ного кросс-линкинга острота зрения восстанавливалась быстрее и более безболезненно [5].

Клиническое обследование пациентов включало визометрию, биомикроскопию с фоторегистрацией, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка с пахиметрией ("Heidelberg Engeneering", Германия).

У всех пациентов уже на 7-е сутки наблюдалась положительная динамика по сокращению площади и глубины дефекта роговицы от 6 до 30 мкм, в срок наблюдения 3 мес глубина дефекта сокращалась более чем на 30% от исходной глубины, а к 6-му месяцу наблюдения он полностью закрывался эпителиальной тканью, что было подтверждено ОКТ с функцией пахиметрии, выполненной в динамике (рис. 1—3 на вклейке).

Кросс-линкинг роговичного коллагена с использованием рибофлавина и УФ может быть новым способом лечения инфекционного кератита с язвенными дефектами в комбинации с существующими методами лечения (рис. 4, *а, б* на вклейке).

Исключением для применения данной процедуры являются пациенты с отягощенным анамнезом по герпесвирусной инфекции в связи с реактивацией герпетического кератита вследствие разрушения суббазального нервного сплетения (Kymonis G.D. и соавт., 2007).

Этот метод имеет много преимуществ, таких как простота выполнения, малоинвазивность, комфортность для пациента, высокая эффективность уже после однократного применения, но все же нуждается в дальнейшем исследовании in vitro и in vivo, прежде чем его можно будет включить в каждодневную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вэндер Д.Ф., Голт Д.А.* Секреты офтальмологии: Пер. с англ. М.: Медпресс-информ; 2005: 462.
2. *Майчук Ю.Ф., Давыдов А.Б., Хромов Г.Л.* В кн.: IV Всесоюзная конференция изобретателей и рационализаторов в области офтальмологии: Тезисы докладов. М.; 1976: 74—5.
3. *Bourcier T.* et al. Bacterial keratitis: predisposing factors: clinical and microbiological review of 300 cases. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (7): 834—8
4. *Chan C.C.K., Wachler B.S.* Effect of inferior-segment intacs with and without C3-R of keratokonus. J. Cataract Refract. Surg. 2007; 33: 75—80.
5. *Dalton M.* Кросс-линкинг без удаления эпителия. Многообещающее начало. Eye World. 2012; 5 (2): 48—9.
6. *Keay L.* et al. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity Ophthalmology. 2006; 113 (1): 109—16.
7. *Martins S.A.R., Combs J.C., Noguera G.* et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49: 3402—8.
8. *Terry A.C., Lemp M.A., Margolis T.P.* et al. Bacterial keratitis. A.A.O. San Francisco; 1995: 19.
9. *Wollensak G., Iomdina E.* Biomechanical and histological changes after corneal crosslinkinking with and without epithelial debridement. J. Cataract Refract. Surg. 2009; 35: 540—6.

Поступила 25.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.62-002.-022.6-053.2-085

Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Филиппов

К ВОПРОСУ О РОЛИ ВИРУСОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, 117997, Москва, Россия

Мелехина Елена Валериевна, E-mail: e.melekhina@mail.ru

♦ **Представлены данные о комплексном лечении 105 детей, страдающих рецидивирующим хроническим циститом (ХЦ), находившихся в отделении нефрологии Российской детской клинической больницы. Всем детям проводили полное нефроурологическое обследование, а 6 девочкам с гранулярным ХЦ — биопсию гранул слизистой мочевого пузыря. Обнаружение на электронной микроскопии в уротелии этих биоптатов внутриядерных включений, похожих на крупные вирусы, а также результаты вирусологического обследования позволили заподозрить участие вирусов, в первую очередь герпетической группы, в этиологии гранулярных циститов у детей. Помимо курсов антибактериальных препаратов и физиотерапии, дети получали внутрипузырную терапию в виде инстилляций мочевого пузыря различными препаратами. Добавление к проводимой терапии у детей с рецидивирующим течением гранулярного цистита противовирусных препаратов (препараты интерферона и интерфероноиндукторов) и включение во внутрипузырную терапию хлоргексидина, имеющего противовирусную активность, способствовали более быстрому наступлению клинико-лабораторной ремиссии.**

Ключевые слова: дети, хронические циститы, вирусы группы герпеса, лечение

E.V. Melyekhina, O.L. Tchugunova, A.V. Filippov

ON THE ISSUE OF THE ROLE OF VIRUSES IN FORMATION OF CHRONIC INFECTIONS OF ORGANS ON URINAL SYSTEM

The N.I. Pirogov Russian national research medical university of Minzdrav of Russia, Moscow

♦ **The article presents the data concerning the complex treatment of 105 children suffering of residual chronic cystitis from department of nephrology of the Russian children clinical hospital. All children passed full nephrologic urologic examination. The biopsy of granules of mucous membrane of urinary bladder was applied to 6 girls with granular chronic cystitis. The detection with electronic microscopy in urothelium of these biopsy materials the intranuclear inclusions similar to large viruses jointly with the results of virus examination made it possible to suspect the involvement of viruses of primarily of herpetic group in etiology of granular cystitis in children. The children besides the courses of antibacterial pharmaceuticals and physiotherapy received intravesical therapy in the form of instillation of urinary bladder with various preparations. The involvement of antiviral preparations (derivatives of interferon and interferon inductors) into the therapy applied to children with residual course of granular cystitis and inclusion of antiviral active chlorhexidine into intravesical therapy promoted more rapid onset of clinical laboratory remission.**

Key words: children, chronic cystitis, viral group of herpes, treatment

Актуальность изучения герпес-вирусных инфекций (ГВИ) у детей обусловлена широкой циркуляцией (до 70%) вирусов герпеса в популяции [1], а также способностью вирусов к длительной персистенции в организме. Под персистенцией понимают разновидность облигатного внутриклеточного паразитизма вирусов в лейкоцитах, мононуклеарных фагоцитах, эндотелии сосудов, когда клетки хозяина продолжают выполнение собственных клеточных функций [2]. Таким образом, на фоне длительного течения медленного инфекционного процесса, вызванного вирусами семейства *Herpesviridae*, развивается иммунодефицитное состояние. Этот факт, а также субклиническое течение ГВИ, приводят к формированию патологических изменений в органах и системах, к которым, на первый взгляд, нет непосредственной тропности вирусов герпеса.

Однако о влиянии хронической персистирующей ГВИ на развитие хронической инфекции органов мочевой системы известно давно. Еще в конце XX века российские ученые установили, что различные вирусные инфекции имеют большое значение в возникновении и прогрессировании остропротекающего гломерулонефрита. У больных с торпидным и волнообразным течением частота персистирующей вирусной инфекции достигает 97% [3]. Установлено, что у больных с резистентными к терапии формами гломерулонефрита чаще определяют персистенцию вируса гепатита В и вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Кроме того, в зарубежной литературе имеются данные о роли вируса Эпштейна—Барр и гепатита В в формировании тубулоинтерстициального нефрита [4, 5], а также вируса папилломы человека в развитии хронических циститов у взрослых [6] и вируса герпеса человека 6-го типа в возникновении инфекции верхних отделов органов мочевой системы у новорожденных [7].

Проблема рациональной терапии хронического цистита (ХЦ) обусловлена рядом причин, в первую очередь широкой распространенностью заболевания среди детского населения, которая, по данным разных исследователей, составляет от 29,9 до 83,3% при урологической патологии [8—10]. Преимущественно страдают девочки [11].

Опасность ХЦ заключается не только в его рецидивирующем течении даже при условии адекватной комплексной терапии, но и в возможности развития пиелонефрита в результате восходящей инфекции [8, 12].

Препараты (уроантисептики), введенные перорально или парентерально, санируют мочу от бактерий, находящихся в просвете мочевого пузыря, однако не достигают пула микроорганизмов, расположенных пристеночно под прикрытием гликокаликса эпителия по ряду причин. Во-первых, доставка лекарственных препаратов через системный кровоток к покровному эпителию мочевого пузыря не происходит, так как кровеносные сосуды не проникают в эпителий. Во-вторых, взаимодействие лекарства из полости мочевого пузыря напрямую с уротелием также невозможно в связи с тем, что последний покрыт слоем гликокаликса, защищающим его от агрессивного действия мочи. Вышеперечисленные факторы обусловливают необходимость местной терапии (инстилляции мочевого пузыря) при ХЦ.

В настоящее время существует достаточно много вариантов внутрипузырной терапии ХЦ [13—16]. Подобное разнообразие обусловлено отсутствием стойкого клинического эффекта от какого-либо из предложенных вариантов внутрипузырной терапии, достаточно высокой токсичностью вводимых препаратов (диоксидин, хлоргексидин), болезненностью при введении (соли серебра, хлоргексидин), а также отсутствием действия на пристеночный пул микроорганизмов.

