

Статья поступила в редакцию 5.02.2016 г.

Шикунова Я.В., Гудков А.В., Слизовский Г.В., Геренг Е.А., Балаганский Д.А.  
Сибирский государственный медицинский университет,  
ОГАОУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 2»,  
г. Томск

## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ

Цистит является одной из самых распространённых патологий в практике детского уролога.

**Цель исследования** – выявить особенности этиопатогенеза, морфологии стенки мочевого пузыря при остром бактериальном цистите и оценить эффективность лечения хронического буллёзного цистита у детей.

**Материал и методы.** Проведено исследование на 40 белых крысах. Крысам моделировали острый бактериальный цистит. В группе исследования лечение осуществляли цефтриаксоном. В группе сравнения лечение не проводили. В клиническое исследование вошли 30 детей с хроническим буллёзным циститом. Выполнены ИФА крови и ПЦР мочи на инфекции, цистоскопия с биопсией.

**Результаты и обсуждение.** При развитии острого бактериального цистита у животных в патологический процесс вовлечены все слои мочевого пузыря. При антибиотикотерапии на 10-е сутки произошла эрадикация микроба, но в стенке мочевого пузыря остались проявления воспаления. У 12 девочек (40 %) был подъём уровня IgM к *Ureaplasma urealyticum*, у 9 девочек (30 %) – к *Chlamydia trachomatis*, у 9 (30 %) – к *Mycoplasma hominis*, у 100 % – к ВПГ и ЦМВ. ПЦР мочи выявил в 6 случаях (20 %) наличие *Mycoplasma hominis*, в 6 (20 %) – *Ureaplasma urealyticum*. *Escherichia coli* в биоптатах была обнаружена у 6 девочек (20 %). В 5 случаях (16,7 %) выявлен *Streptococcus viridians*, в 4-х (13,3 %) – *Staphylococcus saprophyticus*, в 2-х (6,7 %) – *Enterococcus faecalis*, у 3-х девочек (10 %) выявлена микст-инфекция (*Escherichia coli* + *Staphylococcus saprophyticus*). В лечение добавлены антибиотики по чувствительности микробов, выявленных при посеве биоптатов, с учётом выявленных инфекций и иммуномодулирующая терапия. За 6 месяцев у 2-х детей (6,7 %) возникли обострения хронического цистита.

**Заключение.** Подход к диагностике и лечению детей с циститом должен быть комплексным и углубленным.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* бактериальный цистит у детей; этиология цистита; экспериментальная модель цистита.

**Shkunova Y.V., Gudkov A.V., Slizovskiy G.V., Gereng E.A., Balaganskiy D.A.**

*Siberian State Medical University,  
Emergency Care Hospital N 2, Tomsk*

**PECULIARITIES OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYSTITIS IN PAEDIATRIC PATIENTS**

Cystitis is one of the most widely spread pathologies in the practice of any paediatric urologist.

**The objective of the research** is to identify peculiarities of etiopathogenesis, morphology of the bladder wall in acute bacterial cystitis and to evaluate efficacy of treatment of the chronic bullous cystitis in children.

**Material and methods.** The study was conducted on 40 albino rats. Acute bacterial cystitis was simulated in rats. Ceftriaxone was used in the treatment group. No treatment was performed in the control group. The clinical study enrolled 30 children with chronic bullous cystitis. ELISA blood test and PCR urine test for infections, cystoscopy with biopsy were performed.

**Results and discussions.** In case of acute bacterial cystitis development in animals, the pathological process involves all layers of the bladder. Microbe eradication took place on the 10th day of antibiotic treatment; however, the bladder wall still had signs of inflammation. In 12 girls (40 %) elevation of IgM to *Ureaplasma urealyticum* was observed, in 9 girls (30 %) to *Chlamydia trachomatis*, in 9 (30 %) to *Mycoplasma hominis*, in 100 % to HSV and CMV. PCR urine test in 6 cases (20 %) demonstrated presence of *Mycoplasma hominis*, in 6 (20 %) of *Ureaplasma urealyticum*. *Escherichia coli* in biopsy samples was found in 6 girls (20 %). In 5 cases (16,7 %) *Streptococcus viridians* was found, in 4 (13,3 %) – *Staphylococcus saprophyticus*, in 2 (6,7 %) – *Enterococcus faecalis*, in 3 girls (10 %) – mixed infection (*Escherichia coli* + *Staphylococcus saprophyticus*) was found. Antibiotics were added to the therapy based on the susceptibility of microbes found in the process of biopsy samples inoculation taking into account infections identified and immunomodulatory therapy. For the period of 6 months, 2 children (6,7 %) had exacerbation of chronic cystitis.

**Conclusion.** Approach to diagnosis and treatment of children with cystitis should be complex and comprehensive.

**KEY WORDS:** bacterial cystitis in children; aetiology of cystitis; experimental model of cystitis.

Согласно данным эпидемиологических исследований, самой частой локализацией всех инфекций мочевыводящих путей является мочевого пузыря. По литературным данным, в России у 20-25 % женщин в течение жизни возникал острый цистит [1]. Установлено, что около 19-20 % госпитализированных в урологический стационар детей составляют пациенты, страдающие хроническим циститом [2]. Под циститом понимают инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря с нарушением функциональной морфологии этого органа. Большинство авторов акцентируют, что при неосложнённой форме цистита в процесс вовлекается лишь слизистая и подслизистая оболочки мочевого пузыря [3, 4].

Согласно современным исследованиям, ведущим этиологическим фактором в развитии бактериального цистита является обсеменение мочевого пузыря микроорганизмами, преимущественно, грамотрицательной флорой. Самым распространенным агентом, который высевается из отделяемого слизистой оболочки мочевого пузыря, является кишечная палочка (*Escherichia coli*) [5-9]. В этой связи, приоритетной таргетной терапией при остром бактериальном цистите является лечение антибиотиками. Многие пациенты, ошибочно предполагая о мнимой «лёгкости» острого цистита, занимаются самолечением короткими курсами антибиотиков, что приводит к развитию резистентной формы микробов и реинфекциям заболевания. Важно отметить, что у 50 % больных первые эпизоды цистита рецидивировали, а переход в хроническую форму возникает в 10-25 % случаев [1]. В этой связи целесообразно изучить этиопатогенез острого цистита, а также изменения структуры мочевого пузыря для разработки комплексных способов лечения данного заболевания.

**Цель исследования** – выявить особенности этиопатогенеза, функциональной морфологии стенки мочевого пузыря при остром бактериальном цистите и

оценить эффективность лечения хронического бульозного цистита у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Экспериментальная часть работы* проведена на 40 беспородных белых половозрелых крысах самках массой 200-250 г. Экспериментальным животным моделировали острое бактериальное воспаление мочевого пузыря путём трёхкратного ежедневного трансуретрального введения в мочевой пузырь 0,3 мл штамма *Escherichia coli* в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл [10]. В группе исследования (20 крысам) проводили лечение острого цистита путём ежедневных внутримышечных введений антибиотика – цефтриаксона в дозировке 50 мг/кг/сут. Группе сравнения (20 крыс) терапия не проводилась. Выводили из эксперимента животных на 5-е, 7-е и 10-е сутки посредством  $\text{CO}_2$ -асфиксии в специальной камере. Из анатомического препарата мочевого пузыря вырезали кусочки с сохранением всех слоев исследуемого органа. Гистологические препараты фиксировали, обезживали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Проводили обзорную световую микроскопию.

Манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.

*Клиническая часть исследования.* Под нашим наблюдением находились 30 детей, поступившие в плановом порядке в отделение урологии ОГАУЗ «БСМП № 2» с диагнозом хронический цистит. Учитывая сложности в постановке диагноза хронического цистита как основного заболевания, дети из группы нашего наблюдения отвечали следующим параметрам включения: давность заболевания более 1 года, не менее 4-х предшествующих курсов консервативной терапии, наличие периодических обострений заболевания (более 3-х раз в анамнезе), сопровождающихся паллакиурией, пиурией, бактериурией. Для исследования только первичных форм хронического цисти-

### Корреспонденцию адресовать:

ШИКУНОВА Яна Владимировна,  
634033, г. Томск, пер. Ботанический, д. 7а, кв. 49.  
Тел.: +7-923-426-90-44.  
E-mail: yana-z@mail.ru

та мы сформулировали следующие параметры исключения: наличие врождённых аномалий развития наружных половых органов и мочевыводящей системы, открытые операции на мочевом пузыре в анамнезе, «спинальный» мочевой пузырь и другие нейрогенные расстройства мочевого пузыря, острый или хронический вульвовагинит.

