

© Коллектив авторов, 2016

И.А. Корсунский<sup>1</sup>, Н.Б. Гусева<sup>1,2</sup>, Е.Я. Гаткин<sup>3</sup>, А.А. Корсунский<sup>1,4</sup>,  
Л.А. Федорова<sup>1,5</sup>, Е.С. Пушкова<sup>1,5</sup>, Н.В. Зиновьева<sup>1</sup>, А.П. Продеус<sup>5</sup>

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЦИСТИТА ПРИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕВОЧЕК

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», <sup>2</sup>МНИИ хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <sup>3</sup>кафедра детской хирургии и реабилитации РУДН, <sup>4</sup>кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <sup>5</sup>кафедра факультетской педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, РФ

I.A. Korsunskiy<sup>1</sup>, N.B. Guseva<sup>1,2</sup>, E.Y. Gatkin<sup>3</sup>, A.A. Korsunskiy<sup>1,4</sup>, L.A. Fedorova<sup>1,5</sup>,  
E.S. Pushkova<sup>1,5</sup>, N.V. Zinoveva<sup>1</sup>, A.P. Prodeus<sup>5</sup>

## COMPLEX TREATMENT OF RECURRENT CYSTITIS WITH NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION IN GIRLS

<sup>1</sup>G.N. Speransky City Children's Hospital № 9; <sup>2</sup>Research Institute of Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>3</sup>Pediatric Surgery and Rehabilitation Department, People's Friendship University of Russia; <sup>4</sup>Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases Department, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>5</sup>Department of Faculty Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Расстройствами мочеиспускания страдают 10–14% от общего числа детского населения России, а среди больных урологического профиля доля распространения нейрогенных расстройств мочеиспускания возрастает до 79,1–83,3%. В настоящий момент существует проблема рациональной терапии этой патологии в связи с недостаточным выявлением патогенетических механизмов развития цистита у девочек с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП).

В большинстве работ на тему исследования инфекции мочевых путей отмечается, что флора при циститах претерпела некое качественное изменение: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* чаще встречаются у больных с дефицитом IgA, который является компонентом местного иммунитета на слизистых оболочках. Не исключено, что изменение состава патогенной флоры связано с наличием сопутствующих бронхолегочных заболеваний. Возможно сочетание дефицита IgA и одного или нескольких субклассов IgG, которое встречается в 25% случаев у больных с IgA-дефицитом. В ряде случаев дефекты сывороточного или секреторного компонентов IgA могут сочетаться с дефицитом одного или нескольких субклассов IgG. Наиболее неблагоприятным считают сочетанный дефицит IgA и IgG<sub>2</sub> субкласса, который чаще всего встречается у детей, страдающих частыми инфекционными заболеваниями. Кроме заболеваний дыхательных и мочевых путей, пациенты с дефектами синтеза IgA часто страдают различными желудочно-кишечными заболеваниями различного генеза.

Так, среди этих больных распространена инфицированность *Gardia lamblia* (лямблиоз). Снижение IgA, являющегося частью местного иммунитета, приводит к более частому инфицированию и размножению микроорганизмов в эпителии кишечника, а также к частому реинфицированию при нарушении опорожнения, регулярных запорах.

В консультативно-диагностическом центре детской иммунологии и аллергологии и городском центре детской урологии-андрологии и патологии тазовых органов ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, а также отделе наследственных заболеваний почек НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2012–2015 гг. находились на лечении по поводу цистита и НДМП 136 девочек в возрасте от 8 до 15 лет. Частые инфекционные заболевания отмечались у 57 пациенток (диспансерная группа часто болеющих детей – ЧБД). Таким образом, была создана группа детей, которым проводилось исследование иммунного статуса с последующим подбором терапии с включением иммуномодулятора Рибомунил.

57 девочек были разделены на 2 группы по возрасту: 8–11 лет (23) и 12–15 лет (34). Мочеиспускание с остаточным объемом, буллезный цистит и рецидивирующие инфекционные заболевания в анамнезе были у всех пациенток. Запоры отмечались у 14 девочек 1-й группы и у 17 пациенток 2-й группы. *Streptococcus pneumoniae* в моче и *Giardia lamblia* в кале были обнаружены у 10 и 13 девочек 1-й и 9 и 25 пациенток 2-й группы соответственно.

