

На правах рукописи

ГЯУРГИЕВ ТИМУР АСЛАНБЕКОВИЧ

**ХРОНОТЕРАПИЯ И ФОТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ
БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЦИСТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ**

14.01.23 Урология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону–2017

Работа выполнена на кафедре урологи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Кузьменко Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Неймарк Александр Израилевич – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедра специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии; заведующий кафедрой

Гаджиева Заида Камалудиновна – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач уролог урологического отделения №3 УКБ №2

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 344022, г. Ростов–на–Дону, переулок Нахичеванский, 29

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте организации www.rostgmu.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук,

Ю.В. Лукаш

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Инфекции нижних мочевых путей у женщин (ИНМП) – одни из наиболее распространенных урологических заболеваний, самым частым проявлением которых является цистит (Лоран О.Б., Синякова Л.А., 2014). По данным зарубежных авторов более 7 млн женщин в мире ежегодно обращаются к врачу и более 1 млн из них в дальнейшем госпитализируются (Naber K.G., 2011). В России у каждой третьей женщины рецидив развивается в течение 6 месяцев (Синякова Л.А., 2013).

Данная проблема имеет также высокую социальную значимость. Распространенность хронического цистита среди женщин в возрасте 20–40 лет достигает 40% (Скрябин Г.Н., Александров В.П., 2011). При этом заболевание более чем в 50% случаев приводит к утрате трудоспособности (Foxman B.O., 1990; Синякова, 2012) и развитию психоэмоциональных нарушений, лишает женщин полноценного ночного сна и привычного образа жизни (Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С., 2010). Таким образом, высокая медицинская и социальная значимость этой проблемы обуславливает необходимость разработки новых методов диагностики и лечения хронического цистита.

Антибактериальная терапия является основным направлением в лечении хронического цистита (Ибишев Х.С., 2012). Выбор antimicrobного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически и определяется спектром antimicrobной активности, фармакокинетикой препарата, комплаентностью, а также высоким профилем безопасности и приемлемой стоимостью (Синякова Л.А., 2012).

Эффективность антибактериальной терапии в настоящее время значительно снизилась в связи с нерациональным применением препаратов (Лоран О.Б., 2008). Кроме того, в ближайшие 10–15 лет не ожидается появления антибактериальных препаратов с принципиально новым механизмом действия (Рафальский В.В., 2013). Это обуславливает необходимость разработки новых методов более эффективного использования уже имеющихся препаратов, а также эфферентных методов лечения, таких как фото– и хронотерапия.

В терапии чаще всего используются низкоинтенсивное световое (НИС) воздействие красного и ближнего инфракрасного спектра. (Лукьянович П.А., Кунин А.А., 2009). При воздействии НИС на ткани происходит поглощение фотонов на хромофорах и стимулирование последующих первичных фотохимических реакций (Клебанов Г.И., 2000), в результате которых ионы кальция высвобождаются из клеток ткани и активизируются внутриклеточный

обмен веществ, что приводит к повышению функциональной активности тканей (Лукьянович П.А., 2009). Эти процессы способствуют улучшению микроциркуляции и уменьшению воспалительных явлений, а также усилению регенерации тканей. Кроме того, за счет повышения проницаемости пресинаптических мембран на нервных окончаниях нейронов и истощения медиаторов в синапсах происходит блокирование передачи болевого импульса, что проявляется выраженным анальгезирующим эффектом (Лукьянович П.А., Кунин А.А., 2009).

Таким образом, воздействие НИС вызывает изменение активности ферментов, повышая скорость синтеза белков, ДНК и РНК, что, в свою очередь, приводит к ускорению регенерации тканей. Также НИС позволяет достичь значительной активизации иммунной системы и метаболических процессов как в зоне облучения, так и в организме в целом.

Все процессы в организме носят циркадный, ритмический характер (Агаджанян Н.А., 2007; Неудахин Е.В., 2009; Хетагурова Л.Г., 2000), что обусловлено выработкой серотонина и мелатонина (Ханина Е.А., 2012). Данный регуляторный механизм определяет согласованность всех физиологических, поведенческих, метаболических процессов и плавный переход от активизации обмена веществ к снижению его уровня (Анисимов В.Н., 2006).

Несмотря на то что в настоящее время не изучена эффективность фототерапии и хромотерапии в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин, успешное использование данных методов терапии в других отраслях медицины дает основания ожидать эффективных результатов и в урологии.

Цель исследования – улучшение результатов лечения женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения.

Задачи исследования:

1. Изучить хронобиологические особенности и психоэмоциональный статус женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения.

2. Провести анализ результатов клинико–лабораторных исследований пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения при комплексном лечении с использованием фототерапии в максимальные пики и спады хронобиологической активности организма.

3. Определить морфологические и иммуногистохимические особенности стенки мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим

бактериальным циститом при комплексном лечении с использованием фототерапии в акрофазу и батифазу хроноритма.

4. Разработать способ лечения пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения с использованием фототерапии с учетом хронобиологических особенностей их организма и провести анализ отдаленных результатов лечения пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения.

Научная новизна.

Определены хронобиологические особенности и психоэмоциональный статус женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения;

Впервые доказана клинико–морфологическая эффективность хронотерапии в акрофазу хроноритма при лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин;

Произведен сравнительный анализ эффективности различных вариантов комплексного лечения больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом с использованием фототерапии в акрофазу и батифазу хроноритма.

Установлено, что применение фототерапии при лечении женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения наиболее эффективно в максимальные пики хронобиологической активности организма;

Практическая значимость работы.

Регистрация хроноритмограмм с определением времени пиков и спадов хронобиологической активности организма пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом позволяет оптимизировать тактику лечения с учетом индивидуальных особенностей организма каждой больной.

В комплексной терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин предложено применение фототерапии с использованием аппарата «Светозар», что улучшает микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря, и тем самым способствует купированию болевого синдрома и ирритативной симптоматики.