Таким образом, в группу исследования вошли 30 девочек в возрасте от 6 до 13 лет, с давностью заболевания от 1 года до 10 лет.

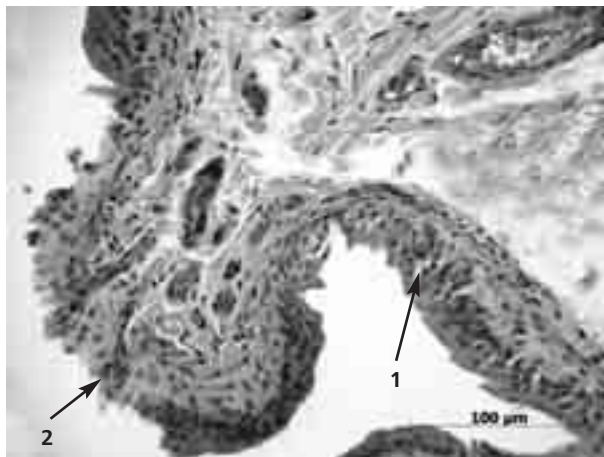
Всем детям проведен следующий объём диагностических мероприятий: общеклинические анализы крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, микробиологическое исследование мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря, мазок из вульвы/уретры на микрофлору, ИФА крови на инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), ПЦР мочи на инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, ВПЧ 16/18 тип, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *hominis*), ритм спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрия, цистоскопия с биопсией слизистой оболочки мочевого пузыря для гистологического, цитологического и микробиологического исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

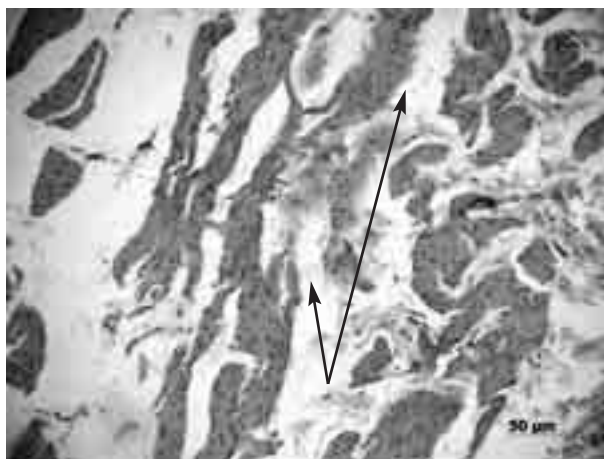
В гистологических препаратах мочевого пузыря крыс из группы сравнения, которым лечение острого бактериального цистита не осуществляли, на всех контрольных точках эксперимента выявлены выраженные воспалительные изменения, проявляющиеся в процессах альтерации и дистрофии эпителиального пласта, наличие диффузного полиморфноклеточного инфильтрата, большого количества сосудов микроциркуляторного русла с нарушением реологических свойств (стаз, сладж, тромбоз, парез) в собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочке, выраженном отёке мышечной оболочки. Данные изменения в оболочках мочевого пузыря оставались без какой-либо значительной динамики к 10-м суткам исследования. Присутствие *Escherichia coli* мы обнаруживали на всех сутках эксперимента (рис. 1, 2, 3).

В гистологических препаратах мочевого пузыря крыс из группы исследования, которые получали антибиотикотерапию, на 5-е сутки в клетках промежуточного и поверхностного слоёв переходного эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря определялись

**Рисунок 1**  
Гистологический препарат мочевого пузыря крысы на 5 сутки после моделирования воспаления. Дистрофические изменения эпителия (1) и альтерация поверхностных клеток переходного эпителия мочевого пузыря (2). Окр. гематоксилином-эозином.



**Рисунок 2**  
Гистологический препарат мочевого пузыря крысы на 7 сутки после моделирования воспаления. Отек мышечной оболочки мочевого пузыря (указаны стрелкой). Окр. гематоксилином-эозином.



выраженные дистрофические изменения в эпителиоцитах, визуализировались явные признаки альтерации. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе обнаруживалось множество сосудов с реологическими расстройствами, определялся

### Сведения об авторах:

ШИКУНОВА Яна Владимировна, аспирант, кафедра детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: yana-z@mail.ru

ГУДКОВ Александр Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

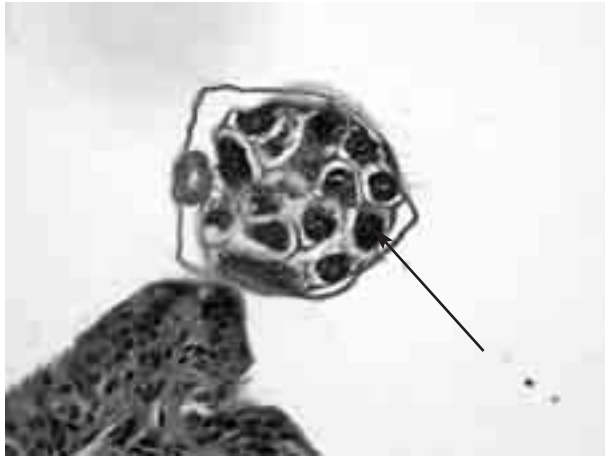
СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

ГЕРЕНГ Елена Андреевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

БАЛАГАНСКИЙ Дмитрий Анатольевич, зав. отделением урологии, ОГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 2», г. Томск, Россия.

Рисунок 3

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы на 10 сутки после моделирования воспаления. Колонии микроорганизмов кишечной палочки на поверхности переходного эпителия мочевого пузыря (указаны стрелкой). Окр. гематоксилином-эозином.



периваскулярный полиморфноклеточный инфильтрат. Нами выявлены выраженные признаки отека в мышечной оболочке мочевого пузыря. Адвентициальная оболочка была обильно инъецирована расширенными кровеносными сосудами. В просвете мочевого пузыря обнаруживались множественные скопления кишечной палочки (рис. 4).

На 7-е сутки лечения воспалительные изменения в стенке мочевого пузыря незначительно уменьшены. Мы визуализировали уже умеренные признаки дистрофии эпителиоцитов без альтерации, плотность клеточного инфильтрата снизилась, но он всё ещё носил характер диффузного полиморфноклеточного. В мышечной оболочке мочевого пузыря сохранялись признаки отёка с умеренной тенденцией к уменьшению. Адвентициальная оболочка была с незначительной гиперемией сосудов. Важным моментом исследования явилось обнаружение персистенции адгезированных к слизистой мочевого пузыря колоний *Escherichia coli*, несмотря на проводимую антибиотикотерапию (рис. 5).

На 10-е сутки лечения антибиотиком воспалительные изменения в стенке мочевого пузыря в виде умеренной дистрофии эпителиоцитов, очагового периваскулярного лимфогистиоцитарного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочке и подслизистой основе, присутствовал умеренный отёк в

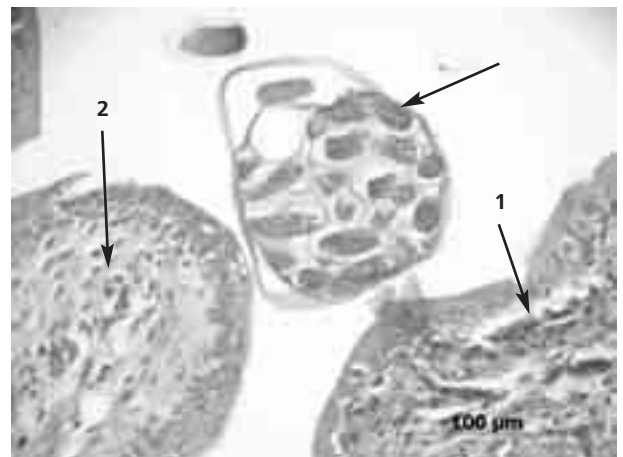
Рисунок 4

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы с моделью острого бактериального цистита на 5 сутки лечения антибиотиком. Колонии кишечной палочки в слизистой оболочке мочевого пузыря (указаны стрелкой). Отек (1), единичный полиморфноклеточный инфильтрат собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (2). Окр. гематоксилином-эозином.



Рисунок 5

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы с моделью острого бактериального цистита на 7 сутки лечения антибиотиком. Адгезия колоний кишечной палочки на переходном эпителии слизистой оболочки мочевого пузыря (указаны стрелкой). Умеренный отек (1), диффузный полиморфноклеточный инфильтрат собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (2). Окр. гематоксилином-эозином.



#### Information about authors:

SHIKUNOVA Yana Vladimirovna, post-graduate student, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: yana-z@mail.ru

GUDKOV Aleksandr Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of urology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

SLIZOVSKIY Grigoriy Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, head of the chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

GERENG Elena Andreyevna, doctor of medical sciences, professor, chair of morphology and general pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

BALAGANSKIY Dmitriy Anatolyevich, head of the department of urology, Emergency Care Hospital N 2, Tomsk, Russia.

мышечной оболочке. Важно отметить, что на 10-е сутки после проведения антибиотикотерапии в гистологических препаратах мочевого пузыря кишечной палочки не выявлено (рис. 6).

Таким образом, при развитии острого бактериального цистита у экспериментальных животных в патологический процесс вовлечены все слои мочевого пузыря. Следует отметить, что даже через 10 дней самоэлиминации возбудителя не происходит. При антибиотикотерапии только на 10-е сутки лечения можно говорить об эрадикации микробного агента, до этого времени *Escherichia coli* адгезирована к слизистой мочевого пузыря. Однако на этом сроке исследования в стенке мочевого пузыря остаются клеточные и сосудистые проявления воспаления, с тенденцией к купированию, полного выздоровления животных не происходит.

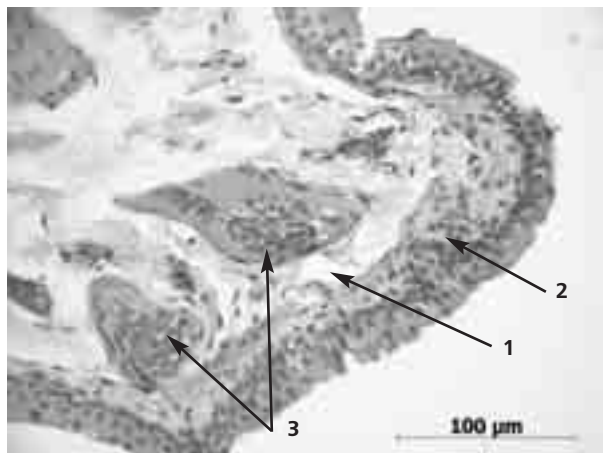
По результатам обследования, у 100 % детей в ОАМ выявлена пиурия и бактериурия. В то же время, субъективно жалоб больные не предъявляли, дизурии, болей при пальпации надлобковой области, гипертермии не выявлено. Воспалительных изменений и других отклонений со стороны общего анализа крови не выявлено. Посев мочи на стерильность в 80 % случаев (24 девочки) выявил наличие патогенного штамма *Escherichia coli* с ОМЧ от 100 тыс до 5 млн. Мазок из вульвы/уретры на микрофлору был без патологии у всех девочек в группе. Урофлоуметрия, ритм спонтанных мочеиспусканий нарушений уродинамики нижних мочевых путей не выявили. По данным УЗИ почек и мочевого пузыря, у всех больных обнаружены признаки хронического цистита (утолщение слизистой мочевого пузыря, мелкодисперсная взвесь в полости мочевого пузыря). По результатам ИФА крови у 12 девочек (40 %) мы обнаружили положительный и резко положительный подъём IgM к *Ureaplasma urealyticum*, у 9 девочек (30 %) – на *Chlamydia trachomatis*, ещё у 9 (30 %) – на *Mycoplasma hominis*. Во всех случаях был значительно повышен титр антител G и M к ВПГ и ЦМВ. В 6 случаях (20 %) ПЦР мочи выявил наличие *Mycoplasma hominis*, в 6 (20 %) – *Ureaplasma urealyticum*.

По данным цистоскопии, у всех девочек группы исследования выявлена картина хронического буллезного цистита, в трёх случаях (10 %) с элементами белесоватого налёта в пределах треугольника Льюто (очаги лейкоплакии). Всем детям была проведена биопсия изменённой слизистой мочевого пузыря с захватом подслизистой основы. По результатам гистологического исследования в 73 % случаев (22 девочки) верифицирована картина фолликулярного цистита: умеренный отёк, гиперемия и распространённая лимфо-плазмочитарная инфильтрация, у 8 детей (26,7 %) биопсия для гистологического исследования оказалась неинформативна, но цитологическое исследование выявило признаки хронического цистита – дегенеративный переходный эпителий с элементами воспаления с преобладанием лимфоцитов.

Микробиологическое исследование биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря в 20 случаях (66,7 %)

Рисунок 6

Гистологический препарат мочевого пузыря крысы с моделью острого бактериального цистита на 10 сутки лечения антибиотиком. Субэпителиальный отек (1) и полиморфноклеточный инфильтрат (2). Расширение сосудов микроциркуляторного русла с признаками стаза и сладжа эритроцитов в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (3). Окр. гематоксилином-эозином.



выявил наличие микроорганизмов, причём в двух случаях при отрицательном первичном посеве мочи на стерильность. Патогенный моноштамм *Escherichia coli* был выявлен у 6 девочек (20 %), что соответствовало результату первичного посева мочи на стерильность у этих же детей, но с более узким спектром чувствительности к антибиотикам. В 5 случаях (16,7 %) выявлен *Streptococcus viridians*, в 4-х биоптатах (13,3 %) обнаружен *Staphylococcus saprophyticus*, в 2-х (6,7%) – *Enterococcus faecalis*, у 3-х девочек (10 %) выявлена микст-инфекция (*Escherichia coli* + *Staphylococcus saprophyticus*).

Перед проведением цистоскопии с биопсией все больные получали стандартную десятидневную моно-антибиотикотерапию по чувствительности микроорганизма, обнаруженного при микробиологическом исследовании мочи, ежедневные трансуретральные инстилляций колларгола в течение 10 дней, лазеротерапию внутривезикулярно № 10. Контрольные посева мочи (перед проведением эндоскопического исследования) роста микрофлоры не выявили.

Согласно полученным результатам исследований, стандартное лечение было дополнено курсом антибиотика с учётом чувствительности микроорганизмов, выявленных при посеве биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря, специфической антибиотикотерапией с учётом редких инфекций (азитромицин) и иммуномодулирующей терапией (Генферон Лайт 250 тыс МЕ ректально 2 раза в день 10 дней, затем 1 раз в два дня 3 месяца). Кроме того, трём девочкам с выявленной при цистоскопии лейкоплакией слизистой мочевого пузыря проведена аргоноплазменная абляция изменённых участков слизистой оболочки.

Контрольное обследование было проведено через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения. За обозначенный период у 2-х детей (6,7 %) возникли обострения хронического цистита (от 1-го до 3-х эпизодов). У остальных девочек из группы исследования жалоб, изменений со стороны общеклинических анализов крови, мочи не было, посевы мочи на стерильность роста микрофлоры не выявили. Повторных цистоскопий в группе исследования не проводилось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное экспериментальное и клиническое исследование указывает на то, что подход к диагностике и лечению детей с циститом должен быть комплексным и углубленным, учитывая глубину поражения стенки мочевого пузыря, длительное сохранение воспалительных изменений слизистой после эрадикации возбудителя и мультифакториальность этиологии данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Урология: национ. руководство /под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
2. Пугачёв, А.Г. Детская урология /Пугачёв А.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с.
3. Инфекция мочевой системы у детей /под ред. В.В. Длина, И.М. Османова, О.Л. Чугнуновой, А.А. Корсунского. – М.: ООО «М-Арт», 2011. – 384 с.
4. Рафальский, В.В. Острый неосложненный цистит: новые тенденции в антимикробной терапии /В.В. Рафальский //Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 7. – С. 28-33.
5. Лоран, О.Б. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин /Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. //Урология и нефрология. – 1997. – № 6. – С. 7-14.
6. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients /E. Denes, J. Prouzergue, S. Ducroix-Roubertou et al. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – V. 31, N 11. – P. 3079-3083.
7. Kranjcec, B. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial /B. Kranjcec, D. Papes, S. Altarac //World J. Urol. – 2014. – V. 32, N 1. – P. 79-84.
8. Foxman, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden /B. Foxman //Inf. Dis. Clin. North Am. – 2014. – V. 28, N 1. – P. 1-13.
9. Триамцинолон в лечении неосложнённого бактериального цистита (экспериментальное исследование) /Шкикунова Я.В., Слизовский Г.В., Гудков А.В., Иванов В.В., Геренг Е.А., Красножённов Е.П., Муштоватова Л.С. //Бюл. сиб. мед. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 88-94.
10. Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка, при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита /Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Перепанова Т.С., Хазан П.Л. //Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 39-44.