Все дети участвовали в исследовании после подписания родителями информированного согласия, а также одобрения этического комитета.

Клинический и бактериологический анализы мочи проводили валидированными общепринятыми методиками. Содержание IgA и IgG в сыворотке определяли методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade Bering, ФРГ) с использованием набора Dade Behring согласно инструкции производителя. Диагностика цистита была проведена методом цистоскопии по стандартной методике цистоскопом «Карл Шторц», тубус № 10.

Диагностику функции нижних мочевых путей осуществляли методом урофлоуметрии на системе «Урокап» и датчиком Шустера.

Лечение цистита было выполнено препаратами производными 5-нитрофурана из расчета 100 мг в сутки (в 3 приема) в течение 10 дней. Детям с выявленным лямблиозом было проведено лечение Метронидазолом 400 мг в сутки в течение 7 дней. Местное воздействие в надлобковой области энергией лазеров низкой интенсивности (НИЛИ) было выполнено по 3 мин датчиком аппарата «Милта». Длина волны 500 нм. Ежедневно выполняли по одной процедуре в течение 10 дней.

Препарат рибосомально-протеогликанового комплекса из наиболее частых возбудителей инфекций Рибомунил был назначен согласно инструкции на 3 месяца в разовой дозе 75 мг в сутки. Препарат применяли в течение 3 недель ежедневно, далее первые 4 дня каждой недели. Контроль эффективности лечения был проведен через 3 месяца от манифестации цистита.

Статистический анализ и обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statsoft Statistica v 6.0. Различия между показателями признавали существенным при 5% уровне во всех проведенных сравнениях при использовании U-теста Манна-Уитни.

В 1-й группе детей состояние мочеиспускания характеризовалось большим объемом остаточной мочи. Исходно соотношение эффективного и неэффективного объема МП состояло 2:1. По данным урофлоуметрии, скорость потока мочи была снижена до  $12,6 \pm 1,8$  мл/с. Расслабление мышц тазового дна при мочеиспускании было на уровне 98 ед. (норма 148–160). С началом квантового воздействия, уже после первой процедуры, уменьшался или совсем исчезал болевой синдром, сокращалось количество императивных мочеиспусканий, увеличивалась эффективная емкость МП на 12–15%. К 3–5-му сеансу прекращались жалобы на болезненное мочеиспускание, поллакиурию, ощущения дискомфорта или болей внизу живота. Датчиком Шустера было отмечено уменьшение толщины стенки МП, что указывало на купирование инфильтративных процессов, обусловленных хроническим воспалением. Бактериологический контроль мочи на 11-й день лечения не выявил присутствия патогенной флоры. При контроле урофлоуметрии с ЭМГ на 10-й день лечения было установлено повышение продуктивности мочеиспускания, резидуальный объем составил не более 20% эффективного

объема МП. Способность расслабления мышц тазового дна увеличилась до 136 ед.

Во 2-й группе более старших пациенток после квантового воздействия при цистоскопии в процессе лечения наблюдали резкое уменьшение гиперемии слизистой оболочки МП и отека подслизистого слоя, расправление «складчатости». После 10-го сеанса хорошо визуализировались устья мочеточников, практически отсутствовала кровоточивость слизистой оболочки при контакте с инструментом, слизистая оболочка имела обычный цвет. У 21 ребенка значительно снизилась высота трабекул. В 4 случаях сохранялась легкая гиперемия слизистой оболочки в области тригонума. Отмечены существенное сокращение количества и уменьшение в диаметре посллизистых фолликулов в области треугольника Лъето. На фоне антимикробной и противовоспалительной терапии в биомикроскопическом анализе мочи отсутствовали лейкоцитурия и бактериурия. По данным урофлоуметрии с ЭМГ, эффективный объем МП увеличился на 23% от исходного, резидуальный объем МП не превышал 20%, что было аналогично результатам пациенток 1-й группы.

Уровни сывороточных иммуноглобулинов до лечения были: А  $0,36 \pm 0,04$  г/л, G  $5,4 \pm 1,2$  г/л в 1-й группе и  $0,38 \pm 0,02$  и  $5,6 \pm 1,6$  г/л во 2-й группе соответственно. С 11-го дня от начала лечения на 3 месяца пациенткам обеих групп был назначен Рибомунил. Уровни сывороточных иммуноглобулинов после лечения были: А  $0,39 \pm 0,04$  г/л, G  $5,6 \pm 1,2$  г/л в 1-й группе и  $0,43 \pm 0,02$  и  $5,9 \pm 1,6$  г/л во 2-й группе соответственно ( $p < 0,05$ ).

Чаще всего воспалительный процесс развивается в области мочепузырного треугольника и шейки МП, захватывая устья обоих мочеточников. Такую локализацию воспалительного процесса в области треугольника и шейки МП объясняют происхождением тканей этой области из мезодермы, которая, подобно клеткам ретикулоэндотелиальной системы, обладает высокой фагоцитарной активностью в отношении бактерий. Вот почему она первой реагирует на бактериальный раздражитель, что проявляется воспалительным процессом слизистой, подслизистой и мышечной оболочек преимущественно с их лимфоидногистиоцитарной инфильтрацией. Постоянное скопление мочи в этих областях и бурное размножение бактерий в связи со снижением активности местных защитных механизмов эпителия МП усугубляют патологические изменения. В начале воспалительного процесса, когда преобладают отечность и клеточная инфильтрация слизистой, подслизистой и мышечной оболочек, под влиянием токсинов микрофлоры и продуктов воспаления возникает сильное раздражение интерорецепторов различной локализации (на эпителиальных клетках слизистой оболочки и между ними, под эпителием, между мышечными волокнами детрузора, а также в сосудах МП). Интерорецепторы первыми воспринимают раздражение и передают его в кору головного мозга. Вследствие постоянного раздражения интерорецепторов воспаленной слизистой оболочки МП в ЦНС непрерывно поступают патологические импульсы, в результате чего создается напряженная (стрессо-

вая) ситуация: нарушается адаптация функции детрузора, появляются частые позывы и болезненные мочеиспускания, повышается внутрипузырное давление. Но за счет резкого спазма сосудов бассейна передних отделов малого таза и мышечных волокон, в результате детрузорно-сфинктерной диссинергии нарушается процесс дренирования мочевых путей. Как правило, клинические проявления цистита у детей при НДМП возникают не реже 1 раза в 2–3 месяца.

Наличием такой периодичности был продиктован срок иммунопрофилактики с использованием Рибомунила, проведенной у пациенток. Через 3 месяца при контроле содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у 18 пациенток 1-й группы и 23 пациенток 2-й группы патологии выявлено не было. На установленный визит явились все 57 пациенток. При первичном опросе было выявлено, что Рибомунил не принимали по собственной инициативе 5 девочек 1-й группы и 11 – 2-й группы. Значения иммуноглобулинов у них не изменились по сравнению с исходными данными, тогда как у принимавших препарат пациенток можно было отметить достоверное увеличение уровней сывороточных иммуноглобулинов ( $p < 0,05$ ). Клинически у манкировавших прием рибосомально-протеогликанового комплекса детей появились симптомы дизурии, и в биомикроскопическом анализе мочи выявлена бактериурия, что было расценено как цистит.

Таким образом, цистит у пациентов группы диспансерного наблюдения ЧБД при наличии НДМП наиболее трудно поддается терапии; он характеризуется выраженной застойной гиперемией слизистой оболочки МП, отмечаются выраженные экссудативно-пролиферативные изменения и трабекулярность. При прогрессировании хронического воспалительного процесса в МП, особенно в области мочепузырного треугольника, обоих устьев мочеточников и их внутрипузырных отделов отмечается диффузная инфильтрация оболочек стенки МП с возможной атрофией части мышечных волокон. Противомикробная и уросептическая терапия направлена на купирование патогенных микроорганизмов, а НИЛИ в комплексном лечении цистита обладает противовоспалительным и стабилизирующим действием на детрузор. В результате улучшения трофики тканей при использовании НИЛИ уменьшались явления гипоксии мышечных волокон, что позволило частично купировать спазм мышц сфинктеров тазового дна. Несомненный положительный эффект оказала длительная иммунопрофилактика с использованием Рибомунила, что позволило снизить уровень рецидивов цистита.

*Конфликт интересов: исследование никем не спонсировалось, конфликта интересов нет.*