Предложен новый способ комплексного лечения хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин в стадии обострения (Патент на изобретение № 2593889 от 18 июля 2016 г.), который позволяет

улучшить качество жизни больных и увеличить безрецидивный период заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При хроническом бактериальном цистите в стадии обострения целесообразно проводить регистрацию хроноритмов с определением фаз хронобиологической активности для оптимизации тактики лечения с учетом индивидуальных особенностей организма каждой больной.

2. Использование фототерапии в акрофазу хроноритма у женщин с хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения позволяет достичь более значимого эффекта терапии и более ранней активации репаративных процессов в стенке мочевого пузыря.

3. Разработанный алгоритм лечения пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом позволяет персонализировать их лечение, улучшить качество их жизни и снизить количество рецидивов заболевания.

Реализация результатов работы: результаты проведенных исследований и разработанный способ лечения хронического рецидивирующего бактериального цистита в стадии обострения у женщин используются в практической работе урологических отделений БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10», БУЗ ВО «Новохоперская ЦРБ», БУЗ ВО «Борисоглебская ЦРБ».

Результаты и материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры урологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация работы:

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: VI Троицкой конференции по медицинской физике (Троицк, 2014г); областной научно–практической конференции «Актуальные вопросы организации оказания первичной медико–санитарной и специализированной помощи в многопрофильном стационаре», посвященной 25–летию БУЗ ВО ВГКБСМП № 10 (Воронеж, 2014); на совместном заседании кафедр госпитальной хирургии, общей хирургии, оперативной хирургии с топографической анатомией, урологии и андрологии ИДПО, урологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, 2016);

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, 4 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Структура и объем работы:

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 35 рисунками, включает в себя введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 222 источника, в том числе 157 отечественных и 65 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

На клинической базе кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ (БУЗ ВО «ВГК БСМП № 10», г. Воронеж) за период с января 2013 по январь 2016 г. нами проведено обследование и лечение 90 женщин с диагнозом «Хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения» в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $30,2 \pm 7,4$ года).

В исследование включались пациентки при наличии подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз был подтвержден данными анамнеза и объективного обследования, а также лабораторными и инструментальными исследованиями в соответствии с классификацией ВОЗ (1985, 1995).

Критерии исключения: наличие выраженной сопутствующей соматической патологии, в том числе тяжелых сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета, беременности и лактации, отягощенного аллергологического анамнеза, менструаций в период лечения, гипермобильности уретры, уретрогименальных спаек, интерстициальный цистит, гиперактивный мочевого пузыря, врожденные аномалии развития (дистопия наружного отверстия уретры, эктопия мочевого пузыря, мочеточников, гипоплазия седалищных костей), неврологические состояния, связанные с повреждением спинного мозга либо диабетической невропатией; релаксация и выраженное опущение тазового дна, воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения (в том числе неоткорректированная гипоэстрогения), наличие инфекций, передаваемых половым путем, гематурии.

Больные были рандомизированы на три группы. Группа сравнения (ГС) получала стандартную антибактериальную терапию (рекомендации EAU и POU, 2015). Пациентки получали фуразидина калиевую соль с карбонатом магния

(Фурамаг) по 100 мг 3 раза в день в течение 5 дней. При необходимости производилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериального посева мочи с учетом чувствительности микроорганизмов. После окончания курса антибактериальной терапии для профилактики рецидивов пациенткам назначали препарат Монурель (Замбон) в дозировке 1 таблетка в день в течение 15 дней каждого месяца в течение 3 месяцев.

В клинической группе 1 (КГ1) проводилось стандартное лечение в сочетании с фототерапией в батифазу хроноритма.

В клинической группе 2 (КГ2) стандартная терапия проводилась в комплексе с фототерапией в акрофазу хроноритма.

Субъективные проявления заболевания оценивались по данным дневников мочеиспускания и 5-балльной вербальной шкалы оценки боли (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982) на 1-е, 5-е и 10-е сутки.

Оценка хронобиологических особенностей женщин производилась при анализе полученных хронограмм на 1-е, 5-е и 10-е сутки терапии. Изучалось время пиков и спадов, а также наличие десинхроноза.

На рисунке 1 представлена хронограмма пациентки А. на первый день обследования с пиком хронобиологической активности в 12⁰⁰ и спадом в 15⁰⁰ и 21⁰⁰ часов.

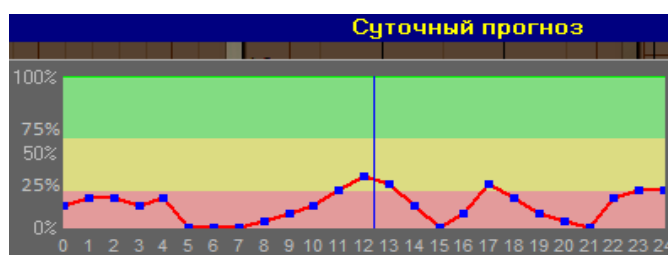


Рис. 1. Суточный прогноз хроноритма пациентки А. на первый день обследования

Кроме того, суточный прогноз функционального состояния включает три зоны. Первая зона, 100–75%, — «физиологическая норма»; вторая зона, 75–25%, — «преморбидное состояние»; третья зона, 25–0%, — «срыв адаптации». Расположение хронограммы во второй и третьей зонах свидетельствовало о наличии у них рассогласования хроноритмов физиологических систем – десинхроноза.

Исследование психоэмоционального статуса производилось с использованием шкал Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и депрессии (HDRS), а также шкалы оценки качества жизни (SF 36) на 1-е и 10-е сутки.

Лабораторная диагностика включала общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи на 1-е, 3–5-е и 9–10-е сутки, а также бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам на 1-е, 5-е сутки и на 7-е сутки после завершения курса антибактериальной терапии. Проводили

иммуноферментный анализ с определением интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, α -фактора некроза опухолей, а также С-реактивного белка в сыворотке крови на 1-е, 5-е и 10-е сутки терапии.

На 3-е и 10-е сутки терапии всем женщинам выполняли цистоскопию с биопсией слизистой мочевого пузыря, после чего проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала. Также производили морфометрическое определение коэффициента пролиферативной активности по KI-67 в строме, уротелии и эндотелии сосудов, а также доли сосудистых структур в собственной пластинке слизистой.

