

УДК: 616.62-002-07-08

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА ЧЕРЕЗ 7-10 ДНЕЙ И 3 МЕСЯЦА**

Я.В. КУЛИНЦОВА, А.М. ЗЕМСКОВ, Т.А. БЕРЕЖНОВА, В.А. ЗЕМСКОВА

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. В статье приведены данные динамики клинических, бактериологических, рутинных лабораторных, иммунологических показателей больных. Проанализированы отличия исходного уровня исследуемых показателей от нормативного: в ранние сроки (7-10 дней) и отдаленные (3-4 месяца) после проведения дифференцированного лечения больных. Традиционное лечение включало назначение антибактериальной терапии и симптоматических препаратов. В качестве иммуномодуляторов использовали комбинацию суперлимфа и имунофана. Были определены параметры клинических показателей. Иммунный статус оценивали рутинно. В исследовании применялись ранговый метод и определение среднего процента отличий от нормативных значений здоровых лиц. В ранние сроки после проведенного традиционного лечения у больных была достигнута существенная нормализация клинических показателей. В свою очередь при оценивании вариаций иммунологических параметров следует принимать во внимание неоптимальный срок обследования – 7-10 сутки, что явно недостаточный для развертывания реабилитационных механизмов. Поэтому осуществляли группирование параметров суммарно и по отдельным звеньям иммунитета – клеточному, гуморальному, фагоцитарному, цитокиновому. Таким образом, традиционное неиммунотропное лечение обострения хронического цистита в ранние сроки, способствовало достижению ремиссии заболевания с сохранением клинических симптомов и изменением бактериологических, рутинных, гематологических и иммунологических показателей. Отдаленные результаты исследования свидетельствуют об утраченном клиническом эффекте и невыразительном иммунотропном эффекте традиционного лечения. Прослеживается зависимость снижения рецидивирования хронического цистита у пациентов, принимавших комбинацию модуляторов суперлимфа с имунофаном.

Ключевые слова: хронический цистит, традиционное лечение, иммуномодуляторы, иммунный статус, клинико-лабораторные показатели.

**CLINICAL AND LABORATORY EFFECTS OF DIFFERENTIATED THERAPY OF CHRONIC
CYSTITIS IN 7-10 DAYS – 3-4 MONTHS**

Y.V. KULINTSOV*, A.M. ZEMSKOV*, T.A. BEREZHNOVA*, V.A. ZEMSKOVA*

**FHOOB the VGMA them. N. N. Burdenko, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia*

Abstract. The article presents data on the dynamics of clinical, bacteriological, routine laboratory, immunological parameters of patients. The differences between the initial level of the studied parameters and the standard level were analyzed: in the early periods (7-10 days) and long-term (3-4 months) after the differentiated treatment of patients. Traditional treatment included antibiotic therapy and symptomatic drugs. The combination of the Superlimph and the Imunofan was used as immune modulators. Parameters of clinical parameters were determined. Immune status was assessed routinely. The study used the ranking method and the determination of the average percent differences from the normative values of healthy individuals. In the early period after the traditional treatment, patients achieved a significant normalization of clinical parameters. In turn, when assessing the variations of immunological parameters should take into account the suboptimal period of examination – 7-10 days, which is clearly insufficient for the deployment of rehabilitation mechanisms. Therefore, the grouping of parameters was carried out in total and by separate immunity links – cellular, humoral, phagocytic, cytokine. Thus, the traditional non-immune tropic treatment of exacerbation of chronic cystitis in the early period, contributed to the achievement of remission of the disease with the preservation of clinical symptoms and changes in bacteriological, routine, hematological and immunological parameters. Long-term results of the study indicate a lost clinical effect and inexpressive immune tropic effect of traditional treatment. There is a dependence reduce the recurrence of chronic cystitis in patients taking a combination of modulators of the Superlimph with the Imunofan in cancer.

Keywords: chronic cystitis, traditional treatment, immune modulators, immune status, clinical and laboratory parameters.

