

Морфометрическая оценка различных схем лечения хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин

Morphometric Assessment of Different Treatment Regimens of Chronic Cystitis

V.V. Kuz'menko, A.V. Kuz'menko, N.V. Kurnosova

Objective: To study morphological particularities of urinary bladder mucosa in females with acute phase of cystitis, to conduct morphometrical and statistical analysis of data received, to observe inflammatory changes of bladder mucosa in dynamics depending on treatment regimen.

Materials: 62 females' with chronic cystitis in acute phase bladder mucosa was biopsied during cystoscopy on first and 10th day. Bladder wall tissue samples received during cystoscopy were exposed to morphometric and statistic analysis. All patients were randomly divided into 3 groups. Group 1 patients took ciprofloxacin as monotherapy, group 2 patients combined ciprofloxacin and ozone therapy. Ozonized saline was injected intravenously and intravesically 5 - 7 times per course. Group 3 patients took genferon immunomodulator besides ciprofloxacin. First days biopsy materials had significant leucocytic infiltration in all groups.

Results: Biopsy samples on day 10. Group 1: urothelium layers had different thickness, areas with unfinished urothelium epithelization were detected, necrosis focuses still preserved in stroma, inflammatory infiltrate was diffuse. Group 2: urothelium layers were equal, regions with angiogenesis and spread areas of formed connective tissues. In group 3 urothelium also covered all surface of the biopsy sample, but its layers had less thickness and extensive regions of lymphoid accumulations and diffuse fibrous proliferations were detected; also fragments of bladder mucosa with areas of transitional epithelium metaplasia into squamous epithelium.

Conclusion: Ozone therapy and genferon in combination with ciprofloxacin maintain inflammatory reaction time decrease and seem to be more effective than monotherapy with ciprofloxacin.

В.В. Кузьменко, А.В. Кузьменко, Н.В. Курносова

Кафедра урологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Среди всех заболеваний мочевыводящих путей инфекционно-воспалительные болезни занимают первое место и имеют высокий удельный вес (60-70%). Распространенность инфекций мочевых путей в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения в год и имеет тенденцию к росту и хронизации процесса. Среди них цистит в различных возрастных группах диагностируется в 3-5 раз чаще у женщин, чем у мужчин [1]. В связи с этим представляется актуальной разработка новых методов терапии хронического цистита у женщин. В нашей работе была произведена морфометрическая оценка трех различных схем лечения хронического цистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование и лечение 62 женщин с диагнозом хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения. Средний возраст испытуемых составил $53 \pm 2,8$ лет. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Первая группа больных состояла из 20 человек и в качестве уросептика получала ципрофлоксацин в дозировке 500 мг дважды в день, длитель-

ностью 10 дней. Больные второй группы (22 человека) сочетали прием ципрофлоксацина по вышеописанной схеме с озонотерапией. Озонированный физиологический раствор вводился больным внутривенно в концентрации 500 мкг/л 1 раз в сутки, 5-7 процедур на курс с параллельным введением раствора 0,9%-NaCl в концентрации 1000 мкг/л внутривезикулярно с той же кратностью процедур на курс. Третья группа пациенток в количестве 20 человек помимо ципрофлоксацина в выбранном нами режиме дозирования получала иммуномодулятор Генферон в дозировке 1 млн МЕ, ректально по одной свече 2 раза в день в течение 10 дней. Материалом для исследования послужили фрагменты стенки мочевого пузыря, взятые в ходе цистоскопии. Были изучены фрагменты стенки мочевого пузыря от 62 пациенток.

Полученные при цистоскопии фрагменты стенки мочевого пузыря непосредственно после взятия маркировали, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидрировали в спиртах восходящей концентрации и в хлороформе, заливали в парафин. Серийные срезы со всех парафиновых блоков изготавливали на ротационном микротоме Shandon HM-340E (Гер-

Таблица 1. Площадь тканевых структур стенки мочевого пузыря при различных схемах лечения хронического цистита ($M \pm m$, в % к площади среза)

	Эпителий	Строма	Сосуды	Склероз	Инфильтрат
Контроль	14,7 ± 2,89	85,3 ± 6,17	10,7 ± 1,48	19,9 ± 2,43	18,5 ± 1,66
Озон	35,4 ± 1,65 ³	63,6 ± 4,73 ²	26,7 ± 2,87 ³	23,7 ± 1,98 ²	9,7 ± 2,03 ³

Примечания к таблице: ²– $q' > 2,55$ и $p < 0,01$; ³– $q' > 2,66$ и $p < 0,001$; где q' – критерий Даннета, p – уровень статистической значимости различий между контролем и другими группами.

мания), окрашивали гематоксилином и эозином. Окрашенные срезы вновь обезжировали в спиртах восходящей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в 15% раствор полистирола в ксилоле [2]. Полученные постоянные гистологические препараты просматривали в световом микроскопе «Zeiss Axioscop 40-FX» (Германия). Одновременно с просмотром производили микрофотосъемку препаратов с помощью цифровой камеры «Panasonic DMC ZX-1 Lumix 8x Optical Zoom» (Япония). При этом произвольно выбирали не менее 5-6 полей зрения в каждом из препаратов. Полученные микрофотографии использовали для морфометрического и статистического анализа.

Морфометрический анализ цифровых изображений производили с помощью open source software Artweaver 1.1 © 2002-2010 Boris Eyrich Software и Open Office.org 3.2.1. ООО 320m18 (Build: 9502) © 2000, 2010 Oracle Inc. Вычисляли также следующие показатели: площадь, занятую, отдельно, переходным эпителием мочевого пузыря и, отдельно, участками стромы; суммарную площадь просвета сосудов стромы; площадь очагов склероза и суммарную площадь воспалительного инфильтрата в каждом из исследованных полей зрения. Полученные значения выражали в процентах к общей площади фрагментов ткани мочевого пузыря.

Затем исходные данные обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики. Для этого применяли критерий Даннета q' . Распределение параметров при этом соответствовало нормальному [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При микроскопическом исследовании в группе, где в качестве монотерапии применялся ципрофлоксацин, пласты переходного эпителия были разной толщины, определялись участки слизистой с незаконченной эпителизацией, в строме сохранялись очаги некроза, воспалительный инфильтрат был диффузным и включал клетки разных типов – лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, эозинофилы (рисунок 1А).

В группе с озонотерапией пласт переходного эпителия равномерно выстилал всю поверхность слизистой мочевого пузыря и толщина его достигала 6-8 рядов клеток. В строме определялись участки неоплазии переходного эпителия с большим количе-

ством тесно расположенных мелких сосудов. Очаги воспалительного инфильтрата средней величины состояли, в основном, из лимфоцитов, встречались обширные поля зрелой соединительной ткани (рисунок 1Б).

В группе с использованием Генферона переходный эпителий также покрывал всю поверхность фрагмента слизистой, но пласты его были несколько меньшей толщины – до 4-5 рядов клеток. В строме встречались обширные очаговые лимфоидные скопления и диффузные разрастания зрелой соединительной ткани (рисунок 1В). Кроме того, в этой группе встречались фрагменты слизистой мочевого пузыря с участками метаплазии переходного эпителия в многослойный плоский (рисунок 1Г).

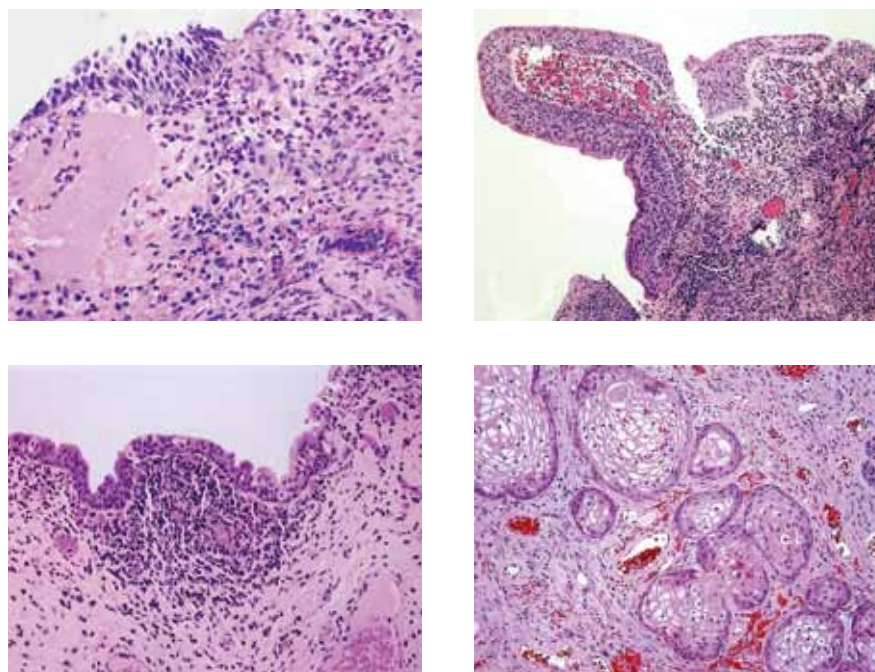


Рисунок 1. А–традиционная терапия; Б–озонотерапия; В, Г – применение Генферона. Окраска гематоксилином и эозином. Рисунок 1А – увеличение $\times 300$, рисунок 1Б-Г – увеличение $\times 150$.

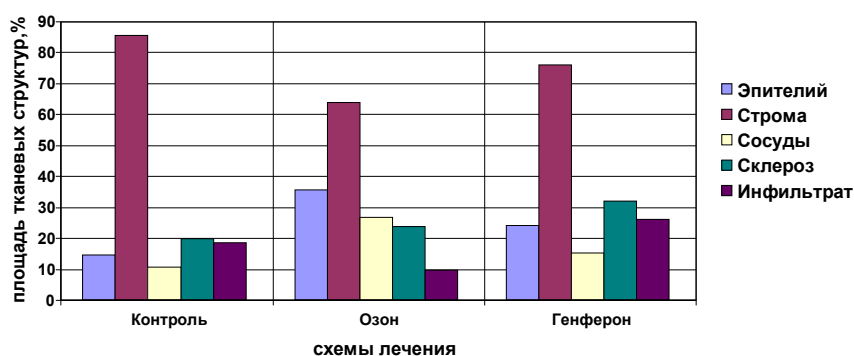


Рисунок 2. Морфометрические показатели при разных схемах лечения хронического цистита

Результаты морфометрических исследований и статистического анализа отражены в таблице 1 и на рисунке 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из таблицы и графика видно, что в контрольной группе с применением препарата ципрофлоксацин в монотерапии, площадь эпителиального пласта и степень развития сосудов стромы были существенно ниже, чем в группах с другими схемами лечения.

В то же время при действии ципрофлоксацина в комбинации с озоном максимально увеличивалась площадь, занятая переходным эпителием, и образование новых капиллярных сосудов в строме стенки мочевого пузыря, причем оба показателя в этой группе достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Это согласуется с литературными данными о механизме действия озона, поскольку известно, что образующиеся при

его введении свободные радикалы атомарного кислорода O^3 стимулируют как скорость пролиферации эпителия, так и выработку эндотелиального фактора роста [4]. Вместе с тем, площадь воспалительного инфильтрата в группе с озонотерапией была достоверно ниже чем в контроле ($p < 0,001$). Это, вероятно, связано с тем, что, по данным ряда авторов, атомарный кислород ускоряет течение воспалительной реакции, способствует высвобождению лимфокинов из цитоплазмы лимфоцитов, и стимулирует разрешение воспалительного процесса [5].

В группе с применением фурамага и Генферона наибольшую площадь занимали воспалительные инфильтраты и разрастания соединительной ткани. Значения данных показателей также были достоверно выше контрольных ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Это еще раз подтверждает данные литературы об активации Генфероном пролиферации $CD8+$ Т-киллеров,

НК-клеток (естественных киллеров), усилении дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител, а также активации моноцитарно-макрофагальной системы [6]. Выше названные клеточные популяции в свою очередь стимулируют созревание и пролиферацию соединительной ткани [7]. Кроме того, гиперактивность Т-клеточного звена иммунитета под действием Генферона отчасти способствует дифференцировке переходного эпителия в многослойный плоский, т.е. появлению очагов метаплазии [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что озонотерапия и применение Генферона, воздействуя на различные патогенетические механизмы при хроническом цистите, ускоряют пролиферацию переходного эпителия, способствуют заживлению дефектов слизистой оболочки мочевого пузыря, стимулируют образование сосудов стромы, ведут к уменьшению времени воспалительной реакции, способствуют пролиферации и активации иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления и созреванию соединительной ткани.

Следовательно, обе предложенные схемы лечения демонстрируют более высокую клиническую эффективность, чем традиционная терапия и могут быть рекомендованы к более широкому клиническому применению. ■

Ключевые слова: хронический цистит, антибактериальная терапия, морфометрический анализ.

Keywords: chronic cystitis, antibacterial therapy, morphometric analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрябин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. Учебное пособие. СПб. 2006. 127 с.
2. Микроскопическая техника. Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина. 1996. 544 с.
3. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М. Практика. 1998. 459 с.
4. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М. Медицина. 1995. 224 с.
5. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М. Медицина. 1995. 640 с.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата ГЕНФЕРОН®. Рег. № 01-11/88-09 от 15.07.2009. 10 с.
7. Серов В.В., Шехтер А.Б., Соединительная ткань. М. Медицина. 1981. 312 с.