельности, а также, по-видимому, причиной роста числа новых вирусных, оппортунистических инфекций, полирезистентной флоры, а также злокачественных новообразований.

Неожиданно редкая встречаемость ИМП при первичных иммунодефицитах не противоречит концепции о патогенетической роли недостаточности защитных механизмов, так как в большинстве случаев синтез антител

субкласса Ig G<sub>2</sub>, протективных в отношении грамотрицательных бактерий, у данной категории больных значительно не страдает [13].

Таким образом, иммунокорректирующая терапия хронического цистита является стратегически важным компонентом патогенетических мероприятий по ликвидации ВИД, отягочающего течение микробно-воспалительного процесса.

## Выводы

1. Частота атипичной микрофлоры, как этиологического фактора в возникновении хронического гранулярного цистита у детей составляет около 50%.

2. В периоде обострения хронического гранулярного цистита наблюдается снижение уровней лимфоцитов, Т-общих и Т-хелперов, IgA в сыворотке крови.

3. Уровень лимфоцитов, несущих рецептор к ИЛ-2, повышается только по относительным показателям, что указывает на недостаточную их активацию в период обострения заболевания.

4. Проведение иммунокорректирующей терапии ликопидом и ронколейкином наряду с традиционным лечением у детей с хроническим гранулярным циститом снижает частоту рецидивов, способствует увеличению продолжительности ремиссии заболевания, нормализует показатели иммунного статуса, а именно - увеличивает уровни CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> - лимфоцитов и IgA

## Литература

- Захарова И. Н. Циститы у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение. Педиатрия. 2001; 6: 63-69
- Лопаткин Н.А., Кудрявцев Ю.В., Пугачев А.Г., и соавт. Морфологические предпосылки развития рецидивирующего цистита у детей. Урология. 2000; 1:3-5.
- Руденко Д.Н., Стрцкий А.В., Полещук Н.Н. Хламидийная инфекция и гранулярный цистит у детей. 6 Белорусско-польский симпозиум «Актуальные вопросы урологии», г. Витебск, 2003; с. 112-114.
- Яцык П.К., Ботвиньева В.В., Сенцова Т.Б., и соавт. Показатели местного иммунитета при лечении хронического цистита у детей читанном. Урология и нефрология. 1993; №5: 13-17.
- Логвинова И.И. Раннее выявление патологии органов мочевой системы у детей. Педиатрия. 1994; №3:105-106.
- Голованов С.А., Яненко К.Э., Ходырева Л.А., Сафаров Р.М. Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите. Урология. 2001; №6: 3-6.
- Landau D.; Turner The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr-Infect-Dis-J.* 1994; 777-781.
- Davidoff R., Yamaguchi R., Leach G.E. Multiple urinary cytokine levels of bacterial cystitis. *J. Urol.*, 1997; 157 (5): 1980-5.
- Zhou Xing, Jack Gaudie, Gerard Cox. IL-6 Is an Antiinflammatory Cytokine Required for Controlling Local or Systemic Acute Inflammatory Responses *J. Clin. Invest.* 1992; 101(2): 311-320.
- Zaharopoulos P. Cytologic manifestations of cystitis follicularis in urine specimens. *Diagn Cytopathol.* 2002 Oct; 27(4):205-9.
- Новиков П.Д., Новиков Д.К. Сравнительная характеристика современных методов иммунофенотипирования лимфоцитов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2000; №1: 62-66.
- Зуев Н.Н. Применение ликопида в комплексном лечении хронического гранулярного цистита у детей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2005; №2: 28-32.
- Ботвиньева В.В., Блинова И.М., Киселевич О.К. Субклассы IgG у детей, больных хронической пневмонией. *Детский доктор.* 2000; №1: 18-20.

