



Роль цитокинотерапии в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита: результаты исследования*

Обострение цистита в течение 6 мес после возникновения первичного эпизода возникает примерно у 1/3 пациенток, а у 10% переходит в хроническую рецидивирующую форму. Именно рецидивирующий характер заболевания существенно ухудшает качество жизни пациенток и увеличивает количество случаев временной нетрудоспособности, что обуславливает социально-экономическую значимость данного заболевания.



На базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах среди женщин с хроническим рецидивирующим циститом.

Целью исследования стала оценка эффективности комплексного лечения пациенток с рецидивирующим хроническим циститом с помощью локальной цитокинотерапии (Суперлимф® 25 ЕД) в сочетании с антибактериальной терапией.

Материал и методы

В исследование приняли участие 60 женщин, средний возраст $34,7 \pm 15,7$ лет. По результатам скрининга пациентки были рандомизиро-

ваны в две равные группы: 1-я группа ($n=30$) – комплексная терапия (антибактериальная терапия + Суперлимф® 25 ЕД); 2-я группа ($n=30$) – монотерапия (только антибактериальная терапия). Контрольную группу составили

комплекс цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов (ИЛ-1, -2, -6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) – фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста.

« **Поиск эффективных комплексных методов лечения хронического рецидивирующего цистита – актуальная проблема современной урогинекологии.**

10 здоровых женщин (средний возраст $9,8 \pm 9,3$ лет). В ходе исследования были исключены две пациентки в связи с наступлением беременности. Общая продолжительность лечения составила 10 сут.

Препарат Суперлимф® 25 ЕД представляет собой стандартизированный

препарат обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противомикробным действием, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

Пациентки 1-й группы применяли данный препарат ректально:

Основные клиничко-anamнестические показатели пациенток

Показатели	1-я группа n=28	2-я группа n=30
Средний возраст, лет	$31,7 \pm 12,5$	$34,2 \pm 10,7$
Длительность заболевания, лет	$8 \pm 4,9$	$6 \pm 7,3$
Средняя частота мочеиспускания за сутки	$13,1 \pm 5,9$	$11,7 \pm 4,6$
Средняя частота дневного мочеиспускания	$10,1 \pm 3,7$	$8,1 \pm 5,7$
Средняя частота ночного мочеиспускания	$3,6 \pm 1,1$	$3,9 \pm 0,7$
Оценка симптомов по шкале симптомов острого цистита (ACSS)	$19,6 \pm 4,3$	$21,1 \pm 3,6$

Ежегодно в нашей стране регистрируют порядка 36 млн случаев инфекционных заболеваний мочевыводящих путей. Чаще всего они наблюдаются у женщин в возрасте от 25 до 30 лет, а также в постменопаузе (старше 55 лет). Особенностью данной патологии является тенденция к их рецидивирующему течению. Поиск эффективных комплексных методов лечения хронического рецидивирующего цистита – актуальная проблема современной урогинекологии^{1, 2}.



по 1 суппозиторию 1 раз в сутки. В качестве антибактериального препарата в обеих группах выступал фосфомицина трометамол (Монурал®) по 3 г однократно на ночь.

Исследование состояло из следующих этапов: первичный скрининг, терапия и период наблюдения. В ходе исследования пациентки делали 4 запланированных визита. Также протоколом были предусмотрены незапланированные визиты и визит досрочного завершения исследования (при рецидиве). Визит 1 – 1–2–0-й дни исследования; визит 2 – 11-й день после начала терапии ± 1 день; визит 3 – 40-й день после окончания терапии ± 7 дней; визит 4 – 90-й день после окончания терапии ± 7 дней.

В течение всего исследования каждая пациентка заполняла дневник мочеиспусканий, а во время визитов 1 и 4 – шкалу по оценке симптомов острого цистита, также определяли уровень экспрессии генов TLR2, TLR4, TNF α , HBD1.

Для статистического анализа использовали русифицированную версию Statistica 13.3, рассчитывали среднее значение и среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$). Для сравнения средних величин были применены непараметрические методы: тест Уайта (был проведен вручную при помощи калькулятора и таблиц значений F).

Основные клинико-анамнестические показатели пациенток на момент включения в исследование представлены в таблице.

Все пациентки были опрошены с помощью анкеты «Шкала симптомов острого цистита» (The Acute Cystitis Symptom Score, ACSS). Полученные нами данные позволили оценить не только степень выраженности симптомов, но и проанализировать динамику изменения состояния пациенток и эффективность лечения.

Нарушения мочеиспускания были отмечены у всех пациенток, включенных в исследование. При анализе дневников мочеиспусканий было выявлено, что средняя частота мочеиспускания за сутки составила $12,8 \pm 5,3$, при этом дневного мочеиспускания – $9,6 \pm 4,5$, а ночного – $3,5 \pm 0,9$. Ургентные позывы на мочеиспускание зарегистрированы у 57 (95,0%) пациенток, а у 3 (5,0%) отмечено ургентное недержание мочи.

Легкая степень тяжести симптоматики была диагностирована у 7 (11,7%) пациенток, умеренная – у 48 (80,0%), тяжелая – у 5 (8,3%) больных.

Выраженность симптоматики у пациенток исследуемых групп на момент включения в исследование (визит 1) находилась на уровне средней степени тяжести. В дальнейшем была отмечена тенденция к снижению выраженности дизурических расстройств.