В конце 6-месячного периода наблюдений была проведена регистрация и сравнительный анализ хронограмм, а также оценка частоты рецидивов в группах за 6 месяцев. Кроме того, пациентки заполняли дневники мочеиспускания и проходили лабораторное обследование в объеме ОАК, ОАМ, бактериоскопического и бактериологического исследования мочи.

Достоверность различий между показателями сравниваемых величин при нормальном распределении, а также равенстве выборочных дисперсий оценивалась по (t) критерию Стьюдента. Определение достоверности изменений, если распределение отличалось от нормального, а также при неравенстве дисперсий производили с помощью непараметрических методов. Достоверности различий между двумя средними величинами количественных показателей исследуемых групп (для независимых выборок) анализировались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 5%. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Результаты исследования. При анализе хронограмм на 1-е сутки группе сравнения и клинических группах у 100% пациенток был выявлен десинхроноз. Хронограммы были расположены в третьей и второй зонах (рис. 2 А, Б).

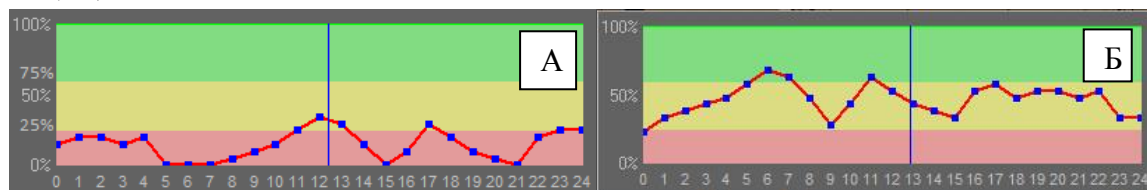


Рис. 2. Суточный прогноз хроноритма: А– хронограмма расположена в третьей зоне; Б– хронограмма расположена во второй зоне

При анализе результатов клинико–лабораторных исследований на 1–е сутки у всех женщин имелись признаки обострения хронического цистита. Достоверных различий в указанных показателях перед началом терапии не выявлено (табл. 1).

Таблица 1 Сравнительная характеристика результатов клинико-лабораторных исследований в группе сравнения и клинических группах на 1-е, 5-е и 10-е сутки

Группы больных	Сутки терапии	Боль, баллы	Частота микций	Количество императивных позывов	Частота ночных микций	Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты мочи, в п/зр
Группа сравнения	1-е	3,37 \pm 0,85	16,03 \pm 2,3	15,6 \pm 2,32	4,8 \pm 1,3	12,6 \pm 1,82	176,3 \pm 75,0
	5-е	1,57 \pm 0,94	12,23 \pm 2,2	11,93 \pm 2,12	2,1 \pm 1,12	10,24 \pm 1,3	40,2 \pm 13,93
	10-е	0,07 \pm 0,25	4,9 \pm 1,06	0,27 \pm 0,45	0,23 \pm 0,43	8,27 \pm 1,03	3,5 \pm 1,59
Клиническая группа 1	1-е	3,4 \pm 0,81	16,7 \pm 2,27	15,3 \pm 2,1	4,8 \pm 1,27	12,5 \pm 2,0	171,3 \pm 70,3
	5-е	0,7 \pm 0,65 *	9,1 \pm 2,55*	8,7 \pm 2,26*	1,5 \pm 1,11*	9,29 \pm 1,47 *	15,5 \pm 7,47*
	10-е	0,03 \pm 0,18	5,0 \pm 1,17	0,27 \pm 0,45	0,33 \pm 0,48	8,1 \pm 0,91	3,4 \pm 1,59
Клиническая группа 2	1-е	3,33 \pm 0,84	16,4 \pm 2,24	15,5 \pm 2,14	4,8 \pm 1,03	12,5 \pm 1,63	172,0 \pm 72,9
	5-е	0,57 \pm 0,68* #	6,0 \pm 2,07* #	4,1 \pm 1,74*#	0,43 \pm 0,63 *#	9,05 \pm 1,78 *	7,2 \pm 4,49*#
	10-е	0,03 \pm 0,18	4,0 \pm 1,67	0,4 \pm 0,5	0,4 \pm 0,49	7,9 \pm 1,24	3,1 \pm 1,54

Примечание: *-достоверность различий с показателями группы сравнения ($p < 0,05$)

#- достоверность различий с показателями клинической группы 1 ($p < 0,05$)

В бактериальном посеве мочи на 1–е сутки во всех группах преобладала *E. coli*. Микробный спектр возбудителей представлен на рис. 3.

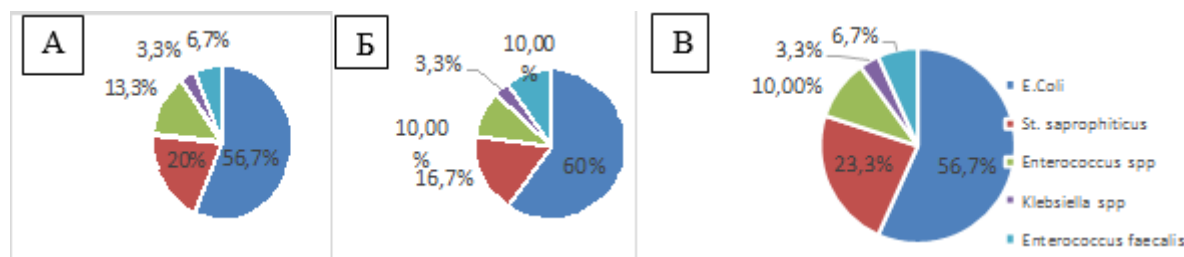


Рис. 3. Микробный спектр возбудителей на 1–е сутки
 А–в группе сравнения; Б– в клинической группе 1; В– в клинической группе 2

При оценке психического статуса по данным шкал Гамильтона HDRS и HARS у всех пациенток были выявлены психоэмоциональные нарушения (рис. 4).

