

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ (NLR) В МОЧЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ)

Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

<sup>2</sup>Областная клиническая больница № 2 (ОКБ №2)

Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75

<sup>3</sup>АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник» (АО МСЧ)

Россия, 625000, г. Тюмень, а\я 902

<sup>4</sup>Клинический госпиталь «Мать и дитя»

Россия, 625062, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 20

<sup>5</sup>Областная клиническая больница № 1 (ОКБ №1)

Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55

Бердичевский В. Б.<sup>1,2</sup>, Гутрова Е. И.<sup>1,2</sup>, Сапоженкова Е. В.<sup>1</sup>, Павлова И. В.<sup>3</sup>, Гоняев А. Р.<sup>4</sup>,  
Болдырев А. Л.<sup>2</sup>, Красноусова О. В.<sup>5</sup>, Расулов Ф. Р.<sup>1</sup>

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить клиническое значение показателя неспецифической и специфической защиты (NLR) в моче в качестве доступного и объективного маркера вида, причины и возможного исхода рецидивирующих воспалительных заболеваний мочевых путей.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с рецидивирующим течением воспаления мочевых путей различного генеза, которым выполнялось сравнительное исследование рутинных лабораторных показателей соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, иммунных маркеров воспаления в моче и результатов иммуногистохимических исследований биоптатов слизистой мочевого пузыря.

**Результаты и обсуждение.** Индекс соотношения клеток неспецифической и специфической защиты в моче достоверно коррелирует с показателями фенотипирования Т-лимфоцитов, концентрацией интерлейкинов в моче и составом клеток слизистой оболочки мочевого пузыря с аналогичной экспрессией антигенов.

**Заключение.** Индекс соотношения клеток неспецифической и специфической защиты (NLR) в моче может быть рекомендован в качестве дополнительного прогностического маркера не только вида и причины, но и возможного исхода рецидивирующих воспалительных заболеваний мочевых путей.

**Ключевые слова:** нейтрофилы, лимфоциты, мочевой осадок, воспаление мочевых путей

## NLR IN URINE: PROGNOSTIC MARKER FOR RECURRENT INFLAMMATORY URINARY TRACT CONDITIONS

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University

Russia, 625023, Tyumen, Odesskaya Str., 54

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 2

Russia, 625039, Tyumen, Melnikayte Str., 75

<sup>3</sup>Medical and Sanitary Unit "Neftyanik"

Russia, 625000, Tyumen, P.O. Box No. 902

<sup>4</sup>Clinical Hospital "Mother and Child"

Russia, 625062, Tyumen, Yuriy Semovskikh Str., 20

<sup>5</sup>Regional Clinical Hospital No. 1

Russia, 625023, Tyumen, Kotovskogo Str., 55

Berdichevsky V. B.<sup>1,2</sup>, Gutrova E. I.<sup>1,2</sup>, Sapozhenkova E. V.<sup>1</sup>, Pavlova I. V.<sup>3</sup>,  
Gonyaev A. R.<sup>4</sup>, Boldyrev A. L.<sup>2</sup>, Krasnousova O. V.<sup>5</sup>, Rasulov F. R.<sup>1</sup>

### Abstract

**Aim.** The study aims to evaluate the clinical significance of the indicator of nonspecific and specific protection (NLR) in urine as an accessible and objective marker of the type, cause, and possible outcome of recurrent inflammatory diseases of the urinary tract.

**Materials and Methods.** The study included patients with recurrent urinary tract inflammation of various origins. A comparative study of routine laboratory indicators of the ratio of neutrophils and lymphocytes, immune markers

of inflammation in urine, and the results of immunohistochemical studies of biopsies of the bladder mucosa was performed.

**Results.** The index of the ratio of cells of nonspecific and specific protection in urine significantly correlates with indicators of phenotyping of T-lymphocytes, the concentration of interleukins in urine, and the composition of cells of the mucous membrane of the bladder with the expression of antigens.

**Conclusion.** The index of the ratio of cells of nonspecific and specific protection (NLR) in urine can be recommended as an additional prognostic marker not only of the type and cause but also of the possible outcome of recurrent inflammatory urological diseases.

**Keywords:** neutrophils, lymphocytes, urinary sediment, inflammation urological diseases

## Введение

В период пандемии COVID-19 в разы увеличилась потребность в высокотехнологичных дорогостоящих лабораторных исследованиях, что заставило мировое здравоохранение вернуться к ряду проверенных рутинных методов, позволяющих косвенно, но не менее достоверно оценивать иммунный статус пациентов [1, 2]. В частности, это касается расчета соотношения клеток неспецифической и специфической защиты (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR), отражающего вовлеченность клеточного звена иммунного ответа в различные механизмы рецидивирующего воспаления, в том числе и мочевых путей [3].