Актуальность исследования определяется тем, что хронические циститы, особенно у пожилых женщин, с одной стороны характеризуются быстрым купированием воспалительного процесса под влия-

нием традиционного лечения, а с другой столь же быстрым рецидивом патологии. Как правило, традиционное лечение гнойно-воспалительных процессов мочевыделительных органов антибактериальными лекарственными средствами, а также применение симптоматической терапии не корригирует нарушения антиинфекционной защиты, следовательно уменьшает эффективность проводимой терапии. Это создает необходимость применять и исследовать в динамике в ранние и отдаленные сроки не только клинические, бактериологические, рутинные лабораторные, но и иммунологические показатели в обследовании больных. Важным является использовать результаты динамики данных показателей для выбора оптимально эффективной терапии [1, 2].

Цель исследования – изучение динамики клинических, бактериологических, рутинных лабораторных, иммунологических показателей от исходного и нормативного уровней: через 7-10 дней и 3-4 месяца после проведения дифференцированного лечения больных.

Материалы и методы исследования. *Традиционное лечение* (Тл) обострения хронического цистита включало назначение антибактериальной терапии – монурала, фторхинолонов, полусинтетических антибиотиков с урегеными септиками (фурадоном, фурагином); симптоматических препаратов и др. В качестве иммуномодуляторов использовали комбинацию *суперлимфа и иммуфана* (Сл+Иф).

Клинические показатели включали: параметры мочевого синдрома (частое мочеиспускание, urgentное недержание, мутность мочи с неприятным запахом, лейкоцитурию, терминальную гематурию); интоксикационный синдром – наличие болей внизу живота, субфебрилитета и интоксикации; бактериологические показатели – бактериурию, высеивание из мочи *E.coli*, неидентифицированной грамотрицательной микрофлоры, наличие стерильных проб; частотным анализом определяли содержание рутинных гематологических маркеров воспаления.

Иммунный статус оценивали рутинно определяемым количеством популяций, субпопуляций лимфоцитов, киллерных клеток, концентрацией сывороточных иммунных глобулинов, молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, про- и противовоспалительных цитокинов, поглотительной и метаболической способностью фагоцитов.

Достоверность вариаций фактических и сгруппированных клинико-лабораторных параметров от заданных уровней оценивали ранговым методом и определением среднего процента отличий от нормативных значений здоровых лиц [3-5]. С помощью коэффициента диагностической ценности рассчитывали исходные и итоговые *формулы иммунологических расстройств* (ФРИС) и *мишеней иммунокоррекции* (ФМИ) комбинации модуляторов.

Результаты и их обсуждение. В остром периоде заболевания у больных регистрировалось изменение 30-100% показателей мочевого и 39-93% – интоксикационного синдромов; в 90-91% регистрировались положительные бактериологические тесты, в 9% стерильные пробы; вариации рутинных гематологических показателей маркеров воспаления составили 3-25%, что сочеталось с патологическими значениями 75% сгруппированных клеточных, 67% – гуморальных, 50% – фагоцитарных и цитокиновых параметров.

Как следует из данных табл. , при оценке клинических показателей через 7-10 дней после проведенного традиционного лечения у больных была достигнута их существенная нормализация. Так, учащенная частота мочеиспусканий, urgentное недержание, мутная моча с неприятным запахом, боли внизу живота, лейкоцитурия, терминальная гематурия регистрировались в 16-12% случаев, а субфебрилитет, интоксикация, устранились полностью. Суммарный процент отличий от нормы частоты встречаемости клинических параметров до и после лечения составили – 72,7 и 11,1%, с разницей в 6,5 раз. Кроме указанного у пациентов с ОХЦ бактериемия мочи с высеиванием монокультуры кишечной палочки упали с 90-91% до 25,0, а количество стерильных проб соответственно возросло до 75%, в среднем динамика величин бактериологических параметров составила 3,6 раза. При этом лейкоцитоз, лимфопения, нейтрофиллез сохранились в 16%, моноцитоз и ускоренная СОЭ встречались в единичных случаях., с недостаточной вариаций всех гематологических показателей в 1,2 раза.