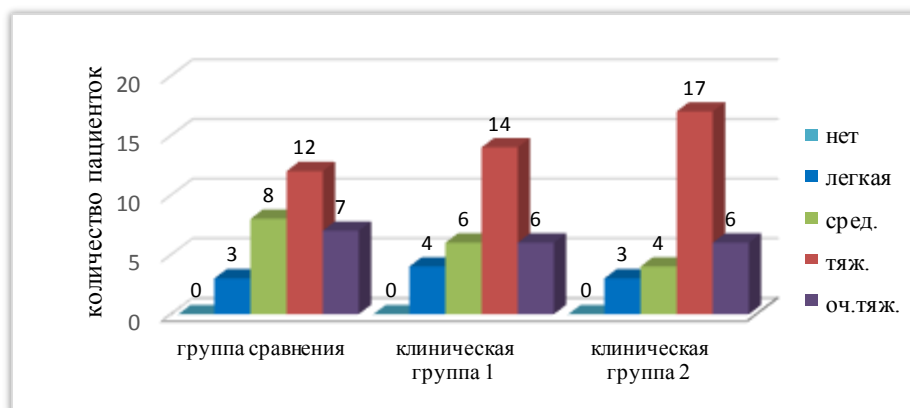


Рис. 4. Уровень депрессии пациенток трех групп на 1–е сутки

По опроснику качества жизни Sf-36 достоверных различий между группой сравнения и клиническими группами не выявлено (табл. 2).

Таблица 2 Сравнительный анализ качества жизни пациенток по шкале SF 36 в группе сравнения и клинических группах на 1-е и 10-е сутки

Шкала SF-36	Группа сравнения, баллы		Клиническая группа 1, баллы		Клиническая группа 2, баллы	
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки
PF - физическая активность	29,45 ± 5,37	33,49 ± 4,22	28,95 ± 5,21	45,18 ± 5,46*	28,44 ± 5,25	57,92 ± 4,42*#
RP - роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	25,17 ± 4,40	35,47 ± 2,40	25,56 ± 4,18	47,17 ± 3,39*	25,97 ± 4,62	61,90 ± 3,68*#
BP - физическая боль	56,25 ± 6,12	56,25 ± 4,12	57,62 ± 5,67	67,14 ± 4,20*	57,20 ± 6,18	69,29 ± 4,16*
GH - общее восприятие здоровья	31,19 ± 5,12	37,11 ± 5,92	32,49 ± 5,32	59,35 ± 6,42*	31,38 ± 5,26	65,79 ± 6,16*
VT - жизнеспособность	33,71 ± 3,54	49,71 ± 6,14	32,94 ± 4,14	52,48 ± 7,09	33,63 ± 4,53	55,18 ± 7,21
SF - социальная активность	36,98 ± 3,70	47,16 ± 3,70	37,56 ± 4,63	55,68 ± 3,20*	37,08 ± 4,72	61,94 ± 3,77*#
RE - роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	34,42 ± 3,16	44,42 ± 3,57	35,12 ± 3,16	45,12 ± 3,51	34,76 ± 3,57	42,25 ± 3,08
MH - психическое здоровье	40,49 ± 5,70	48,89 ± 5,41	39,88 ± 5,41	46,36 ± 5,08	40,55 ± 5,48	50,56 ± 5,11

Примечание: *-достоверность различий с показателями группы сравнения (p<0,05)

#- достоверность различий с показателями клинической группы 1 (p<0,05)

По результатам иммуноферментного анализа сыворотки крови больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом на 1-е сутки концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), α -фактора некроза опухолей (α -ФНО) статистически достоверно не различались у пациенток всех групп и были в пределах нормальных значений. Количество интерлейкина-1 (ИЛ-1) и С-реактивного белка (СРБ) было повышено во всех трех группах без статистически достоверных различий (табл. 3).

Таблица 3 Сравнительная характеристика результатов иммуноферментного анализа крови в группе сравнения и клинических группах на 1-е, 5-е и 10-е сутки

Группы больных	Сутки терапии	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	α -ФНО, пг/мл	СРБ, мг/л
Группа сравнения	1-е сутки	12,94 \pm 1,76	3,93 \pm 2,29	3,18 \pm 2,38	5,0 \pm 0,99
	5-е сутки	4,34 \pm 1,57	3,59 \pm 2,86	2,09 \pm 2,46	1,62 \pm 0,42
	10-е сутки	3,93 \pm 1,27	3,48 \pm 2,39	0,96 \pm 0,72	0,04 \pm 0,02
Клиническая группа 1	1-е сутки	12,9 \pm 1,76	3,96 \pm 2,79	3,19 \pm 2,52	5,05 \pm 1,16
	5-е сутки	3,88 \pm 1,2*	3,39 \pm 2,29	1,48 \pm 1,59	0,17 \pm 0,12*
	10-е сутки	3,79 \pm 1,37	3,41 \pm 2,36	0,81 \pm 0,49	0,04 \pm 0,02
Клиническая группа 2	1-е сутки	12,95 \pm 1,94	4,18 \pm 2,97	3,15 \pm 2,74	5,0 \pm 1,13
	5-е сутки	3,69 \pm 1,34*#	3,64 \pm 3,4	1,33 \pm 1,35*	0,04 \pm 0,02*#
	10-е сутки	3,26 \pm 1,6*	3,5 \pm 2,31	0,82 \pm 0,41	0,04 \pm 0,03

Примечание: *-достоверность различий с показателями группы сравнения ($p < 0,05$)

#- достоверность различий с показателями клинической группы 1 ($p < 0,05$)

В биоптатах всех трех групп на 3-е сутки отмечена сходная морфологическая картина: в строме нерезко выраженная очаговая и диффузная преимущественно лимфоцитарная, инфильтрация с наличием в отдельных случаях нейтрофильных лейкоцитов, гранулоцитов; очаговая слабая воспалительная инфильтрация в уротелиальном пласте (рис. 5 А, Б); десквамация переходного эпителия в некоторых биоптатах; сосуды со стазом эритроцитов и обильной диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, а также значительные склеротические изменения стромы и сосудов в собственной пластинке и подслизистом слое. Подобные изменения в тканях могут соответствовать активному воспалительному процессу на фоне хронических рубцовых изменений стенки мочевого пузыря.