Для повышения концентрации местного уроантисептика на поверхности эпителия мочевого пузыря в качестве носителя мы использовали гидрогель метилкремниевой кислоты (энтеросгель), который сам является высокоселективным сорбентом, выводящим токсические вещества (продукты распада микроорганизмов и эндотоксины), бактерии и вирусы.

В литературе описано внутриполостное введение энтеросгеля в гинекологии, оториноларингологии и гнойной хирургии с положительным результатом [16]. Однако работ, указывающих на возможность применения энтеросгеля для лечения ХЦ, нам не встречалось.

На базе отделения нефрологии Российской детской клинической больницы обследованы 105 девочек в возрасте 5—16 лет, страдающих ХЦ.

Обследование проводили по стандартному плану, включавшему общий и биохимический анализы крови, общий и биохимический анализы мочи с определением антикристаллобразующей способности, посев мочи на флору с определением титра выделенных микроорганизмов и чувствительности к уроантисептикам, анализ мочи по Зимницкому, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, функциональное исследование мочевого пузыря, цистографию, цистоскопию.

Курс комплексной терапии ХЦ предусматривал инстилляции мочевого пузыря, физиотерапию (УВЧ на область проекции мочевого пузыря), а также назначение уроантисептиков и системных антибиотиков (по показаниям).

В ходе проведения цистоскопического исследования до начала терапии определили эндоскопические варианты ХЦ (рис. 1, 2 на вклейке), представленные в табл. 1.

Всех девочек с различными вариантами ХЦ разделили на 2 группы в зависимости от проводимой внутрипузырной терапии. В основной (1-я; $n = 74$) группе в качестве внутрипузырной терапии назначили пасту энтеросгель 20 мл с 1% раствором диоксидина 20 мл, норма 10 — 14 на курс. В группе сравнения (2-я; $n = 31$) проводили инстилляции мочевого пузыря только 1% раствором диоксидина (40 мл на 1 введение) тем же курсом.

Лейкоцитурия по данным общих анализов мочи до начала лечения во всех группах варьировала в достаточно широких пределах: от минимальной (до 30 лейкоцитов в поле зрения) до массивной (все поля зрения). Такие широкие колебания лейкоцитурии позволили выделить в каждой из групп 3 подгруппы: с минимальной (от 10 до 30 лейкоцитов в поле зрения), умеренной (от 30 до 100 лейкоцитов в поле зрения) и массивной (свыше 100 лейкоцитов в поле зрения) лейкоцитурией.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от эндоскопического варианта ХЦ

Вариант ХЦ	Основная группа ($n = 74$)	Группа сравнения ($n = 31$)
Катаральный	2 (2,7)	1 (3,3)
Буллезный	26 (35,1)	12 (38,7)
Гранулярный	46 (62,2)	18 (58)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках указан процент.

Таблица 2

Выраженность лейкоцитурии до начала терапии у детей с хроническим циститом

Группа больных	Выраженность лейкоцитурии		
	минимальная	умеренная	массивная
Основная ($n = 74$)	14 (18,9)	14 (18,9)	46 (62,2)
Сравнения ($n = 31$)	7 (22,5)	4 (13)	20 (64,5)

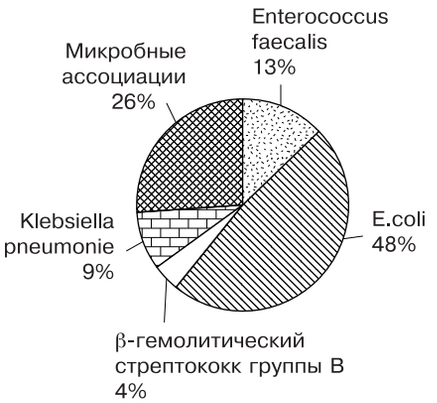

Рис. 3. Результаты бактериологического исследования мочи у детей с хроническим циститом до начала местной терапии.

Как видно из табл. 2, у большинства детей до начала лечения мы наблюдали массивную лейкоцитурию (в основной группе у 62,2 %, в группе сравнения у 64,5 %). Минимальную лейкоцитурию отметили у 18,9% больных в основной группе и у 22,5 % в группе сравнения. Умеренно выраженную лейкоцитурию обнаружили примерно одинаково в обеих группах (18,9 и 13% соответственно).