При оценке вариаций иммунологических параметров следует принимать во внимание неоптимальный срок обследования – 7-10 сутки, явно недостаточный для развертывания реабилитационных механизмов. С учетом этого для выявления закономерностей реагирования у больных циститом: осуществляли группирование параметров суммарно и по отдельным звеньям иммунитета – клеточному, гуморальному, фагоцитарному, цитокиновому. Рассчитывали мобильный, по динамике показателей от исходного и нормализующий эффекты от данных обследования здоровых людей из группы сравнения уровней [6-9].

Клинико-лабораторные эффекты дифференцированной иммунотерапии хронического цистита через 7-10 дней-3-4 месяца

Показатели	Фон	7-10 дней		3-4 месяца	
		Тл	+Сл+Иф	Тл	+Сл+Иф
Клинические показатели					
Частое мочеиспускание	156/100*	4/16*	0/0***	15/75* **	5/24* ** ***
Ургентное недержание мочи	131/83*	4/16*	0/0***	10/50* **	3/15***
Боли в животе	145/93*	3/12	1/4	11/65* **	2/10***
Мутная моча	156/100*	4/16*	0/0***	15/75* **	0/0***
Неприятный запах мочи	150/96*	3/12	0/0	15/75* **	0/0***
Субфебрилитет	61/39*	0/0	0/0	5/25* **	0/0***
Интоксикация	61/39*	0/0	0/0	3/15	0/0
Лейкоцитурия	110/71*	3/12	1/4	10/50* **	0/0***
Гематурия	47/30*	4/16	0/0***	7/35* **	0/0***
% отл. от нормы	72,3	11,1	0,9	53,3	5,4
Бактериологические показатели					
Бактериурия	142/91*	6/25*	1/4	9/45* **	5/25* ** ***
<i>E.coli</i>	140/90*	6/25*	1/4	9/45* **	5/25* ** ***
Неидентифицированная Гр-флора	1/3	1/6	0/0	0/0	0/0
Стерильные пробы	14/9	19/75*	24/96* ***	9/45* **	15/75* ** ***
% отличия от нормы	90,7*	25,0*	4,0	45,0*	25,0*
Рутинные гематологические показатели					
Лейкоцитоз	31/20*	4/16*	1/4	5/25* **	0/0 ***
Лимфоцитоз	14/9	4/16*	1/4	4/19*	2/10
Нейтрофиллез	29/19*	4/16*	0/0	3/15	0/0**
Моноцитоз	5/2	3/12	5/20	0/0	5/25* ***
СОЭ	4/1	2/8	0/0	1/5	0/0
% отличия от нормы	16,6*	13,6	5,6	12,8	7,0
Сгруппированные иммунологические показатели					
Суммарные	62/2*	62/2*	15/3***	73/1*	31* ***
Клеточный	75/1*	63/2*	0/3***	75/1*	25* ***
Гуморальный	67/1*	67/1*	0/3***	83/1* **	17* ***
Фагоцитарный	50/2*	50/2*	33/2* ***	67/1* **	33* ***
Цитокиновый	50/2*	67/1*	33/2* ***	67/1*	33* ***
% отличий от нормы	60,8	51,9	16,2*	73,0*	27,6
Ср % отличий	55,6	24,3	5,6	45,6	13,0

Примечания: числитель – количество больных, знаменатель – процент изменений; * – отличия от нормы, ** от 7-10 дней, *** – от Тл

Как следует из полученных данных, под влиянием традиционного лечения от исходного уровня достоверно снизилось содержание цитотоксических натуральных киллеров и увеличилось – иммунных глобулинов класса M, лимфоцитов, носителей маркера адгезии CD 18, величина спонтанного теста *нитросиним тетразолием* (НСТсп) и концентрация фактора некроза опухоли альфа (ФНО) [9]. В качественном плане эти данные следует квалифицировать следующим образом. У пациентов произошло накопление неэффективных иммунных глобулинов первичного ответа класса M на фоне накопления лейкоцитов – носителей фактора адгезии, провоспалительного цитокина ФНО, стимуляции оперативного кислородного метаболизма нейтрофилов, снижения уровня цитотоксических натуральных киллеров. Уточне-

ние сигнальных тестов-мишеней в иммунной системе традиционного набора лекарственных средств согласно типовой формулы (ФМИ) – НСТсп⁺₃ НКц⁻₂ ФНО⁺₃ – выявило преимущественную активацию метаболизма нейтрофилов, снижение числа НКц на фоне образования накопления ФНО альфа.

Таким образом, реализация традиционного неиммунотропного лечения обострения хронического цистита в ранние сроки, 7-10 сутки, способствует достижению ремиссии заболевания с сохранением клинических симптомов в 11,1%, измененных бактериологических показателей в 25%, рутинных гематологических в 13,6%, иммунологических – 61,8%.

К 3-4 месяцу клинический эффект общепринятого набора лекарственных препаратов для лечения цистита, достигнутый к 7-10 суткам, оказался утраченным по ряду тестов. Так, процент учащенного мочеиспускания: в исходный период, 7-10 сутки, на 3-4 месяц составил: 100-16-75%, недержание мочи – 83-16-50%, болевой синдром – 93-12-65%, мутность и неприятный запах мочи с (100-96), (16-12)% стимулировался до 75%. Полностью ликвидированные субфебрилитет и интоксикация в отсроченный период возросли до 25-30%, лейкоцитурия и гематурия с 12-16 поднялись до 50-35%. Бактериурия и выделение кишечной палочки из мочи с исходных цифр и через 7-10 дней после лечения – 90-91% -25% возросли до 45%. Вариации стерильных проб в три срока определения соответственно составили – 9-75-45%. Лейкоцитоз, лимфопения, нейтрофиллез регистрировались в пределах 25-19-15%. В итоге в среднем общая частота отклонений от нормы бактериологических, рутинных гематологических тестов приблизилась к исходным значениям до лечения. Иммунотропный эффект традиционного лечения цистита на 3-4 месяца оказался столь же невыразительным, как и в более ранний срок. По-видимому, срок в 7-10 суток для оценки этих реакций был слишком ранним, а 3-4 месяца – поздним.

Еще более информативным было определение с помощью коэффициента диагностической ценности сигнальных тестов формул иммунных мишеней традиционного лечения в два срока исследования [10, 11]. Через 7-10 дней состав определялся: НСТсп⁺₃ НКц⁻₂ ФНО⁺₃ – (фагоцитоз, цитотоксические НК, провоспалительный ФНО), через 3-4 месяца – НКр⁻₂ ИЛ10⁺₂ T₂ – (регуляторные НК, противовоспалительный интерлейкин 10, T-общие лимфоциты). Эти данные демонстрируют дифференцированное иммунотропное действие общепринятых лекарственных препаратов на больных с хроническим циститом в различные сроки обследования – 7-10 дней и 3 месяца.

Данные табл. свидетельствуют о практически предельном клиническом эффекте комбинированной иммунотерапии обострения хронического цистита комбинацией суперлимфа с имунофаном. У пациентов было достигнуто полное устранение до нуля: учащенного мочеиспускания, мутной, с неприятным запахом мочи (с исходных 100- 96%), ургентного недержания мочи (с 83%), субфебрилитета и интоксикации (с 39%), терминальной гематурии (с 30%). Только в 4% у комплексно пролеченных лиц, страдающих хроническим циститом, сохранились боли внизу живота и лейкоцитурия. При изучении бактериологических показателей лишь у одного больного из 25 сохранилась бактериурия мочи с высеиванием монокультуры кишечной палочки, соответственно этому с 9% до 96 возросло количество стерильных проб из диагностического материала. Исходно невысокое обнаружение гематологических маркеров воспаления – лейкоцитоза, лимфопении, нейтрофиллеза, ускоренного СОЭ – после действия двух модуляторов снизилось до единичных определений, лишь моноцитоз после лечения регистрировался в 20%. Мы затрудняемся объяснить этот феномен, возможно он связан с особым действием на иммунную систему комбинации корректоров [12, 14].

Мобильное действие комбинации корректоров на иммунологические показатели больных от исходного уровня, оказалось значительным, составляя 14 параметров – 54% от всех изученных тестов. Восемь из них были стимулированными (T-клетки, T-регуляторы, T активные лимфоциты, тимусзависимые и регуляторные натуральные киллеры, иммунные глобулины класса A, активированный тест с нитросиним тетразолием), шесть сниженными – T-цитотоксические супрессоры, натуральные киллеры с цитотоксическими свойствами, иммунные глобулины классов M и G, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы. В качественном плане на 7-10 день исследования под влиянием сочетания корректоров различного механизма действия сформировалось преимущественная стимуляция клеточного, супрессия гуморального звена иммунитета, включая активные сывороточные факторы аутоагрессии и токсических состояний – ЦИК и МСМ.

Заключение. Таким образом, прослеживается закономерность снижения к 3-4 месяцам эффективности традиционного лечения достигнутой к 7-10 дню (с 6,5 до 1,4 раза) и сглаживание феномена клинической супрессии у пациентов, принимавших комбинацию модуляторов суперлимфа с имунофаном. Результатом этого является снижение рецидивирования хронического цистита в опытной группе больных.

Литература

1. Земсков А., Кулинцова Я., Ларин А. Иммунопатология и иммунотерапия воспаления мочевыделительных органов. LAMBERT Academic Publishing, Deutland, 2018. 170 p.

2. Земсков А.М., Ревешвили А.Ш., Черешнев В.А. Проблемы клинической иммунологии XXI века. Изд «Научная книга, 2018. 319 с.
3. Земсков А.М. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: ООО Издательство «Ритм», 2017. 1048 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А. Метаболический иммунитет // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2016. № 2. С. 41–49.
5. Земсков А.М., Ревешвили А.Ш., Черешнев В.А. Проблемы клинической иммунологии XXI века II. Изд «Научная книга, 2018. 286 с.
6. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Изд. Эксмо, 2008. 494 с.
7. Луцкий М.А., Есауленко И.Э. Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте. М.: Медицина, 2011. 237 с.
8. Луцкий М.А., Савиных В.П. Рассеянный склероз. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики, особенности клинического течения и лечения. Воронеж, 2016. 167 с.
9. Луцкий М., Чопоров О. Иммуноокислительный стресс при церебро-васкулярных заболеваниях. LAMBERT Academic Publishing: Deutland, 2016. P. 223.
10. Луцкий М.А. Окислительный стресс в патогенезе инсульта и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Воронеж: ООО «Издательство Ритм, 2018. 330 с.
11. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Изд. Эксмо, 2008. 494 с.
12. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Медицинская литература, 2009. 449 с.
13. Zemskov V.M., Zemskova V.A., Shiriaev J.N., Kulintsova Ia.V. Berejnova T.A. Actual principles of infection treatment // International Journal of Recent Scientific Research. 2017. № (8)1. P. 15407–15412.
14. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Kulintsova Y.V., Popova O.A., Demidova V.S. Immunology of infections at the present stage. Biological rhythms of immune reactivity // International Journal of Current Advanced Research. 2017. № (6)5. P. 3758–3762. URL: <http://dx.doi.org/10.24327/ijcar.2017.3762.0363>.