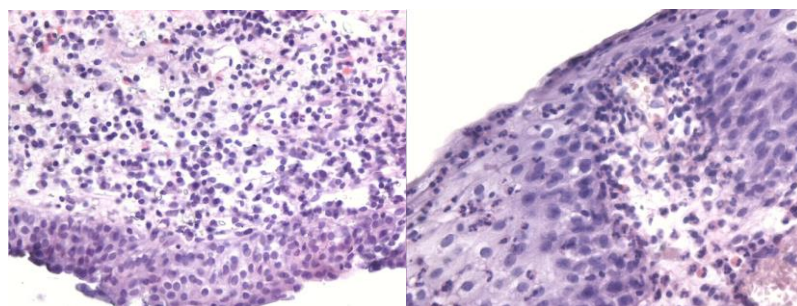


Рис. 5. Биоптат стенки мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином:

А – диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, ув. 200.

Б – воспалительная инфильтрация в уротелиальном пласте. ув. 400.

Согласно данным, полученным при анализе результатов морфометрического исследования, на 3–и сутки у больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения в группе сравнения и клинических группах уровень пролиферативной активности и кровоснабжения тканей был одинаковым (табл. 4).

Таблица 4 Сравнительная характеристика результатов морфометрического исследования в группе сравнения и клинических группах на 3-и и 10-е сутки

Показатели (%)	Группа сравнения		Клиническая группа 1		Клиническая группа 2	
	3-и сутки	10-е сутки	3-и сутки	10-е сутки	3-и сутки	10-е сутки
КПА Ki67 в строме	32,39 ± 3,3 6	46,81 ± 3,8 6	31,98 ± 3,4 6	54,91 ± 3,68 *	32,79 ± 3,5	57,41 ± 3,31* #
КПА Ki67 в уротелии	16,24 ± 3,0 8	27,18 ± 3,5 2	16,14 ± 2,8 5	34,6 ± 3,15*	16,4 ± 2,97	50,7 ± 3,39*#
КПА Ki67 в сосудах	18,31 ± 3,1 2	28,63 ± 3,3 2	18,52 ± 3,5 1	36,11 ± 3,17 *	18,1 ± 3,72	45,2 ± 4,45*#
Доля сосудистых структур	11,57 ± 2,6 3	17,34 ± 2,6 9	11,02 ± 2,8 7	27,63 ± 2,7* *	11,74 ± 2,2 3	33,56 ± 2,65* #

Примечание: *-достоверность различий с показателями группы сравнения (p<0,05)

#- достоверность различий с показателями клинической группы 1 (p<0,05)

К 5–м суткам терапии в ГС у 9 (30%) пациенток была отмечена нормализация хроноритмов, кривые располагались в первой зоне (рис. 6), у 14 (46,7%) и 7 (23,3%) во второй и в третьей зонах соответственно. В КГ 1 десинхроноз отсутствовал в 12 (40%) случаев. У 15 (50%) пациенток хронограммы располагались во второй зоне, у 3 (10%) – в третьей. В КГ 2 десинхроноз отсутствовал в 14 (46,7%) случаев. У 13 (43,3%) пациенток хронограммы располагались во второй зоне, у 3 (10%) – в третьей.



Рис. 6. Суточный прогноз хроноритма пациентки А., хронограмма расположена в первой зоне

К 10–м суткам у всех пациенток клинических групп хронограммы были расположены в первой зоне, десинхроноз отсутствовал, тогда как в группе сравнения десинхроноз сохранялся в 10 (33,3%) случаях, хронограммы были расположены во второй зоне.

Проведенная терапия оказала положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациенток по данным шкал Гамильтона к 10–м суткам терапии (рис. 7, 8). В группе сравнения депрессия купирована в 8 (26,7%) случаях, легкая степень выявлена у 13 (43,3%) пациенток, а средней степени тяжести – у 9 (30%). В КГ1 депрессия отсутствовала в 10 (33,3%) случаях, легкая степень выявлена у 16 (53,4%) пациенток, средней степени тяжести – у 4 (13,3%). В КГ2 депрессия не выявлена в 17 (56,7%) случаях, легкая степень отмечалась у 11 (36,7%) пациенток, а средней степени тяжести констатирована в 2 (6,6%) случаях. В ГС тревога была купирована у 26 (86,7%) пациенток, при ее сохранении у 4 (13,3%) женщин, в КГ1 тревога отсутствовала у 27 (90%) больных, сохранялась у 3 (10%), в КГ2 тревога не отмечалась в 29 (96,7%).

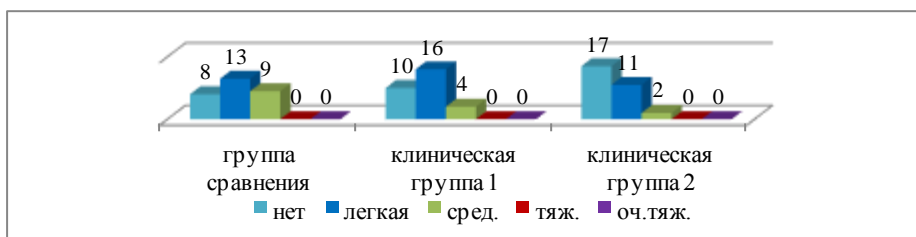


Рис. 7. Уровень депрессии пациенток трех групп на 10–е сутки

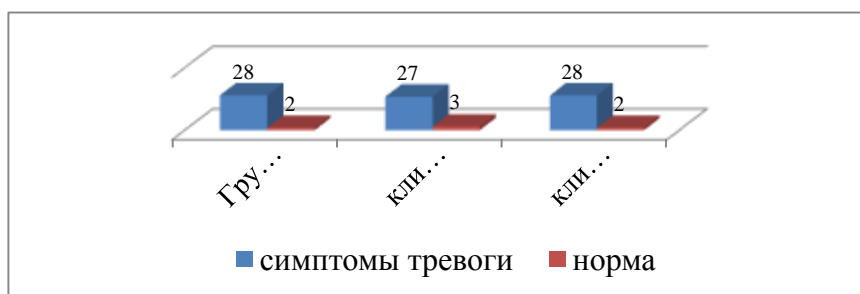


Рис. 8. Уровень тревоги пациенток трех групп на 10–е сутки

По данным опросника качества жизни Sf-36 (табл. 2), в клинических группах к 10–м суткам отмечаются достоверно более высокие показатели по шкалам «физическая активность», «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «общее восприятие здоровья», «физическая боль», «социальная активность». В КГ 2 в сравнении с КГ1 показатели были достоверно выше. Таким образом, наиболее высокий уровень качества жизни на 10–е сутки был выявлен в КГ 2.