По данным бактериологического исследования мочи до начала лечения преимущественно высевалась E.coli (48%). В других случаях имел место рост Enterococcus faecalis (13%), β-гемолитический стрептококк группы В (4%), Klebsiella pneumoniae (9%) и различные микробные ассоциации (26%) (рис. 3).

Стерильные посевы мочи до начала терапии мы наблюдали достаточно редко (5%), так как терапия уроантисептиками и системными антибиотиками, проводимая детям по месту жительства, не приносила стойкого положительного эффекта (маркер — появление лейкоцитурии после отмены препарата на 1—2-й неделе).

6 девочкам с гранулярным ХЦ провели биопсию гранул слизистой оболочки мочевого пузыря. При световой микроскопии полученного материала, кроме признаков хронического воспаления, обнаружили лимфоплазмоцитарную инфильтрацию. При электронной микроскопии этих биоптатов в уротелии найдены внутриядерные включения, похожие на крупные вирусы (рис. 4 на вклейке). Исследование провели в Институте

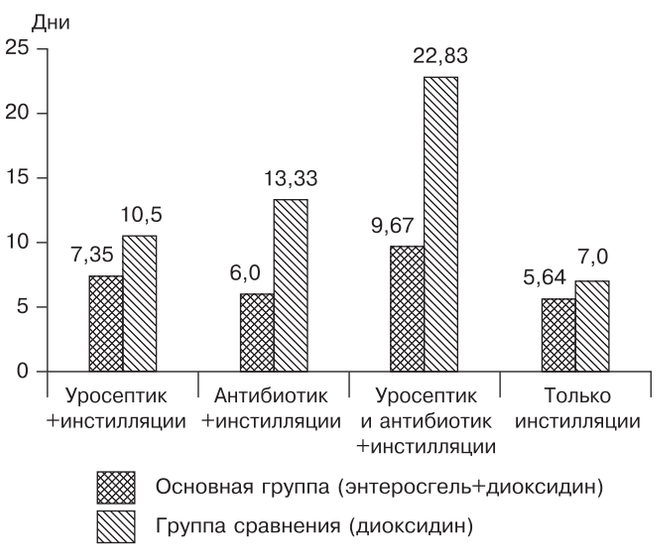

Рис. 5. Сроки (в сут) исчезновения лейкоцитурии в основной группе и группе сравнения при различной сопутствующей терапии.

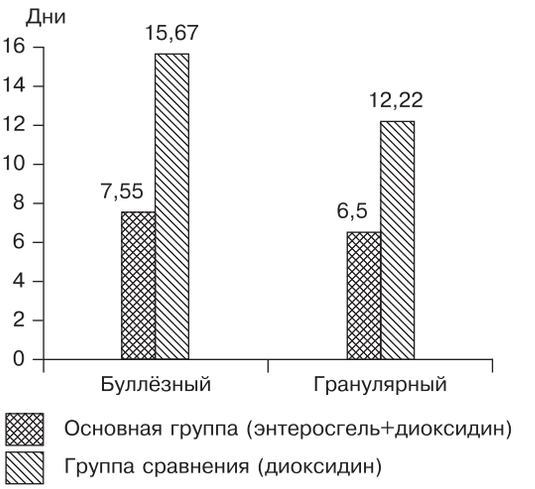

Рис. 6. Сроки (в сут) исчезновения лейкоцитурии при различных эндоскопических вариантах хронического цистита.

транплантологии и искусственных органов (Суханов А.В., 2005). Результаты указанных исследований позволили заподозрить участие вирусов в первую очередь герпетической группы в этиологии хронического гранулярного цистита.

13 пациенткам с упорно рецидивирующим течением ХЦ (у 10 — гранулярный, у 3 — буллезный) провели обследование, направленное на обнаружение ВПГ-1 и ВПГ-2 и цитомегаловируса (ЦМВ). Оно включало выявление ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, слюне, моче и биоптате мочевого пузыря (n =8), серологическое исследование сывороток крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с качественным определением анти-IgM и количественным анти-IgG к вышеуказанным вирусам.

5 девочек с гранулярным ХЦ имели повышение концентрации анти-IgG к ВПГ-1 на порядок к диагностически значимой. Кроме того, у остальных 5 детей также выявили повышение концентрации анти-IgG к ЦМВ на порядок к диагностически значимой. 1 из этих пациенток выделяла ЦМВ с мочой. Другие тесты были отрицательными. У 3 девочек с буллезным циститом все результаты были в пределах допустимых значений.

Комплексная терапия ХЦ у детей включала ежедневную однократную инстилляцию в объеме 40 мл мочевого пузыря перед физиотерапевтической процедурой; токи УВЧ на область проекции мочевого пузыря (норма 10 — 14 на курс).

По показаниям в комплекс лечения в зависимости от выраженности лейкоцитурии подключали терапию уроантисептиками и/или системными антибиотиками. В связи с этим больных каждой группы разделили на 4 подгруппы, которые на фоне инстилляций получали уроантисептик; системный антибиотик; уроантисептик и системный антибиотик; только внутрипузырную терапию.

Всем пациенткам, у которых выявили хроническую вирусную инфекцию, инстилляции мочевого пузыря проводили пастой энтеросгель 20 мл и 0,05% водным раствором хлоргексидина 20 мл (норма 10 — 14 на курс). Изменение в проводимой терапии было связано с тем, что у всех детей этой группы ранее проводилась внутрипузырная терапия 1% раствором диоксидина с недостаточным клинико-лабораторным эффектом. Учитывая то, что у хлоргексидина описан противовирусный эффект, мы считаем оправданным добавление его к инстиллируемой жидкости. Кроме того, всем больным этой группы во время инстилляций вводили человеческий рекомбинантный интерферон-α_{2b} в виде ректальных свечей (ви-

ферон) в возрастной дозе 2 раза в день (на курс 20), а в промежутках между курсами инстилляций — индуктор эндогенного интерферона (циклоферон в возрастной дозировке по схеме).

Практически у всех детей основной группы после проведенного курса лейкоцитурия снижалась до минимальной или вовсе исчезала. Исключение составила 1 девочка с обострением ХЦ, возникшим после цистоскопии. В группе сравнения у 15% пациенток проводимая терапия не дала положительного эффекта. У остальных также лейкоцитурия снижалась до минимальной или исчезала. Анализ мочи нормализовался у всех девочек, обследованных на выявление вирусов.

Сроки исчезновения лейкоцитурии у детей основной группы и группы сравнения были различными, что видно на рис. 5.

При применении уроантисептика в комплексе с инстилляциями лейкоцитурия в основной группе исчезала через 7,35 ± 1,09 сут, а в группе сравнения — через 10,5 ± 2,5 сут. У детей с наиболее упорной лейкоцитурией, требующей назначения и уроантисептика, и системного антибиотика, нормализация количества лейкоцитов в моче в основной группе происходила на 13 дней раньше, чем в группе сравнения, т. е. на 10-е (9,67 ± 2,84) и 23-е (22,83 ± 4,41) сутки соответственно. При использовании только системного антибиотика эффект наступал в 2 раза быстрее в основной группе (6 ± 1,41 дня), чем в группе сравнения (13,33 ± 2,44 дня). Применение одних инстилляций приводило к менее быстрому положительному эффекту — через 5,64 ± 0,78-е и 7 ± 4,24-е сутки соответственно.

Таким образом, при проведении инстилляций с использованием пасты энтеросгель в сочетании с 1% раствором диоксидина (основная группа) в отличие от применения только 1% раствора диоксидина (группа сравнения) мы получили более быструю нормализацию общих анализов мочи у детей с ХЦ.

При анализе сроков исчезновения лейкоцитурии при различных эндоскопических вариантах ХЦ оказалось, что результаты лучше в основной группе, чем в группе сравнения (рис. 6).

Из представленных данных следует, что исчезновение лейкоцитурии происходит в основной группе и группе сравнения при буллезном ХЦ — через 7,55 ± 0,87 и 15,67 ± 2,65 сут, при гранулярном — через 6,5 ± 1,44 и 12,22 ± 3,01 сутки соответственно.

Таким образом, при проведении внутрипузырной терапии с использованием препарата энтеросгель клинико-лабораторная ремиссия наступала на 6—8 дней раньше, чем при инстилляциях только 1% раствором диоксидина. У детей, страдающих гранулярным ХЦ, не было достоверной разницы при использовании различных растворов (диоксидин, хлоргексидин) с пастой энтеросгель. Однако применение хлоргексидина более обоснованно с этиологической точки зрения (антисептик хлоргексидин оказывает противовирусное действие).

В целом исчезновение лейкоцитурии происходило в основной группе за 7,14 ± 1,42 дня ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения — за 14,32 ± 3,7 дня ($p < 0,05$). Приведенные различия достоверны ($p < 0,05$).

После курса инстилляций посевы мочи в основной группе были стерильными у 97% детей, в группе сравнения — у 60%. У остальных больных мы наблюдали смену флоры или уменьшение количества высевающихся колоний бактерий.

Выводы

1. Несмотря на то что основным бактериологическим агентом при ХЦ является кишечная палочка, вирусы герпетической группы также могут иметь этиологическую значимость в развитии гранулярного цистита у детей.

2. У детей с упорно рецидивирующим течением гранулярного ХЦ необходимо проводить исследование крови и мочи на обнаружение антигенов вирусов группы герпеса (ПЦР) и сыворотки крови на антитела к ним классов М и G (ИФА) в парных сыворотках.

3. Применение сорбента энтеросгель в комплексной терапии ХЦ приводило к более быстрому купированию лейкоцитурии, чем при назначении стандартной терапии диоксидином.

4. Введение пасты энтеросгель в качестве носителя для местно применяемых антибиотиков и антисептиков позволило снизить их концентрацию в 2 раза, а следовательно, и токсическое и раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря, присущую данным препаратам (диоксидин, хлоргексидин).

5. В связи с возможной этиологической значимостью вирусов в развитии гранулярного ХЦ целесообразно в состав инстиллята совместно с пастой энтеросгель включать хлоргексидин, а также подключать к комплексной терапии интерферон и его индукторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванова В.В., Иванова М.В., Левина А.С.* и др. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008; 1: 1—8.
2. *Каражас Н.В., Малышева Н.А., Рыбалкиной Т.Н.* и др., ред. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Метод. рекомендации. М.; 2007.
3. *Римарчук Г.В., Горчакова Л.Н., Длин В.В.* и др. Включение в терапию вирусассоциированного гломерулонефрита у детей нового комплексного препарата виферон. Метод. рекомендации. М.; 1997.
4. *Suzuki J., Komada T., Hirai K., Tsuruoka H., Mori H.* et al. An adult case of fulminant Epstein—Barr virus infection with acute tubulointerstitial nephritis. Intern. Med. 2012; 51 (6): 629—34.
5. *Gara N., Zhao X., Collins M.T., Chong W.H., Kleiner D.E., Jake Liang T.* et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 35 (11): 1317—25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05093.x.
6. *Aboian I.A., Aboian V.É., Zin'kovskaia O.V., Sknar V.A., Kucherov V.A., Stovbun S.V.* et al. Panavir in combined treatment of chronic cystitis with hyperplastic changes in urinary bladder mucosa. Urologiia. 2011; 6: 25—6; 28—9.
7. *Byington C.L., Zerr D.M., Taggart E.W., Nguy L., Hillyard D.R., Carroll K.C., Corey L.* Human herpesvirus 6 infection in febrile infants ninety days of age and younger. Pediatr. Infect. Dis. J. 2002; 21 (11): 996—9.
8. *Возианов А.Ф., Майданик В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В.* Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс; 2002.
9. *Голигорский С.Д.* Циститы. Кишинев: Гос. изд-во Молдавии; 1958.
10. *Сеймивский Д.А. , Голод И.М., Носов А.Т.* Клинико-морфологическое обоснование патогенетического лечения детей с хроническим циститом. Урология и нефрология. 1990; 6: 16—9.
11. *Ешмухамбетов С.Н.* Лечение хронического цистита и его осложнений у детей. Урология и нефрология. 1978; 3.
12. *Коровина Н.А., Мумладзе Э.Б., Захарова И.Н.* Циститы у детей: Учебное пособие. М.; 1998.
13. *Коган А.С., Микоян А.Г., Коренная Н.А.* Пролонгированная эндовезикальная энзимотерапия при цистите. Урология и нефрология. 1983; 4.
14. *Карпухин И.В., Ли А.А.* Консервативная терапия больных хроническим циститом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2002; 2.
15. Сборник работ по применению препарата энтеросгель в медицине. ч. 2; 5—6. М.; 2002.
16. *Яцык П.К., Ботвиньева В.В., Сенцова Т.Б.* и др. Показатели местного иммунитета при лечении хронического цистита у детей чигаином. Урология и нефрология. 1993; 5: 13—5.

Поступила 30.10.12