Для рецидивирующего течения воспалительных заболеваний мочевых путей различного генеза характерна локализация процесса преимущественно в слизистой оболочке. По этиологии они подразделяются на инфекционные (бактериальные) и неинфекционные (лучевые, токсические, иммунные), с рецидивами не менее четырех раз в год [4, 5]. Для постановки диагноза рекомендуется прежде всего выполнение микроскопии мочевого осадка, в котором, в зависимости от активности процесса, выявляются лейкоциты, бактерии, следы белка, реже и другие патологические элементы. Сохранение субклинической лейкоцитурii в межрецидивном периоде указывает на незавершенность локального патологического процесса, что требует патоморфологического уточнения диагноза [4, 6].

В моче здорового человека лейкоциты обнаруживаются в количестве не более пяти в поле зрения или менее  $4 \cdot 10^3/\text{л}$ . Лейкоцитурia представляет наиболее распространенную патологию в клинической урологии [7, 8]. Она подразделяется на инфекционную – с преобладанием в моче нейтрофилов, что характерно для бактериального воспаления, и асептическую – с преобладанием лимфоцитов, что указывает на наличие преимущественно иммунной составляющей воспаления [9, 10].

Рутинная морфологическая оценка состава клеток в мочевом осадке при лейкоцитурii, особенно расчет соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, давно используется в практической урологии как простой, но информативный косвенный показатель при дифференциальной диагностике бактериальных и иммунных проявлений воспаления [11]. Специальная окраска мочевого осадка азур-эозином по Нохту дает возможность верифицировать нейтрофилы и лимфоциты, а расчет соотношения клеток неспецифической и специфической защиты (NLR) позволяет с

определенной степенью вероятности говорить о характере и активности воспаления в мочевых путях. Показатель NLR у здоровых людей составляет  $1,3 \pm 0,6$  и не имеет возрастных и гендерных особенностей [12].

Специальными иммунологическими исследованиями показано, что Т-лимфоциты играют ключевую роль в формировании не только общего, но и местного иммунного ответа [13, 14]. Они обеспечивают распознавание и уничтожение структур, несущих чужеродные антигены. Эффекторные клетки – Т-хелперы ( $\text{CD4}^+$ ) усиливают адаптивный иммунный ответ, а Т-киллеры ( $\text{CD8}^+$ ) лизируют пораженные клетки. Т-лимфоциты с фенотипом  $\text{CD4}^+$  и  $\text{CD8}^+$  играют ведущую роль как в специфической защите от бактериального патогена, так и в устранении собственных измененных клеток. Определение иммунорегуляторного индекса – IRI (immunoregulatory index)  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  в крови или моче позволяет судить об активности клеточных иммунных реакций – как общих, так и локальных в очаге воспаления [15]. Референсные значения IRI составляют 1,6–2,2 и также не зависят от возраста и пола человека [16, 17]. Возрастание индекса указывает на чрезмерную активность Т-хелперов, ведущую к разрушению собственных измененных тканей организма. Снижение IRI свидетельствует об ослаблении клеточного звена иммунной защиты, что характерно для любых затяжных и хронических болезней [18].

В современной лабораторной диагностике урологических заболеваний определение содержания в моче медиаторов иммунного ответа, особенно интерлейкинов IL-4 и IL-8, имеет важное значение для верификации причин возникновения и прогнозирования исхода воспаления, так как они отражают характер и силу гуморальной ответной иммунной реакции организма на патоген [19]. В результате бактериальной адгезии на эпителии и развития воспаления из клеток высвобождается преимущественно противовоспалительный интерлейкин IL-4, способный блокировать продукцию провоспалительных цитокинов, способствовать пролиферации и выживанию раковых клеток и выступать в качестве индикатора агрессивности опухоли. В то же время интерлейкин IL-8 вызывает хемотаксис, активацию нейтрофилов, принимает активное участие в ремоделировании слизистых оболочек и тормозит развитие раковых клеток. Определение соотношения интерлейкинов IL4/IL8 (IR) может быть полезным для оценки тяжести и прогнозирования исходов болезни [20, 21].

Патоморфология воспаления мочевых путей достаточно хорошо изучена. Для бактериального воспаления характерна деструкция эпителиального покрова микробными токсинами в ходе адгезии микроорганизмов. Появление лейкоцитов в моче является следствием местной иммунной воспалительной реакции, направленной на устранение бактериального патогена [4, 5].

Новейшими исследованиями показано, что уропатогены могут проникать в цитоплазму эпителиальных клеток мочевых путей, используя ее в качестве площадки для репликации. Будучи защищенными от контакта с нейтрофилами, они формируют клональные биопленочные массы или внутриклеточные бактериальные сообщества. При этом для уничтожения модифицированных клеток уротелия требуется активация специфического звена иммунитета [22].

Позднее лучевое воспаление мочевых путей представляет собой осложнение, которое клинически проявляется через три месяца после окончания лечения, включающего облучение органов малого таза. Проведенные исследования показали, что лучевое воздействие сопровождается дисфункцией макрофагов с неконтролируемой выработкой медиаторов воспаления, способствующих стойкому повреждению уротелия, которое, в свою очередь, может привести к фиброзу. Одним из цитокинов, высвобождающихся из поврежденных клеток и способствующих развитию фиброза, является IL-4 [23, 24].

Особую форму патологии мочевых путей представляет собой БЦЖ-индуцированное хроническое воспаление мочевого пузыря в результате длительных инстилляций раствором, содержащим ослабленные, но живые бактерии Кальметта-Герена (БЦЖ). Этот метод широко используется с целью профилактики рецидива эпителиальных опухолей. Эффект БЦЖ-воздействия опосредуется множеством иммунных клеток и гуморальных факторов, прежде всего увеличением количества макрофагов, которые активируют CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-клетки и повышают уровень IL-4 и IL-8. Элиминация раковых клеток осуществляется путем связывания бактерий со специфическими рецепторами уротелия, инициирующими физиологически детерминированную воспалительную реакцию, что приводит к высвобождению из макрофагов интерлейкинов IL-4 и IL-8, привлекающих в стенку мочевого пузыря из сосудистого русла иммунные клетки CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>. Специальными исследованиями показано, что у больных с опухолями мочевого пузыря наблюдается значительное повышение концентрации IL-8 в моче [25]. В других исследованиях было продемонстрировано, что повышение концентрации IL-8 в моче в процессе инстилляций БЦЖ у пациентов, перенесших ТУР по поводу неинвазивного рака мочевого пузыря, является благоприятным прогностическим фактором в отношении продолжительности безрецидивного течения заболевания [26].

Продолжаются исследования по идентификации Т-лимфоцитов в биопсийном материале слизистой оболочки мочевого пузыря при различных воспалительных заболеваниях [27, 28]. Однако в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в моче как возможного диагностического и прогностического маркера активности иммунных реакций, сопровождающих бактериальное, лучевое и БЦЖ-индуцированное хроническое рецидивирующее воспаление мочевых путей.

**Целью** настоящего исследования была оценка клинического значения показателя неспецифической и специфической защиты (NLR) в моче в качестве доступного и объективного маркера вида, причины и возможного исхода рецидивирующих воспалительных заболеваний мочевых путей.

### Материал и методы

В рамках настоящей работы проведено исследование 45 пациентов (25 женщин и 20 мужчин) с медианой возраста 45,5 лет [32-56] по поводу рецидивирующего воспаления нижних мочевых путей, подтвержденного результатами цистоскопии и морфологическими методами исследования. Все пациенты были распределены в 3 группы. Первая группа состояла из 15 пациентов с рецидивирующим хроническим бактериальным воспалением мочевого пузыря – циститом (ХБЦ). Во второй группе было 15 пациентов с проявлениями позднего лучевого цистита (ПЛЦ). Третья группа состояла из 15 пациентов с БЦЖ-индуцированным хроническим воспалением мочевого пузыря (ХрБЦЖЦ). Диагноз устанавливался на основании анамнеза, клинических данных, лабораторных, инструментальных и гистологических исследований. Группу сравнения составили 15 лиц, прошедших диспансерное обследование и признанных здоровыми.

Средняя продолжительность заболевания у пациентов составила 2,0±0,5 года с клиническими проявлениями обострения до 4 раз в год и стойкой лейкоцитурией в межрецидивном периоде (25,0±2,5 клеток в поле зрения). Присутствие в моче *Escherichia coli* в первой группе было выявлено у 8 (53,3%) пациентов, *Enterococcus faecalis* – у 4 (26,7%) и *Klebsiella oxitoca* – у 3 (20,0%) больных с общим микробным числом 10<sup>5</sup> КОЕ/мл и чувствительностью только к цефалоспорином и карбопинемам. Во второй и третьей группе роста бактерий в моче не выявлено. Рецидивирующий характер воспаления определял показания к проведению цистоскопии и забору фрагментов слизистой оболочки мочевого пузыря для гистологического исследования.

При выполнении иммуногистохимических исследований в качестве материала для сравнения взяты результаты биопсии кадаверной слизистой оболочки мочевого пузыря без морфологических проявлений воспаления.

Работа выполнена в соответствии со стандартами этического комитета по эксперимен-

там на человеке, с соблюдением требований Хельсинкской декларации, протокола исследования одобрен этическим комитетом Тюменского ГМУ (решение № 89 от 23 января 2020 года). Все пациенты дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Перед цистоскопией с прицельной биопсией всем пациентам проводилась рутинная микроскопия мочевого осадка для определения морфологического состава белых кровяных телец с иммунологической идентификацией популяций выделенных лимфоцитов, определением уровня интерлейкинов в моче и иммуногистохимическим анализом клеточного состава биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря.

Рутинная микроскопия мочевого осадка с окраской мазков азуран-эозином по Нохту и визуальным расчетом соотношения нейтрофилов и лимфоцитов среди первых ста клеток [8] выполнялась в проблемной лаборатории университетской клиники ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. Выделенные из мочи лимфоциты идентифицировались методом проточной цитометрии с применением комплексной панели антител. Анализировалось присутствие  $CD3^+ CD4^+$  Т-хелперов и  $CD3^+ CD8^+$  Т-цитотоксических лимфоцитов. Для этого у каждого пациента собирали по 100 мл свежей утренней мочи и помещали в контейнер со льдом перед передачей в лабораторию. Анализировались  $CD3^+ CD4^+$  (Т-хелперы) и  $CD3^+ CD8^+$  (Т-цитотоксические лимфоциты) [13].

Определение концентрации цитокинов IL-4 и IL-8 в моче проведены с использованием моноклональных антител к изучаемым цитокинам на базе двулучевого лазерного анализатора BIO-PLEX 200 (Boi-Rad, США) с применением программы BIO-PLEX MANAGER версия 5,0. Полученные результаты соотносились с индивидуальными показателями креатинина мочи (ммоль/л) и выражались как пг/ммоль Cr [17].

Иммуногистохимические исследования субпопуляций лимфоцитов в биоптатах слизистой мочевого пузыря выполнены в патологоанатомическом бюро ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» с использованием первичных антител против  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и применением системы обнаружения Novacastra, Leica Biosystem Newcastle Ltd, Великобритания [27]. Фактический материал был подвергнут статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось

от нормального, описывались значениями медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, который вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей.

### Результаты и обсуждение

Согласно результатам рутинной микроскопии мочевого осадка, в контрольной группе здоровых лиц среди всех лейкоцитов доля нейтрофилов составила 63,5%, лимфоцитов – 32,4%, остальных клеток было не более 3,0%. Индекс NLR, вычисленный по абсолютным показателям лейкоцитов, равнялся 2,0. В моче пациентов с рецидивирующим бактериальным воспалением наблюдалось достоверное увеличение количества нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов, что сопровождалось ростом индекса NLR на 60% – до 3,5. Данные представлены в таблице.

Субклинические проявления позднего лучевого воспаления мочевого пузыря сопровождались статистически значимым увеличением в моче количества лимфоцитов до 35,8% от общего числа лейкоцитов, что снижало индекс NLR ниже уровня контроля на 15% – до 1,8. Исследование показателей мочи пациентов, получивших 3-месячный курс БЦЖ-инстилляций и не имеющих клинических симптомов воспаления нижних мочевых путей, перед контрольной цистоскопией выявило снижение доли нейтрофилов до 56,9%, увеличение лимфоцитов до 38,1% и понижение индекса NLR на 25% – до 1,6. При визуальном осмотре слизистой мочевого пузыря данных за рецидив опухолей в этой группе пациентов не найдено, отмечалась лишь незначительная гиперемия слизистой с инъекцией мелких сосудов, что расценивалось как объективное подтверждение БЦЖ-индуцированного воспаления.

Таким образом, значение индекса NLR мочи выше 2,0 при хроническом рецидивирующем воспалении мочевого пузыря отражало преимущественно бактериальный характер поражения слизистой оболочки мочевого пузыря. Индекс NLR менее 2,0 указывал на преимущественную роль иммунных реакций в генезе рецидивирования хронического воспаления.

Учитывая временный и прогнозируемо благоприятный исход БЦЖ-индуцированного воспаления мочевого пузыря с завершением саногенеза слизистой оболочки через 3 месяца после прекращения инстилляций, понижение индекса NLR ниже 1,5 (на 25% и более от исходного) позволило установить этот уровень в качестве маркера благоприятного исхода хронического воспаления мочевого пузыря.

По результатам фенотипирования клеток мочевого осадка установлено, что доля субпопуляций Т-лимфоцитов  $CD3^+/CD4^+$  и  $CD3^+/CD8^+$  в моче в изучаемых группах принципиально не отличались от результатов визуального подсчета, что согласовалось с данными других исследователей [25, 26].

Сравнительные лабораторные показатели мочи, мочевого осадка и морфологии слизистой оболочки мочевого пузыря у пациентов с рецидивирующим течением бактериального, лучевого и БЦЖ-индуцированного цистита

| Показатель                                                                                     | Контроль<br>(n = 15)<br>(M±m) | РБЦ<br>(n = 15)<br>(M±m) | ПЛЦ<br>(n = 15)<br>(M±m) | ХрБЦЖЦ<br>(n = 15),<br>(M±m) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Микроскопия мочи                                                                               |                               |                          |                          |                              |
| Лейкоциты в п/з                                                                                | 6,7±0,5                       | 25,3±0,5*                | 24,9±0,5*                | 23,7±0,7*                    |
| Нейтрофилы, % / абс. на 100 кл.                                                                | 63,5±0,7                      | 72,9±0,4*                | 61,3±0,5*                | 56,9±0,4*                    |
| Лимфоциты, % / абс. на 100 кл.                                                                 | 32,4±0,5                      | 20,8±0,5*                | 35,6±0,4*                | 38,1±0,4*                    |
| Индекс NLR (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов)                                              | 2,0±0,6                       | 3,5±0,4*                 | 1,80±0,4*                | 1,6±0,4*                     |
| Фенотипирование лимфоцитов мочи                                                                |                               |                          |                          |                              |
| Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), абс.                                                          | 1,8±0,2                       | 1,3±0,2*                 | 2,3±0,4*                 | 2,6±0,5*                     |
| Т-хелперы/индукторы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %                                    | 26±4,0                        | 43±2,5*                  | 41±3,0*                  | 37±4,5*                      |
| Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %                            | 18±3,0                        | 49±3,0*                  | 28±7,5*                  | 58±3,5*                      |
| Индекс IRI (соотношение CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ) | 1,5±0,08                      | 0,86±0,01*               | 1,47±0,2*                | 1,6±0,4*                     |
| Уровень интерлейкинов в моче                                                                   |                               |                          |                          |                              |
| IL-4 (пг/моль Cr)                                                                              | 7,8±0,4                       | 10,3±0,7*                | 10,8±0,3*                | 10,2±0,3*                    |
| IL-8 (пг/моль Cr)                                                                              | 10,0±0,3                      | 12,4±0,3*                | 7,3±0,3*                 | 14,8±0,4*                    |
| Индекс IL-4 / IL-8 (IR)                                                                        | 0,8±0,3                       | 0,8±0,4*                 | 1,6±0,3*                 | 0,7±0,4*                     |
| Иммуноцитохимические показатели биоптатов слизистой мочевого пузыря                            |                               |                          |                          |                              |
|                                                                                                | (n = 4)                       | (n = 6)                  | (n = 6)                  | (n = 6)                      |
| CD4 <sup>+</sup> , кл. на 1мм <sup>2</sup>                                                     | 2,3±0,3                       | 3,9±0,6*                 | 3,8±0,4*                 | 4,1±0,4*                     |
| CD8 <sup>+</sup> , кл. на 1мм <sup>2</sup>                                                     | 1,4±0,3                       | 4,1±0,7*                 | 2,6±0,4*                 | 6,4±0,4*                     |
| Индекс экспрессии клеток CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>                                    | 1,6±0,3                       | 0,8±0,4*                 | 1,4±0,4*                 | 0,6±0,4*                     |

Примечание: РБЦ – рецидивирующий бактериальный цистит; ПЛЦ – поздний лучевой цистит; ХрБЦЖЦ – БЦЖ-индуцированный цистит; \* – различия статистически значимы при p<0,05 (при сравнении с группой «Контроль»).

Анализ показателей интерлейкинов в моче показал, что для рецидивирующего бактериального процесса в мочевом пузыре характерно достоверное увеличение концентрации IL-4 и IL-8, для позднего лучевого воспаления – рост IL-4 и снижение IL-8, а для БЦЖ-индуцированного воспаления – сочетанное повышение IL-4 и IL-8, что указывало на значимую роль гуморального звена иммунной системы в поддержании рецидивирующего характера хронического воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [18].

Результаты иммуногистохимического исследования патоморфологических проявлений рецидивирующего бактериального воспаления мочевого пузыря у обследованных нами пациентов в сравнении с биоптатами неизменной кадаверной слизистой оболочки показало дистрофические изменения и метаплазию уротелия с диффузной инфильтрацией стромы нейтрофилами. Индекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> был снижен до 1,4 за счет увеличения числа клеток с экспрессией CD4 на 12,5%.

Рецидивирующее течение позднего лучевого воспаления сопровождалось сочетанием диффузной дистрофии и атрофии уротелия с воспалительной инфильтрацией стромы, появлением фиброзных изменений и характерным достоверным увеличением количества клеток с экспрессией CD8, что вызвало снижение соотношения CD4/CD8 до 0,9 (на 43%).

БЦЖ-индуцированное хроническое воспаление мочевого пузыря морфологически проявлялось дистрофическими изменениями с облитерацией мелких кровеносных сосудов, утратой гликозаминогликанового уротелиального слоя, инфильтрацией стенок мочевого пузыря нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами с достоверным увеличением количества клеток с экспрессией CD4 и CD8 и снижением индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> до 0,6 (на 62%).

Корреляции между значениями индекса NLR и показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также составом клеток слизистой оболочки воспаленного мочевого пузыря с экспрессией CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> представлены на рисунке.

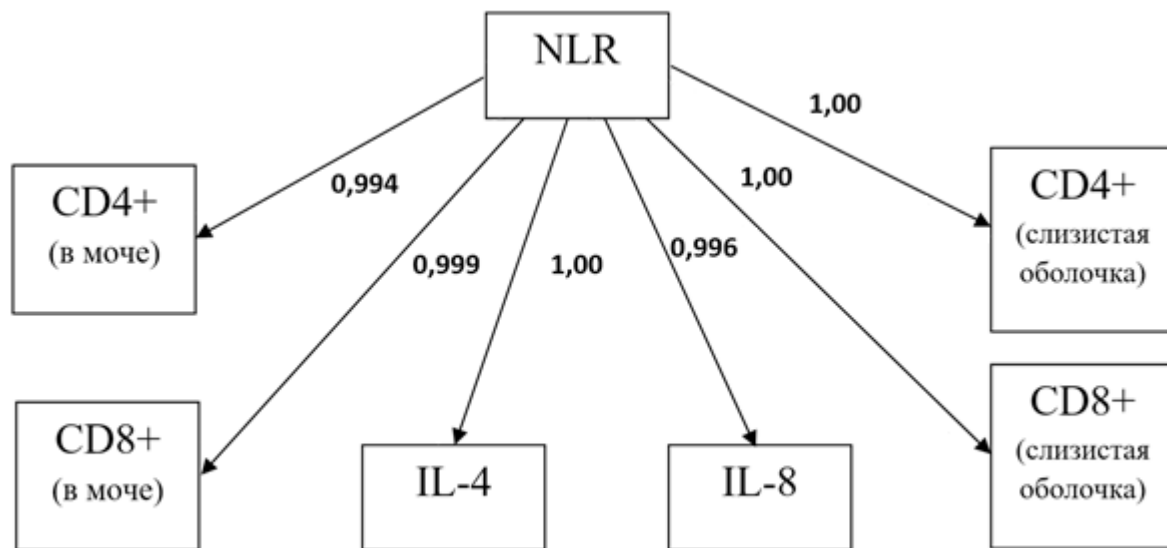


Рисунок. Корреляции между индексом NLR, иммунологическими показателями мочи, морфологией слизистой оболочки мочевого пузыря при различных вариантах рецидивирующего воспаления. Сплошные линии – прямая связь

Поиск возможных клиничко-лабораторных и морфологических корреляций по методу Кендалла позволил выявить стойкую прямую связь между величиной индекса NLR и показателями клеточного и гуморального иммунитета в моче, а также состава клеток слизистой оболочки воспаленного мочевого пузыря с экспрессией CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, что подтверждает важную роль иммунной системы в формировании рецидивирующего течения воспаления в стенке мочевого пузыря.

#### Заключение

Полученные данные позволили рекомендовать расчет показателя неспецифической и специфической защиты (NLR) осадка мочи в качестве доступного и объективного маркера вида, причины и возможного исхода рецидивирующих воспалительных заболеваний мочевых путей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Список литературы / References:

1. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct; 92(10): 1733-1734. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>.
2. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.
3. Saheb Sharif-Askari F., Saheb Sharif-Askari N., Guella A. et al. Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Urine IL-8 Levels Predict the Type

of Bacterial Urinary Tract Infection in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Infection and Drug Resistance.* 2020; 13: 1961-1970. <https://doi.org/10.2147/IDR.S251966>.

4. Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyere F., Cai T., Geerlings S.E., Koves B., Schubert S., Wagenlehner F. EAU Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology.* 2021. 73 p.

5. Jianxuan Wu., Soman N. Abraham. The Roles of T cells in Bladder Pathologies. *Trends Immunol.* 2021; 42(34): 248-260. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.01.003>.

6. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. *European Association of Urology (update 2006).* *Eur Urol.* 2006; 40(5): 576-88. <https://doi.org/10.1159/000049840>.

7. Абдуллаев Н.А., Айдагулова С.В., Исаенко В.И., Непомнящих Л.М. Клиничко-эндоскопические и патоморфологические аспекты дифференциальной диагностики хронического цистита и цистопатии. *Сибирский научный вестник.* 2006; 9: 27-31. EDN PTUVJT. [Abdullaev N. A., Aydagulova S.V., Isaenko V.I., Nepomnyashchikh L.M. Clinical-endoscopic and pathomorphologic aspects of differential diagnosis of chronic cystitis and cystopathy. *Siberian scientific bulletin.* 2006; 9: 27 - 31. EDN PTUVJT. (In Russ.)]

8. Васильев А.О., Зайцев А.В., Ширяев А.А. [и др.]. Иммунный ответ при инфекциях нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2020; 2; 118-121. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.118-121>. - EDN IHPLLJ. [Vasiliev A.O., Zaitsev A.V., Shiryayev A.A. [et al.] Immune response in lower urinary tract infections. *Urology.* 2020; 2; 118-121. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.118-121>. - EDN IHPLLJ. (In Russ)]

9. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю. Инфекции мочевых путей (часть 1). Методические рекомендации № 57. Москва, 2017. Издательство «АББ-пресс», 26 с. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M.Y. Urinary tract

infections (part 1). Methodical recommendations No. 57. Moscow, 2017. Publishing house "ABB-press", 26 p. (in Russ)]

10. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Дударев Л. А. Лейкоцитурия: вопросы дифференциальной диагностики. *Consilium Medicum*. 2012; 14(7): 67-72. - EDN RAIFXV. [Batyushin M.M., Pasechnik D.G., Dudarev L.A. Leukocyturia: issues of differential diagnosis. *Consilium Medicum*. 2012; 14(7): 67-72. - EDN RAIFXV. (In Russ)]

11. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. 800 с. [Kishkun A.A. Manual on laboratory methods of diagnostics. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 800 p. (In Russ)]

12. Трухан Д.И., Багисшева Н.В., Голошубина В.В., Коншу Н.В. Дифференциальный диагноз мочевого синдрома: лейкоцитурия. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 3-2: 205-208. - EDN YITIKF. [Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V., Konshu N.V. Differential diagnosis of urinary syndrome: leukocyturia. *International journal of applied and fundamental research*. 2017; 3-2: 205-208. - EDN ITICF. (In Russ)]

13. Birgit Rudolph, Philipp Enghard, Jan Klocke et al. Flow cytometry of urinary leukocytes and lymphocytes as a biomarker of renal disease. *Biomarkers in Kidney Disease*. Springer, Dordrecht. 2016; 327-345. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7699-9\\_35](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7699-9_35).

14. Yu W.R., Jiang Y.H., Jhang J.F., Kuo H.C. Use of Urinary Cytokine and Chemokine Levels for Identifying Bladder Conditions and Predicting Treatment Outcomes in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomedicine*. 2022; 10(5): 1149. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10051149>.

15. Azin Aghamajidi, Hesam Babaie, Hesam Babaie. Peripheral blood lymphocytes are able to maintain their viability and basic function in normal urine. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2016; 7(1): 43-47.

16. Martina Bertolo Sabine, Baumgart, Pawel Durek et al. Deep Phenotyping of Urinary Leukocytes by Mass Cytometry Reveals a Leukocyte Signature for Early and Non-Invasive Prediction of Response to Treatment in Active Lupus Nephritis. *Front. Immunol*. 2020; 11: 256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00256>.

17. Abdulahad W.H. Urinary CD4+ effector memory T cells reflect renal disease activity in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2830. <https://doi.org/10.1002/art.24747>

18. Puneet Khandelwal, Soman N. Abraham, Gerard Apodaca. Cell biology and physiology of the uroepithelium. Review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(6): F1477-501. <https://doi.org/10.1152/ajp-renal.00327.2009>.

19. Al Rushood M., Al-Eisa A., Al-Attayah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *Journal of Inflammation Research*. 2020; 13: 789-797. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275570>.

20. Sarra Setrerrahmane, Hanmei Xu. Tumor-related interleukins: old validated targets for new an-

ti-cancer drug development. *Mol Cancer*. 2017 Sep 19; 16(1): 153. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0721-9>.

21. Thalmann G.N., Sermier A., Rentsch C. et al. Urinary Interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *The Journal of Urology*. 2000; 164(6): 2129-33. <https://doi.org/10.1097/00005392-200012000-00077>.

22. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med*. 2016; 22(11): 946-957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>. (in Engl)

23. Carole Helissey, Sophie Cavallero, Clément Brossard. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic. *Perspectives Cells*. 2021; 10(1): 21. <https://doi.org/10.3390/cells10010021>.

24. Shanshan M. Impact of bladder volume on treatment planning and clinical outcomes of radiotherapy for patients with cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 7171-7181. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S214371>.

25. Bertolo M., Baumgart S., Durek P., Peddinghaus A., Mei H., Rose T., Enghard P. and Grützkau A. Deep Phenotyping of Urinary Leukocytes by Mass Cytometry Reveals a Leukocyte Signature for Early and Non-Invasive Prediction of Response to Treatment in Active Lupus Nephritis. *Front. Immunol*. 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00256>.

26. Kamala V., Shereen E., Pooja P., Briony St. Urine protein biomarkers of bladder cancer arising from 16-plex antibody-based screens. *Oncotarget*. 2021; 12: 783-790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27941>.

27. Woodman J.R., Mansfield K.J., Lazzaro V.A. et al. Immunocytochemical characterisation of cultures of human bladder mucosal cells. *BMC Urol*. 2011; 11: 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-11-5>.

28. Liu W., Chen X., Evanoff D.P., Luo Y. Urothelial antigen-specific CD4+ T cells function as direct effector cells and induce bladder autoimmune inflammation independent of CD8+ T cells. *Mucosal Immunology*. 2011; 4: 428-437. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.90>.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бердичевский Вадим Борисович, д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень.

E-mail: urotgmu@mail.ru.

#### Информация об авторах

Гутрова Елена Иннокентьевна, врач-уролог, аспирант кафедры онкологии с курсом урологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень.

E-mail: urotgmu@mail.ru.

Сапоженкова Екатерина Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень.

E-mail: ekaterina\_chibulaeva@mail.ru.

Павлова Ирина Валерьевна, врач-уролог отделения урологии, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», г. Тюмень.  
E-mail: iraena@mail.ru.

Гоняев Артем Романович, врач-уролог клинического госпиталя «Мать и дитя», г. Тюмень.  
E-mail: a. gonyaev25@yandex.ru

Болдырев Алексей Леонидович, врач-уролог, Областная клиническая больница №2, г. Тюмень.  
E-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

Красноусова Оксана Владимировна, врач-лаборант, иммунолог, Областная клиническая больница №1, г. Тюмень.  
E-mail: krasnousova.oksana@mail.ru.

Расулов Фарход Рахимжонович, аспирант кафедры онкологии с курсом урологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень.  
E-mail: urotgmu@mail.ru

#### Contact information

**Corresponding author:** Vadim B. Berdichevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology with Urology Course, Tyumen State Medical University, Tyumen.  
E-mail: urotgmu@mail.ru.

#### Author information

Elena I. Gutrova, Urologist, Postgraduate student, Department of Oncology with Urology Course, Tyumen State Medical University, Tyumen.  
E-mail: urotgmu@mail.ru.

Ekaterina V. Sapozhenkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal Physiology, Tyumen State Medical University, Tyumen.  
E-mail: ekaterina\_chibulaeva@mail.ru.

Irina V. Pavlova, Urologist, Urology Department, Medical and Sanitary Unit "Neftyanik", Tyumen.  
E-mail: iraena@mail.ru.

Artem R. Gonyaev, Urologist, Clinical Hospital "Mother and Child", Tyumen.  
E-mail: a. gonyaev25@yandex.ru

Alexei L. Boldyrev, Urologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen.  
E-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

Oksana V. Krasnousova, Laboratory Technician, Immunologist, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen.  
E-mail: krasnousova.oksana@mail.ru.

Farkhod R. Rasulov, Postgraduate student of Oncology Department with Urology Course, Tyumen State Medical University, Tyumen.  
E-mail: urotgmu@mail.ru

Поступила в редакцию 02.12.2023

Принята к публикации 08.01.2024

**Для цитирования:** Бердичевский В. Б., Гутрова Е. И., Сапоженкова Е. В., Павлова И. В., Гоняев А. Р., Болдырев А. Л., Красноусова О. В., Расулов Ф. Р. Клиническое значение показателя неспецифической и специфической защиты (NLR) в моче в качестве прогностического маркера течения и исхода рецидивирующих воспалительных заболеваний мочевых путей. *Бюллетень медицинской науки*. 2024; 1(33): 14-21. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-14>

**Citation:** Berdichevsky V. B., Gutrova E. I., Sapozhenkova E. V., Pavlova I. V., Gonyaev A. R., Boldyrev A. L., Krasnousova O. V., Rasulov F. R. NLR in urine: prognostic marker for recurrent inflammatory urinary tract conditions. *Bulletin of Medical Science*. 2024; 1(33): 14-21. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-14> (In Russ.)