Динамика изменений клинико–лабораторных показателей в группах на 5–е и 10–е сутки (табл. 1) свидетельствует о более выраженном уменьшении интенсивности болевых ощущений, частоты мочеиспускания, императивных позывов и ноктурии, а также снижении воспалительных изменений в крови и моче к 5–м суткам у больных клинических групп. Динамика изменения изучаемых показателей в группе пациенток, получавших фототерапию в максимальные пики хронобиологической активности, была достоверно более выраженной.

К 5–м суткам в бактериальном посеве мочи на фоне проведенной антибактериальной терапии отмечена эрадикация возбудителя в 100% наблюдений в группе сравнения и в клинических группах. На 7–е сутки после завершения курса антибактериальной терапии посевы были также стерильны.

Средние значения ИЛ–1 к 5–м суткам достоверно различались (рис. 9). В группе сравнения данный показатель составил $4,34 \pm 1,74$ пг/мл, тогда как в КГ 1 и КГ2 – $3,88 \pm 1,2$ пг/мл и $3,69 \pm 1,34$ пг/мл соответственно. Значение данного показателя в клинической группе 2 было достоверно ниже ($p = 0,049$), чем в клинической группе 1.

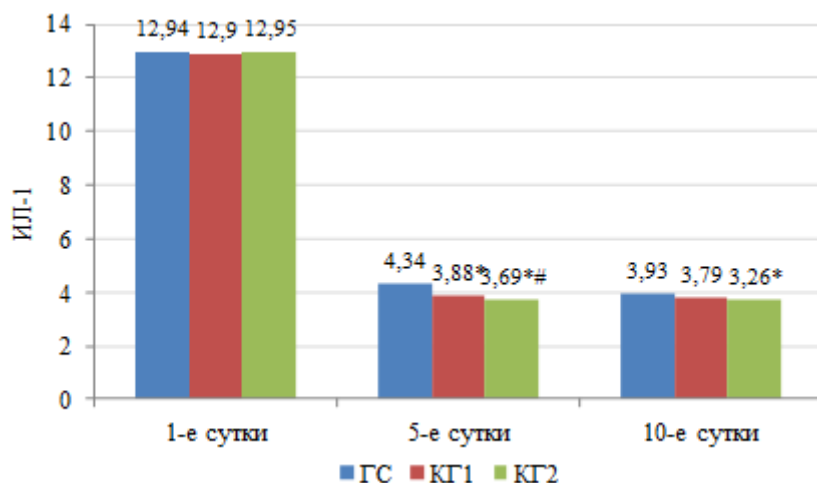


Рис. 9. Динамика изменения ИЛ–1 в группе сравнения и клинических группах

Значение α -ФНО к 5-м суткам в КГ 2 составило $1,33 \pm 1,35$ пг/мл, что достоверно ниже ($p = 0,04$), чем в ГС, где его среднее значение составило $2,09 \pm 2,46$ пг/мл (рис. 10).

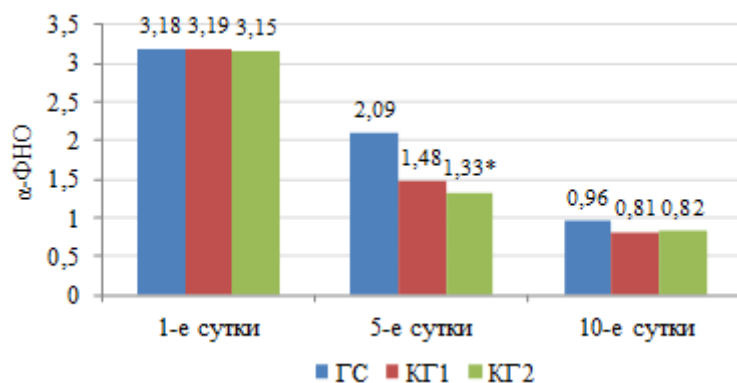


Рис. 10. Динамика изменения α -ФНО в группе сравнения и клинических группах

На 5-е сутки достоверных различий в уровнях ИЛ-6 в трех группах выявлено не было.

Уровень СРБ к 5-м суткам в группе сравнения составил $1,62 \pm 0,42$ мг/л. В КГ 1 его концентрация была достоверно ниже – $0,17 \pm 0,12$ мг/л ($p = 0,0001$). Результаты в КГ 2 также были достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составили $0,04 \pm 0,02$ мг/л ($p = 0,0001$). Между клиническими группами достоверных различий выявлено не было (рис. 11).

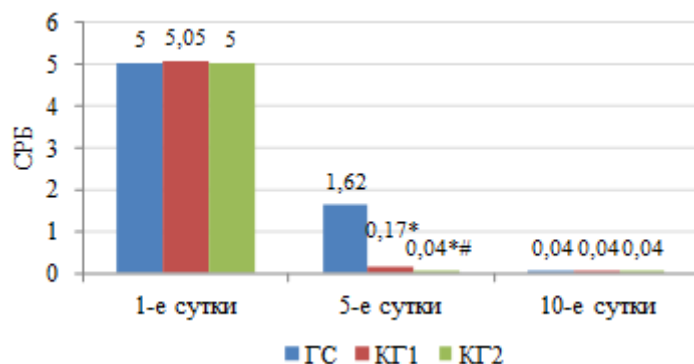


Рис. 11. Динамика изменения СРБ в группе сравнения и клинических группах

На 10-е сутки уровень ИЛ-6, α -ФНО и СРБ в группе сравнения и КГ достоверно не различался.