Пациентки 1-й группы, получающие комплексное лечение (антибактериальная терапия + Суперлимф® 25 ЕД), отмечали более выраженное статистически значимое снижение

лигандов и активации защитной функции иммунитета слизистых мочевого тракта.

2. При определении уровня экспрессии гена TLR4 в клетках слизистой оболочки уретры в динамике между визитами было выявлено статистически значимое снижение экспрессии между показателем экспрессии визита 1 и 2 в 2 раза ($p=0,0127$), а также между визитами 2 и 3 – в 6,5 раза ($p=0,017$).

3. При изучении показателя экс-

По данным проведенного исследования, после терапии в 1-й группе значительно уменьшилась доля патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$).

Применение иммуностропного препарата Суперлимф® 25 ЕД в составе комплексной терапии показало статистически значимую большую эффективность по сравнению с монотерапией.

В ходе исследования две пациентки выбыли из исследования во время визита 3 в связи с наступлением беременности на фоне применения препарата Суперлимф® 25 ЕД. Пациентки имели в анамнезе хронический эндометрит, на фоне которого у одной женщины один выкидыш, у второй – два выкидыша, что было подтверждено данными анамнеза, микроскопии мазков из влагалища, шейки матки и уретры, посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-исследованиями отделяемого из цервикального канала и полости матки, трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза, гистологического исследования соскоба из полости матки. Согласно данным литературы, невынашивание беременности сопровождается не моноинфекцией, а сочетанной урогенитальной инфекцией в субклинической форме. Одним из ключевых моментов в патогенезе является дисбаланс в системе цитокинов. Повышение продукции провоспалительных цитокинов ведет к неполноценности имплантации. Избыточное отложение циркулирующих комплексов в тканях приводит к иммунопатологическим процессам, которые вызывают нарушения в микроциркуляторном русле. Применение Суперлимф® 25 ЕД обеспечивает снижение уровня провоспалительных цитокинов, тем самым создавая благоприятные условия для имплантации плодного яйца³.

Стоит отметить, что в 1-й группе (Суперлимф® 25 ЕД + Монурал) длительность периода ремиссии составляла в среднем на $40,5 \pm 19,7$ дней больше в сравнении со 2-й группой (Монурал).

Выводы

Полученные результаты показывают, что включение в комплексное лечение хронического рецидивирующего цистита препарата Суперлимф® 25 ЕД позволяет повысить эффективность терапии, увеличивает длительность периода ремиссии между обострениями и улучшает качество жизни пациенток.

« Включение в комплексное лечение хронического рецидивирующего цистита Суперлимф® 25 ЕД позволяет повысить эффективность терапии, удлиняет период ремиссии между обострениями и улучшает качество жизни пациенток.

клинической симптоматики и повышение качества жизни в сравнении со 2-й группой, находящейся на монотерапии ($p < 0,001$). Так, сумма баллов «классических» признаков (неприятные ощущения при мочеиспускании) в 1-й группе уменьшилась в 3,5 раза, во 2-й группе – в 1,7 раз, отличительных (боль в поясничной области, гнойные выделения, высокая температура) – в 5,1 и 1,9, дополнительных – в 2,1 и 1,3, а качество жизни – в 3,6 и 1,4 раза соответственно.

Был определен уровень экспрессии генов TLR2, TLR4, TNF α , HBD1 у здоровых женщин и у пациенток обеих групп, включенных в исследование, при четырех визитах.

Результаты исследования

1. Уровень экспрессии гена TLR2 у пациенток с циститом в обеих исследуемых группах статистически значимо повышен по сравнению с контрольной группой в 4 и 3,7 раз соответственно ($p=0,00041$ и $p=0,000093$). Было выявлено увеличение экспрессии гена TLR2 у пациенток, получавших препарат Суперлимф® 25 ЕД, в 4,5 раза ($p=0,08$), что свидетельствует об усиленном распознавании

прессии гена TNF α в динамике от 1-го к 4-му визиту было отмечено снижение уровня экспрессии исследуемого гена к 3-му визиту. Статистически значимые различия были выявлены между визитом 1 и 3 в 2 раза ($p=0,035$), а также между визитами 2 и 3 в 3,5 раза ($p=0,01$).

4. Изучение уровня экспрессии гена HBD1 показало устойчивую возрастающую динамику от 1-го к 4-му визиту. Было выявлено, что статистически значимо было возрастание экспрессии гена между визитом 1 и 2 в 3 раза ($p=0,04$), между визитами 1 и 3 в 8,2 раза (0,02), а также между визитами 2 и 3 в 2,8 раза ($p=0,027$).

Обсуждение результатов

Повышение уровня HBD1 у пациенток 1-й группы свидетельствует об усилении защитных свойств слизистой оболочки уретры, что говорит об эффективности терапии препаратом Суперлимф® 25 ЕД. При этом показанное снижение уровня TNF α , TLR2, TLR4 при применении Суперлимф® 25 ЕД к визитам 3 и 4 демонстрирует снижение воспалительной реакции и наступление фазы реконвалесценции, что является показателем иммунорегуляторного действия препарата.

¹ Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1. Урологические ведомости. 2017;7(3):52–59. doi: 10.17816/uroved7352-59.

² Курилович Н.В. Рациональная фармакотерапия хронического бактериального цистита в стадии обострения у женщин. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2017;22(6):1676–1679. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1676-1679.

³ Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(4):85–90. doi: 10.17116/rosakush201616485-90.