References

1. Zemskov A, Kulincova YA, Larin A. Immunopatologiya i immunoterapiya vospaleniya mochevydelitel'nyh organov [immunopathology and immunotherapy of inflammation of the urinary organs.]. LAMBERT Academic Publishing, Deutland; 2018. Russian.
2. Zemskov AM Revishvili ASH, Chereshev VA. Problemy klinicheskoy immunologii XXI veka [problems of clinical immunology twenty-first century]. Izd «Nauchnaya kniga; 2018. Russian.
3. Zemskov AM. Kurs lekcij po klinicheskoy immunofiziologii [course of lectures on clinical immunophysiology]. Voronezh: ООО Izdatel'stvo «Ritm»; 2017. Russian.
4. Zemskov AM, Zemskov VM, Zemskova VA. Metabolicheskij иммунитет [Metabolic the immune system]. Vestnik VGU. Seriya: Himiya, Biologiya, Farmaciya. 2016;2:41-9. Russian.
5. Zemskov AM Revishvili AS, Chereshev VA. Problemy klinicheskoy immunologii XXI veka II [Problems of clinical immunology XXI century II]. Izd «Nauchnaya kniga; 2018. Russian.
6. Kalinina NM, Ketlinskij SA, Okovityj SV, SHulenin SN. Zabolevaniya immunoj sistemy. Diagnostika i farmakoterapiya [Diseases of the immune system. Diagnosis and pharmacotherapy.]. Izd. EHksmo; 2008. Russian.
7. Luckij MA, Esaulenko IEH. Okislitel'nyj stress pri cerebrovaskulyarnyh zabolovaniyah i insul'te [Oxidative stress in cerebrovascular diseases and stroke]. Moscow: Medicina; 2011. Russian.
8. Luckij MA, Savinyh VP. Rasseyannyj skleroz. Sovremennye aspekty ehtiopatogeneza, diagnostiki, osobennosti klinicheskogo techeniya i lecheniya [Multiple sclerosis. Modern aspects of etiopathogenesis, diagnosis, clinical course and treatment]. Voronezh; 2016. Russian.
9. Luckij M, Choporov O. Immunokislitel'nyj stress pri cerebro-vaskulyarnyh zabolovaniyah [Immunochemically stress in cerebrovascular diseases]. LAMBERT Academic Publishing: Deutland; 2016. Russian.
10. Luckij MA. Okislitel'nyj stress v patogeneze insul'ta i demieliniziruyushchih zabolovaniy nervnoj sistemy [Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and demyelinating lesions of the nervous system]. Voronezh: ООО «Izdatel'stvo Ritm; 2018. Russian.
11. Kalinina NM, Ketlinskij SA, Okovityj SV. Zabolevaniya immunoj sistemy. Diagnostika i farmakoterapiya [diseases of the immune system. Diagnosis and pharmacotherapy]. Izd. EHksmo; 2008. Russian.
12. Novikov DK Novikov PD. Klinicheskaya immunopatologiya [Clinical immunopathology. Medical literature]. Medicinskaya literature; 2009. Russian.
13. Zemskov VM, Zemskova VA, Shiriaev JN, Kulintsova IaV Berejnova TA. Actual principles of infection treatment. International Journal of Recent Scientific Research. 2017;(8)1;15407-12.

14. Zemskov AM, Esaulenko IE, Zemskov VM, Zemskova VA, Kulintsova YV, Popova OA, Demidova VS. Immunology of infections at the present stage. Biological rhythms of immune reactivity. International Journal of Current Advanced Research. 2017;(6)5:3758-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.24327/ijcar.2017.3762.0363>.

Библиографическая ссылка:

Кулинцова Я.В., Земсков А.М., Бережнова Т.А., Земскова В.А. Клинико-лабораторная эффективность дифференцированного лечения хронического цистита через 7-10 дней и 3 месяца // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-1.pdf> (дата обращения: 04.03.2019). *

Bibliographic reference:

Kulintsov YV, Zemskov AM, Berezhnova TA, Zemskova VA. Kliniko-laboratornaya ehffektivnost' differencirovannogo lecheniya hronicheskogo sistita cherez 7-10 dnej i 3 mesyaca [Clinical laboratory effects of differentiated therapy of chronic cystitis in 7-10 days – 3-4 months] // Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Mar 4];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-1.pdf>.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/e2019-2.pdf>