Уровень ИЛ-1 в КГ 2 составил $3,26 \pm 1,6$ пг/мл, что достоверно ниже ($p = 0,005$), чем в группе сравнения, где среднее значение данного показателя составило $3,93 \pm 1,27$ пг/мл (рис. 12). Между клиническими группами, а также между КГ1 и ГС достоверных различий не выявлено.

На 10-е сутки в образцах слизистой выявляется динамика воспалительного процесса, протекающая различно в группе сравнения и КГ. Количество сосудов увеличилось, уменьшилась площадь, занимаемая

воспалительным инфильтратом, уменьшилась инфильтрация в уротелиальном пласте. В строме и сосудах отмечались процессы склерозирования, уменьшились признаки отека. Однако, сохранялись единичные небольшие лимфоидные скопления без центров размножения, единичные периваскулярные лимфоцитарные муфты.

Имелись различия в течении воспалительного процесса между группой сравнения и клиническими группами. В биоптатах, полученных у пациентов КГ1 и КГ2, морфологические изменения были более сходны.

В результате проведенной терапии во всех трех группах отмечен рост исследуемых морфометрических параметров. Однако к 10–м суткам терапии между группами имелись достоверные различия как в значениях КПА по Кi67 в строме, уротелии и в эндотелии сосудов, так и при измерении доли сосудистых структур в собственной пластинке слизистой (табл. 4).

Результаты, полученные в ГС, были значительно ниже, чем в клинических группах. Наиболее высокие показатели были получены в КГ2 (рис. 13, 14).

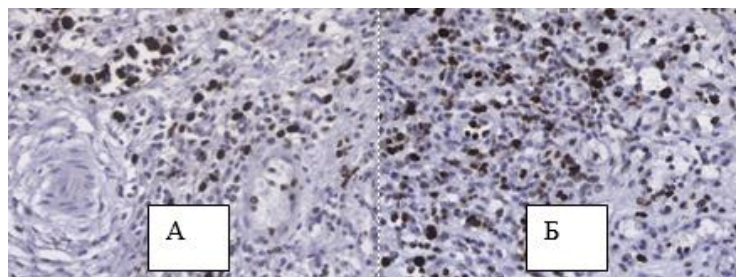


Рис. 13. Динамика изменения экспрессии Кi67 в строме мочевого пузыря у больных КГ2 на 3–и (А) и 10–е сутки (Б)

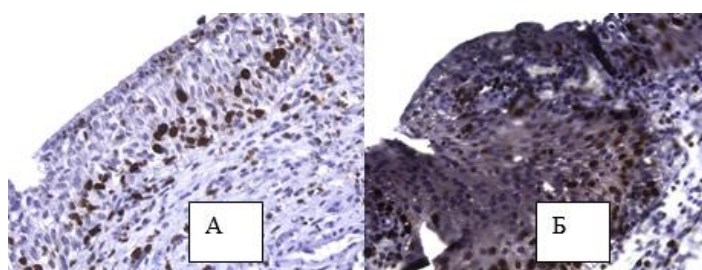


Рис. 14. Динамика изменения экспрессии Кi67 в уротелии мочевого пузыря у больных КБ2 на 3–и (А) и 10–е сутки (Б)

С целью оценки отдаленных результатов через 6 месяцев после проведенной терапии были обследованы 16 пациенток группы сравнения, 15 пациенток КГ 1 и 15 пациенток КГ 2.

Обследование включало регистрацию и анализ хронограмм, заполнение дневников мочеиспускания, лабораторные исследования, а также сравнительный анализ частоты рецидивов хронического цистита у пациенток исследуемых групп за 6 месяцев после лечения (табл. 5).

Таблица 5 Сравнительная характеристика результатов клиничко-лабораторных исследований в группе сравнения и клинических группах через 6 месяцев после проведенной терапии

Группы больных	Статистические показатели	Частота микций	Количество императивных позывов	Частота ночных мочеиспусканий	Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты мочи, в п/зр
Группа сравнения	$M \pm \sigma$	$5,3 \pm 1,18$	$0,1 \pm 0,3$	$0,53 \pm 0,68$	$7,18 \pm 1,72$	$6,97 \pm 5,7$
Клиническая группа 1	$M \pm \sigma$	$4,3 \pm 1,35^*$	$0,03 \pm 0,18$	$0,47 \pm 0,63$	$7,17 \pm 1,74$	$4,73 \pm 3,57^*$
Клиническая группа 2	$M \pm \sigma$	$4,27 \pm 1,34^*$	$0,07 \pm 0,25$	$0,4 \pm 0,56$	$7,15 \pm 1,73$	$3,93 \pm 3,2^{\#}$

Примечание: * - достоверность различий с показателями группы сравнения ($p < 0,05$)
 # - достоверность различий с показателями клинической группы 1 ($p < 0,05$)

Частота микций в группе сравнения в среднем составила $5,3 \pm 1,18$, что достоверно ($p = 0,0001$) выше, чем в КГ1 и КГ2. Между средними показателями частоты мочеиспускания в клинических группах значимых различий выявлено не было ($p = 0,16$).

Количество лейкоцитов в крови у пациенток достоверно не различались. Количество лейкоцитов в моче в ГС составило $6,97 \pm 5,77$ в поле зрения. В КГ1 и КГ2 данный показатель был достоверно ниже и составил $4,73 \pm 3,57$ и $3,93 \pm 3,24$ ($p = 0,0001$) соответственно. Показатель в КГ 2 был достоверно ($p = 0,0001$) ниже, чем в КГ1.

В ГС бактериурия была выявлена у 4 (25%) пациенток. В трех случаях при бактериологическом исследовании высеяна *E. coli*, у 1 пациентки – *St. saprophiticus*. В КГ в 1 (6,7%) бактериологическом посеве выявлен рост *E. coli*. У всех пациенток в КГ2 бактериурия не выявлена.

При анализе хроноритмограмм десинхроноз был выявлен у 5 (31,25%) пациенток ГС, у 2 (13,3%) пациенток КГ 1 и у 1 (6,7%) пациентки в КГ2.

Среднее количество рецидивов в группе сравнения составило $1,97 \pm 0,91$; тогда как в КГ1 и КГ2 данный показатель был достоверно ниже и составил $0,73 \pm 0,9$ ($p = 0,0001$) и $0,5 \pm 0,76$ ($p = 0,0001$). Показатель в клинической группе 2 был достоверно ниже ($p = 0,005$), чем в КГ1 (рис. 15).



Рис. 15. Сравнительная характеристика отдаленных результатов лечения в группе сравнения и клинических группах через 6 месяцев

Выводы

1. У женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения имеются десинхроноз и психоэмоциональные расстройства. Применение фототерапии в максимальные пики хронобиологической активности позволяет нормализовать хроноритмы во всех случаях и достоверно снизить тревожно-депрессивную симптоматику.

2. Использование фототерапии в акрофазу хроноритма позволяет снизить к 5-м суткам терапии интенсивность мочепузырных болей на 82,9%, частоту микций на 63,0%, уровень лейкоцитурии на 96,0%, а также уровень С-реактивного белка на 99,0%, интерлейкина-1 на 15,0% и α -фактора некроза опухолей на 36,4%, что достоверно отлично ($p < 0,05$) от группы пациенток, получавших стандартную терапию.

3. Активность репаративных механизмов при применении стандартной терапии достоверно отличается ($p < 0,001$) от показателей женщин, получавших комбинированное лечение (фототерапия в акрофазу хроноритма). Так, значения коэффициента пролиферативной активности по Ki67 в строме на 10,6%, в уротелии на 23,5%, в эндотелии сосудов на 16,6%, а также при измерении доли сосудистых структур в собственной пластинке слизистой на 16,2% существенно ниже, чем в основной группе.

4. Комплексный способ лечения женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом с применением фототерапии в максимальные пики хронобиологической активности позволяет уменьшить количество обострений цистита в течении 6 месяцев после проведенной терапии на 74,6%, уровень лейкоцитурии на 43,5% и бактериурию на 25,0%, а также частоту микций на 19,9%, что достоверно улучшает качество жизни больных.

Практические рекомендации:

1. При хроническом рецидивирующем бактериальном цистите в стадии обострения рекомендуется ежедневная регистрация хроноритмограмм с определением пиков и спадов хронобиологической активности для выбора индивидуального, а потому наиболее оптимального времени проведения терапевтических процедур.
2. В комплексном лечении женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом рекомендуется применение фототерапии с использованием аппарата «Светозар» в максимальные пики хронобиологической активности организма.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тревожно–депрессивные расстройства у больных с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения / Т.А. Гяургиев, В.В. Кузьменко, Н.В. Курносова, В.А. Куташов, Д.В. Попов // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 158.

2. Лечение больных с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения в комплексе с фототерапией с использованием аппарата «Светозар» / Т.А. Гяургиев, А.В. Кузьменко, В.М. Вахтель, П.А. Лукьянович // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 821–824.

3. Особенности психоэмоционального статуса больных с воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы / А.В. Кузьменко, А.А. Проценко, С.А. Варганов, Т.А. Гяургиев, Д.Е. Строева // Актуальные вопросы организации оказания первичной медико–санитарной и специализированной помощи в многопрофильном стационаре: материалы областной науч.–практ. конф., посвящ. 25–летию БУЗ ВО ВГК БСМП № 10. – Воронеж, 2014. – С. 142–145.

4. Исследование импульсной модуляции света в фототерапии / Т.А. Гяургиев, Д.Е. Строева, В.М. Вахтель, И.П. Доровской, Б.А. Зон, А.В. Кузьменко, А.А. Кунин, П.А. Лукьянович, В.И. Наскидашвили, Г.В. Пахомов // Материалы VI Троицкой конф. по медицинской физике. – 2014. – С. 425–428.

5. Лечение больных с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения в комплексе с фототерапией с использованием аппарата «Светозар» / Т.А. Гяургиев, А.В. Кузьменко // Материалы VI Троицкой конф. по медицинской физике. – 2014. – С. 412–415.

6. Морфометрический анализ эффективности хронотерапии и фототерапии в лечении больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения / Т.А. Гяургиев, А.В. Кузьменко, А.Л. Лавренов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 477–481.

7. Оценка эффективности хронотерапии и фототерапии в комплексном лечении больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения / Т.А. Гяургиев, А.В. Кузьменко, Ж.В. Власова, М.Н. Химичева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 422–425.

8. Фототерапия и хроноterapia в лечении пациентов хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Ю.М. Гончарова, Т.А. Гяургиев, Д.Е. Строев, М.Н. Химичева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 192–199.

9. Пат. 2593889 РФ, МПК51 А61N 5/06. Способ комплексного лечения хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин в стадии обострения / Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Вахтель В.М.; заявитель и патентообладатель Гяургиев Т.А. № 2015116209/14; заявл. 28.04.2015; опубл. 10.08.2016. Бюл. № 22.

Список используемых сокращений

ИНМП – инфекция нижних мочевых путей

ИЛ 1, 6 – интерлейкины 1, 6

α -ФНО – α -фактор некроза опухолей

ХЦ – хронический цистит

НИС – низкоинтенсивное световое излучение

СРБ – С-реактивный белок;

ГС – группа сравнения;

КГ1– клиническая группа 1;

КГ2– клиническая группа 2;

ОАК – общий анализ крови;

ОАМ – общий анализ мочи;

КПА – коэффициент пролиферативной активности

ГЯУРГИЕВ ТИМУР АСЛАНБЕКОВИЧ

**ХРОНОТЕРАПИЯ И ФОТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ
БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЦИСТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ**

14.01.23 Урология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать г. Формат 60 x 84 1/16.
Объем – 1 печ. л. Тираж 100. Заказ №
Отпечатано в типографии по адресу: