

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ИМЕНИ О.К.СКОБЕЛКИНА»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА РОССИИ

На правах рукописи



Борискин Алексей Александрович

Фотодинамическая терапия хронического интерстициального цистита

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Баранов Алексей Викторович

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Проблема хронического цистита.....	13
1.2 Применение лазерного излучения в урологии	22
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	37
2.1 Характеристика больных.....	37
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Спектрофлуоресцентные методы	41
2.2.2 Клинические методы.....	43
2.2.3 Лабораторные методы	44
2.2.4 Инструментальные методы	45
2.2.5 Морфологические методы.....	46
2.2.6 Статистические методы	46
2.3 Методы лечения	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА.....	52
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	56
4.1 Клинические результаты	56
4.2 Лабораторные результаты	59
4.2.1 Результаты у пациентов с вторичной микробной контаминацией	59
4.2.2 Результаты у пациентов, включенных в исследование.....	61
4.3 Результаты инструментальных исследований	66
4.3.1 Результаты ультразвукового исследования.....	66

4.3.2 Результаты цистоскопического исследования	68
4.4 Результаты морфологического исследования	73
4.5 Отдаленные результаты исследования	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Частота хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря достигает до 60% [38, 57, 63, 64, 65, 82, 87, 101, 113, 122, 138, 144]. При этом ХБЦ страдает от 15 до 30% женщин [1, 17, 85, 130, 135]. Частые рецидивы заболевания, присоединение ИППП приводят к развитию плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия (лейкоплакии), которая при гистологическом исследовании выявляется у 50 - 82% больных с ХБЦ [41, 64, 67, 87, 138]. Это заболевание имеет как медицинское, так и социальное значение и снижает качество жизни пациентов [73, 78].

Ежегодно диагноз цистита устанавливается у 15-20 тыс. из 1 млн человек, в той или иной форме заболевание переносит каждая четвертая - пятая женщина, а около 10% больных страдают рецидивирующим циститом [17, 23, 52, 64, 66, 138]. Хронический цистит характеризуется длительно существующим воспалением слизистой оболочки мочевого пузыря, что имеет значение при выборе тактики лечения [17, 59, 73, 74, 81, 85, 93].

Хронический цистит протекает в виде экссудативной или продуктивной формы. После экссудативного воспаления следует фаза пролиферации или репарации [3, 10]. При этом может развиваться несколько воспалительных фокусов через малые промежутки времени; происходит наслоение продуктивной фазы предшествующего эпизода острого воспаления на экссудативную фазу последующего [13, 116, 120, 153].

Хронический цистит развивается вследствие разных причин. Изоморфизм жалоб пациентов диктует необходимость поиска критериев для постановки верного диагноза и применения эффективной этиотропной и патогенетической терапии [17, 52, 60, 66, 80, 93, 138]. Синдром так называемой «острой дизурии» может быть обусловлен различными причинами, включая уретрит,

гинекологическую патологию, опухоли органов малого таза, а не только циститом [6, 87, 95, 101].

40 - 50% женщин один раз в жизни переносили острый цистит, 20 - 30% пациенток имели рецидив в течение 3 - 4 месяцев после первой манифестации инфекции мочевыводящих путей [52, 101, 132, 138], 10 - 20% из них страдают рецидивирующим циститом [136, 146], с обострениями заболевания 2 - 3 раза в течение года [52, 101], что оказывает значительное влияние на качество жизни [12, 52, 73, 78]. Актуальность проблемы состоит еще и в том, что у 50 - 80% этих больных выявляется плоскоклеточная метаплазия уротелия [41, 64, 67, 87, 138].

Антимикробная терапия хронического цистита имеет кратковременный эффект [51, 102, 122, 130, 133, 137], после ее прекращения отмечаются рецидивы, увеличение резистентности микробных агентов к антибактериальным препаратам [6, 145, 148, 153]. Проблемы терапии больных рецидивирующим циститом обусловлены высокой вирулентностью возбудителей и низкой резистентностью слизистой оболочки мочевого пузыря. [6, 66, 93, 111, 119, 122].

Интерстициальный цистит является формой хронического цистита. Стандартная консервативная терапия имеет кратковременный эффект [1, 14, 44]. Воспалительный процесс приводит к выраженному болевому синдрому (цисталгии), нарастанию дизурии, неминуемому уменьшению емкости мочевого пузыря [6, 35, 41, 65, 66, 73, 102]. Это заболевание наиболее часто (свыше 90%) встречается у женщин старше 45 лет. Частота развития ИЦ увеличивается у больных старших возрастных групп. Клиническая и социальная весомость проблемы ИЦ определяют необходимость и важность исследований в данном направлении [6, 25, 52, 66, 102].

Степень разработанности темы исследования

Проблема хронического ИЦ обсуждалась во многих исследованиях, в которых отмечалось прогрессирование заболевания, приводящее к фиброзу и

необратимым изменениям стенки мочевого пузыря при отсутствии лечения [3, 34, 41, 52, 60, 65, 74, 78, 88, 95, 128]. Одним из проявлений ИЦ является простая язва мочевого пузыря, которую впервые описал G.L.Hunner в 1914 году [52].

В зависимости от цистоскопической картины выделяют две формы ИЦ: классический, с наличием гуннеровской язвы, и неязвенный ранний цистит. При этом язвенные изменения выявляются у 10 - 20% больных ИЦ [52, 102, 138, 144, 148].

При хроническом воспалении слизистой оболочки мочевого пузыря в эпителии могут появляться изменения, относящиеся к предраковым: гиперплазия, дисплазия, метаплазия, которые имеют определенный индекс малигнизации. Мультифокальная биопсия мочевого пузыря позволяет исключить злокачественные процессы и правильно интерпретировать характеристики процессов, происходящих в его стенке [3, 4, 17, 35, 110, 116, 120]. Этиология и патогенез ИЦ [101, 122].

Применяемые консервативные методы лечения имеют кратковременный эффект [65, 74, 80, 84, 88]. Разрабатываются новые препараты и методы лечения данного заболевания [40, 52]. Перспективным признано внутрипузырное применение индуктора гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря – препаратов на основе гиалуроновой кислоты, но требует проведения дальнейшего изучения [1, 60, 81, 122].

В настоящее время не существует четко определенного, обоснованного метода лечения, который позволил бы гарантированно облегчить страдания большинству пациентов данной категории. Больным хроническим ИЦ нередко сочетают несколько разных методов терапии, чтобы подобрать наилучший, приносящий облегчение вариант [52, 55, 65].

Залогом эффективного лечения хронического ИЦ может служить правильное определение причин возникновения заболевания. Высокая социальная значимость данной проблемы заставляют исследователей продолжать поиск новых

направлений для улучшения результатов лечения больных ИЦ, а применение современных технологий и достижений науки - единственно верный путь, позволяющий достигнуть прогресса в лечении многих заболеваний, ранее казавшихся не поддающимися терапии. Широкое развитие и успешное внедрение лазерных технологий в клиническую практику при воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии, а также злокачественных новообразованиях, привело к повышению эффективности результатов их лечения.

В настоящее время ФДТ широко используется во многих областях медицины [7, 8, 9, 15, 19, 22, 27, 33, 43, 47, 48, 76, 100, 103, 106, 109]. Достижения разработки методов ФДТ различных заболеваний, наличие многофакторного положительного ее влияния на течение воспалительного процесса в ранах, на структуру и функцию органов и тканей при наличии хронического воспалительного процесса, делают необходимым изучить применение и эффективность лазерной ФДТ для лечения больных хроническим циститом. Значительный интерес представляют следующие положительные эффекты ФДТ: противовоспалительный, анальгетический и иммуномодулирующий, антибактериальное воздействие на резистентные штаммы микроорганизмов. Фотодинамическое повреждение патологических тканей носит локальный характер, лимитируется зоной лазерного засвечивания sensibilizированных тканей, улучшает микроциркуляцию и репарацию.

Все выше перечисленное определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования

Разработать методику и оценить эффективность внутрипузырной фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического интерстициального цистита.

Задачи исследования

1. Изучить особенности накопления фотосенсибилизатора фотодитазина в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите.
2. Разработать и внедрить в клинику метод внутрипузырной фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита.
3. Изучить ближайшие клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические результаты внутрипузырной фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита.
4. Оценить отдаленные результаты лечения больных хроническим интерстициальным циститом с использованием разработанного метода.

Научная новизна

1. Впервые были изучены особенности накопления фотосенсибилизатора фотодитазина при хроническом интерстициальном цистите и доказано, что время максимального накопления наступает через 120 - 150 минут после внутривенного введения. С помощью флуоресцентной спектроскопии впервые установлена высокая активность фотодинамической реакции после лазерного воздействия на накопившую фотосенсибилизатор слизистую оболочку мочевого пузыря.
2. Впервые разработан новый метод внутрипузырной фотодинамической терапии (патент 2755954 С1 от 23.09.2021 г.) и дана сравнительная оценка его эффективности при лечении хронического интерстициального цистита.
3. Впервые доказано положительное влияние внутрипузырной фотодинамической терапии на клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические показатели при лечении хронического интерстициального цистита в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено клиническое обоснование применения внутрипузырной фотодинамической терапии. Разработан и апробирован метод внутрипузырной фотодинамической терапии в лечении пациентов хроническим интерстициальным циститом. Это позволило улучшить результаты лечения данной категории больных. Сформулированные на основе полученного опыта практические рекомендации могут обеспечить внедрение новых высокоэффективных лазерных технологий в клиническую практику урологов по всей стране.

Методология и методы исследования

Все клинические исследования проходили на базе ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» ФМБА России ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗ г. Москвы». Выводы настоящей работы сформулированы на основании результатов анализа исследования и лечения 114 пациентов хроническим интерстициальным циститом.

Положения, выносимые на защиту

1. После внутривенного введения фотосенсибилизатора фотодитазин время его максимального накопления в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите наступает через 120 - 150 минут, а после воздействия лазерным излучением на сенсибилизированную слизистую оболочку развивается активная фотодинамическая реакция.

2. Дополнение традиционного лечения хронического интерстициального цистита внутрипузырной фотодинамической терапией способствует более быстрому купированию клинических проявлений, нормализации лабораторных показателей, полному восстановлению морфологической структуры слизистой оболочки мочевого пузыря, нормализации качества жизни пациентов этим заболеванием.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертационной работы полностью соответствуют пунктам 1 и 2 паспорта научной специальности 3.1.13 Урология и андрология. В соответствии с областью исследования и темой диссертации определен оптимальный метод лечения больных хроническим интерстициальным циститом с применением внутрипузырной фотодинамической терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом выборок и использованием новейших методов исследований. Применение современных технологий и достижений науки позволяет считать полученные результаты и выводы обоснованными. Научные положения, выводы и рекомендации подтверждены фактическими данными, наглядно представленными в диссертации.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 30 - летию ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ» 4 октября 2019 г., на научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине» в г. Москва 25 октября 2021 г., на совместной научно-практической конференции ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» ФМБА России и ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ» 23 марта 2023 г., на международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения общенационального лидера Гейдара Алиева в г. Баку 6 мая 2023 г.

Апробация диссертации была проведена на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол №15 от 16.06.2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс урологического отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗ Москвы» и отделения лазерных технологий в урологии ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» ФМБА России.

Личный вклад автора

Автор лично принимал непосредственное участие в разработке дизайна и определения целей и задач исследования, выполнял сбор и систематизацию базы данных. Автор проводил анкетирование пациентов хроническим интерстициальным циститом, выполнял статистическую обработку данных, самостоятельно написал все главы диссертации, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, отражающие основные результаты диссертации, из них 3 статьи в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus и 2 статьи иные.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 28 рисунками. Список литературы содержит 128 отечественных и 31 иностранных наименований, всего - 159 источника.

Благодарности

Выражаю благодарность за помощь и поддержку в написании данной работы моему научному руководителю, доктору медицинских наук Баранову Алексею Викторовичу, а также докторам медицинских наук Мустафаеву Ровшану Джалаловичу и Дербеневу Валентину Аркадьевичу, кандидату медицинских наук Корневу Алексею Ивановичу. Хочу выразить признательность коллективу ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗ г. Москвы» и ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» ФМБА России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема хронического цистита

Воспалительные заболевания мочевых путей у женщин широко распространены, одним из самых часто встречающихся является хронический цистит. Хронический цистит - заболевание, характеризующееся длительно существующей воспалительной реакцией в стенке мочевого пузыря. Нередко патологический процесс затрагивает подслизистый слой и даже детрузор [22, 40, 41, 58, 85, 123, 136]. Критерием хронического течения является либо сам факт возникновения периодических обострений инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря без учета их количества, либо наличие трех и более обострений в год [30, 40, 46, 71, 92, 136].

По течению цистит может быть острым и хроническим, первичным или вторичным, инфекционным или неинфекционным (лекарственный, лучевой, аллергический, инволюционный вследствие эстрогенодефицита). Вторичный цистит развивается на фоне врожденных или приобретенных аномалий мочевого пузыря и мочевыводящих путей (пороки развития, стриктуры уретры, конкременты, новообразования) [65, 69, 79, 85, 98].

40 - 50% женщин хотя бы один раз в жизни переносят острый цистит, а у 20 - 30% пациенток развивается рецидив в течение 3 - 4 месяцев [65, 87, 93, 101, 132]. Ежегодно хронический цистит выявляют у 15 - 20 тысяч из 1 миллиона человек, причем в той или иной форме заболевание переносит каждая четвертая - пятая женщина, а 10% больных страдают рецидивирующим циститом [64, 78, 145]. По мнению некоторых авторов, частота хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря достигает 60% [69, 92, 97, 136]. При этом ХБЦ страдает от 15 до 30% женщин [65, 70, 92, 136].

Частые рецидивы заболевания, присоединение ИППП, приводят к развитию плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия (лейкоплакии), которая при гистологическом исследовании выявляется у 50 - 82% больных с ХБЦ [13, 42, 64,

79]. Хронический цистит может служить источником инфицирования почек с развитием пиелонефрита. Заболевание имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как приводит к снижению качества жизни пациентов [35, 39, 58, 64, 77, 139].

По мнению многих авторов, сопротивляемость слизистой оболочки мочевого пузыря микробному поражению зависит от следующих факторов. Для развития воспаления недостаточно наличия микроорганизмов в моче. Необходимо, чтобы они не выводились наружу и имели благоприятную среду. Полное опорожнение мочевого пузыря, сохранность его мышц и слизистой оболочки - условия, предохраняющие мочевой пузырь от поражения [41, 58, 65, 66, 78, 92].

Воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря развивается тогда, когда оказываются недостаточными факторы защиты [40, 57, 65, 89]. В развитии любых хронических воспалительных заболеваний значительную роль имеет гипоксия тканей и временная или постоянная дисфункция иммунной системы, на фоне которых острое воспаление не может полностью завершиться регенерацией [65, 75, 89]. Развитию хронического цистита способствует наличие органических изменений стенки мочевого пузыря или иммунологические нарушения при тяжелых сопутствующих заболеваниях [85, 92, 95, 100, 120, 121, 122].

Хронический цистит развивается из-за разных причин. Жалобы пациентов, характерные для синдрома «острой дизурии» требуют поиска оптимизации критериев для установления верного диагноза [46, 58, 64, 66, 71, 93, 136].

Циститом страдают преимущественно женщины, что связано с анатомофизиологическими (влагалище и анальное отверстие расположены в непосредственной близости от уретры) и гормональными особенностями их организма. Впервые цистит может развиваться либо в молодом возрасте, либо у женщин старше 50 лет, после наступления менопаузы [40, 46, 58, 64, 65, 71, 90, 95].

Несмотря на достигнутые успехи современной урологии, полного понимания этиологии и патогенеза хронического воспалительного процесса в мочевом пузыре

еще не достигнуто, так как они очень разнообразны. Мультивалентность факторов, способствующих развитию данной нозологии, являются причиной сложности диагностики и лечения различных форм цистита.

Предрасполагающими факторами могут являться переохлаждение, авитаминозы, несоблюдение правил личной гигиены, стресс и переутомление, травмы, гормональные изменения и нарушения, застой крови в малом тазу, тяжелые фоновые патологии (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания), возрастное увеличение чувствительности клеток к окислительному стрессу. Также вследствие травмы позвоночника или тяжелого течения дистрофически-дегенеративных поражений позвоночника могут развиваться нейрогенные расстройства мочевого пузыря, проявляющиеся снижением чувствительности к наполнению и опорожнению, а в результате застоя мочи условно патогенная микрофлора начинает активно размножаться с развитием хронического воспаления [58, 65, 69, 71, 92]. После обширных операций на органах малого таза вследствие спаечного процесса может нарушаться отток лимфы и крови от органов мочевыводящей системы с последующим застоем крови в малом тазу и хроническим воспалением в мочевом пузыре [39, 40, 45, 58, 65]. Следовательно, при лечении пациенток, страдающих хроническим циститом, необходимо воздействовать на провоцирующие факторы.

Также симптомокомплекс цистита может быть обусловлен иными заболеваниями: мочекаменной болезнью, уретритом, воспалительными заболеваниями женских половых органов, злокачественными опухолями мочевого пузыря или органов малого таза, уретрогигименальные спайки, люмбалгия [38, 58, 69, 92, 100].

Изучение провоцирующих факторов является очень важным при клинической картине хронического рецидивирующего цистита. Наличие дистопии наружного отверстия уретры, лейкоплакии мочевого пузыря, полипа уретры провоцирует развитие симптоматики хронической тазовой боли, а хирургическое

лечение данных заболеваний приводит к полному, стойкому и быстрому излечению хронического рецидивирующего цистита. Вопрос состоит в правильной постановке диагноза, так как возможно, первичным является органическое заболевание, а хронический цистит является его осложнением. Если выбранные методы лечения рецидивирующего цистита способствуют полной ликвидации провоцирующих факторов, то можно успешно добиться положительной динамики. Для установления диагноза и назначения соответствующего лечения необходимо комплексно оценивать данные клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических исследований [3, 4, 39, 40, 64, 92].

Возбудителями бактериального цистита являются патогенные и условнопатогенные микроорганизмы, а также грибы рода *Candida*, простейшие и вирусы. Кишечную палочку выявляют у 75 - 90% пациентов, сапрофитный стафилококк - в 5 - 10% случаев, значительно реже выделяют других представителей семейства энтеробактерий, таких как протей и клебсиелла. Патогенные микроорганизмы попадают в мочевой пузырь восходящим путем при развитии ИППП или при медицинских манипуляциях. Условно патогенная микрофлора, постоянно присутствующая на слизистых оболочках человека, в кишечнике и на кожных покровах, приводит к развитию цистита при наличии предрасполагающих факторов, таких как переохлаждение, переутомление, снижении иммунной защиты в результате перенесенных ОРВИ, а также в случаях нарушения опорожнения мочевого пузыря [57, 78, 84, 92, 106, 132, 138, 146].

Наиболее сложной является проблема интерстициального цистита. В последние годы отмечается увеличение количества пациентов с данным заболеванием. Возможно, это связано с более точной диагностикой ИЦ. В начале заболевания воспалительный процесс в мочевом пузыре развивается как асептический и постепенно прогрессирует, но, возможно, возбудителем является неverified микроорганизм. В дальнейшем присоединяется вторичная

условно патогенная микрофлора, поддерживающая и усугубляющая воспалительный процесс [64, 98, 128, 136].

Причины развития ИЦ однозначно не определены. По мнению некоторых авторов, недостаточность гликозаминогликанов в эпителии мочевого пузыря приводит к нарушению защитного слоя и повышенной проницаемости слизистой оболочки для токсичных веществ в моче, которые вызывают хроническое воспаление стенки мочевого пузыря. При этом отмечается поражение подслизистых структур с развитием ишемии и последующим прогрессирующим рубцеванием. Исходя из этого, в лечении предлагают применять инстилляциии производных гиалуроновой кислоты и хондропротекторы для восполнения гликозаминогликанов и улучшения барьерной функции слизистой оболочки [1, 40, 46, 58, 73, 79, 108, 146].

При исследовании методом электронной микроскопии слизистой оболочки мочевого пузыря при экспериментальном ИЦ выявлено токсическое поражение собственной пластинки слизистой оболочки с апоптозом фибробластов, разрыхлением коллагеновых волокон, которые приводят к снижению факторов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря [123]. Следовательно, в лечении необходимо применение антиоксидантов и противовоспалительных препаратов.

У больных ИЦ нередко выявляются хронические заболевания толстой кишки (синдром раздраженной толстой кишки со склонностью к запорам, неспецифический язвенный колит, дисбактериоз кишечника), а хроническая кишечная интоксикация способствует повышению проницаемости стенки мочевого пузыря [79, 95, 123].

По данным других авторов, пусковым механизмом в развитии ИЦ может служить прогрессирующее поражение нервных волокон малого таза (полинейропатия), в результате которой запускается дисфункция мышц таза и нарушение мочеиспускания, с последующим неполным опорожнением мочевого пузыря, застоем мочи и, как следствие, возникает симптомокомплекс хронической

тазовой боли [4, 17, 23, 35, 114]. При синдроме болезненного мочевого пузыря нередко выявляется одновременно синдром раздраженного кишечника, синдром хронической усталости и корешковая симптоматика в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, что позволяет предположить общность патогенетических механизмов развития болевого синдрома [3, 39, 40, 41, 64, 70, 77, 100, 121].

Некоторые исследователи связывают развитие ИЦ со снижением общего иммунного статуса организма в результате тяжелых заболеваний, при которых изменяется структура слизистой оболочки и подлежащих слоев (истончение, уменьшение выделения муцина) [65, 85, 118, 121]. Также не исключается аутоиммунная реакция организма, при которой иммунная система человека воспринимает ткани стенки мочевого пузыря как чужеродные и начинает их атаковать, в результате чего болезнь постоянно прогрессирует и может приводить к необратимым изменениям (фиброзу) стенки и сморщиванию мочевого пузыря. В начале заболевания учащение мочеиспускания и болевые проявления периодические, слабой интенсивности. Но с течением времени они нарастают и становятся выраженными и трудно поддающимися консервативной терапии. Поэтому диагноз интерстициального цистита необходимо устанавливать как можно раньше и проводить соответствующее лечение [1, 15, 61, 79, 114, 142].

Современная схема диагностики интерстициального цистита построена на сочетании клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования [1, 4, 17, 40, 70]. Симптомы дизурии при ИЦ переменны, как и степень их выраженности, некоторые симптомы могут отсутствовать, а могут присутствовать все. Первыми появляются признаки учащения мочеиспускания без болевого синдрома и быстро самостоятельно купируются. При обострении заболевания отмечается наличие интенсивного болевого синдрома и выраженных проявлений дизурии [3, 30, 35, 58, 71, 92, 152]. Для объективной оценки симптомов заболевания предложен индекс симптомов/проблем интерстициального цистита

(Interstitial Cystitis Symptoms Index/Interstitial Cystitis Problem Index - ICSI/ICPI) [149].

При нарастании симптомов цистита у пациентов отмечается ухудшение качества жизни со снижением социальной адаптации. У всех больных развивается нарушения сна, хроническое недосыпание, тревожность, снижение настроения, сложности с половыми отношениями, депрессия, психические расстройства, которые еще более усугубляют течение болезни [17, 35, 77, 139].

Наличие рецидивирующего цистита является показанием к цистоскопии. Если при заполнении мочевого пузыря до 200 мл появляются резкие позывы к мочеиспусканию, то это может быть ранним симптомом ИЦ. При цистоскопии возможно выявить одну из двух форм ИЦ: классический ИЦ с наличием гуннеровской язвы, который составляет 10 - 15% и неязвенный интерстициальный цистит - в 80 - 90% случаев. Также цистоскопия позволяет исключить другие заболевания мочевого пузыря: лейкоплакию, опухоль. Проведение гидродистензии, в результате которой возникают ятрогенные петехиальные подслизистые кровоизлияния и разрывы слизистой оболочки мочевого пузыря с кровотечением, нельзя признать безопасной манипуляцией. Появление гломеруляций является абсолютным признаком ИЦ, но на ранней стадии этого симптома может не быть [13, 78, 79, 117, 121, 123, 149].

При рецидивирующем воспалительном процессе слизистая мочевого пузыря имеет различные морфологические изменения. Гистологические исследования позволяют документально подтвердить клеточный состав и степень выраженности воспаления стенки мочевого пузыря [79, 121, 123]. Характерной особенностью ИЦ является отек слизистой оболочки, наличие периваскулярных и лимфоплазмочитарных инфильтратов и повышенное содержание тучных клеток в подслизистом слое. Описан хронический цистит аллергического типа, для которого характерно наличие эозинофильных инфильтратов [58, 71, 86, 114, 120].

При лечении хронического цистита, в первую очередь, необходимо выявление и устранение причин заболевания. Методы лечения хронического рецидивирующего цистита продолжают вызывать дебаты и определяют актуальность данной проблемы, поэтому существует необходимость применения новых нестандартных подходов в терапии этой нозологии, приводящих к удовлетворительным результатам [11, 14, 40, 45, 65, 76, 78, 83, 97, 125, 146].

По мнению различных авторов, можно выделить несколько направлений воздействия на патогенетические звенья заболевания, адекватных этиологическим факторам и индивидуальным особенностям течения заболевания. Неутешительные результаты лечения больных хроническим циститом обусловлены высокой вирулентностью микробных агентов и вторичной локальной рефрактерностью слизистой оболочки мочевого пузыря.

Для улучшения психологического состояния больных проводят тщательное информирование о заболевании, обучают принципам борьбы со стрессом, приемам релаксации. Обязательным элементом терапии является уменьшение воспаления и болевого синдрома. Для этого применяются нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, инстилляции лидокаина. Коррекция общего состояния пациента ИЦ позволяет надеяться на успешное лечение заболевания и полноценную дальнейшую жизнь. Изменение образа жизни, правильное питание, физкультура, достаточный сон укрепляют организм, а прием лекарственных препаратов различной направленности помогает избавиться от боли и улучшить эмоциональное состояние, за счет чего повышается качество жизни и стабилизируется состояние больных [44, 46, 58, 64, 73, 75, 83, 86, 98, 142].

Следующим элементом являются мероприятия, направленные на коррекцию и нормализацию отклонений в иммунном статусе, восстановление гормонального баланса и устранения других факторов, способствующих развитию заболевания. С этой целью пациенту назначают иммуномодуляторы (если нет противопоказаний), антигистаминные и гормональные препараты, средства, улучшающие

кровообращение, антигипоксанты и антиоксиданты, физиотерапию [40, 44, 45, 47, 64, 78, 89, 105, 109, 143].

Общепризнано, что основа лечения хронического бактериального цистита - этиотропная антибиотикотерапия. Выбор противомикробной терапии должен основываться на спектре и характере чувствительности этиологических патогенов; переносимости и побочных реакциях. Наиболее предпочтительными являются фосфомицин, фторхинолоны и цефалоспорины 3 - 4 поколения. В качестве непрерывной профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей могут назначаться противомикробные препараты в низких дозах в течение длительных периодов (от трех до шести месяцев) с чередованием их с фитопрепаратами, цитаминами, бактериофагами [58, 65, 69, 78, 89, 92, 124, 130, 133].

На поздних стадиях ИЦ при наличии язвенных поражений, метаплазии слизистой оболочки, склерозе стенки мочевого пузыря применяют минимально инвазивные оперативные вмешательства, гидродистензию, введение ботулотоксина в детрузор [2, 40, 45, 68, 76, 109].

Однако, применяемые методы лечения, включающие обезболивающие, антибактериальные и противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы, внутрипузырное введение индукторов гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря, нередко приводят к нестойкому, временному улучшению и могут сопровождаться побочными эффектами. Если при прогрессировании ИЦ развивается фиброз стенки мочевого пузыря, то возникает необходимость в проведении цистопластики или цистэктомии [30, 41, 58, 66, 114].

Несмотря на достигнутые успехи современной урологии, полного удовлетворения от существующих методов лечения интерстициального цистита врачи и пациенты не испытывают. Большое количество методов терапии ИЦ свидетельствуют о неудовлетворительных результатах его лечения и диктуют необходимость поиска новых, иных путей, способных повысить эффективность лечения данной категории больных.

1.2 Применение лазерного излучения в урологии

В клинической медицине применяются многочисленные нефармакологические методы лечения в течение многих лет. Воздействие теплом, холодом, светом, физическими способами (массаж, грязевые ванны), кровопусканием, а впоследствии и более сложными методами (электрический ток, магнитное поле) нашли применение во многих сферах клинической практики. Одним из таких новых направлений с 60-х годов прошлого века является применение различных видов лазерного излучения в медицинской практике, которое внесло ощутимый вклад в повышении качества диагностического и лечебного процесса и завоевало одобрение и признание многих специалистов различных профилей медицины.

Согласно исследованиям физиков, лазерное излучение обладает рядом специфических свойств, отличающих его от обычного света: монохроматичность, когерентность и поляризация. Благодаря этим специфическим свойствам можно с помощью фокусировки получить тонкий лазерный луч высокой мощности, способный рассекать и коагулировать ткани, то есть, «лазерный скальпель». Соответственно, были созданы медицинские высокоэнергетические лазерные установки для экспериментальных работ и клинических исследований. Параметры и размеры первых лазерных аппаратов, предложенных для использования в хирургической практике, были несовершенными, и не смогли найти широкого применения.

В конце прошлого века были разработаны инновационные технологии лечения различных заболеваний в хирургических направлениях (хирургия, гинекология, урология, онкология) с использованием усовершенствованного «лазерного скальпеля» [16, 20, 48, 55, 81, 94, 96, 150]. В урологии высокоэнергетические лазеры успешно используют при операциях на почке, мочеточнике, мочевом пузыре, предстательной железе и для литотрипсии [27, 29, 32, 37, 43, 72, 96].

Прогресс в создании новой компактной лазерной аппаратуры позволил эффективно использовать «лазерные скальпели» вместо традиционных хирургических инструментов, а в комбинации с эндоскопией - при операциях по поводу новообразований мочевыделительной системы. Высокоэнергетический лазер является универсальным инструментом в оперативном лечении многих урологических заболеваний и имеет значительные преимущества по сравнению с традиционными хирургическими инструментами [29, 62, 96]. Основными преимуществами высокоэнергетического лазерного излучения во время оперативных вмешательств являются значительное уменьшение кровопотери и деконтаминация раневой поверхности [96].

Вслед за апробацией и внедрением высокоэнергетических лазеров в клиническую практику были созданы новые типы лазерной медицинской техники - низкоэнергетические медицинские лазеры, которые сразу привлекли внимание врачей.

Все живые клетки и организмы являются фоточувствительными, то есть, изменяющими свое состояние при воздействии низкоэнергетическими электромагнитными волнами, в диапазоне от ультрафиолетового, видимого, инфракрасного и микроволнового спектра, а также низкоинтенсивной радиации, магнитного поля, ультразвука. Известно, что светолечение (солнечным излучением) различных заболеваний использовали еще врачи Древнего Мира. В ранних работах, посвященных применению низкоэнергетического лазерного излучения в красном диапазоне, был доказан существенный терапевтический эффект при лечении целого ряда воспалительных, дегенеративных (дистрофических) заболеваний [20, 21, 27, 31, 34, 48, 51, 55].

В экспериментах было доказано, что лазерное излучение видимого и инфракрасного диапазонов по своей физической природе не является ионизирующим, и при взаимодействии с живыми тканями организмов не вызывает необратимых и глобальных изменений составляющих их атомов и молекул.

Поэтому начали создаваться низкоэнергетические лазерные терапевтические аппараты с другими длинами волн от ультрафиолетового до инфракрасного и новые источники света. Началась разработка теоретического обоснования биологического воздействия низкоэнергетических лазеров и технологии проведения лазерных процедур в различных направлениях терапии и хирургии. Исследования по уточнению отдельных звеньев фотобиоактивации ведутся и в настоящее время [7, 8, 9, 21, 22, 28, 33, 38, 44, 46, 47, 48, 50, 54, 82, 89, 90, 99, 106, 109, 125].

Сам процесс фотобиоактивации в организме человека является многостадийным: поглощение кванта света, первичный фотофизический акт (интрамолекулярный процесс размена энергии) или фотохимический акт; затем следуют промежуточные стадии; по данным работ Г.Е.Бриля, «включающие образование в тканях фотосенсибилизированных продуктов или перенос энергии на мембранных компонентах клеток, образование физиологически активных соединений, включение нейро-гуморальных реакций, приводящих к конечному фотобиологическому эффекту». Первичные тонкие механизмы биологического действия лазерного излучения не полностью раскрыты, имеются различные теории, объясняющие процессы взаимодействия лазерного света с биологическими структурами. Наиболее распространена теория, объясняющая развитие первичных эффектов стимуляцией Ca^{2+} -зависимых процессов после акцептирования энергии фотона компонентами клетки и их активацией [19].

Согласно другой теории, акцепторами лазерного излучения, способными поглощать свет, могут быть железо- и медь-содержащие ферменты, которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах [21]. Существует предположение о фотодинамическом механизме воздействия низкоэнергетического лазерного излучения. Считается, что лазерное излучение поглощается эндогенными порфиринами, они, в свою очередь, запускают фотосенсибилизированные свободнорадикальные реакции, приводящие к

инициации перекисного окисления липидов в мембранах лейкоцитов и в липопротеинах с образованием первичных и вторичных продуктов, способствующих увеличению ионной проницаемости, в том числе для ионов Ca^{2+} , приводящих к запуску Ca^{2+} -зависимых процессов, повышающих уровень функциональной активности клетки и приводящих к вторичным эффектам [21].

Также было установлено, что при воздействии лазерного излучения на биологические ткани часть его отражается и частично проникает вглубь ткани, при этом когерентность и поляризация лазерного луча сохраняется только на глубину до 200 мкм, а дальше излучение переотражается во всех направлениях, то есть, становится только монохроматичным. Следовательно, терапевтические эффекты низкоэнергетического лазерного излучения в основном определяются монохроматичностью, и могут быть получены при воздействии светодиодов аналогичной длины волны и мощности, а учитывая значительно меньшие габариты, простоту изготовления и стоимость светодиодов при идентичной эффективности, предпочтения в лечении различных заболеваний, вероятно, будут отданы светодиодным аппаратам. Следует учесть, что довольно сложно вычлнить влияние того или иного физического воздействия на организм в целом и на отдельную живую клетку в частности [16, 20, 21, 48, 49, 53, 54, 60].

Первичные эффекты лазерного воздействия запускают вторичные терапевтические эффекты, заключающиеся в изменении функционального состояния клеток, тканей, отдельных органов, систем и организма в целом, регистрируемые при проведении лазеротерапии, на основании которых разрабатываются новые методы лечения различных патологических состояний [55, 73].

Одним из существенных терапевтических эффектов является увеличение скорости микроциркуляции и улучшение трофики тканей. Расстройства микроциркуляции весьма разнообразны как по своему патогенезу, так и по клиническим проявлениям, отмечаются при различных заболеваниях. Поэтому при

коррекции микроциркуляторных нарушений необходимы методы как оперативной оценки состояния кровотока на тканевом уровне, так и длительного его мониторинга. Для этих целей применяется лазерная доплеровская флоуметрия [49, 74, 110].

Показано, что фотоактивация микроциркуляции, включая гемоциркуляторный и лимфоциркуляторный компоненты, дополнительное раскрытие до 70% ранее не функционирующих капилляров является одним из ключевых моментов в патофизиологическом механизме реакции организма на лазерное воздействие. Установлено, что терапевтический «коридор» воздействия на микроциркуляцию крови в инфракрасном диапазоне шире, чем в красной области спектра, а при превышении допустимых доз лазерного воздействия могут развиваться дисфункциональные изменения в системе микроциркуляции. Усиление микроциркуляции крови приводит к пролонгированному улучшению трофики тканей. Увеличение микроциркуляции обусловлено расширением артериол, включением дополнительного числа капилляров и активизацией новообразования капилляров [21, 55, 81, 88, 94, 110].

Другим важным эффектом низкоэнергетического лазерного воздействия является повышение функциональной активности клеток с ускорением синтеза и накопления аденозинтрифосфата в митохондриях, усилением метаболизма тканей. В результате происходит ускоренный синтез РНК и ДНК с активацией пролиферации значительного числа типов клеток: стволовых, эндотелиальных, тимоцитов, остеобластов, хондроцитов, кератиноцитов, миоцитов, лимфоцитов, моноцитов, что, в свою очередь приводит к улучшению регенеративных реакций. Показано, что стимулирующий эффект отмечается при плотности мощности лазерного облучения $0,1 - 100 \text{ мВт/см}^2$ и суммарной дозе воздействия до 6 Дж/см^2 , превышение этих значений может приводить к противоположному обратному эффекту, а именно, к угнетению процессов в клетках. В результате активации микроциркуляции увеличивается доставка кислорода к тканям, а в результате

повышения эластичности и деформируемости мембран эритроцитов и сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина поглощается большее количество кислорода, необходимого для активации метаболизма тканей [20, 21, 27, 33, 53].

Одновременно включается система нейрогуморального регулирования процессов жизнеобеспечения тканей и всего организма, активация неспецифической и специфической иммунной резистентности организма, активация белков системы комплемента, интерферонов, лизоцима, повышение фагоцитарной активности клеток. Выявлены иммуномодулирующие эффекты на антителообразующие клетки, иммуноглобулины, особенно классов G и A, Т-лимфоциты, их регуляторные субпопуляции, В-клетки, а также стимулирующее влияние лазерного воздействия на количество и функцию иммунокомпетентных клеток, в результате чего повышается общая резистентность организма к неблагоприятным воздействиям факторов окружающей среды [7, 20, 38, 48, 52].

В работах указывается на улучшение реологических свойств крови в ответ на световое воздействие, которое может быть связано с изменением вязкости, агрегации форменных элементов и деформируемости эритроцитов [9, 25, 31, 48].

Стимуляция регенераторных процессов в поврежденных тканях приводит к образованию более эластичного и зрелого рубца при заживлении ран и восстановлению полноценной соединительной ткани при купировании воспаления [24, 26, 27, 29, 31, 49, 55].

Работы по изучению влияния НЭЛИ на организм человека в дальнейшем привели к разработке метода НЭЛТ в различных областях клинической медицины. Известно, что при различных патологических состояниях отмечаются выраженные в различной степени изменения гомеостаза, установлена важная роль процессов перекисного окисления липидов в нормальной физиологии клетки, патогенезе многих заболеваний и острых состояний [6, 9, 14, 19, 28, 47, 55, 94, 99, 105, 126, 127].

Метод нефармакологического воздействия на организм оптическим излучением достаточно быстро нашел применение в клинической медицине (терапии, кардиологии, дерматологии, гинекологии) благодаря полученным позитивным результатам лечения различных состояний. Как следует из публикаций, лазерная активация метаболических процессах в клетках и тканях в большей степени проявляется в условиях патологии или нарушения функции органов, приводит к сбалансированности функций отдельных взаимосвязанных и взаимозависимых групп клеточных элементов. Именно поэтому, низкоэнергетическое лазерное воздействие можно использовать для терапевтических целей при большинстве патологических состояний [8, 9, 10, 74, 82, 95, 130, 141].

В отдельных работах показана эффективность применения НЭЛИ при лечении заболеваний мочеполовой системы, в частности, при цистите, кандидозных поражениях, герпетической инфекции [11, 14, 25, 26, 28, 32].

Применение НЭЛИ в комплексном лечении острого почечного повреждения в результате эндотоксикоза при тяжелом течении гнойного перитонита предупреждает прогрессирование деструктивных процессов в паренхиме почек, улучшая исход заболевания [20, 24, 88, 94].

Согласно исследованиям, лазерное воздействие осуществляют наружно местно (чрескожно), стабильно или лабильно, на биологически активные точки, рефлекторные зоны, паравертебрально, в проекции внутренних органов, сосудистых пучков и иммунокомпетентных органов. С использованием эндоскопической аппаратуры и лазерных насадок на аппараты проводят внутриполостные процедуры в гинекологии, пульмонологии, оториноларингологии [9, 38, 68, 74, 87, 107].

Проведены фундаментальные исследования по обоснованию применения ВЛОК с длиной волны 633 или 635 нм. Доказано, что данная методика оказывает безопасное многофакторное положительное влияние на клеточные и субклеточные

уровни органов и систем организма человека. ВЛОК нашло широкое и успешное применение в кардиологии, общей хирургии, эндокринологии, анестезиологии и реанимации, а также в других областях медицины, так как в организм не привносится что-то чужеродное для воздействия на патологический очаг, а производится универсальная генетически запрограммированная корректировка системы саморегулирования гомеостаза, то есть, нормальных физиологических реакций, нарушенных в результате развития патологического процесса [7, 9, 74].

Применение ВЛОК в красном диапазоне спектра, как считают Инюшин В.М., Чекуров П.Р., «необходимо там, где следует добиться уменьшения вязкости и улучшения реологии крови, улучшения трофики тканей за счет повышения эластичности мембран и уровня содержания эритроцитов, снижения их агрегации, улучшения кислородно-транспортной функции» [49].

При исследованиях по изучению эффективности воздействия на цельную кровь или ее компоненты других длин волн было показано, что при уменьшении длины волны до 405 и 370 нм необходимо уменьшать энергетическую плотность, то есть, мощность и время воздействия для получения терапевтического эффекта. Доказано, что фотомодификация крови излучением с длиной волны 405 нм оказывает наиболее выраженное полифакторное воздействие на все звенья регулирования гомеостаза, оптимизируя метаболизм тканей. [33, 51, 74].

Показано, что экстракорпоральное лазерное засвечивание крови, ВЛОК и надвенное, в области кубитальных сосудов, лазерное воздействие оказывает положительное влияние на микроциркуляцию и иммунные системы организма. Важным преимуществом способа чрескожного лазерного засвечивания в проекции сосудистых пучков для пациента и медперсонала является неинвазивность процедуры, поэтому данная методика завоевывает все больше сторонников в различных областях клинической практики [8, 19, 48, 49, 53, 55, 104, 107].

При наличии тяжелых обширных гнойных поражениях мягких тканей различного генеза рекомендуется комбинированное применение разных длин волн

и разных способов воздействия с традиционным лечением. На высоте гнойного поражения после хирургического вмешательства необходимо использовать лазерное засвечивание крови, в частности, ВЛОК, а после купирования острого периода проводить местное воздействие на гранулирующие раны, сочетая его с лазерными процедурами [20].

Группой исследователей под руководством Ж.И.Алферова были получены принципиально новые материалы - полупроводниковые гетероструктуры, которые в настоящее время применяются для создания полупроводниковых лазеров и сверхъярких светодиодов (Нобелевская премия 2000 г.). Налажено промышленное производство полупроводниковых лазеров и сверхъярких светодиодов полного спектра оптического излучения: от ультрафиолетового до инфракрасного [96].

Когерентность и поляризация лазерного луча сохраняется только на глубину до 200 мкм, а глубже, из-за переотражения излучения во всех направлениях оптическое излучение становится монохроматичным [16, 51, 55, 150]. Поэтому в настоящее время дорогостоящие лазерные источники света вытесняются дешевыми, но не менее эффективными полупроводниковыми СИД. Технология изготовления четырехкомпонентных сверхчистых полупроводниковых композиций, в частности алюминий-индий-галлий-фосфор, позволяет широкомасштабно создавать полупроводниковые излучающие элементы с очень высоким коэффициентом полезного действия и запрограммированным спектром излучения. Имея такой же, как у терапевтических лазеров, уровень мощности монохроматического оптического излучения, СИД значительно дешевле, долговечнее (срок службы около 50 тысяч часов), потребляют ничтожное количество электроэнергии, обладают более высокой устойчивостью к механическим воздействиям [107].

С начала XXI века в России началось создание компактных автономных устройств функциональной направленности с использованием сверхъярких светодиодов, генерирующих монохроматическое оптическое излучение. На основе

этих светодиодов были созданы образцы новой медицинской техники, миниатюрные и предельно простые в употреблении, с автономным электрическим питанием от аккумуляторов. СИД применяют в фототерапевтических приборах нового поколения, в том числе в устройствах для одноразового применения, как для стационарного, так и для автономного использования. Наиболее востребованными явились аппараты в виде браслета, выполненные в виде часов, излучающих синий свет [43, 48, 51, 60, 110, 113].

Рецепторами к синему свету являются белки, содержащие флавин (криптохромы и меланопсины), которые находятся практически во всех тканях, в том числе на поверхности кожи. Криптохром является важным компонентом циркадных часов, регулирующих биологические ритмы. Поглощая синий свет, рецепторы включают генетическую программу обеспечения жизнедеятельности человека и активируют биохимические процессы в организме [6, 21, 33, 51]. Именно поэтому аппараты, излучающие свет в синем диапазоне, являются востребованными во многих направлениях медицинской практики [47, 82, 107, 113]. Установлено, что при местном воздействии низкоэнергетическим лазерным светом имеется системный ответ как во время процедуры, так и в отдаленные сроки [48, 107].

Обобщая литературные данные и суммируя различные положительные эффекты низкоэнергетического лазерного и монохроматического светодиодного излучения можно заключить, что свет является безопасным и клинически эффективным натуральным биостимулятором, под действием которого активируются все обменные процессы, повышается антитоксическая и гликогенообразующая функция печени, осуществляется положительное влияние на функции сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной и периферической нервной систем, клеточный и гуморальный звенья иммунитета.

Широкое развитие и внедрение НЭЛИ в клиническую практику на фоне медикаментозной терапии при воспалительных процессах различной локализации

привело к повышению эффективности результатов лечения и снижению фармакологической нагрузки на организм больных, что повышает так называемую лекарственную безопасность пациента, которой в последние годы уделяется все большее внимание [25, 33, 48, 102]. Положительное полифакторное влияние НЭЛИ позволяет подойти к лечению заболеваний с новых позиций в различных областях клинической медицины и, в частности, к рассматриваемой в данной работе патологии.

Результатом поиска более эффективных методов лечения злокачественных новообразований явилась фотодинамическая терапия, обеспечивающая локальное разрушение опухоли без повреждения окружающих здоровых тканей при отсутствии побочных эффектов и осложнений. Возникающая в опухолевых клетках после проведения сеанса ФДТ фотохимическая реакция приводит к образованию синглетного кислорода и свободных радикалов, являющихся высокоактивными биологическими окислителями, которые ведут к разрыву клеточных мембран, внутриклеточной деструкции, в т.ч. и у бактериальных агентов. Фотохимическая реакция вызывает некроз опухоли, которая отторгается и резорбируется с постепенным замещением дефекта тканей за счет репарации или частичного замещения соединительной тканью, что обеспечивает хорошие косметические результаты [19, 27, 80, 96].

Существуют различные определения фотодинамической терапии, каждое из которых в той или иной мере отражает ее механизм. По мнению Странадко Е.Ф., «ФДТ-это разновидность химиотерапии, катализатором фотохимической реакции которой является кислород, активированный фотосенсибилизатором и лазерным излучением. Важным компонентом ФДТ является кислород, поступающий с кровью в ткани. Под воздействием излучения молекулы фотосенсибилизатора трансформируются в возбужденное состояние, именно в этом состоянии они осуществляют донацию полученной энергии молекулярному кислороду. В результате образуется синглетный кислород и сопутствующие свободные

радикалы. Все они являются чрезвычайно активными окислителями, разрушающими клетки изнутри» [7, 18, 21, 25, 101, 102].

Фотосенсибилизаторы - вещества, обладающие тропностью и активно накапливающиеся тканями с повышенным метаболизмом. Селективное воздействие ФДТ на опухолевую ткань обусловлено способностью ФС избирательно накапливаться в клетках опухоли при его внутривенном введении и при локальном подведении света с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС, при этом в ткани развивается фотохимическая реакция.

При ФДТ происходит деструкция опухолевых клеток из-за непосредственного фототоксического воздействия. Кроме того, повреждаются эндотелий кровеносных сосудов и нарушается кровоснабжение опухолевой ткани; запускаются цитокиновые реакции в результате индукции образования фактора некроза опухоли, активируются макрофаги.

Особо ценным свойством ФДТ является максимальное сохранение жизнеспособности окружающих новообразование здоровых тканей. Сохраняется также и коллагеновый каркас опухоли. За счет этого репаративные процессы протекают быстрее, а косметические результаты вполне удовлетворительные [102].

Клинические исследования продемонстрировали, что ФДТ позволяет значительно сократить сроки лечения по сравнению с наиболее распространенными хирургическим и лучевым методами терапии, уменьшить количество осложнений, восстановить трудоспособность в соответствующих возрастных группах и сократить сроки нетрудоспособности больных. Отмечено отсутствие аллергических и побочных реакций на ФДТ, безболезненность процедуры [13, 32, 56, 60, 74, 107].

Исторически клиническое применение ФДТ в онкологической практике было связано с использованием фотосенсибилизаторов первого поколения на основе производных гематопорфирина. Как отмечали Странадко Е.Ф. и Рябов М.В.: «Эти фотосенсибилизаторы имели существенные недостатки. Была очевидна малая

глубина повреждения тканей опухоли, длительный период элиминации препарата из организма, выраженная кожная светочувствительность, недостаточная избирательность повреждения». «В поиске «идеального» фотосенсибилизатора исследователи отошли от идеи модификации производных гематопорфирина и с конца девяностых годов прошлого века были разработаны, апробированы и применяются в клинике новые типы веществ, таких как фталоцианины, хлорины, тексафирины. В настоящее время перспективными фотосенсибилизаторами считаются производные хлорина Е6, на основе которого разработано три российских препарата (фотодитазин, фотохлорин, радахлорин) и фотолон». Особенностью фотодитазина является почти полное отсутствие фотосенсибилизации кожи, поэтому побочные эффекты от инсоляции не развиваются [11, 12, 14, 32, 54, 74, 91, 111].

Как было указано выше, фотосенсибилизаторы - это вещества, обладающие способностью активно накапливаться клетками с повышенным метаболизмом и митотической активностью, к которым, кроме опухолевых клеток, относятся лейкоциты, микроорганизмы. Установлено, что делящиеся клетки бактерий обладают свойством активно захватывать и задерживать фотосенсибилизаторы. Изначально ФДТ была предложена для лечения новообразований (в частности, рака кожи), затем ее стали использовать для лечения воспалительных заболеваний в дерматологии, гнойной хирургии, стоматологии, оториноларингологии, гинекологии [24, 28, 32, 45, 50, 63, 67, 80, 99, 107, 111, 122, 131].

Применение ФДТ с фотодитазином при лечении гнойных ран мягких тканей способствует сокращению сроков очищения ран от гнойно-некротического детрита и стимулирует раннее созревание грануляционной ткани, эпителизацию раневого дефекта, уменьшая тем самым сроки заживления. Другой положительной стороной ФДТ является выраженный бактерицидный эффект, который имеет локальный характер в зоне светового воздействия [31, 32, 34, 36].

В процессе фотодинамической реакции, как указывает Тихов Г.В., «в тканях происходит выделение клетками воспалительных и иммунных медиаторов, таких как цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, факторы роста и другие иммунорегуляторы, компоненты каскадокомплемента и вазоактивные субстанции. Протекающие в тканях при ФДТ реакции являются инициатором формирования эффективного иммунного ответа, в том числе противоопухолевого, противомикробного и противовирусного» [21, 24, 28, 29, 33, 54].

Поэтому данный метод лечения находит все большее применение в клинической практике.

Применение ФДТ при перитоните способствует уничтожению возбудителей, снижает уровень эндогенной интоксикации, уменьшает количество осложнений, сроки лечения, летальность, расходы на лекарственные препараты и медикаментозную нагрузку на пациента [20, 24]. ФДТ эффективна в оториноларингологии, при лечении хронических рецидивирующих тонзиллитов, ринитов, синуситов, герпетической инфекции [25, 63, 97, 103, 125].

В урологической практике ФДТ успешно используют в качестве метода лечения поверхностного рака мочевого пузыря и неoadъювантной терапии при инвазивном раке мочевого пузыря, при лечении доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, лейкоплакии головки полового члена, флегмонах мошонки [28, 32, 122, 123]. Имеется несколько публикаций по применению ФДТ при цистите [10, 11, 12, 13, 17].

На основании данных литературы можно прийти к заключению, что в настоящее время достигнуты положительные результаты использования фотодинамической терапии при различных заболеваниях. Основополагающих исследований по применению фотодинамической терапии интерстициального цистита нет. Исходя из этого, представляется перспективной, после завершения

разработки, внедрение в клиническую практику метода фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Характеристика больных

В работе проанализированы результаты обследования и лечения 114 пациентов хроническим интерстициальным циститом, находившихся в урологическом отделении на клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства России в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы» в период с 2017 по 2023 г. Все больные ранее лечились стационарно или амбулаторно, до поступления принимали различные препараты.

У 37 (32,5%) из 114 пациентов исходно наблюдалась клинически значимая лейкоцитурия и бактериурия. Это было связано с вторичной микробной контаминацией вследствие изменения реактивности слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом ИЦ, неадекватной предыдущей терапией и поздним обращением больных. Этим больным до включения в исследование провели десятидневный курс антибактериальной терапии в соответствии с результатами посева мочи. При контрольном исследовании после курса лечения клинически значимой лейкоцитурии и бактериурии не наблюдалось, что позволило включить этих пациентов в протокол исследования.

Основными симптомами заболевания были учащенное болезненное мочеиспускание, ощущения дискомфорта, неполного опорожнения мочевого пузыря. Позывы к мочеиспусканию возникали, в среднем, каждый час. Интенсивность и локализация боли были различными, преимущественно отмечались внизу живота и в области таза. При мочеиспускании боли были выраженными и различными по продолжительности. В конце акта мочеиспускания

боль отмечали 37 (32,5%) пациенток, у остальных 77 (67,5%) человек болезненные ощущения сопровождали весь акт мочеиспускания. Боль ослабевала после мочеиспускания незначительно. Императивные позывы к мочеиспусканию отмечали 89 (78,1%) больных, а на недержание мочи указывали 30 (26,3%) пациенток.

Все больные отмечали постепенное нарастание симптомов, из-за чего указывали на ухудшение качества жизни и невозможность вести нормальный образ жизни, а также снижение социальной адаптации. У всех пациенток имелись нарушения сна, тревожность, снижение настроения, сложности с половыми отношениями, невозможность работать по профессии. Обострение заболевания пациентки связывали либо с приемом определенных продуктов, таких как кофе, шоколад, цитрусовые, алкоголь, либо с переохлаждением, либо после перенесенного ОРВИ, или ни с чем связать не могли.

Критериями включения больных в исследование явились:

- наличие манифестации симптоматики хронического интерстициального цистита не менее 3 раз за год,
- морфологическое подтверждение интерстициального цистита.

Критериями исключения больных из исследования явились:

- наличие инфекции мочевыводящих путей,
- емкость мочевого пузыря менее 200 мл,
- длительность заболевания менее 1 года,
- позывы к мочеиспусканию реже 8 раз в сутки,
- отсутствие ночных позывов к мочеиспусканию,
- анатомические изменения мочевыводящих путей,
- наличие рубцовой деформации мочевого пузыря,
- наличие ИППП,

- наличие заболевания почек,
- наличие или перенесенный генитальный герпес менее 6 месяцев назад,
- наличие специфических заболеваний мочевого пузыря (онкологические, лучевые, туберкулез),
- онкологические заболевания органов брюшной полости и таза,
- наличие тяжелого соматического состояния за счет сопутствующих заболеваний.

В зависимости от применяемых методов лечения больные были распределены на две группы. В первую группу (основную) включили 52 пациентки, у которых применили лечение традиционными способами в сочетании с фотодинамической терапией. Во вторую группу (контрольную) включили 62 больных, у которых использовали только традиционное лечение. Распределение больных по возрасту представлено в таблице (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов по возрасту

Возраст, лет	Количество больных по группам			
	Контрольная	Основная	Итого	%
51-60	23	18	41	35
61-65	30	22	52	45,6
66-70	8	10	18	15,8
71-80	1	2	3	2,7
Всего	62	52	114	100

Возраст больных составил от 51 до 80 лет, причем старше 60 лет было 65% человек. Средний возраст пациенток контрольной группы составлял $61,3 \pm 2,7$ лет, в основной группе средний возраст больных составил $62,8 \pm 2,6$ лет. Значимых различий по возрасту в сравниваемых группах не отмечено. Длительность заболевания до госпитализации представлена в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 - Длительность заболевания пациентов до госпитализации

Длительность, лет	Количество больных по группам			
	Контрольная	Основная	Итого	%
до 2	10	9	19	16,7
от 2 до 3	20	22	42	36,9
от 3 до 4	18	11	29	25,4
от 4 до 5	10	7	17	14,9
от 5 до 7	4	3	7	6,1
Всего	62	52	114	100

Длительность заболевания хроническим ИЦ составляла: до 2 лет у 19 (16,7%), от 2 до 3 лет - у 42 (36,9%), от 3 до 4 лет - у 29 (25,4%), от 4 до 5 лет - у 17 (14,9%), от 5 до 7 лет - у 7 (6,1%) пациентов. Значимых различий по длительности заболевания в сравниваемых группах также не отмечено. Сопутствующие заболевания были диагностированы у 82 (71,9%) больных (Таблица 3).

Таблица 3 - Характер сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов по группам			
	Контрольная	Основная	Всего	%
Сахарный диабет	6	4	10	8,4
Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, аритмия	26	21	47	41,2
Хронические неспецифические заболевания легких	4	5	9	7,9
Последствия острого нарушения мозгового кровообращения	2	1	3	2,6
Аллергические реакции	11	9	20	17,5
Посттромбофлебитический синдром	2	3	5	4,4
Ожирение	7	6	13	11,4
Поясничный остеохондроз	8	8	16	14,1

Из данных, приведенных в таблице, следует отметить достаточно высокую частоту сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто выявляли сердечно-сосудистые заболевания - 41,2%, также у 17,5% больных отмечали

различные аллергические реакции на лекарственные средства, несколько меньшее количество пациентов указывали на сахарный диабет - 8,4%. Значимых различий по сопутствующим заболеваниям в сравниваемых группах не отмечено.

Таким образом, больные хроническим ИЦ в основной и контрольной группах были репрезентативны по возрасту, длительности основного заболевания, а также по сопутствующим заболеваниям.

Ближайшие результаты (30 суток от начала лечения) оценили у всех пациентов в обеих группах. При этом, некоторые методы исследований (спектрофлуоресцентные, инструментальные, морфологические) применили выборочно, учитывая их инвазивность. Отдаленные клинические и лабораторные результаты лечения оценили у 58 больных: 31 - в основной, 27 - в контрольной группе. Сроки наблюдения составили от 18 до 36 месяцев (в среднем - 25 месяцев).

2.2 Методы исследования

Применяли следующие методы: спектрофлуоресцентные, клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистические. Перед проведением исследования и лечения с больными проводили беседу о характере диагностических и лечебных мероприятий, их эффективности, возможных побочных эффектах и осложнениях, после чего пациенты подписывали информированное согласие.

2.2.1 Спектрофлуоресцентные методы

У 25 пациентов были изучены особенности накопления ФС в слизистой оболочке мочевого пузыря, находящейся в состоянии воспаления, и характер фотодинамической реакции после лазерного воздействия на нее.

За 30 - 150 минут до исследования внутривенно вводили фотодитазин в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Для проведения спектрофлуоресцентной диагностики с целью выявления динамики накопления фотосенсибилизатора использовали лазерную электронно-спектральную установку "ЛЭСА-01-БИОСПЕК" (Россия), с оценкой интенсивности флуоресценции в 8 точках мочевого пузыря. Флуоресценция возбуждалась аппаратом "АТКУС-2" с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм и регулируемой выходной мощностью до 2 Вт в непрерывном режиме облучения. Доставку лазерного излучения и регистрацию флуоресценции осуществляли с помощью монокварцевого световода.

Всех пациентов разделили на 2 группы, из которых первая была контрольной (10 человек), без введения фотодитазина, а вторая - основной (15 больных), в которой вводили фотосенсибилизатор. Основную группу разделили на 5 подгрупп, которые различались по времени проведения спектроскопии: через 30, 60, 90, 120 и 150 минут от момента введения ФС соответственно по подгруппам. Дальнейшее изучение не проводили, так как пик накопления ФС ограничился временем 150 минут и не увеличивался.

При цистоскопии оценивали состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, выраженность и распространенность воспалительного процесса, затем выполняли флуоресцентную спектроскопию. Это позволило оценить динамику накопления фотодитазина в слизистой оболочке при хроническом ИЦ. После регистрации спектров флуоресценции рассчитывался индекс флуоресценции как отношение площадей под спектром флуоресценции, характерным для фотодитазина, к площади под рассеянным назад лазерным излучением длиной волны $661 \pm 0,03$ нм.

Следующим этапом проводили облучение слизистой оболочки мочевого пузыря лазерным излучением длиной волны $661 \pm 0,03$ нм, в непрерывном режиме, с плотностью мощности $0,25$ Вт/см². Доза облучения при этом составляла 21,8

Дж/см², экспозиция - 30 минут. Затем выполняли повторную флуоресцентную спектроскопию.

Исследование проведено в ГБУЗ «ГВВ № 2» ДЗ г. Москвы совместно с «Национальным исследовательским ядерным университетом МИФИ»

2.2.2 Клинические методы

При обследовании больных большое значение придавали клиническим методам диагностики. При беседе с пациентами обращали внимание на жалобы, личную оценку качества жизни, изучение анамнеза заболевания, с учетом данных о состоянии половой сферы пациентки, связи заболевания с половой жизнью. Обязательным являлся осмотр пациенток для исключения анатомических особенностей, высыпаний, состояния парауретральных желез, доброкачественных образований кожи промежности, наличия уретрогигименальных спаек.

Для объективной оценки симптомов заболевания исходно, в ближайшие и отдаленные сроки после начала лечения использовали индекс симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI) (Рисунок 1).

Индекс симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI)	Индекс проблем интерстициального цистита (ICPI)
<p>Индекс симптомов интерстициального цистита <i>Вопросы касаются Ваших проблем с мочеиспусканием за последний месяц.</i></p> <p>Как часто Вы испытывали сильную необходимость помочиться без предварительного позыва?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Никогда. 1. Менее, чем в одном случае из пяти. 2. Менее, чем в половине случаев. 3. Примерно в половине случаев. 4. Более, чем в половине случаев. 5. Почти всегда. <p>Приходилось ли Вам мочиться с интервалом менее двух часов?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Никогда. 1. Менее, чем в одном случае из пяти. 2. Менее, чем в половине случаев. 3. Примерно в половине случаев. 4. Более, чем в половине случаев. 5. Почти всегда. <p>Как часто Вам приходилось вставать ночью, чтобы помочиться?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Никогда. 1. Один раз. 2. Два раза. 3. Три раза. 4. Четыре раза. 5. Пять и более раз. <p>Испытывали Вы боль и жжение в мочевом пузыре?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Никогда. 1. Несколько раз. 2. Довольно редко. 3. Довольно часто. 4. Обычно. 5. Почти всегда. <p>Суммарный балл:</p>	<p>Индекс проблем интерстициального цистита. <i>Вопросы касаются Ваших проблем с мочеиспусканием за последний месяц.</i></p> <p>Насколько каждое из нижеперечисленного было для вас проблемой?</p> <p>Частое мочеиспускание в течение дня?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Нет проблем. 1. Очень маленькая проблема. 2. Небольшая проблема. 3. Средняя проблема. 4. Большая проблема. <p>Вставать ночью, чтобы помочиться?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Нет проблем. 1. Очень маленькая проблема. 2. Небольшая проблема. 3. Средняя проблема. 4. Большая проблема. <p>Нужно помочиться без предупреждения?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Нет проблем. 1. Очень маленькая проблема. 2. Небольшая проблема. 3. Средняя проблема. 4. Большая проблема. <p>Жжение, боль, дискомфорт или давление в мочевом пузыре?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Нет проблем. 1. Очень маленькая проблема. 2. Небольшая проблема. 3. Средняя проблема. 4. Большая проблема. <p>Суммарный балл:</p>

Рисунок 1 - Индекс симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI)

2.2.3 Лабораторные методы

Лабораторные исследования проводили с целью оценки исходных результатов и их динамики для контроля эффективности проводимого лечения.

Выполняли клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, клинический анализ мочи.

Проводили исследование лейкоцитарной эстеразы мочи с применением тест-полосок, поскольку этот метод является информативным при отсутствии лейкоцитурии, что наблюдается при оценке клинического анализа мочи в сроки более 2 часов после сбора образца. Варианты показателей следующие. Норма: "нет/следы" - до 25 лейкоцитов/мкл. Значимые изменения: "+" - 75 лейкоцитов/мкл, "++" - 250 лейкоцитов/мкл, "+++" - 500 и более лейкоцитов/мкл.

Анализ мочи по Нечипоренко выполняли для количественного определения степени лейкоцитурии и гематурии (последняя является основным лабораторным показателем при интерстициальном цистите). Нормальные показатели пробы Нечипоренко составляют до 2 тысяч лейкоцитов (2×10^3 /мл) и до 1 тысячи эритроцитов (1×10^3 /мл) в 1 мл мочи.

При бактериологическом исследовании мочи определяли вид возбудителя, степень бактериурии (нормальный показатель: до 1×10^4 колониеобразующих единиц в 1 мл мочи - 10^4 КОЕ/мл) и чувствительность микрофлоры к антибиотикам методом дисков - для выбора тактики антибактериальной терапии у вторично инфицированных больных до включения в исследование и изучения динамики течения заболевания в процессе лечения в обеих группах.

Исследования проводили в клинической и бактериологической лабораториях ГБУЗ «ГВВ № 2» ДЗ г. Москвы.

2.2.4 Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование выполняли с помощью сканера "General Electric Logic E" (Корея). При УЗИ определяли емкость мочевого пузыря, количество остаточной мочи, изучали особенности стенки мочевого пузыря, исключали заболевания почек, забрюшинного пространства, органов брюшной полости и таза.

Цистоскопию проводили с помощью смотрового цистоскопа "Karl Storz" (Германия). Оценивали состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, устьев мочеточников, сосудистый рисунок, выраженность и распространенность воспалительного процесса. В обеих группах исследование выполняли амбулаторно до лечения у всех пациентов, в основной группе - сразу после сеанса ФДТ (у всех больных) и на 3, 7 и 30 сутки после начала лечения (у 15 человек), в контрольной - на 3, 7 и 30 сутки после начала лечения (у 10 пациентов). Исследования после

начала лечения в эти сроки выполнялись выборочно в связи с их инвазивным характером.

Исследования проводили в отделении урологии ГБУЗ «ГВВ № 2» Департамента Здравоохранения г. Москвы.

2.2.5 Морфологические методы

Морфологические исследования проводили у всех пациентов обеих групп амбулаторно до лечения для подтверждения диагноза ИЦ и исключения острого цистита. После подтверждения морфологического подтверждения диагноза хронического ИЦ больные госпитализировались и включались в исследование. После начала лечения морфологические исследования выполнили у 25 больных. В основной группе (15 пациентов) исследования провели сразу после ФДТ (для оценки непосредственного воздействия), на 3, 7 и 30, в контрольной (10 человек) - на 3, 7 и 30 сутки после начала лечения. Исследования после начала лечения в указанные сроки выполнялись выборочно, учитывая их инвазивность.

Материал забирали при цистоскопии с помощью цистоскопа "Karl Storz" (Германия) со щипцами для "холодной" биопсии. Биоптат фиксировали в 10% нейтральном формалине, после спиртовой проводки заливали в целлоидин-парафин, затем изготавливали срезы ткани толщиной 5 - 6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Исследования проводили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГВВ № 2» Департамента Здравоохранения г. Москвы.

2.2.6 Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных и достоверность различий проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 13.0 для Windows. Рассчитывали следующие

показатели: среднее значение признака (M), среднее квадратичное отклонение (s), стандартную ошибку средней (m), а также абсолютные и процентные значения. Достоверность различий цифровых данных в группах определяли методом Стьюдента с применением t-критерия. Во всех анализируемых случаях статистический показатель считали значимым при $p < 0,05$.

2.3 Методы лечения

Для успешного лечения было необходимо в одинаковой мере воздействовать как на основное, так и на сопутствующие заболевания. В курации пациентов участвовали специалисты смежных специальностей. При проведении лечения одной из задач являлась необходимость полного купирования воспалительных изменений в стенке мочевого пузыря.

Лечение пациентов хроническим ИЦ проводилось в соответствии с общепринятыми принципами и согласно стандартам, утвержденным ДЗ г. Москвы, имело индивидуальный характер, комплексным и направленно на все звенья патогенеза заболевания.

В контрольной группе применили только традиционные методы лечения интерстициального цистита.

Для исключения провоцирующих факторов больным назначали диетотерапию, полноценную по содержанию белков и витаминов пищу, способствующую кишечной перистальтике и исключение средств, на которые имелась аллергическая реакция. Обильное питье увеличивало диурез, что способствовало элиминации продуктов воспаления из мочевого пузыря.

С целью уменьшения воспалительного процесса и болевого синдрома назначали нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак 100 мг 1 раз в сутки), стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен 1 мг 2 раза в сутки). Применяли внутривезикулярные инстилляции протектора межклеточного вещества

уротелия уро-гиала (гиалуронат натрия 0,8 мг - 50 мл) и гепарина (10 тыс. Ед.) для защиты уротелия от воздействия ионов калия и восстановления гликозаминогликанового слоя - в день поступления. С целью улучшения микроциркуляции назначали пентоксифиллин 200 мг 3 раза в сутки. Учитывая наличие менопаузы, подтвержденной лабораторно (уровень сывороточного эстрадиола составлял менее 50 пг/мл) применяли эстриол 0,5 мг 1 раз в сутки (овестин - вагинальные суппозитории).

В основной группе также назначали традиционную терапию, как и в контрольной. На вторые сутки (в связи с внутрипузырной инстилляцией уро-гиала и гепарина в день поступления) проводили внутрипузырную фотодинамическую терапию.

Фотодинамическая терапия эффективно используется при лечении онкологических заболеваний, хирургической инфекции, заболеваний ЛОР-органов, имеются немногочисленные работы по применения ФДТ при лечении перитонита, холецистита и, следовательно, ее также можно применить в лечении обострений хронического ИЦ. Метод ФДТ является трехкомпонентным, составными элементами которого являются фотосенсибилизатор, световое воздействие на пораженную ткань и наличие в тканях кислорода, доставляемого кровью.

Фотодинамическую терапию применяли на основании опубликованных литературных данных, свидетельствующих о полифакторном положительном влиянии ФДТ на течение воспалительного процесса, включая улучшение микроциркуляции, оптимизацию репаративных процессов, иммуномодулирующее воздействие.

Противопоказаниями к проведению ФДТ считали:

- врожденную или приобретенную порфирию,
- повышенную кожную фоточувствительность,
- злокачественные новообразования,

- некорректируемые нарушения сердечной деятельности,
- острое нарушение мозгового кровообращения,
- печеночно-почечная недостаточность.

Для проведения фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор фотодитазин и лазерный аппарат «Аткус 2».

Согласно сведениям из аннотации препарата, «фотодитазин - универсальный фотосенсибилизатор, применяющийся как для флуоресцентной диагностики, так и для фотодинамической терапии. Фотодитазин (N-диметилглюкаминная соль хлорид Е6) - препарат растительного происхождения, создан на основе производных хлорофилла А, получаемого из биомассы микроводоросли Спирулина Платензис. Имеет максимум поглощения света в области 660-820 нм». Препарат выпускается Научно-производственной фирмой ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия (регистрационное удостоверение № ФС 012А2006/4192-06) (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Фотосенсибилизатор «Фотодитазин»

Фотодитазин применили на основании данных в той же аннотации к препарату, в связи с тем, что он «быстро накапливается в воспаленных тканях, при этом фотодинамический эффект может развиваться на глубине до 1,7 - 2 см с высоким квантовым выходом синглетного кислорода и быстрым удалением из

организма (интенсивный клиренс), отсутствием системной реакции (реакция проявляется только в месте воздействия). Фотосенсибилизатор выводится из организма, в основном, с мочой. Полное выведение фотодитазина из организма происходит в течение 28 часов». Препарат вводили внутривенно в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида за 120 - 150 минут до ФДТ. Аллергических и фототоксических реакций или осложнений от введения фотодитазина не отмечено.

Для светового воздействия использовался лазерный аппарат "Аткус 2" (ЗАО "Полупроводниковые приборы", г. Санкт-Петербург, Россия. Сертификат: Госстандарт РФ № РОСС Ру, ИМ 15, В 00404, № 6053691). Площадь внутренней поверхности мочевого пузыря при объеме 200 мл составляла 165,4 см² по формуле $S = \sqrt[3]{36\pi v^2}$. Длина волны излучения составляла 661±0,03 нм, экспозиция - 30 минут, выходная мощность в непрерывном режиме - 2 Вт, плотность мощности - 0,25 Вт/см². Доза облучения составляла 21,8 Дж/см². Вычислялась по формуле: $D = PT/S$, где D - доза облучения (Дж/см²), P - мощность лазерного излучения (Вт), T - время экспозиции (с), S - площадь лазерного воздействия (см²) (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Аппарат для ФДТ «Аткус 2»

При внутрипузырной ФДТ мочевого пузыря заполняли 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида (методика разработана для пациентов с емкостью мочевого пузыря не менее 200 мл - критерий включения в исследование). Подведение лазерного

излучения осуществляли с помощью монокварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной 20 мм. Монокварцевый световод вводили с помощью смотрового цистоскопа "Karl Storz" (Германия) с прямым рабочим каналом. Клюв цистоскопа и диффузор располагали в центре мочевого пузыря, из расчета объема его заполнения 200 мл, на расстоянии 3,5 см от шейки мочевого пузыря, исходя из формулы соотношения объема и радиуса мочевого пузыря: $V=4/3\pi r^3$ (Рисунок 4).

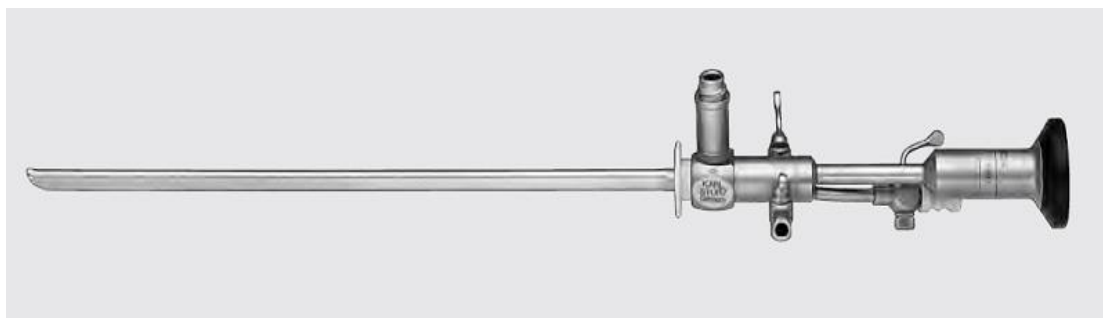


Рисунок 4 - Смотровой цистоскоп с прямым рабочим каналом

При проведении ФДТ контролировали основные гемодинамические показатели (артериальное давление, частоту сердечных сокращений) и частоту дыхания. Процедуру ФДТ все больные переносили удовлетворительно. В процессе воздействия соблюдались все требования, которые регламентированы нормами санитарно-гигиенического режима и мер защиты от лазерного излучения, изложенные в СанПин № 5804-91 от 31.07.1991 г. "Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров".

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

Результаты флуоресцентной спектроскопии у больных по группам и подгруппам представлены в таблице (Таблица 4) (сокращения: Ед.ф. - единица флуоресценции), а графики спектров и индексов флуоресценции - на рисунке (Рисунок 5) (обозначения на рисунке: а - спектры флуоресценции, б - индексы флуоресценции в различные промежутки времени, сокращения: отн. ед. - относительная единица).

Таблица 4 - Результаты флуоресценции у больных по группам

Группа	Контрольная	Основные подгруппы				
		1	2	3	4	5
Время, минут	-	30	60	90	120	150
Ед.ф.	0,27±0,01	0,69±0,02	2,22±0,02	2,39±0,02	3,02±0,02	4,53±0,02
Достоверность	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

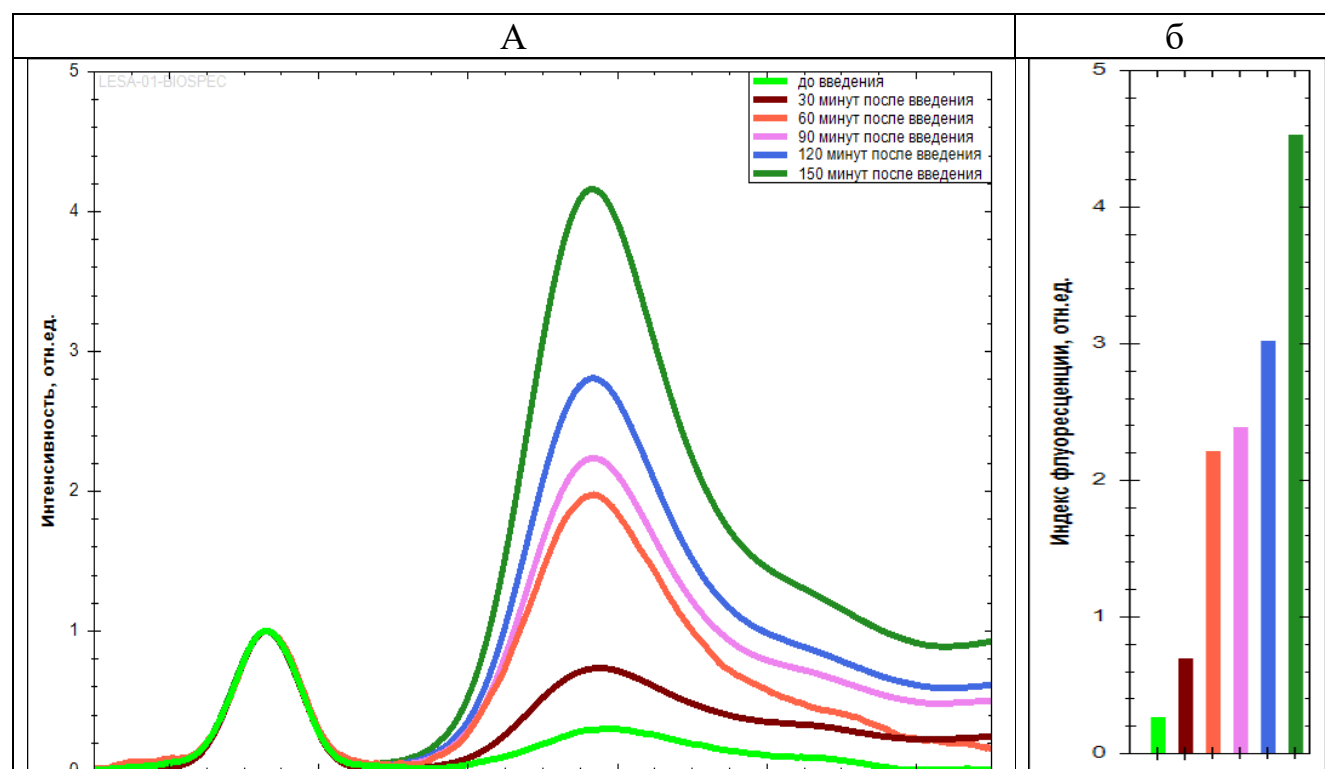


Рисунок 5 - Спектры и индексы флуоресценции

В контрольной группе показатели флуоресцентной спектроскопии были в пределах $0,270 \pm 0,01$ единиц флуоресценции.

В основной группе получили следующие результаты:

- в 1 подгруппе (полученные данные отражены в печатных работах автора) «при проведении спектроскопии через 30 минут после введения фотосенсибилизатора отмечали равномерное его накопление во всех 8 точках измерения, в среднем - $0,69 \pm 0,02$ единиц флуоресценции. Если учитывать, что флуоресценция без введения фотосенсибилизатора находилась в пределах $0,270 \pm 0,01$ единиц флуоресценции, то увеличение флуоресцентной активности выросло в 2,5 раза»,
- во 2 подгруппе через 60 минут после введения фотосенсибилизатора при проведении спектроскопии отмечали увеличение показателей до $2,217 \pm 0,04$ единиц флуоресценции, что в 8,2 раза больше показателей у больных без введения фотосенсибилизатора,
- в 3 подгруппе через 90 минут после введения фотосенсибилизатора фиксировали нарастание флуоресценции до $2,388 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, что в 8,8 раз выше показателей в контрольной группы,
- в 4 подгруппе через 120 минут после введения фотосенсибилизатора выявили еще большее увеличение флуоресценции - до $3,023 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, то есть, в 11 раз выше контрольного значения,
- 5 подгруппе через 150 минут после завершения инфузии фотосенсибилизатора отмечали увеличение показателей спектроскопии до $4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, т.е. в 17 раз выше контрольных.

Анализируя полученные результаты изучения спектров флуоресценции, можно сделать вывод о равномерном накоплении фотодитазина в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря. Установлено, что пик максимального накопления фотосенсибилизатора приходится на временной интервал 120 минут ($3,023 \pm 0,02$ единиц флуоресценции) и 150 минут ($4,531 \pm 0,02$ единиц

флуоресценции) при умеренном снижении спектра флуоресценции в последующие часы.

Динамика изменения флуоресценции до и после воздействия лазерным излучением представлена на рисунке (Рисунок 6) (сокращения: отн. ед. - относительная единица).

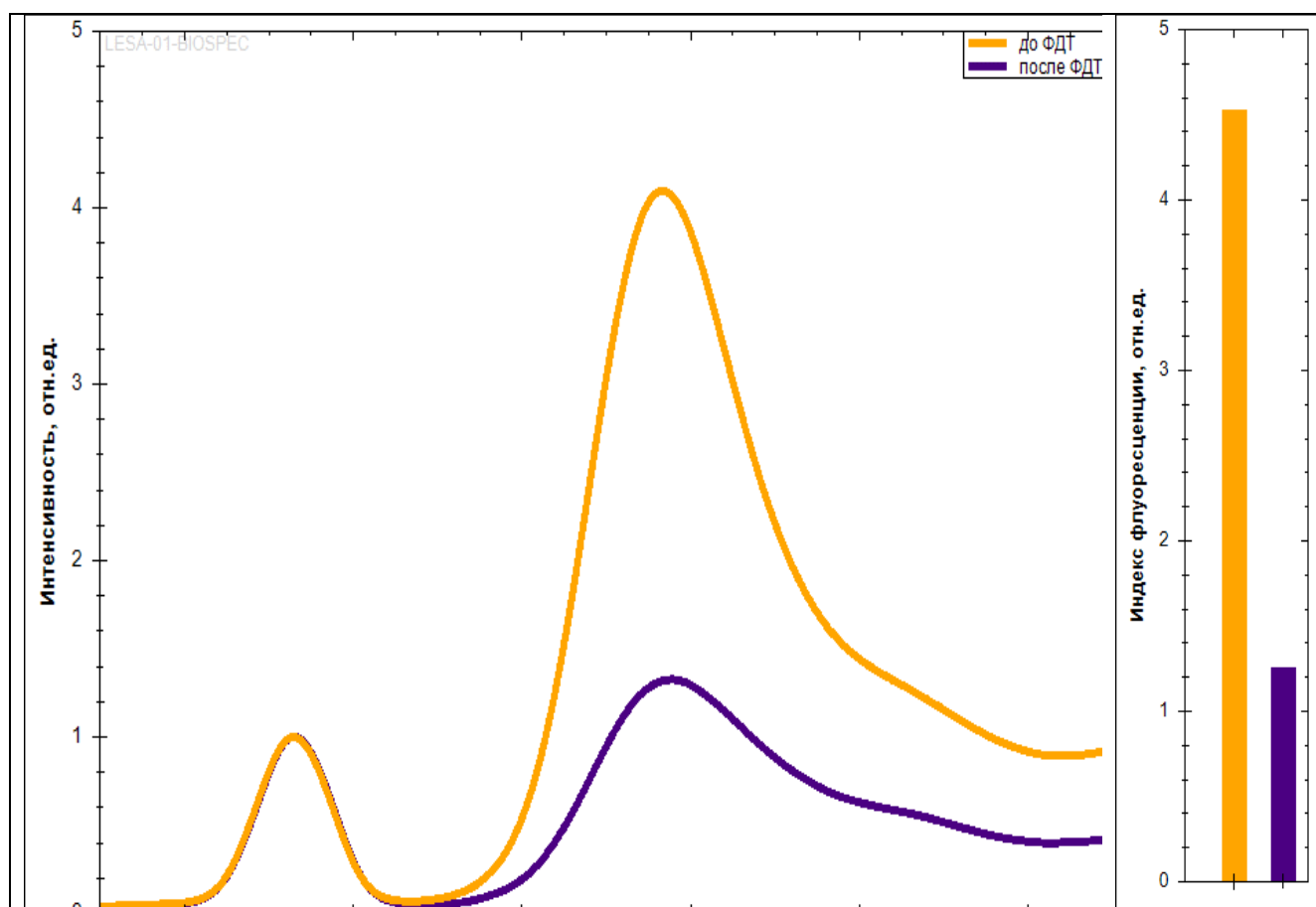


Рисунок 6 - Динамика изменения флуоресценции после лазерного облучения слизистой оболочки мочевого пузыря

Из полученных результатов следует, что на пике интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора при хроническом ИЦ составляла $4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции. Сеанс лазерного облучения приводит к снижению этого показателя более чем в 3,6 раза, до уровня $1,255 \pm 0,01$ единиц флуоресценции, что подтверждает снижение концентрации препарата в тканях под влиянием лазерного облучения, применяемым источником света с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм.

Таким образом, по результатам флуоресцентной спектроскопии установлено, что оптимальное время для лазерного воздействия с длиной волны излучения $661 \pm 0,03$ нм на слизистую оболочку мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите составляет 120 - 150 минут после внутривенного введения фотосенсибилизатора фотодитазина. Лазерное воздействие приводит к снижению интенсивности флуоресценции по сравнению с исходными данными на 72,3%, что свидетельствует о выраженном снижении концентрации фотосенсибилизатора в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря, высокой активности развития фотохимической реакции, интенсивном образовании синглетного кислорода и свободных радикалов и, следовательно, об эффективности фотодинамической терапии.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Клинические результаты

При поступлении общее состояние больных было удовлетворительным. Пациенты отмечали расстройства мочеиспускания в виде поллакиурии, никтурии, императивных позывов к микции, альгурии, дискомфорт и боли внизу живота и в области таза. Длительность заболевания составляла от 2 до 7 лет, при этом отмечались манифестации с частотой от 3 до 6 раз в год.

Манифестация симптоматики у большинства больных развивалась после воздействия провоцирующих факторов, основными из которых были: переохлаждение, физические перегрузки, переутомление, острая респираторно-вирусная инфекция, алиментарные нарушения.

Основными симптомами заболевания являлись следующие. Поллакиурия: до 15 - 30 раз в сутки, при этом количество мочи при мочеиспускании составляло от 30 до 100 мл. Никтурия - от 2 до 7 раз. Императивные позывы к мочеиспусканию отмечали 89 (78,1%) больных, недержание мочи - 30 (26,3%) пациенток. Также пациенты отмечали боли в области мочевого пузыря при мочеиспускании, различной интенсивности, незначительно уменьшавшиеся после микции.

Другими симптомами являлись боли внизу живота и в области таза, ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. Боль внизу живота и таза все пациентки расценивали как интенсивную, выраженную, которая изнуряла, не давала спать, не позволяла работать.

Общие симптомы проявлялись нарушением сна, тревожностью, повышенной нервозностью, синдромом хронической усталости, снижением настроения и склонностью к депрессии, сложностями или невозможностью половых отношений, невозможностью нахождения в общественных местах и коллективе. Следствием этого являлось ухудшение качества и невозможность вести нормальный образ жизни, а также снижение социальной адаптации.

Все пациентки находились в менопаузе. При осмотре гинекологом выявляли инволютивные изменения наружных половых органов. При локальном осмотре промежности наружное отверстие уретры располагалось типично, парауретральные железы безболезненные, кондилом не выявлено, высыпаний и выделений из влагалища, пролапса тазовых органов не было. При влагалищном исследовании отмечалась болезненность в области шейки мочевого пузыря.

До и в процессе лечения в обеих группах проводили анализ динамики симптомов заболевания с помощью индекса симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI), что представлено в таблице (Таблица 5).

Таблица 5 - Динамика индекса симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI)

Сроки	Индекс симптомов/индекс проблем	
	Группы пациентов	
	Контрольная	Основная
До лечения	17/15	19/16
После лечения	-	
3 сутки	16/14	14/13
5 сутки	13/11	9/7
7 сутки	8/7	6/5
30 сутки	4/2	2/1

При поступлении при оценке индекса симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI) получили следующие результаты. Контрольная группа: индекс симптомов - 17, индекс проблем - 15 баллов. Основная группа: индекс симптомов - 19, индекс проблем - 16 баллов. То есть, проявления заболевания в основной группе были более выраженными по сравнению с контрольной.

Через трое суток после начала традиционного лечения больные отмечали незначительное уменьшение болей внизу живота и в области малого таза от слабого до умеренного, частота мочеиспусканий уменьшилась до 6 – 8 раз в сутки, сохранялись слабые императивные позывы к мочеиспусканию, боли при

мочеиспускании оставалась, но умеренной интенсивности, а также сохранялось ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Индекс симптомов составил 16, индекс проблем - 14 баллов. В основной группе положительная динамика была более выраженной. Все типичные симптомы были слабо выраженными. Индекс симптомов составил 14, индекс проблем - 13 баллов.

Через пять суток после начала традиционного лечения в контрольной группе дизурия и болевые ощущения не беспокоили 29 (46,8%) человек, у остальных 33 (53,2%) больных оставались умеренно выраженными проявления дизурии и болевые ощущения при мочеиспускании. Индекс симптомов составил 13, индекс проблем - 11 баллов. В основной группе отмечали более выраженную положительную динамику. Индекс симптомов составил 9, индекс проблем - 7 баллов.

На седьмые сутки начала лечения у больных контрольной группы оставалась слабо выраженная дизурия и боли при мочеиспускании. Индекс симптомов составил 8, индекс проблем - 7 баллов. В основной группе проявления заболевания были очень слабо выражены. Индекс симптомов составил 6, индекс проблем - 5 баллов.

На тридцатые сутки после начала лечения у больных контрольной группы проявления заболевания были незначительными. Индекс симптомов составил 4, индекс проблем - 2 балла. В основной группе на тридцатые сутки проявлений заболевания почти не отмечалось. Индекс симптомов составил 2 балла, индекс проблем - 1 балл.

Таким образом, динамика клинических изменений была различной в зависимости от проводимой терапии. При традиционном лечении клинические проявления течения воспалительного процесса в мочевом пузыре имели более медленную положительную динамику по сравнению с больными основной группы.

Больных выписывали после купирования симптомов основного заболевания и стабилизации сопутствующих заболеваний под наблюдение урологом по месту

жительства. Длительность пребывания пациентов в стационаре представлена по группам в таблице (Таблица 6).

Таблица 6 - Длительность пребывания в стационаре по группам пациентов

Группы больных	Основная	Контрольная
Длительность пребывания в стационаре, сутки	7,2±0,3	11,4±0,4
Достоверность	p<0,05	p<0,05

Продолжительность лечения пациентов контрольной группы в стационаре составила 10,4±0,4 суток. Пациенты основной группы находились в стационаре 7,2±0,3 суток. Таким образом, сроки стационарного лечения больных основной группы были достоверно короче сроков лечения пациентов контрольной группы (p<0,05).

4.2 Лабораторные результаты

4.2.1 Результаты у пациентов с вторичной микробной контаминацией

У 37 (32,5%) из 114 пациентов с вторичной микробной контаминацией вследствие изменения реактивности слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите, неадекватной предыдущей терапией и поздним обращением больных получили следующие исходные результаты.

Результаты исследований микрофлоры мочи у пациентов с вторичной микробной контаминацией до начала лечения представлены в таблице (Таблица 7).

Таблица 7 - Выделенные возбудители и их частота у пациентов с вторичной микробной контаминацией

Тип возбудителя	Количество больных, %
Escherichia coli	73,7
Enterococcus	10,5
Staphylococcus Coagulase Negative group	9,7
Klebsiella spp.	3,5
Proteus mirabilis	2,6
Всего	100

Как показано в таблице, наиболее частым возбудителем являлась *Escherichia coli*, выделенная у 73,7% больных, что соответствует литературным данным.

Результаты исследований чувствительности микрофлоры мочи у пациентов с вторичной микробной контаминацией до начала лечения представлены в таблице (Таблица 8).

Таблица 8 - Чувствительность микрофлоры мочи к антибиотикам у пациентов с вторичной микробной контаминацией до начала лечения

Антибиотик	Чувствительность, %
Меропенем	91,2
Ципрофлоксацин	78,9
Амикацин	75,4
Норфлоксацин	75,4
Цефокситин	68,4
Цефепим	60,5
Нитрофурантоин	56,1
Амоксициллин/Клавулановая кислота	55,9
Фуразидин	42,1

При изучении чувствительности выделенной микрофлоры к наиболее часто применяемым антибиотикам отмечено, что ни к одному антибиотику не выявлено стопроцентной чувствительности микроорганизмов. Также было выявлено, что у 10,5% пациентов выделенная микрофлора оказалась устойчивой ко всем исследуемым антибиотикам. Наиболее резистентными к антибактериальной терапии явились штаммы *Proteus mirabilis*. Наибольшая чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов отмечена к препаратам группы карбапенемов,

гликопептидов и фторхинолонов. У наиболее частого возбудителя - *Escherichia coli* - чувствительность была к фторхинолонам, нитрофуранам, оксихинолинам. Это определяло тактику антибактериальной терапии.

Динамика лейкоцитурии и бактериурии у пациентов с вторичной микробной контаминацией до и после курса антибактериальной терапии представлена в таблице (Таблица 9).

Таблица 9 - Динамика лейкоцитурии и бактериурии у пациентов с вторичной микробной контаминацией

Показатели	Сроки	
	До лечения	После лечения
Лейкоцитурия	5×10^3 /мл	2×10^3 /мл
Бактериурия	10^7 КОЕ/мл	10^4 КОЕ/мл

Результаты проведенных исследований показали, что до начала антибактериальной терапии вторично инфицированные больные имели высокий уровень лейкоцитурии и бактериурии. После десятидневного курса антибактериального лечения в соответствии с чувствительностью микрофлоры мочи показатели нормализовались, что позволило включить этих пациентов в протокол исследования.

4.2.2 Результаты у пациентов, включенных в исследование

При оценке исходных результатов и их динамики при лечении в клиническом анализе крови отмечали незначительные изменения. Показатели эритроцитов и гемоглобина находились в пределах нормальных значений, какими и оставались на протяжении всего периода лечения. Нормальными исходно и в процессе лечения оставались показатели лейкоцитов: максимальное количество лейкоцитов крови достигало $9,0 \times 10^9$ /л. Уровень палочкоядерных нейтрофилов в крови при этом также был в пределах нормы - до 4% от общего числа нейтрофилов. Значения сегментоядерных нейтрофилов и общей популяции нейтрофилов находились в

пределах нормальных значений. Количество эозинофилов у всех пациенток находилось в пределах 3 - 5%. Показатели моноцитов находились в пределах нормальных значений. Относительное количество лимфоцитов при поступлении составляло от 19 до 24%, в среднем $21,6 \pm 1,1\%$.

В процессе лечения численность общей популяции лимфоцитов повышалась в обеих группах, но у больных основной группы эта динамика была более выраженной. Так, через три дня в контрольной группе пациентов процентное содержание лимфоцитов сохранялось в пределах 20 - 24%, в среднем - $22,8 \pm 1,1\%$, а через пять суток относительное количество лимфоцитов в среднем составляло $24,2 \pm 1,2\%$. В основной группе относительные показатели количества лимфоцитов в периферической крови через три дня лечения в среднем составляли $23,8 \pm 1,1\%$, а через пять суток - $27,2 \pm 1,1\%$. Такая динамика количества лимфоцитов свидетельствовала о более выраженном повышении неспецифической резистентности организма у пациентов основной группы.

Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) при поступлении в основной и контрольной группах были повышены: в контрольной группе составляли $2,22 \pm 0,11$, в основной группе - $2,3 \pm 0,12$. При сравнении изменений ЛИИ у больных основной и контрольной групп отмечено, что уменьшение данного показателя происходило быстрее в основной группе. Так, если через три дня в контрольной группе значение ЛИИ равнялось $2,1 \pm 0,12$, а в основной - $1,92 \pm 0,11$, то через пять суток после начала лечения оно составляло соответственно $1,86 \pm 0,08$ и $1,12 \pm 0,06$. Показатели ЛИИ в основной группе уменьшались быстрее за счет снижения нейтрофильного сдвига и увеличения количества лимфоцитов.

Основные биохимические показатели крови у больных основной и контрольной групп были в пределах нормальных значений в течение всего периода лечения, за исключением уровня глюкозы крови у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Так, показатели протеинемии у пациентов обеих групп в период лечения не выходили за пределы нормы. Это касалось и уровней общего,

прямого и непрямого билирубина, показателей аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, при этом не демонстрировавших динамики. Содержание в крови креатинина и мочевины находилось в пределах нормальных показателей и в процессе лечения не изменялось.

До лечения показатели С-реактивного белка были примерно одинаковы в обеих группах: в контрольной - $12,9 \pm 0,8$ единиц, в основной - $13,2 \pm 0,7$ единиц. В основной группе уровень С-реактивного белка через 5 суток снижался на 27,3% в сравнении с исходными данными, а в контрольной группе пациентов этот показатель уменьшался на 16,3%.

При оценке показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови выявили, что течение заболевания у больных обеих групп протекало на фоне нормокоагуляции.

Результаты исследования клинического анализа мочи были следующими. До начала лечения у всех больных показатель рН имел нормальные значения: 5,0 - 7,0. Относительная плотность была в пределах нормальных величин: 1010 - 1025. Эти показатели не изменились в процессе лечения. Отмечали незначительное увеличение количества белка: от следов до 0,03 г/л. При микроскопии осадка мочи выявляли незначительное количество плоского эпителия: 3 - 5 в п/з, количество эритроцитов составляло 10 - 15 в п/з, лейкоцитурию не выявляли, цилиндров не обнаруживалось.

Через трое суток после начала лечения в контрольной группе сохранялось незначительное количество белка - до 0,03 г/л, в основной - следы белка. При микроскопии осадка мочи количество плоского эпителия было 2 - 4 в п/з, количество эритроцитов в обеих группах оставалось таким же. Лейкоцитурии не было в обеих группах.

Через пять суток после начала лечения динамики показателей общего анализа мочи не отмечалось.

Через семь суток после начала традиционного лечения определяли плоский эпителий - 2 -3 в п/з, эритроциты - 1 - 2 в п/з. При использовании лазерных технологий показатели были ниже: плоский эпителий - 1 - 2 в п/з, эритроциты - 0 - 1 в п/з. Белок в моче и лейкоцитурия не определялись в обеих группах.

На тридцатые сутки после начала традиционного лечения определяли плоский эпителий - 2 - 3 в п/з, эритроциты - 5 - 7 в п/з. При использовании фотодинамической терапии показатели были ниже: плоский эпителий - 1 - 2 в п/з, эритроциты - 0 - 1 в п/з. Белок в моче и лейкоцитурия также не определялись в обеих группах.

Динамика лейкоцитарной эстеразы по группам пациентов представлена в таблице (Таблица 10).

Таблица 10 - Динамика лейкоцитарной эстеразы по группам пациентов

Группы больных	Сроки			
	До лечения	3 сутки	7 сутки	30 сутки
	Лейкоцитарная эстераза			
Основная	нет/следы	нет/следы	нет/следы	нет/следы
Контрольная	нет/следы	нет/следы	нет/следы	++

Как видно из таблицы, до начала лечения, на третьи и седьмые сутки результаты исследования были нормальными в обеих группах. На тридцатые сутки после начала лечения в основной группе результаты оставались в пределах нормы, в контрольной - превышали нормальный показатель.

Динамика эритроцитурии по результатам анализа мочи по Нечипоренко по группам пациентов представлена в таблице (Таблица 11).

Таблица 11 - Динамика эритроцитурии по группам пациентов

Группы больных	Сроки			
	До лечения	3 сутки	7 сутки	30 сутки
	Эритроцитурия			
Основная	3×10^3 /мл	2×10^3 /мл	1×10^3 /мл	1×10^3 /мл
Контрольная	3×10^3 /мл	2×10^3 /мл	2×10^3 /мл	2×10^3 /мл

Как следует из таблицы, до начала лечения степень эритроцитурии превышала нормальный показатель в три раза в обеих группах, что характерно для интерстициального цистита. На третьи сутки в обеих группах она снизилась. На седьмые и тридцатые сутки после начала терапии степень эритроцитурии в контрольной группе оставалась в два раза выше нормы, в основной - в пределах нормального значения.

Динамика лейкоцитурии по результатам анализа мочи по Нечипоренко по группам пациентов представлена в таблице (Таблица 12).

Таблица 12 - Динамика лейкоцитурии по группам пациентов

Группы больных	Сроки			
	До лечения	3 сутки	7 сутки	30 сутки
	Лейкоцитурия			
Основная	2×10^3 /мл	2×10^3 /мл	1×10^3 /мл	1×10^3 /мл
Контрольная	2×10^3 /мл	2×10^3 /мл	2×10^3 /мл	3×10^3 /мл

Как показано в таблице, до начала лечения, на третьи и седьмые сутки после начала терапии степень лейкоцитурии в обеих группах была в пределах нормальных значений. На тридцатые сутки после начала лечения в контрольной группе степень лейкоцитурии превышала верхнюю границу нормального показателя в полтора раза (2×10^3 /мл), в основной - была в два раза ниже нормы (1×10^3 /мл). Динамика бактериурии по группам пациентов представлена в таблице (Таблица 13).

Таблица 13 - Динамика бактериурии по группам пациентов

Группы больных	Сроки			
	До лечения	3 сутки	7 сутки	30 сутки
	Бактериурия			
Основная	10^4 КОЕ/мл	10^4 КОЕ/мл	10^3 КОЕ/мл	10^3 КОЕ/мл
Контрольная	10^4 КОЕ/мл	10^4 КОЕ/мл	10^4 КОЕ/мл	10^5 КОЕ/мл

Как видно из таблицы, до начала терапии, на третьи и седьмые сутки после начала степень бактериурии в обеих группах была в пределах нормальных значений, со снижением показателя в основной группе. На тридцатые сутки после начала лечения в контрольной группе степень бактериурии превышала верхнюю границу нормального показателя, в основной группе осталась на прежнем уровне.

Таким образом, динамика лабораторных показателей указывала на более высокую эффективность лечения в основной группе, по сравнению с контрольной. Применение фотодинамической терапии при хроническом интерстициальном цистите приводит к устойчивым положительным лабораторным результатам в ближайшие сроки наблюдения по сравнению с традиционными методами.

4.3 Результаты инструментальных исследований

4.3.1 Результаты ультразвукового исследования

Исходно при исследовании почек, забрюшинного пространства, органов таза и брюшной полости заболеваний не выявили. Емкость мочевого пузыря у всех пациентов обеих групп составляла не менее 200 мл. Остаточная моча не определялась. Отмечали неравномерное утолщение и гиперэхогенность стенки мочевого пузыря, контур слизистой оболочки был неровным в обеих группах больных (Рисунок 7).



Рисунок 7 - Больная Г., 73 года, и/б № 2436. Ультразвуковая картина до лечения

По окончании курса лечения перед выпиской пациентов наблюдали положительную динамику изменений стенки мочевого пузыря. Контур слизистой оболочки выравнился в обеих группах больных. Остаточная моча не определялась в обеих группах пациентов. Емкость мочевого пузыря в основной группе составляла 300 мл, в контрольной - 250 мл. В основной группе изменения стенки мочевого пузыря не определялись (Рисунок 8).

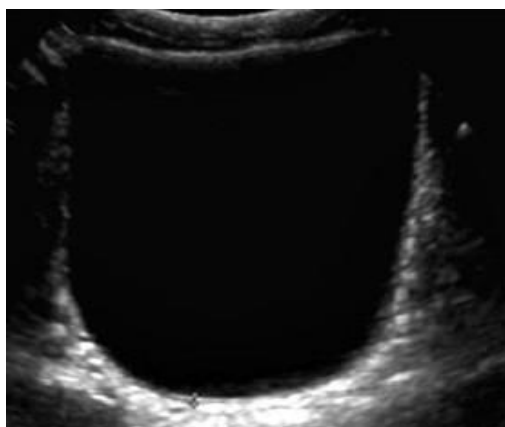


Рисунок 8 - Больная Г., 73 года, и/б № 2436. Ультразвуковая картина после лечения в основной группе

В контрольной группе отмечалось уменьшение утолщения и гиперэхогенности стенки мочевого пузыря (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Больная К., 70 лет, и/б № 2227. Ультразвуковая картина после лечения в контрольной группе

Таким образом, при ультразвуковом исследовании в основной группе по сравнению с контрольной в большей степени увеличилась емкость мочевого пузыря и нивелировались признаки цистита. Это указывает на более выраженную положительную динамику изменений при ультразвуковом исследовании после внутрипузырной фотодинамической терапии.

4.3.2 Результаты цистоскопического исследования

Цистоскопическая картина до лечения в обеих группах была идентична и характеризовалась диффузной гиперемией слизистой оболочки, слизистая матовая, неровная, с геморрагиями, рисунок сосудов усилен (Рисунок 10).

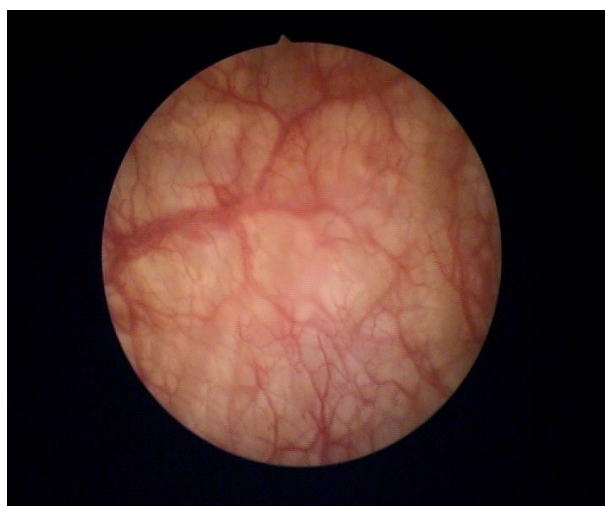


Рисунок 10 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Цистоскопическая картина до лечения

Цистоскопическая картина сразу после сеанса фотодинамической терапии характеризовалась усилением гиперемии слизистой оболочки, слизистая матовая, неровная, шероховатая, с геморрагиями, усилением сосудистого рисунка. Это указывало на реакцию на проведение фотодинамической терапии (Рисунок 11).

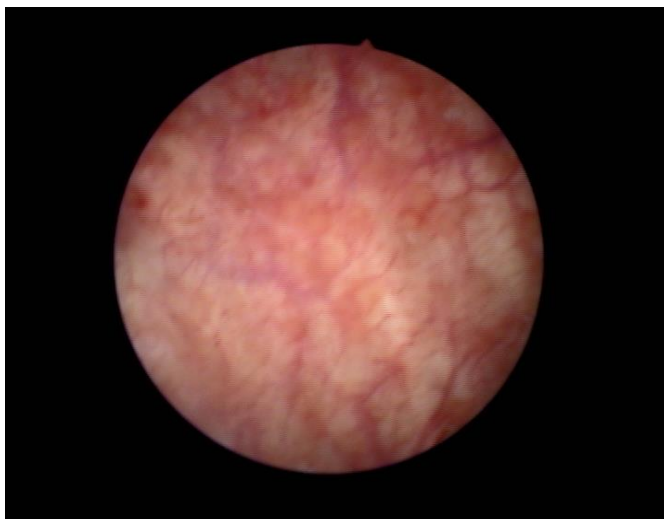


Рисунок 11 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Цистоскопическая картина сразу после сеанса ФДТ

На 3 сутки после сеанса фотодинамической терапии цистоскопическая картина характеризовалась менее выраженной гиперемией слизистой оболочки, слизистая матовая, неровная, рисунок сосудов усилен (Рисунок 12).

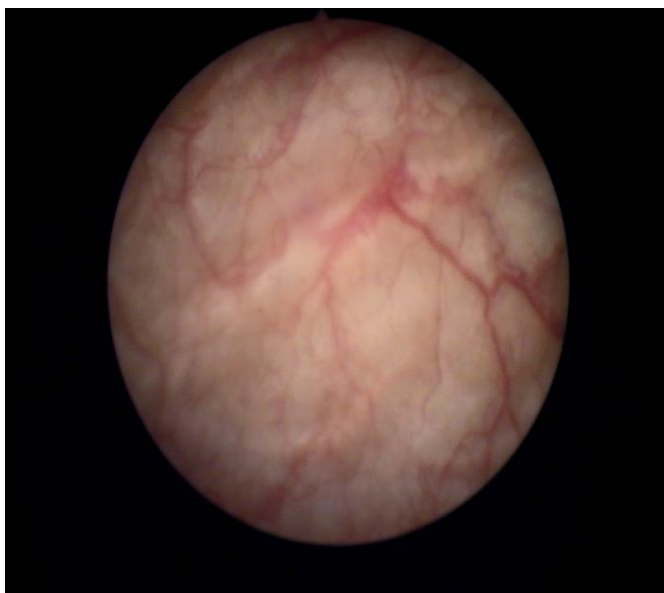


Рисунок 12 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Цистоскопическая картина на 3 сутки после сеанса ФДТ

Цистоскопическая картина в контрольной группе на 3 сутки после начала лечения, при сравнении с основной, характеризовалась более выраженной

гиперемией слизистой оболочки, слизистая матовая, неровная, рисунок сосудов усилен (Рисунок 13).

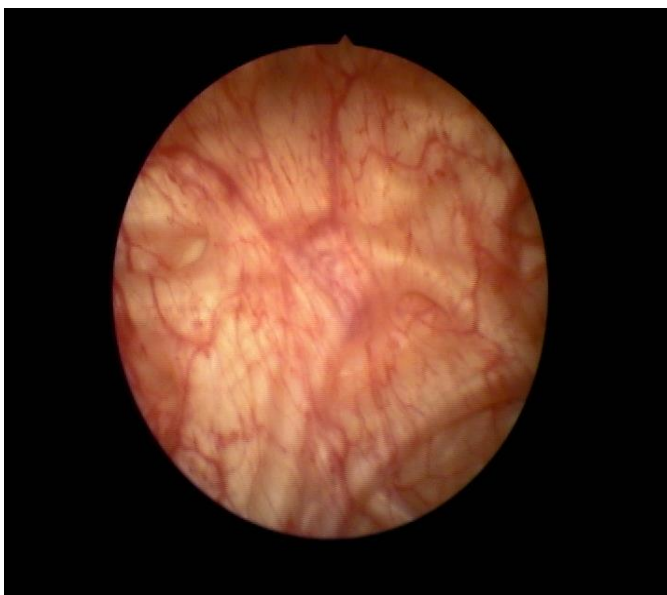


Рисунок 13 - Больная Д., 71 год, и/б № 13956. Цистоскопическая картина на 3 сутки в контрольной группе

На 7 сутки после фотодинамической терапии цистоскопическая картина характеризовалась значительным уменьшением гиперемии слизистой оболочки, слизистая матовая, ровная, рисунок сосудов усилен (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Цистоскопическая картина на 7 сутки после ФДТ

На 7 сутки у пациенток в контрольной группе после начала лечения отмечались менее выраженные изменения, с небольшим уменьшением гиперемии по сравнению с основной группой (Рисунок 15).

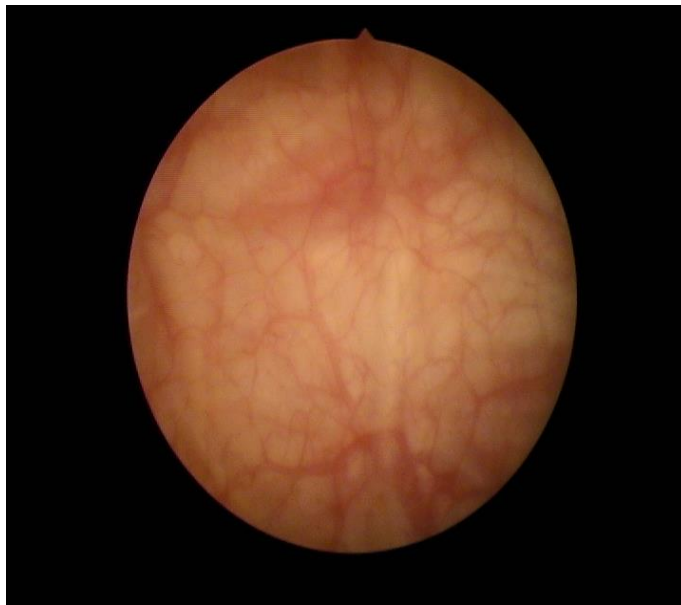


Рисунок 15- Больная Д., 71 год, и/б № 13956. Цистоскопическая картина на 7 сутки в контрольной группе

На 30 сутки после фотодинамической терапии у всех пациентов отмечалась нормальная цистоскопическая картина: обычная окраска слизистой оболочки и рисунок сосудов, слизистая блестящая, ровная (Рисунок 16).

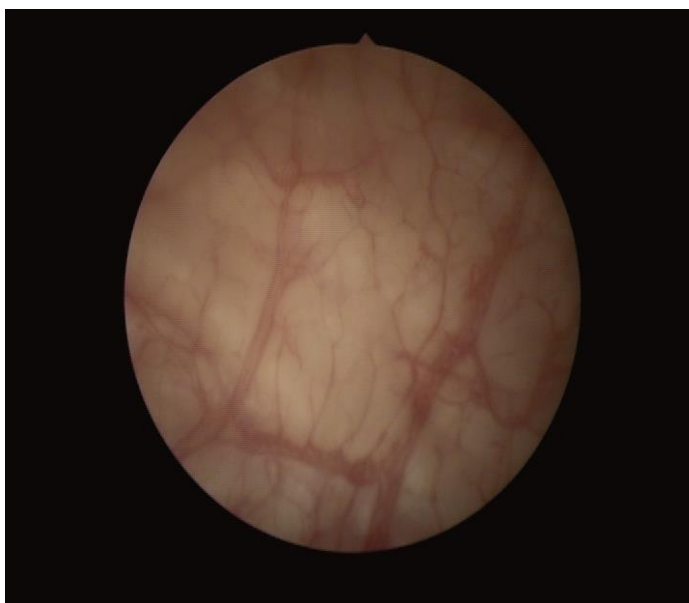


Рисунок 16 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Цистоскопическая картина на 30 сутки после ФДТ

В контрольной группе на 30 сутки после начала лечения отмечалась такая же картина, но с незначительной гиперемией слизистой оболочки у 70% пациентов (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Больная Д., 71 год, и/б № 13956. Цистоскопическая картина на 30 сутки в контрольной группе

Таким образом, результаты цистоскопического исследования показали более значимое уменьшение воспалительных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря в основной группе по сравнению с контрольной. На 30 сутки наблюдения в основной группе отмечена нормализация цистоскопической картины, в контрольной группе сохранялись признаки воспаления. Это указывает на более выраженную положительную динамику при внутрипузырной фотодинамической терапии по сравнению с традиционным лечением (Таблица 14).

Таблица 14 - Результаты цистоскопического исследования по группам

Группы больных	Сроки			
	До лечения	3 сутки	7 сутки	30 сутки
Основная	Гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря, геморрагии, рисунок сосудов усилен	Менее выраженная гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря	Значительное уменьшение гиперемии слизистой оболочки мочевого пузыря	Нормальная цистоскопическая картина
Контрольная		Более выраженная гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря	Небольшое уменьшение гиперемии слизистой оболочки мочевого пузыря	Незначительная гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря

4.4 Результаты морфологического исследования

У исследованных больных выявлены следующие морфологические признаки интерстициального цистита: отек стенки мочевого пузыря (Рисунок 18), большое количество тучных клеток, вазодилатация, лимфоцитарные инфильтраты (Рисунок 19), язва Гуннера - у 29,8% больных (Рисунок 20).

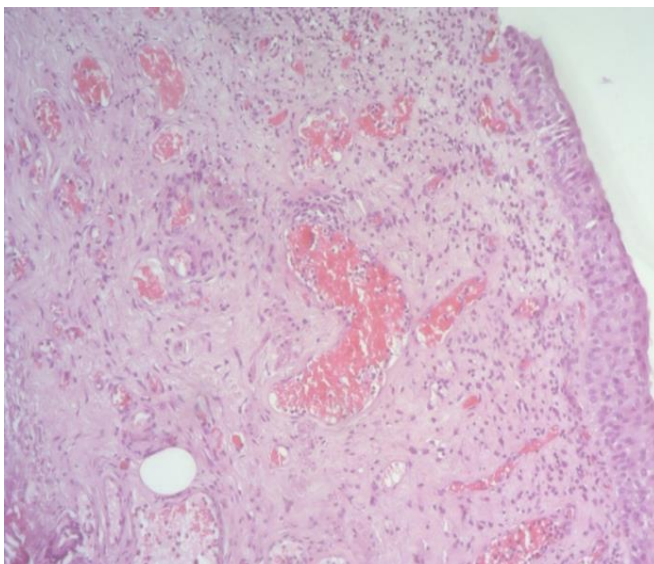


Рисунок 18 - Больная К., 72 года, и/б № 7459. Отек стенки мочевого пузыря. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

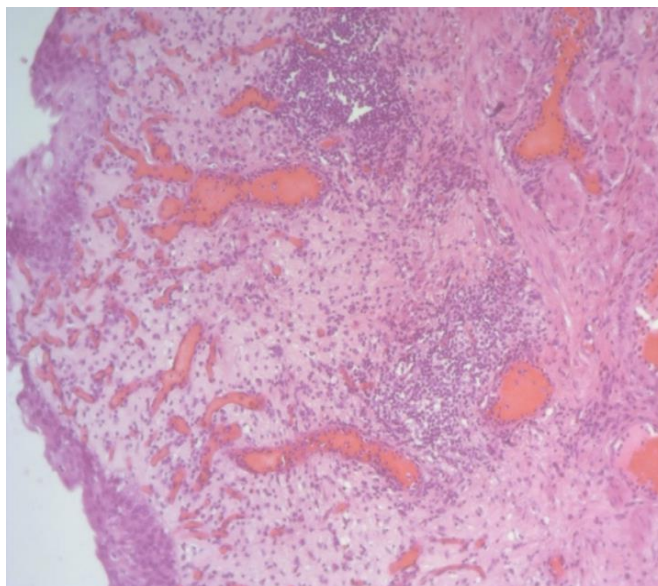


Рисунок 19 - Больная Я., 79 лет, и/б № 11779. Большое количество тучных клеток, вазодилатация, лимфоцитарные инфильтраты. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

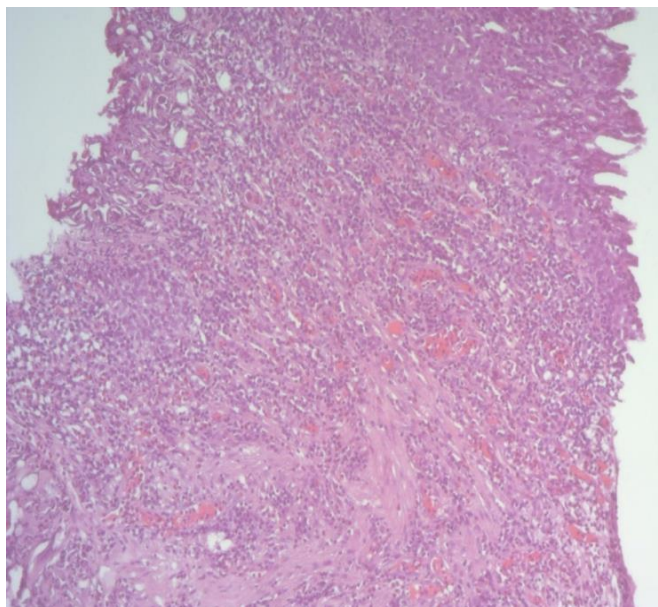


Рисунок 20 - Больная К., 65 лет, и/б № 7817. Язва Гуннера. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Морфологическая картина до лечения в обеих группах характеризовалась наличием признаков воспаления. Определялось утолщение эпителиального слоя с плохой дифференциацией подслизистых структур. Отмечалась умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с единичными лейкоцитами, частично слущенным эпителием, кровоизлияниями, слизистая покрыта дистрофично измененными базальными клетками уротелия (Рисунок 21).

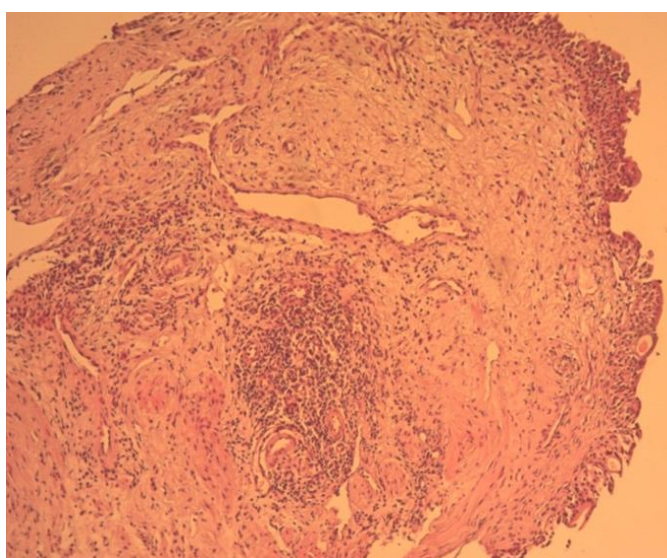


Рисунок 21 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Морфологические изменения стенки мочевого пузыря до лечения. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

При морфологическом исследовании сразу после ФДТ отмечался отек стенки мочевого пузыря, кровоизлияния, лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Это указывало на реакцию на проведение процедуры (Рисунок 22).

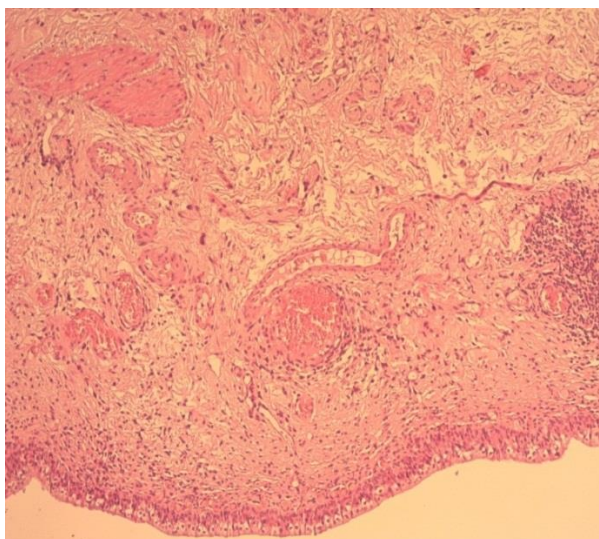


Рисунок 22 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Морфологические изменения сразу после ФДТ. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Через 3 суток после фотодинамической терапии морфологическая картина характеризовалась уменьшением отека стенки мочевого пузыря, лимфоцитарной инфильтрации, слизистая частично покрыта клетками уротелия (Рисунок 23).

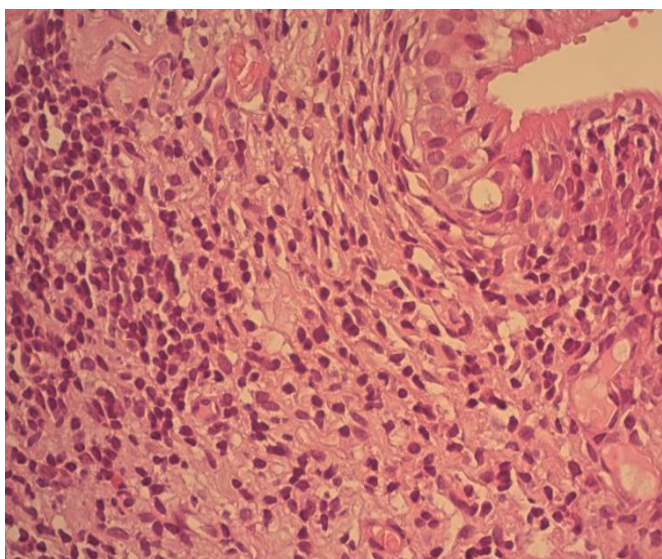


Рисунок 23 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Морфологические изменения через 3 суток после ФДТ. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

У пациенток в контрольной группе на 3 сутки после начала лечения морфологическая картина характеризовалась более выраженным отеком стенки мочевого пузыря и воспалительной инфильтрации (Рисунок 24).

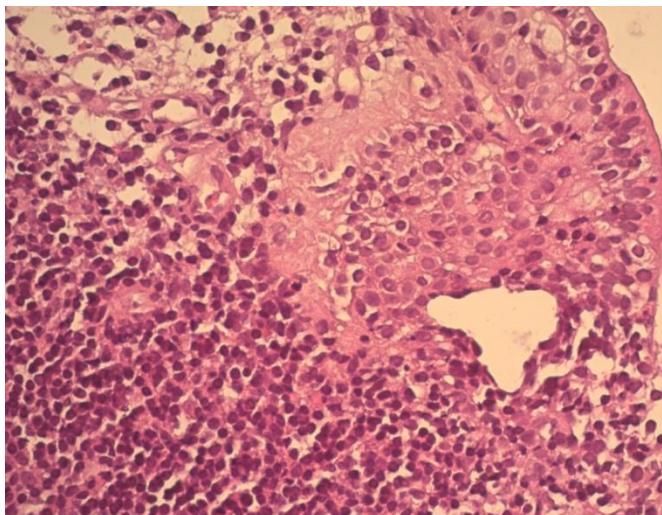


Рисунок 24 - Больная Д., 71 год, и/б № 13956. Морфологические изменения на 3 сутки в контрольной группе. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

На 7 сутки при морфологическом исследовании в основной группе стенка мочевого пузыря - с более выраженным уменьшением лимфоцитарной инфильтрации, слизистая оболочка покрыта базальными клетками уротелия различной степени зрелости, признаков язвы Гуннера нет (Рисунок 25).

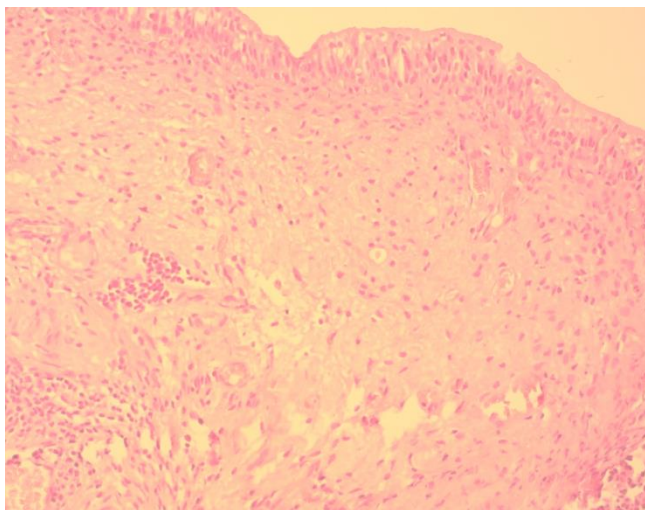


Рисунок 25 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Морфологическая картина изменений через 7 суток после ФДТ. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120

В контрольной группе на 7 сутки отмечались менее выраженные изменения, слизистая оболочка не полностью покрыта измененными базальными клетками уротелия - признак язвы Гуннера (Рисунок 26).

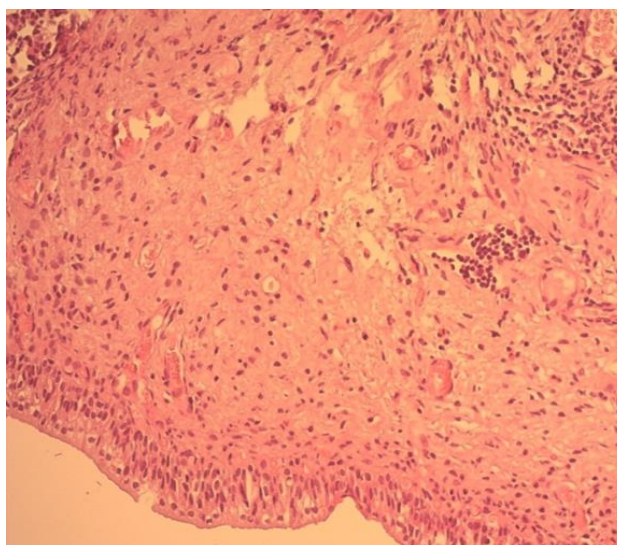


Рисунок 26 - Больная Д., 71 год, и/б № 13956. Морфологические изменения на 7 сутки в контрольной группе. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120

На 30 сутки в группе после фотодинамической терапии морфологически стенка мочевого пузыря обычного строения, без венозного полнокровия сосудов, с единичными сосудами, покрыта клетками уротелия (Рисунок 27).

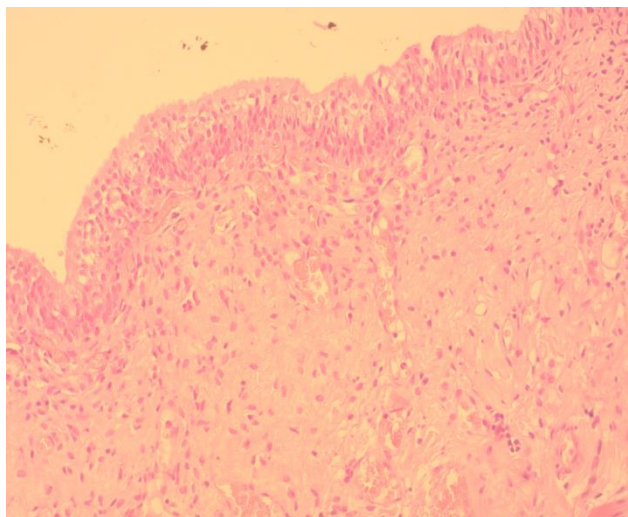


Рисунок 27 - Больная Е., 72 года, и/б № 13759. Морфологические изменения через 30 суток после ФДТ. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120

В контрольной группе на 30 сутки после начала лечения, по сравнению с основной группой, отмечалась незначительная гиперемия и венозное полнокровие сосудов (Рисунок 28).

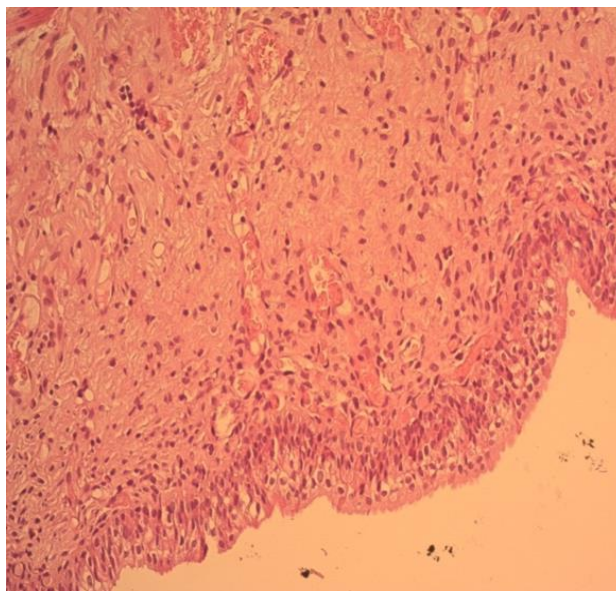


Рисунок 28 - Больная Д., 71 год, и/б № 13956. Морфологические изменения на 30 сутки в контрольной группе. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120

Таким образом, результаты морфологического исследования показали более выраженное уменьшение воспалительных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря в основной группе по сравнению с контрольной. На 30 сутки

наблюдения в основной группе морфологических изменений в стенке мочевого пузыря не выявлено, в контрольной группе отмечалась незначительная гиперемия и венозное полнокровие сосудов. Это указывало на более значимую положительную динамику при внутрипузырной фотодинамической терапии по сравнению с традиционным лечением (Таблица 15).

Таблица 15 - Результаты морфологического исследования по группам

Группы больных	Сроки			
	До лечения	3 сутки	7 сутки	30 сутки
Основная	Утолщение эпителиального слоя, лимфоцитарная инфильтрация, кровоизлияния	Уменьшение отека стенки мочевого пузыря, инфильтрации, слизистая частично покрыта клетками уротелия	Более выраженное уменьшение инфильтрации, слизистая покрыта клетками уротелия	Стенка мочевого пузыря обычного строения
Контрольная	, слизистая оболочка покрыта дистрофично измененными базальными клетками уротелия	Более выраженный отек стенки мочевого пузыря и инфильтрация	Менее выраженное уменьшение инфильтрации, слизистая частично покрыта клетками уротелия	Незначительная гиперемия и венозное полнокровие сосудов стенки мочевого пузыря

4.5 Отдаленные результаты исследования

Как было указано выше, отдаленные клинические и лабораторные результаты лечения оценили у 58 больных: 31 - в основной, 27 - в контрольной группе. Сроки наблюдения составили от 18 до 36 месяцев (в среднем - 25 месяцев). В основной группе больных проявлений ИЦ не наблюдали. В контрольной группе отмечали обострения ИЦ у 18 (67%) пациентов от 1 до 3 раз в указанные сроки наблюдения, которые

развивались после перенесенных острых респираторно-вирусных инфекций и потребовали госпитализации.

При оценке индекса симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI) получили следующие результаты (Таблица 16).

Таблица 16 - Динамика индекса симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI)

Сроки	Индекс симптомов/индекс проблем	
	Группы пациентов	
	Контрольная	Основная
До лечения	17/15	19/16
Отдаленные	5/2	2/1

Как видно из таблицы, до начала лечения в контрольной группе индекс симптомов составил 17, индекс проблем - 15 баллов. В основной группе: соответственно 19 и 16 баллов. То есть, изначально клинические проявления заболевания в основной группе были более выраженными по сравнению с контрольной.

В отдаленные сроки наблюдения у больных контрольной группы наблюдались проявления заболевания, индекс симптомов составил 5, индекс проблем - 2 балла. В основной группе проявлений заболевания почти не отмечалось, индекс симптомов составил 2 балла, индекс проблем - 1 балл.

Динамика лабораторных показателей по группам больных в отдаленные сроки наблюдения представлена в таблице (Таблица 17).

Таблица 17 - Лабораторные показатели в отдаленные сроки лечения по группам пациентов

Группы больных	Сроки	
	До лечения	Отдаленные
Показатель	Эритроцитурия	
Основная	3×10^3 /мл	1×10^3 /мл
Контрольная	3×10^3 /мл	2×10^3 /мл
Показатель	Лейкоцитарная эстераза	
Основная	нет/следы	нет/следы
Контрольная	нет/следы	++
Показатель	Лейкоцитурия	
Основная	2×10^3 /мл	2×10^3 /мл
Контрольная	2×10^3 /мл	3×10^3 /мл
Показатель	Бактериурия	
Основная	10^4 КОЕ/мл	10^3 КОЕ/мл
Контрольная	10^4 КОЕ/мл	10^5 КОЕ/мл

Как следует из таблицы, до начала лечения в обеих группах больных лабораторные показатели были в пределах нормальных значений за исключением эритроцитурии, которая превышала нормальное значение в три раза, что характерно для интерстициального цистита. В отдаленные сроки наблюдения в основной группе лабораторные показатели были в пределах референсных значений. В контрольной группе они превышали верхнюю границу нормы по всем показателям.

Динамика клинических и лабораторных проявлений заболевания в отдаленные сроки наблюдения показала более положительные результаты у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. В основной группе больных проявлений хронического интерстициального цистита не наблюдали, в контрольной группе отмечали манифестацию заболевания у 67% пациентов. Таким образом, отдаленные результаты исследования свидетельствовали о более высокой эффективности фотодинамической терапии по сравнению с традиционными методами лечения больных хроническим интерстициальным циститом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение хронических воспалительных заболеваний мочевого пузыря, которые встречаются у 15 - 20 тысяч из 1 миллиона человек, является довольно сложной задачей. Наиболее трудно поддающимся терапии является хронический интерстициальный цистит.

Целью исследования явилась разработка методики и оценка эффективности внутрипузырной фотодинамической терапии в лечении хронического интерстициального цистита.

В работе проанализированы результаты обследования и лечения 114 пациентов хроническим интерстициальным циститом, находившихся в урологическом отделении на клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства России в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы» в период с 2017 по 2023 г.

В зависимости от применяемых методов лечения больные были распределены на две группы. В первую группу (основную) включили 52 пациента, у которых применили лечение традиционными методами в сочетании с фотодинамической терапией. Во вторую группу (контрольную) включили 62 больных, у которых использовали только традиционное лечение.

Все больные ранее длительно лечились стационарно или амбулаторно, принимали различные препараты. У 37 (32,5%) из 114 пациентов исходно наблюдалась клинически значимая лейкоцитурия и бактериурия. Это было связано с вторичной микробной контаминацией вследствие изменения реактивности слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите, неадекватной предыдущей терапией и поздним обращением больных. Этим больным до включения в исследование провели курс антибактериальной

терапии в соответствие с результатами посева мочи. При контрольном исследовании после курса лечения клинически значимой лейкоцитурии и бактериурии не наблюдалось, что позволило включить этих пациентов в протокол исследования.

Возраст больных составил от 51 до 73 лет, причем старше 60 лет было 65,8% человек. Средний возраст пациенток контрольной группы составлял $61,3 \pm 2,7$ лет, в основной группе средний возраст больных составил $62,8 \pm 2,6$ лет. Длительность заболевания хроническим интерстициальным циститом составляла: до 2 лет - 19 (16,7%) больных, от 2 до 3 лет - 42 (36,9%) пациенток, от 3 до 4 лет - 29 (25,4%) человек, от 4 до 5 лет - 17 (14,9%) больных, от 5 до 7 лет - 7 (6,1%) пациенток. Сопутствующие заболевания были диагностированы у 82 (71,9%) больных. Наиболее часто выявляли сердечнососудистые заболевания - 41,2%, 17,5% больных отмечали различные аллергические реакции на лекарственные препараты средства. Несколько меньшее количество страдали сахарным диабетом - 8,4%. Следует отметить, что некоторые больные имели несколько сопутствующих заболеваний. Различий по возрасту, длительности основного заболевания и сопутствующим заболеваниям в сравниваемых группах не отмечено. Таким образом, больные хроническим интерстициальным циститом в основной и контрольной группах были репрезентативны по возрасту, длительности основного заболевания, а также по сопутствующим заболеваниям.

Ближайшие результаты (30 суток от начала лечения) оценили у всех пациентов в обеих группах. При этом, некоторые методы исследований (спектрофлуоресцентные, инструментальные, морфологические) применили выборочно, учитывая их инвазивность. Отдаленные клинические и лабораторные результаты лечения оценили у 58 больных: 31 - в основной, 27 - в контрольной группе. Сроки наблюдения составили от 18 до 36 месяцев (в среднем - 25 месяцев).

Критериями включения больных в исследование явились:

- наличие манифестации хронического интерстициального цистита не менее 3 раз за год,
- морфологическое подтверждение интерстициального цистита.

Критериями исключения больных из исследования явились:

- наличие инфекции мочевыводящих путей,
- емкость мочевого пузыря менее 200 мл,
- длительность заболевания менее 1 года,
- позывы к мочеиспусканию реже 8 раз в сутки,
- отсутствие ночных позывов к мочеиспусканию
- анатомические изменения мочевыводящих путей,
- наличие рубцовой деформации мочевого пузыря,
- наличие инфекций, передающихся половым путем,
- наличие заболевания почек,
- наличие или перенесенный генитальный герпес менее 6 месяцев назад,
- наличие специфических заболеваний мочевого пузыря (онкологические, лучевые, туберкулез),
- онкологические заболевания органов брюшной полости и таза,
- наличие тяжелого соматического состояния за счет сопутствующих заболеваний.

Применяли следующие методы исследования: спектрофлуоресцентные, клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистические. Перед проведением исследований и процедур с больными проводили беседу о характере диагностических и лечебных мероприятий, их эффективности, возможных побочных эффектах и осложнениях, после чего пациенты подписывали информированное согласие.

У 25 пациентов изучены особенности накопления ФС в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря и характер фотодинамической реакции после

лазерного воздействия на нее. За 30 - 150 минут до исследования внутривенно вводили фотодитазин в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Для проведения спектрофлуоресцентной диагностики с целью выявления динамики накопления фотосенсибилизатора использовали лазерную электронно-спектральную установку "ЛЭСА-01-БИОСПЕК" (Россия) с определением интенсивности флуоресценции в 8 точках мочевого пузыря. Флуоресценция возбуждалась аппаратом "АТКУС-2" с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм и регулируемой выходной мощностью до 2 Вт в непрерывном режиме облучения. Доставку лазерного излучения и регистрацию флуоресценции осуществляли с помощью монокварцевого световода. Всех пациентов разделили на 2 группы, из которых первая была контрольной (10 человек), без введения фотодитазина, а вторая - основной (15 больных), в которой вводили фотосенсибилизатор. Основную группу разделили на 5 подгрупп, которые различались по времени проведения спектроскопии: через 30, 60, 90, 120 и 150 минут от момента введения фотосенсибилизатора соответственно по подгруппам. При цистоскопии оценивали состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, выраженность и распространенность воспалительного процесса, затем выполняли флуоресцентную спектроскопию. Это позволило оценить динамику накопления фотодитазина в слизистой оболочке при хроническом интерстициальном цистите. После регистрации спектров флуоресценции рассчитывался индекс флуоресценции как отношение площадей под спектром флуоресценции, характерным для фотодитазина, к площади под рассеянным назад лазерным излучением длиной волны $661 \pm 0,03$ нм. Следующим этапом проводили облучение слизистой оболочки мочевого пузыря лазерным излучением длиной волны $661 \pm 0,03$ нм, в непрерывном режиме, с плотностью мощности $0,25$ Вт/см². Доза облучения составляла $21,8$ Дж/см², экспозиция - 30 минут. Затем выполняли повторную флуоресцентную спектроскопию.

При обследовании больных большое значение придавали клиническим методам диагностики. При беседе с пациентами обращали внимание на жалобы, оценку качества жизни, изучение анамнеза заболевания, с учетом данных о состоянии половой сферы пациентки, связи заболевания с половой жизнью. Обязательным являлся осмотр пациенток для исключения анатомических особенностей, высыпаний, состояния парауретральных желез, доброкачественных образований кожи промежности, наличия уретрогименальных спаек. Для объективной оценки симптомов заболевания исходно, в ближайшие и отдаленные сроки после начала лечения использовали индекс симптомов/проблем интерстициального цистита (ICSI/ICPI).

Лабораторные исследования проводили с целью оценки исходных результатов и их динамики для контроля эффективности проводимого лечения. Выполняли клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, клинический анализ мочи. Проводили исследование лейкоцитарной эстеразы мочи с применением тест-полосок, поскольку этот метод является информативным при отсутствии лейкоцитурии, что наблюдается при оценке клинического анализа мочи в сроки более 2 часов после сбора образца. Анализ мочи по Нечипоренко выполняли для количественного определения степени лейкоцитурии и гематурии (последняя является основным лабораторным показателем при интерстициальном цистите). При бактериологическом исследовании мочи определяли вид возбудителя, степень бактериурии и чувствительность микрофлоры к антибиотикам методом дисков - для выбора тактики антибактериальной терапии у вторично инфицированных больных до включения в исследование и изучения динамики течения заболевания в процессе лечения в обеих группах.

Ультразвуковое исследование проводили с помощью сканера "General Electric Logic E" (Корея). Определяли емкость мочевого пузыря, количество остаточной мочи, изучали особенности стенки мочевого пузыря, исключали заболевания почек, забрюшинного пространства, органов брюшной полости и таза.

Цистоскопию выполняли с помощью смотрового цистоскопа "Karl Storz" (Германия). Оценивали состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, устьев мочеточников, сосудистый рисунок, выраженность и распространенность воспалительного процесса. В обеих группах исследование выполняли до лечения у всех пациентов, в основной группе - сразу после сеанса фотодинамической терапии (у всех больных) и на 3, 7 и 30 сутки после начала лечения (у 15 человек), в контрольной - на 3, 7 и 30 сутки после начала лечения (у 10 пациентов). Исследования после начала лечения в эти сроки выполнялись выборочно в связи с их инвазивным характером.

Морфологические исследования проводили у всех пациентов до лечения для подтверждения диагноза интерстициального цистита. После начала лечения их выполнили у 25 больных. В основной группе (15 пациентов) исследования провели сразу после фотодинамической терапии (для оценки непосредственного воздействия), на 3, 7 и 30, в контрольной (10 человек) - на 3, 7 и 30 сутки после начала лечения. Исследования после начала лечения в указанные сроки выполнялись выборочно, учитывая их инвазивность. Материал забирали при цистоскопии с помощью цистоскопа "Karl Storz" (Германия) со щипцами для "холодной" биопсии. Биоптат фиксировали в 10% нейтральном формалине, после спиртовой проводки заливали в целлоидин-парафин, затем изготавливали срезы ткани толщиной 5 - 6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Лечение пациентов хроническим интерстициальным циститом проводилось в соответствии с общепринятыми принципами и согласно стандартам, утвержденным Департаментом здравоохранения г. Москвы, имело индивидуальный характер, было комплексным и направлено на все звенья патогенеза заболевания.

В контрольной группе применили только традиционные методы лечения интерстициального цистита. Для исключения провоцирующих факторов больным назначали диетотерапию, полноценную по содержанию белков и витаминов пищу, способствующую кишечной перистальтике и исключение средств, на которые имелась аллергическая реакция. Обильное питье увеличивало диурез, что

способствовало элиминации продуктов воспаления из мочевого пузыря. С целью уменьшения воспалительного процесса и болевого синдрома назначали нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак 100 мг 1 раз в сутки), стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен 1 мг 2 раза в сутки). Применяли внутрипузырные инстилляцией протектора межклеточного вещества уротелия урогиала (гиалуронат натрия 0,8 мг - 50 мл) и гепарина (10 тыс. Ед.) для защиты уротелия от воздействия ионов калия и восстановления гликозаминогликанового слоя - в день поступления. С целью улучшения микроциркуляции назначали пентоксифиллин 200 мг 3 раза в сутки. Учитывая наличие менопаузы, подтвержденной лабораторно (уровень сывороточного эстрадиола составлял менее 50 пг/мл) применяли эстриол 0,5 мг 1 раз в сутки (овестин - вагинальные суппозитории). В основной группе также назначали традиционную терапию, как и в контрольной. На вторые сутки (в связи с внутрипузырной инстилляцией урогиала и гепарина в день поступления) проводили внутрипузырную фотодинамическую терапию.

Для проведения фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор фотодитазин. Фотодитазин - универсальный фотосенсибилизатор, применяющийся для флуоресценцентной диагностики и фотодинамической терапии. Препарат имеет максимум поглощения света в области 660-820 нм. Выпускается Научно-производственной фирмой ООО "ВЕТА-ГРАНД", Россия, регистрационное удостоверение № ФС 012А2006/4192-06 в растворе. Фотодитазин применили благодаря его достоинствам: высокой селективности накопления в опухолевых и воспаленных тканях за короткий интервал времени, при этом фотодинамический эффект может развиваться в тканях на глубине до 1,7 - 2 см, высокой туморотропностью, высоким квантовым выходом синглетного кислорода и быстрым удалением из организма, отсутствием системной реакции. Фотосенсибилизатор выводится из организма, в основном, с мочой. Полное выведение фотодитазина из организма происходит в течение 28 часов. Препарат вводили внутривенно в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида за 120 - 150 минут до фотодинамической терапии. Для светового воздействия

использовался лазерный аппарат "Аткус 2" (ЗАО "Полупроводниковые приборы", г. Санкт-Петербург, Россия. Сертификат: Госстандарт РФ № РОСС Ru, ИМ 15, В 00404, № 6053691). Площадь внутренней поверхности мочевого пузыря при объеме 200 мл составляла $165,4 \text{ см}^2$ по формуле $S=3\sqrt{36\pi v^2}$. Длина волны излучения составляла $661\pm 0,03 \text{ нм}$, экспозиция - 30 минут, выходная мощность в непрерывном режиме - 2 Вт, плотность мощности - $0,25 \text{ Вт/см}^2$ Доза облучения составляла $21,8 \text{ Дж/см}^2$. Вычислялась по формуле: $D=PT/S$, где D - доза облучения (Дж/см^2), P - мощность лазерного излучения (Вт), T - время экспозиции (с), S - площадь лазерного воздействия (см^2). Для внутрипузырной фотодинамической терапии мочевой пузырь заполняли 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Подведение лазерного излучения осуществляли с помощью монокварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной 20 мм. Монокварцевый световод вводили с помощью смотрового цистоскопа "Karl Storz" (Германия) с прямым рабочим каналом. Клюв цистоскопа и диффузор располагали в центре мочевого пузыря, из расчета объема его заполнения 200 мл, на расстоянии 3,5 см от шейки мочевого пузыря, исходя из формулы соотношения объема и радиуса мочевого пузыря: $V=4/3\pi r^3$.

Результаты флуоресцентной спектроскопии были следующими. В контрольной группе показатели были в пределах $0,270\pm 0,01$ единиц флуоресценции. В основной группе получили следующие результаты. В 1 подгруппе при спектроскопии через 30 минут после завершения инфузии фотодитазина отмечалось его накопление во всех 8 точках измерения, которое носило равномерный характер- $0,69\pm 0,02$ единиц флуоресценции. Если исходить из того, что флуоресценция без введения фотосенсибилизирующего препарата находилась в пределах $0,270\pm 0,01$ единиц флуоресценции, то увеличение флуоресцентной активности выросло в 2,5 раза». Во 2 подгруппе через 60 минут после введения фотосенсибилизатора при проведении спектроскопии отмечали увеличение показателей до $2.217\pm 0,04$ единиц флуоресценции, что в 8,2 раза больше показателей у больных без введения фотосенсибилизатора. В 3 подгруппе через 90 минут после введения фотосенсибилизатора фиксировали нарастание

флуоресценции до $2,388 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, что в 8,8 раз выше показателей в контрольной группы. В 4 подгруппе через 120 минут после введения фотосенсибилизатора выявили еще большее увеличение флуоресценции - до $3,023 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, то есть, в 11 раз выше контрольного значения. В 5 подгруппе через 150 минут после завершения инфузии фотодитазина отмечали увеличение показателей спектроскопии до $4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, что было в 17 раз выше контрольных. Анализируя полученные результаты изучения спектров флуоресценции, можно сделать вывод о равномерном накоплении фотодитазина в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря. Установлено, что пик максимального накопления фотосенсибилизатора приходится на временной интервал 120 минут ($3,023 \pm 0,02$ единиц флуоресценции) и 150 минут ($4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции) при умеренном снижении спектра флуоресценции в последующие часы. Изучение динамики изменения флуоресценции до и после воздействия лазерным излучением показало, что на пике интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора при хроническом интерстициальном цистите составляла $4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции. Сеанс лазерного облучения приводил к снижению этого показателя более чем в 3,6 раза, до уровня $1,255 \pm 0,01$ единиц флуоресценции, что подтверждает снижение концентрации препарата в тканях под влиянием лазерного облучения применяемым источником света с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм. Таким образом, по результатам флуоресцентной спектроскопии, очевидно, что оптимальный временной интервал для лазерного воздействия с длиной волны излучения $661 \pm 0,03$ нм на слизистую оболочку мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите составляет 120 - 150 минут после внутривенного введения фотосенсибилизатора фотодитазин. Лазерное воздействие приводит к снижению интенсивности флуоресценции по сравнению с исходными данными на 72,3%, что свидетельствует о выраженном снижении концентрации фотосенсибилизатора в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря, высокой активности развития фотохимической реакции и, следовательно, об эффективности фотодинамической терапии.

Получили следующие клинические результаты. При поступлении общее состояние больных было удовлетворительным. Пациенты отмечали расстройства мочеиспускания в виде поллакиурии, никтурии, императивных позывов к микции, альгурии, дискомфорт и боли внизу живота и в области таза. Длительность заболевания составляла от 2 до 7 лет, при этом отмечались обострения с частотой от 3 до 6 раз в год. Манифестация симптоматики у большинства больных развивалась после воздействия провоцирующих факторов, основными из которых были: переохлаждение, физические перегрузки, переутомление, острая респираторно-вирусная инфекция, алиментарные нарушения.

Основными симптомами заболевания являлись следующие. Поллакиурия: до 15 - 30 раз в сутки, при этом количество мочи при мочеиспускании составляло от 30 до 100 мл. Никтурия - от 2 до 7 раз. Императивные позывы к мочеиспусканию отмечали 89 (78,1%) больных, непроизвольное недержание мочи - 30 (26,3%) пациенток. Также больные отмечали боли в области мочевого пузыря при мочеиспускании, различной интенсивности, незначительно уменьшавшиеся после микции. Другими симптомами являлись боли внизу живота и в области таза, ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. Боль внизу живота и таза все пациентки расценивали как интенсивную, выраженную, которая изнуряла, не давала спать, не позволяла работать. Общие симптомы проявлялись нарушением сна, тревожностью, повышенной нервозностью, синдромом хронической усталости, снижением настроения и склонностью к депрессии, сложностями или невозможностью половых отношений, невозможностью нахождения в общественных местах и коллективе. Следствием этого являлось ухудшение качества и невозможность вести нормальный образ жизни, а также снижение социальной адаптации. Все пациентки находились в менопаузе. При осмотре гинекологом выявляли инволютивные изменения наружных половых органов. При локальном осмотре промежности наружное отверстие уретры располагалось типично, парауретральные железы безболезненные, кондилом не выявлено, высыпаний и выделений из влагалища, пролапса тазовых органов не отмечали. При

влагалищном исследовании отмечалась болезненность в области шейки мочевого пузыря.

При поступлении при оценке индекса симптомов/проблем интерстициального цистита получили следующие результаты. Контрольная группа: индекс симптомов - 17, индекс проблем - 15 баллов. Основная группа: индекс симптомов - 19, индекс проблем - 16 баллов. То есть, проявления заболевания в основной группе были более выраженными по сравнению с контрольной. Через трое суток после начала традиционного лечения больные отмечали незначительное уменьшение болей внизу живота и в области малого таза от слабого до умеренного, частота мочеиспусканий уменьшилась до 6 – 8 раз в сутки, сохранялись слабые императивные позывы к мочеиспусканию, боли при мочеиспускании оставались, но умеренной интенсивности, а также сохранялось ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Индекс симптомов составил 16, индекс проблем - 14 баллов. В основной группе положительная динамика была более выраженной. Все типичные симптомы были слабо выраженными. Индекс симптомов составил 14, индекс проблем - 13 баллов. Через пять суток после начала традиционного лечения в контрольной группе дизурия и болевые ощущения не беспокоили 29 (46,8%) человек, у остальных 33 (53,2%) больных оставались умеренно выраженными проявления дизурии и болевые ощущения при мочеиспускании. Индекс симптомов составил 13, индекс проблем - 11 баллов. В основной группе отмечали более выраженную положительную динамику. Индекс симптомов составил 9, индекс проблем - 7 баллов. На седьмые сутки начала лечения у больных контрольной группы оставалась слабо выраженная дизурия и боли при мочеиспускании. Индекс симптомов составил 8, индекс проблем - 7 баллов. В основной группе проявления заболевания были очень слабо выражены. Индекс симптомов составил 6, индекс проблем - 5 баллов. На тридцатые сутки после начала лечения у больных контрольной группы проявления заболевания были незначительными. Индекс симптомов составил 4, индекс проблем - 2 балла. В основной группе на тридцатые сутки проявлений заболевания почти не отмечалось. Индекс симптомов составил 2 балла, индекс проблем - 1 балл. Таким

образом, динамика клинических изменений была различной в зависимости от проводимой терапии. При традиционном лечении клинические проявления течения воспалительного процесса в мочевом пузыре имели более медленную положительную динамику по сравнению с больными основной группы. Продолжительность лечения пациентов контрольной группы в стационаре составила $10,4 \pm 0,4$ суток. Пациенты основной группы находились в стационаре $7,2 \pm 0,3$ суток. Таким образом, сроки стационарного лечения больных основной группы были достоверно короче сроков лечения пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Лабораторные результаты лечения у пациентов с вторичной микробной контаминацией были следующими. Все больные имели высокий уровень лейкоцитурии и бактериурии. У 37 (32,5%) из 114 пациентов с вторичной микробной контаминацией наиболее частым возбудителем являлась *Escherichia coli*, выделенная у 73,7% больных, чувствительность была к фторхинолонам, нитрофуранам, оксихинолинам, что определяло тактику антибактериальной терапии. После десятидневного курса антибактериального лечения в соответствии с чувствительностью микрофлоры мочи показатели нормализовались, что позволило включить этих пациентов в протокол исследования.

У пациентов по группам получили следующие лабораторные результаты. При оценке исходных результатов и их динамики при лечении в клиническом анализе крови отмечали незначительные изменения. Показатели эритроцитов и гемоглобина находились в пределах нормальных значений, какими и оставались на протяжении всего периода лечения. Нормальными исходно и в процессе лечения оставались показатели лейкоцитов: максимальное количество лейкоцитов крови достигало $9,0 \times 10^9$ /л. Уровень палочкоядерных нейтрофилов в крови при этом также был в пределах нормы - до 4% от общего числа нейтрофилов. Значения сегментоядерных нейтрофилов и общей популяции нейтрофилов находились в пределах нормальных значений. Количество эозинофилов у всех пациенток находилось в пределах 3 - 5%. Показатели моноцитов находились в пределах

нормальных значений. Относительное количество лимфоцитов при поступлении составляло от 19 до 24%, в среднем $21,6 \pm 1,1\%$. В процессе лечения численность общей популяции лимфоцитов повышалась в обеих группах, но у больных основной группы эта динамика была более выраженной. Так, через три дня в контрольной группе пациентов процентное содержание лимфоцитов сохранялось в пределах 20 - 24%, в среднем - $22,8 \pm 1,1\%$, а через пять суток относительное количество лимфоцитов в среднем составляло $24,2 \pm 1,2\%$. В основной группе относительные показатели количества лимфоцитов в периферической крови через три дня лечения в среднем составляли $23,8 \pm 1,1\%$, а через пять суток - $27,2 \pm 1,1\%$. Такая динамика количества лимфоцитов свидетельствовала о более выраженном повышении неспецифической резистентности организма у пациентов основной группы. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации при поступлении в основной и контрольной группах были повышены: в контрольной группе составляли $2,22 \pm 0,11$, в основной группе - $2,3 \pm 0,12$. При сравнении изменений лейкоцитарного индекса интоксикации у больных основной и контрольной групп отмечено, что уменьшение данного показателя происходило быстрее в основной группе. Так, если через три дня в контрольной группе значение лейкоцитарного индекса интоксикации составляло $2,1 \pm 0,12$, а в основной - $1,92 \pm 0,11$, то через пять суток после начала лечения оно было соответственно $1,86 \pm 0,08$ и $1,12 \pm 0,06$. Значения лейкоцитарного индекса интоксикации в основной группе снижалось быстрее за счет того, что уменьшался нейтрофильный сдвиг и увеличивалось количество лимфоцитов.

Основные биохимические показатели крови у больных основной и контрольной групп были в пределах нормальных значений в течение всего периода лечения, за исключением уровня глюкозы крови у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Так, показатели протеинемии у пациентов обеих групп в период лечения не выходили за пределы нормы. Это касалось и уровней общего, прямого и непрямого билирубина, показателей аспаратаминотрансферазы и

аланинаминотрансферазы, при этом не демонстрировавших динамики. Содержание в крови креатинина и мочевины находилось в пределах нормальных показателей и в процессе лечения не изменялось. До лечения показатели С-реактивного белка были примерно одинаковы в обеих группах: в контрольной - $12,9 \pm 0,8$ единиц, в основной - $13,2 \pm 0,7$ единиц. В основной группе уровень С-реактивного белка через 5 суток снижался на 27,3% в сравнении с исходными данными, а в контрольной группе пациентов этот показатель уменьшался на 16,3%. При оценке показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови выявили, что течение заболевания у больных обеих групп протекало на фоне нормокоагуляции.

Результаты исследования клинического анализа мочи были следующими. До начала лечения у всех больных показатель рН имел нормальные значения: 5,0 - 7,0 (слабокислая реакция). Относительная плотность была в пределах нормальных величин: 1010 - 1025. Эти показатели не изменились в процессе лечения. Отмечали незначительное увеличение количества белка: от следов до 0,03 г/л. При микроскопии осадка мочи выявляли незначительное количество плоского эпителия: 3 - 5 в поле зрения (п/з), количество эритроцитов составляло 10 - 15 в п/з, лейкоцитурию не выявляли, цилиндров не обнаруживалось. Через три дня после начала лечения в контрольной группе сохранялось незначительное количество белка - до 0,03 г/л, в основной - следы белка. При микроскопии осадка мочи количество плоского эпителия было 2 - 4 в п/з, количество эритроцитов в обеих группах оставалось таким же. Лейкоцитурии не было в обеих группах. Через пять суток после начала лечения динамики показателей общего анализа мочи не отмечалось. Через семь суток после начала традиционного лечения определяли плоский эпителий - 2 - 3 в п/з, эритроциты - 1 - 2 в п/з. При использовании лазерных технологий показатели были ниже: плоский эпителий - 1 - 2 в п/з, эритроциты - 0 - 1 в п/з. Белок в моче и лейкоцитурия не определялись в обеих группах. На тридцатые сутки после начала традиционного лечения определяли плоский

эпителий - 2 - 3 в п/з, эритроциты - 5 - 7 в п/з. При использовании фотодинамической терапии показатели были ниже: плоский эпителий - 1 - 2 в п/з, эритроциты - 0 - 1 в п/з. Белок в моче и лейкоцитурия также не определялись в обеих группах. Динамика лейкоцитарной эстеразы по группам пациентов показала следующие результаты. До начала лечения, на третьи и седьмые сутки результаты исследования были нормальными в обеих группах. На тридцатые сутки после начала лечения в основной группе результаты оставались в пределах нормы, в контрольной - превышали нормальный показатель.

Динамика эритроцитурии по результатам анализа мочи по Нечипоренко показала, до начала лечения степень эритроцитурии превышала нормальный показатель в три раза в обеих группах, что характерно для интерстициального цистита. На третьи сутки в обеих группах она снизилась. На седьмые и тридцатые сутки после начала терапии степень эритроцитурии в контрольной группе оставалась в два раза выше нормы, в основной - в пределах нормального значения. Динамика лейкоцитурии по результатам анализа мочи по Нечипоренко показала, что до начала лечения, на третьи и седьмые сутки после начала терапии степень лейкоцитурии в обеих группах была в пределах нормальных значений. На тридцатые сутки после начала лечения в контрольной группе степень лейкоцитурии превышала верхнюю границу нормального показателя в полтора раза ($2 \times 10^3/\text{мл}$), в основной - была в два раза ниже нормы ($1 \times 10^3/\text{мл}$). Динамика бактериурии по группам пациентов показала, что до начала терапии, на третьи и седьмые сутки после начала степени бактериурии в обеих группах была в пределах нормальных значений, со снижением показателя в основной группе. На тридцатые сутки после начала лечения в контрольной группе степень бактериурии превышала верхнюю границу нормального показателя, в основной группе осталась на прежнем уровне. Таким образом, динамика лабораторных показателей указывала на более высокую эффективность лечения в основной группе, по сравнению с контрольной. Применение фотодинамической терапии при хроническом интерстициальном

цистите приводит к устойчивым положительным лабораторным результатам в ближайшие сроки лечения по сравнению с традиционными методами.

Результаты ультразвукового исследования показали следующее. Исходно емкость мочевого пузыря у всех пациентов обеих групп составляла не менее 200 мл. Остаточная моча не определялась. Отмечали неравномерное утолщение и гиперэхогенность стенки мочевого пузыря, контур слизистой оболочки был неровным. При исследовании почек, забрюшинного пространства органов таза и брюшной полости исключили их заболевания. По окончании курса лечения перед выпиской пациентов наблюдали положительную динамику изменений стенки мочевого пузыря. Контур слизистой оболочки выровнялся в обеих группах больных. Утолщение и гиперэхогенность стенки мочевого пузыря в основной группе не определялись, в контрольной - уменьшились. Остаточная моча не определялась в обеих группах. Емкость мочевого пузыря в основной группе составляла 300 мл, в контрольной - 250 мл. Таким образом, положительная динамика изменений была более выраженной у пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

Результаты цистоскопического исследования были следующими. Цистоскопическая картина до лечения в обеих группах была идентична и характеризовалась диффузной гиперемией слизистой оболочки мочевого пузыря, слизистая матовая, неровная, с геморрагиями, рисунок сосудов усилен. Цистоскопическая картина сразу после сеанса фотодинамической терапии характеризовалась усилением гиперемии слизистой оболочки мочевого пузыря, слизистая матовая, неровная, шероховатая, с геморрагиями, значительным усилением сосудистого рисунка. Это указывало на реакцию на проведение процедуры фотодинамической терапии. На 3 сутки после сеанса фотодинамической терапии цистоскопическая картина характеризовалась менее выраженной гиперемией слизистой оболочки мочевого пузыря, слизистая матовая, неровная, рисунок сосудов усилен. В контрольной группе в этот срок, в сравнении

с основной, цистоскопическая картина характеризовалась более выраженной гиперемией слизистой оболочки мочевого пузыря, слизистая матовая, неровная, рисунок сосудов усилен. На 7 сутки после фотодинамической терапии цистоскопическая картина характеризовалась значительным уменьшением гиперемии слизистой оболочки мочевого пузыря, слизистая матовая, ровная, рисунок сосудов усилен, в контрольной группе отмечались менее выраженные изменения, с небольшим уменьшением гиперемии в сравнении с основно. На 30 сутки после фотодинамической терапии отмечалась нормальная цистоскопическая картина: желтовато-розовая окраска слизистой оболочки мочевого пузыря, слизистая блестящая, ровная, рисунок сосудов обычный. В контрольной группе в этот период наблюдения отмечалась такая же картина, но с незначительной гиперемией слизистой оболочки мочевого пузыря. Таким образом, результаты фотодинамической терапии показали положительную динамику изменений при цистоскопии, которая была более выраженной у больных основной группы при сравнении с традиционным лечением.

Результаты морфологического исследования показали следующее. При морфологическом исследовании стенки мочевого пузыря до начала лечения в обеих группах гистологическая картина слизистой оболочки была идентична и характеризовалась наличием признаков воспалительной реакции. Определялось утолщение эпителиального слоя с плохой дифференциацией подслизистых структур. Отмечалась умеренная воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация с единичными лейкоцитами, частично слущенным эпителием, кровоизлияниями, слизистая покрыта дистрофично измененными базальными клетками уротелия. У исследованных больных морфологическими признаками интерстициального цистита являлись: отек и фиброзные изменения собственной пластинки слизистой оболочки, большое количество тучных клеток и расширение сосудов, лимфоплазмочитарные инфильтраты, язва Гуннера. При морфологическом исследовании сразу после фотодинамической терапии:

слизистая оболочка мочевого пузыря характеризовалась выраженным отеком и венозным полнокровием сосудов, кровоизлияниями, значительной воспалительной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, единичными лейкоцитами, частично слущенным эпителием, покрыта измененными базальными клетками уротелия. Это указывает на значимую реакцию слизистой оболочки мочевого пузыря на проведение процедуры. Через 3 суток после фотодинамической терапии гистологическая картина характеризовалась уменьшением отека слизистой оболочки мочевого пузыря, с увеличением венозного полнокровия сосудов, воспалительной инфильтрации, представленной преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, покрыта измененными базальными клетками уротелия. В контрольной группе пациенток на 3 сутки после начала лечения гистологическая картина характеризовалась более выраженным отеком слизистой оболочки мочевого пузыря, венозного полнокровия сосудов, воспалительной инфильтрации. На 7 сутки при морфологическом исследовании в основной группе слизистая оболочка мочевого пузыря - с более выраженным уменьшением венозного полнокровия сосудов, отмечается значительное уменьшение лимфоцитарной инфильтрации, слизистая оболочка покрыта базальными клетками уротелия различной степени зрелости. В контрольной группе на 7 сутки отмечалось менее выраженное уменьшение венозного полнокровия сосудов, незначительное уменьшение лимфоцитарной инфильтрации, слизистая оболочка покрыта измененными базальными клетками уротелия. На 30 сутки в группе после фотодинамической терапии гистологически слизистая оболочка мочевого пузыря обычного строения, без венозного полнокровия сосудов, с единичными сосудами, покрыта клетками уротелия. В контрольной группе на 30 сутки после начала лечения, по сравнению с основной группой, отмечалась незначительная гиперемия. Таким образом, результаты морфологического исследования показали высокую эффективность фотодинамической терапии по сравнению с традиционными методами лечения больных хроническим интерстициальным циститом.

В отдаленные сроки наблюдения получили следующие результаты. Как было указано выше, отдаленные клинические и лабораторные результаты лечения оценили у 58 больных: 31 - в основной, 27 - в контрольной группе. Сроки наблюдения составили от 18 до 36 месяцев (в среднем - 25 месяцев). В основной группе больных проявлений интерстициального цистита не наблюдали. В контрольной группе отмечали манифестацию симптоматики интерстициального цистита у 18 (67%) пациентов от 1 до 3 раз в указанные сроки наблюдения, которая развивалась после перенесенных острых респираторно-вирусных инфекций и потребовали госпитализации. При оценке индекса симптомов/проблем интерстициального цистита получили следующие результаты. До начала лечения в контрольной группе индекс симптомов составил 17, индекс проблем - 15 баллов. В основной группе: соответственно 19 и 16 баллов. То есть, изначально клинические проявления заболевания в основной группе были более выраженными по сравнению с контрольной. В отдаленные сроки наблюдения у больных контрольной группы наблюдались проявления заболевания: индекс симптомов составил 5, индекс проблем - 2 балла. В основной группе проявлений заболевания почти не отмечалось: индекс симптомов - 2 балла, индекс проблем - 1 балл. Динамика лабораторных показателей по группам больных в отдаленные сроки наблюдения была следующей. До начала лечения в обеих группах больных лабораторные показатели были в пределах нормальных значений за исключением эритроцитурии, которая превышала нормальное значение в три раза, что характерно для интерстициального цистита. В отдаленные сроки наблюдения в основной группе лабораторные показатели были в пределах референсных значений. В контрольной группе они превышали верхнюю границу нормальных показателей. Из этого следует, что отдаленные результаты исследования показали более высокую эффективность фотодинамической терапии по сравнению с традиционными методами лечения больных хроническим интерстициальным циститом.

Таким образом, разработанный метод внутрипузырной фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита позволяет обеспечить более положительные ближайшие и отдаленные результаты лечения по сравнению с традиционными методами.

ВЫВОДЫ

1. Время максимального накопления фотосенсибилизатора фотодитазина в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря при внутривенном введении составляет 120 - 150 минут, лазерное воздействие приводит к снижению интенсивности флуоресценции на 72,3%, что свидетельствует о высокой активности фотодинамической реакции и эффективности внутрипузырной фотодинамической терапии при хроническом интерстициальном цистите.

2. Разработан и внедрен в клинику метод внутрипузырной фотодинамической терапии, который позволяет обеспечить более положительные результаты у больных хроническим интерстициальным циститом по сравнению с традиционным лечением. Сроки стационарного лечения больных основной группы ($7,2 \pm 0,3$ койко-дня) достоверно короче, чем у пациентов контрольной группы ($10,4 \pm 0,4$ койко-дня).

3. Дополнение традиционного лечения внутрипузырной фотодинамической терапией хронического интерстициального цистита по данным клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических исследований приводит к более значимому снижению проявлений заболевания по сравнению с традиционными методами в ближайшие сроки наблюдения. Индекс симптомов интерстициального цистита в основной группе составил 2/1, в контрольной - 4/2 балла.

4. Отдаленные результаты дополнения традиционной схемы внутрипузырной фотодинамической терапией хронического интерстициального цистита свидетельствуют о более высокой эффективности разработанного метода по сравнению с традиционным лечением. Индекс симптомов интерстициального цистита в основной группе составил 2/1, в контрольной - 5/2 балла. В основной группе больных проявлений заболевания не наблюдали, в контрольной группе отмечали манифестацию у 67% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для внутрипузырной фотодинамической терапии хронического интерстициального цистита препаратом выбора является фотосенсибилизатор фотодитазин в связи с его накоплением и развитием фотодинамического эффекта в воспаленных тканях мочевого пузыря на глубине до 2 сантиметров и отсутствием побочных реакций и осложнений.

2. Оптимальное время внутривенного введения фотосенсибилизатора фотодитазина составляет 120 - 150 минут до проведения внутрипузырной фотодинамической терапии.

3. Внутрипузырную фотодинамическую терапию при хроническом интерстициальном цистите целесообразно применять у пациентов с емкостью мочевого пузыря не менее 200 миллилитров в связи с инвазивностью процедуры.

4. Подведение лазерного излучения целесообразно осуществлять с помощью монокварцевого световода с 20-миллиметровым цилиндрическим диффузором, с расположением последнего на расстоянии 3,5 сантиметра от шейки мочевого пузыря из расчета объема его заполнения 200 миллилитров.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАК - Высшая Аттестационная комиссия

ВЛОК - внутривенное лазерное облучение крови

г/л - грамм на литр

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

и/б - история болезни

ИППП - инфекции, передающиеся половым путем

ИЦ - интерстициальный цистит

КОЕ - колониобразующая единица

мкл - микролитр

мл - миллилитр

нм - нанометр

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

НЭЛИ - низкоэнергетическое лазерное излучение

НЭЛТ - низкоэнергетическая лазерная терапия

ОРВИ - острая респираторно-вирусная инфекция

п/з - поле зрения

РНК - рибонуклеиновая кислота

СИД - светоизлучающий диод

см - сантиметр

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФДТ - фотодинамическая терапия

ФС - фотосенсибилизатор

ХБЦ - хронический бактериальный цистит

ICSI/ICPI - Interstitial Cystitis Symptoms Index/Interstitial Cystitis Problem Index - индекс симптомов/проблем интерстициального цистита

рН - показатель реакции мочи

SCOPUS - единая библиографическая и реферативная база данных рецензируемой научной литературы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абоян, И.А., Абоян, В.Э., Павлов, С.В. Сравнительный анализ эффективности лечения синдрома болезненного мочевого пузыря,интерстициального цистита внутривезикулярными инстилляциями гиалуроната натрия изолированно и в сочетании с пероральным приемом хондроитин сульфата. / И.А. Абоян, В.Э. Абоян, С.В. Павлов // Урология. -2019. - № 1. - С. 35-39.
2. Аль-Шукри, С.Х., Кузьмин, И.В., Слесаревская, М.Н., Игнашов, Ю.А. Гидродистензия мочевого пузыря в лечении больных интерстициальным циститом (синдромом болезненного мочевого пузыря). / С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская, Ю.А. Игнашов // Урология. - 2018. - № 1. С. 26-29.
3. Аль-Шукри, С. Х., Кузьмин, И. В., Слесаревская, М. Н., Игнашов, Ю. А. Симптоматика и цистоскопическая картина у женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря / С. Х. Шукри, И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская, Ю. А. Игнашов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2017. — № 4. — С. 50-54.
4. Аль-Шукри, С. Х., Кузьмин, И. В., Слесаревская, М. Н. Расстройства мочеиспускания у больных с синдромом хронической тазовой боли и лейкоплакией мочевого пузыря. / С. Х. Шукри, И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская // Урологические ведомости. — 2016. — № 6. — С. 5-10.
5. Аляев, Ю. Г. Урология / Ю. Г. Аляев— Москва: Медфорум, 2017 — 544 с. -ISBN: 978-5-9906972-6-3.
6. Анисимов, В. Н. Мелатонин как геропротектор и антиканцероген / В. Н. Анисимов // Эл.Принт. -2014 — 56 с.
7. Антипкин, И. И., Рязанцев, Е. В., Рязанцев, В. Е., Хошнев, А. М. Влияние лазеротерапии на показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при вторичном пиелонефрите. / И. И. Антипкин, Е. В. Рязанцев, В. Е. Рязанцев, А. М. Хошнев // Аспирантский вестник. — 2019. — № 1. — С. 149-156.

8. Асирян, Е. Г., Новиков, П. Д. Лазерное излучение и его влияние на иммунную систему. / Е. Г. Асирян, П. Д. Новиков // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2015. — № 3. — С. 28-35.
9. Ачилов, А. А., Баранов, А. В., Лебедева, О. Д. Применение лазеротерапии и разгрузочной лечебной гимнастики в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных атеросклерозом и гипертонической болезнью с симптомами отоневрологических нарушений. / А. А. Ачилов, А. В. Баранов, О. Д. Лебедева // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 36-40.
10. Бабушкина, Г. В. Этапная лазеротерапия при ИБС: Автореферат на соискание доктора медицинских наук / Бабушкина, Г. В. — Москва, 1995. — 38 с.
11. Баранов, А. В., Борискин, А. А., Дербенев, В. А., Мустафаев, Р. Д., Корнев, А. И., Ачилов, А. А., Кожухов, Д. А., Горин, Д. С. Применение лазерной фотодинамической терапии в лечении хронического цистита / А. В. Баранов, А. А. Борискин, В. А. Дербенев, Р. Д. Мустафаев, А. И. Корнев, А. А. Ачилов, Д. А. Кожухов, Д. С. Горин // Применение лазерной фотодинамической терапии в лечении хронического цистита. / Лечение и профилактика. — 2020. — № 4. — С. 70-73.
12. Баранов, А. В., Корнев, А. И., Борискин, А. А., Мустафаев, Р. Д., Дербенев, В. А., Горин, Д. С., Эфендиев, К. Т. Накопление фотосенсибилизатора в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом цистите / А. В. Баранов, А. И. Корнев, А. А. Борискин, Р. Д. Мустафаев, В. А. Дербенев, Д. С. Горин, К. Т. Эфендиев // Лазерная медицина. — 2020. — № 2-3. — С. 9-14.
13. Баранов, А. В., Борискин, А. А., Мустафаев, Р. Д., Дербенев, В. А., Корнев, А. И., Решетин, В. В. Морфологическое обоснование фотодинамической терапии при хроническом цистите / А. В. Баранов, А. А. Борискин, Р. Д. Мустафаев, В. А. Дербенев, А. И. Корнев, В. В. Решетин // Азербайджанский медицинский журнал. — 2021. — № 2. — С. 18-24.
14. Баранов, А. В., Корнев, А. И., Борискин, А. А., Мустафаев, Р. Д., Дербенев, В. А., Лазечко, М. И., Мусинова, Я. Р. Фотодинамическая терапия хронического цистита / А. В. Баранов, А. И. Корнев, А. А. Борискин, Р. Д. Мустафаев, В. А.

Дербенев, М. И. Лазечко, Я. Р. Мусинова // Азербайджанский медицинский журнал. — 2023. — № 1. — С. 23-27.

15. Бережной, А. Г., Капсаргин, Ф. П., Мылтыгашев, М. П., Ершов, А. В. Базовое лечение интерстициального цистита / А. Г. Бережной, Ф. П. Капсаргин, М. П. Мылтыгашев, А. В. Ершов // Сборник научных работ V конгресса урологов Сибири с международным участием. — Новосибирск: Актуальные вопросы урологии, 2016. — С. 48-50.

16. Бертолотти М. История лазера / Бертолотти М. — Москва: Интеллект, 2015 — 336 с. -ISBN: 978-5-91559-183-6

17. Божук, Б. С., Степанченко, М. С., Ассонов, Д. А. Тревожно-депрессивные проявления и их связь с соматической симптоматикой у пациентов с интерстициальным циститом / Б. С. Божук, М. С. Степанченко, Д. А. Ассонов // Запорожский медицинский журнал. — 2019. — № 2. — С. 219-224.

18. Борискин, А. А., Баранов, А. В., Мустафаев, Р. Д., Корнев, А. И. Изучение особенностей накопления фотосенсибилизатора при интерстициальном цистите / А. А. Борискин, А. В. Баранов, Р. Д. Мустафаев, А. И. Корнев // Азербайджанский медицинский журнал. — 2023. — № 4. — С. 116-124.

19. Бриль, Г. Е. Молекулярно-клеточные основы терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения / Г. Е. Бриль // Учебное пособие. — 2000. — С. 3-41. -ISBN: 5-7213-0246-1.

20. Буйлин, В. А., Брехов, Е. И., Брыков, В. И. Иммунологические аспекты сочетанной лазеро- и светотерапии различных заболеваний / В. А. Буйлин, Е. И. Брехов, В. И. Брыков // Лазерная медицина. — 2003. — № 4. — С. 72-79.

Вайнер, Ю. С., Никонов, С. Д., Атаманов, К. В. Разработка способа лечения распространенного гнойного перитонита / Ю. С. Вайнер, С. Д. Никонов, К. В. Атаманов // Лазерная медицина. — 2019. — С. 46-52.

21. Владимиров, Ю. А., Клебанов, Г. И., Борисенко, Г. Г., Осипов, А. Н. Молекулярные и клеточные механизмы воздействия лазерного излучения низкой интенсивности (Обзор) / Ю. А. Владимиров, Г. И. Клебанов, Г. Г. Борисенко, А. Н. Осипов // Биофизика. — 2004. — № 2. — С. 339–350.

22. Газимиев, М. А. Справочник уролога / М. А. Газимиев — Москва: Медфорум, 2017 — 108 с. -ISBN: 9-7856-0416-9797.
23. Галеб, Э. М. Полиневропатия мелких волокон как потенциальная терапевтическая цель при интерстициальном цистите/синдроме боли в мочевом пузыре / Э. М. Галеб — 4. — Москва: Интернаука, 2021 — 30-33 с.
24. Гейниц, А. В., Мустафаев, Р. Д., Тихов, Г. В. Применение фотодинамической терапии в лечении перитонита. / А. В. Гейниц, Р. Д. Мустафаев, Г. В. Тихов // Московский хирургический журнал. — 2013. — № 2. — С. 38-42.
25. Гизингер, О. А., Долгушин, И. И., Шеметова, М. А., Москвин, С. В. Анализ иммуномодулирующих эффектов лазера низкой интенсивности в терапии герпесвирусных инфекций мочеполовой системы. / О. А. Гизингер, И. И. Долгушин, М. А. Шеметова, С. В. Москвин // Российский иммунологический журнал. — 2016. — № 2. — С. 6–8.
26. Гизингер, О. А., Карандашов, В. И., Зиганшин, О. Р., Семенова, И. В. Клинико-иммунологическая эффективность применения локального излучения длиной волны 635 нм в терапии кандидозного поражения слизистых оболочек мочеполовой системы. / О. А. Гизингер, В. И. Карандашов, О. Р. Зиганшин, И. В. Семенова // Лазерная медицина. — 2019. — № 1. — С. 6–12.
27. Горчак, Ю. Ю., Генс, Г. П., Праздников, Э. Н. Возможности низкоинтенсивного лазерного излучения в реабилитационно-восстановительном лечении онкологических больных. / Ю. Ю. Горчак, Г. П. Генс, Э. Н. Праздников // Лазерная медицина. — 2021. — № 3. — С. 47-58.
28. Гюлов, Х. Я., Шаназаров, Н. А., Евстигнеев, А. Р. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении лейкоплакии вульвы / Х. Я. Гюлов, Н. А. Шаназаров, А. Р. Евстигнеев // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 31.
29. Данилин, Н. А., Курдяев, И. В. Применение углекислотного лазера в лечении доброкачественных новообразований кожи / Н. А. Данилин, И. В. Курдяев // Лазерная медицина. — 2022. — № 1. — С. 30-36.
30. Дементьев, А. С. Урология. Стандарты медицинской помощи / А. С. Дементьев — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017 — 224 с. -ISBN: 978-5-9704-3893-0.

31. Дербенев, В. А., Раджабов, А. А., Гусейнов, А. И., Исмаилов, Г. И. Оценка эффективности использования лазерного излучения для подготовки обширных гнойных ран мягких тканей к пластическим операциям / В. А. Дербенев, А. А. Раджабов, А. И. Гусейнов, Г. И. Исмаилов // Лазерная медицина. — 2018. — № 4. — С. 33–39.
32. Дербенев, В. А., Ягудаев, Д. М. Результаты применения фотодинамической терапии в комплексном лечении больных с гнойными заболеваниями мошонки / В. А. Дербенев, Д. М. Ягудаев // Лазерная медицина. — 2017. — № 3. — С. 35-40.
33. Дерюгина, А. В., Сидей, К. Р., Иващенко, М. Н. Лейкоцитарная формула крови при действии низкоинтенсивного лазерного излучения на фоне моделированного стресса / А. В. Дерюгина, К. Р. Сидей, М. Н. Иващенко // Лазерная медицина. — 2017. — № 4. — С. 46-50.
34. Джамалов, Ф. Г., Набиева, Э. В., Абдуллаева, М. М. Диагностика и лечение гангрены Фурнье / Ф. Г. Джамалов, Э. В. Набиева, М. М. Абдуллаева // Лазерная медицина. — 2018. — № 2. — С. 39-42.
35. Дороженок, И. Ю., Гаджиева, З. К., Григорян, В. А., Швидкая, А. С. Психосоматические аспекты дизурии у женщин с позиций междисциплинарного подхода / И. Ю. Дороженок, З. К. Гаджиева, В. А. Григорян, А. С. Швидкая // Урология. — 2019. — № 4. — С. 163-167.
36. Елисеенко, В. И. Патологическая анатомия и патогенез лазерной раны / В. И. Елисеенко // Лазерная медицина. — 2017. — № 4. — С. 5-10.
37. Еникеев, Д. В., Охунов, Ж. Х., Рапопорт, Л. М. Туллияевая волоконная лазерная энуклеация гиперплазии простаты гигантских размеров (330 см³) / Д. В. Еникеев, Ж. Х. Охунов, Л. М. Рапопорт // Вопросы урологии и андрологии. — 2019. — № 2. — С. 34-39.
38. Жуков, В. В., Кожин, А. А., Попова, В. А. Лазерная терапия в реабилитации детей из групп экологического риска / В. В. Жуков, А. А. Кожин, В. А. Попова // Лазерная медицина. — 2021. — № 3. — С. 8-14.
39. Зайцев, А. В., Шаров, М. Н., Арефьева, О. А., Пушкарь, Д. Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: факторы прогноза

клинического течения заболевания / А. В. Зайцев, М. Н. Шаров, О. А. Арефьева, Д. Ю. Пушкарь // Вестник урологии. — 2018. — № 3. — С. 26-35.

40. Зайцев, А. В., Шаров, М. Н., Ибрагимов, Р. А. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: современные подходы к диагностике и лечению/ А. В. Зайцев, М. Н. Шаров, Р. А. Ибрагимов // Врач скорой помощи. — 2018. — № 8. — С. 16-26.

41. Зайцев, А. В., Цыбуля, О. А., Ковылина, М. В. Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита / А. В. Зайцев, О. А. Цыбуля, М. В. Ковылина // Consilium Medicum. — 2017. — № 7. — С. 60-64.

42. Ибишев, Х. С., Лаптева, Т. О., Крахоткин, Д. В., Рябенченко, Н. Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Х. С. Ибишев, Т. О. Лаптева, Д. В. Крахоткин, Н. Н. Рябенченко // Урология. — 2019. — № 5. — С. 136-139.

43. Иванченко, А. П., Коздоба, А. С., Москвин, С. В. Лазерная терапия в урологии / А. П. Иванченко, А. С. Коздоба, С. В. Москвин — Москва: ООО «Издательство «Триада», 2009 — 132 с. -ISBN: 978-5-94789-376-2.

44. Игнашов, А. Ю., Кузьмин, И. В., Слесаревская, М. Н. Методы традиционной китайской медицины в лечении пациентов с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря / А. Ю. Игнашов, И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская // Урология. — 2018. — № 1. — С. 134-137.

45. Игнашов, Ю. А., Кузьмин, И. В., Слесаревская, М. Н., Шукри, С. Х. Малоинвазивное хирургическое лечение женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря / Ю. А. Игнашов, И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская, С. Х. Шукри // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2021. — № 3. — С. 48-51.

46. Игнашов, Ю. А., Кузьмин, И. В., Слесаревская, М. Н. Синдром болезненного мочевого пузыря: исторические аспекты / Ю. А. Игнашов, И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская // Урологические ведомости. — 2016. — № 3. — С. 5-10.

47. Игнашов, Ю. А., Слесаревская, М. Н., Кузьмин, И. В., Шукри, С. Х. Возможности эндоскопических методов лечения женщин с первичным синдромом

- болезненного мочевого пузыря / Ю. А. Игнашов, М. Н. Слесаревская, И. В. Кузьмин, С. Х. Шукри // Урология. — 2022. — № 3. — С. 26–32.
48. Илларионов, В. Е. Основы лазерной терапии / В. Е. Илларионов — Москва: Респект, 1992 — 122 с. -ISBN 978-5-397-03738-9.
49. Инюшин, В. М., Чекуров, П. Р. Биостимуляция лучом лазера и биоплазма / В. М. Инюшин, П. Р. Чекуров— Алма-Ата: Респект, 1975 — 180 с.
50. Капинус, В. Н., Каплан, М. А., Исаева, Е. В. Фотодинамическая терапия как вариант лечения рака кожи, развившегося в рубцах / В. Н. Капинус, М. А. Каплан, Е. В. Исаева // Лазерная медицина. — 2020. — № 4. — С. 54–61.
51. Карандашов, В. И., Александрова, Е. И., Островский, Е. И. Влияние оптического излучения синего диапазона на реологию крови и клиническое течение инфекционно-аллергического миокардита / В. И. Карандашов, Е. И. Александрова, Е. И. Островский // Лазерная медицина. — 2019. — № 2. — С. 6-11.
52. Карандашов, В. И., Линде, Е. В., Александрова, Н. П. Влияние оптического излучения синего диапазона на психологические характеристики спортсменов в восстановительном периоде после максимальной физической нагрузки / В. И. Карандашов, Е. В. Линде, Н. П. Александрова // Лазерная медицина. — 2018. — № 1. — С. 5-9.
53. Карандашов, В. И., Петухов, Е. Б., Зродников, В. С. Квантовая терапия / В. И. Карандашов, Е. Б. Петухов, В. С. Зродников — Москва: Медицина, 2004 — 336 с. - ISBN: 9-7852-2504-6975
54. Карандашов, В. И., Петухов, Е. Б., Зродников, В. С. Фототерапия. / В. И. Карандашов, Е. Б. Петухов, В. С. Зродников- Москва: Медицина, 2001. – 392 с.
55. Картелишев, А. В. Лазерная терапия и профилактика / А. В. Картелишев — Москва: Практическая медицина, 2012 — 400 с. -ISBN 978-5-98811-219-8.
56. Кару, Т. И. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии. Низкоинтенсивная лазерная терапия / Т. И. Кару — Москва: под ред. С.В. Москвина и В.А. Буйлина. Техника, 2000 — 71–94 с.
57. Касян, Г. Р., Зайцев, А. В., Байбарин, К. А. Защитные свойства уротелия и возможности таргетной патогенетической терапии хронической тазовой боли:

пентозан полисульфат натрия / Г. Р. Касян, А. В. Зайцев, К. А. Байбарин // Урология. — 2022. — № 4. — С. 91–95.

58. Клинические рекомендации «Цистит у женщин». / Российское общество урологов. Москва, 2019. — 34 с.

59. Буйлин, В. А., Самойлов, Н. Г. Основы лазерной физио- и рефлексотерапии / В. А. Буйлин, Н. Г. Самойлов — Самара–Киев: Под ред. О.К. Скобелкина, 1993 — 216 с. -ISBN: 5-311-00769-9.

60. Козлов, В. И. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии / В. И. Козлов — Ташкент: под ред. И.М. Байбекова. Изд-во им. Абу Али ибн Сины, 1991 — 223 с. -ISBN: 5-638-00543-9.

61. Комяков, Б. К. Урология / Б. К. Комяков — 2. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018 — 479 с.

62. Копасов, Е. В., Бордуновский, В. Н., Астахова, Л. В. Резекция почки с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения / Е. В. Копасов, В. Н. Бордуновский, Л. В. Астахова // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 18.

63. Кузин, М. И., Костюченко, Б. М. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко — Москва: Медицина, 1990 — 567 с. -ISBN: 5-225-00998-0.

64. Кузьмин, И. В., Игнашов, Ю. А., Слесаревская, М. Н., Шукри, С. Х. Синдром болезненного мочевого пузыря у женщин: критерии эффективности и прогнозирование результатов лечения / И. В. Кузьмин, Ю. А. Игнашов, М. Н. Слесаревская, С. Х. Шукри // Экспериментальная и клиническая урология. — 2020. — № 2. — С. 142-148.

65. Кульчавеня, Е. В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы / Е. В. Кульчавеня // Урология. — 2020. — № 5. — С. 99-105.

66. Кульченко, Н. Г. Лечение острых лучевых циститов у женщин / Н. Г. Кульченко // Трудный пациент. — 2017. — № 8-9. — С. 21-23.

67. Лапочкина, Н. П., Никифорова, Н. В., Чикина, Е. В. Фотодинамическая терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки / Н. П.

- Лапочкина, Н. В. Никифорова, Е. В. Чикина // Лазерная медицина. — 2022. — № 1. — С. 9–13.
68. Лихачева, Е. В., Миронова, П. Д. Многолетний опыт применения фотодинамической терапии в амбулаторной оториноларингологии / Е. В. Лихачева, П. Д. Миронова // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 33-37.
69. Лопаткин, Н. А. Национальное руководство. Урология / Н. А. Лопаткин — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009 — 1024 с. -ISBN 978-5-9704-1767-6.
70. Лоран, О. Б., Синякова, Л. А., Косова, И. В., Охриц, В. Е. Ошибки в диагностике и лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин: Пособие для врачей / О. Б. Лоран, Л. А. Синякова, И. В. Косова, В. Е. Охриц— Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010 — 31 с.
71. Лоран, О. Б., Синякова, Л. А., Незовибатько, Я. И. Геморрагический цистит у женщин: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика и / О. Б. Лоран, Л. А. Синякова, Я. И. Незовибатько // Consilium Medicum. — 2017. — № 7. — С. 28.
72. Мартов, А. Г., Баранов, А. В., Биктимиров, Р. Г. Применение лазерного излучения в урологии / А. Г. Мартов, А. В. Баранов, Р. Г. Биктимиров // Лазерная медицина. — 2020. — № 1. — С. 27-32.
73. Мартов, А. Г., Мужецкая, Н. Г., Салюкова, Ю. Р., Салюков, Р. В. Малоинвазивные методы лечения интерстициального цистита/мочепузырного болевого синдрома / А. Г. Мартов, Н. Г. Мужецкая, Ю. Р. Салюкова, Р. В. Салюков // Урология. — 2020. — № 5. — С. 93-98.
74. Масляков, В. В., Павлова, О. Н., Ким, Л. М. Применение комплекса фотодинамической терапии, внутривенного лазерного облучения крови и локального лазерного облучения с целью коррекции показателей гемостаза в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи с оценкой его эффективности / В. В. Масляков, О. Н. Павлова, Л. М. Ким // Лазерная медицина. — 2020. — № 4. — С. 9 - 17.
75. Медведев, В. Л., Коган, М. И., Михайлов, И. В., Лепетунов, С. Н. Эффективность гипербарической оксигенации в комплексном лечении женщин с интерстициальным циститом (болезненным мочевым пузырем). / В. Л. Медведев,

- М. И. Коган, И. В. Михайлов, С. Н. Лепетунов // Вестник урологии. — 2020. — № 4. — С. 93-99.
76. Медведев, В. Л., Лепетунов, С. Н. Ботулинический токсин в лечении интерстициального цистита / В. Л. Медведев, С. Н. Лепетунов // Вестник урологии. — 2017. — № 3. — С. 68-78.
77. Мелехин, А. И. Специфика психологического функционирования пациентов с интерстициальным циститом / А. И. Мелехин // Экспериментальная и клиническая урология. — 2021. — № 3. — С. 49-59.
78. Миркин, Я. Б., Карапетян, А. В., Шумов, С. Ю. Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть 1. / Я. Б. Миркин, А. В. Карапетян, С. Ю. Шумов // Экспериментальная и клиническая урология. — 2017. — № 4. — С. 96-101.
79. Миркин, Я. Б., Карапетян, А. В. Интерстициальный цистит: патогенез, диагностика, и лечение. Часть 2. / Я. Б. Миркин, А. В. Карапетян // Экспериментальная и клиническая урология. — 2018. — № 2. — С. 118-123.
80. Михалева, Л. В., Рябов, М. В., Странадко, Е. Ф., Дуванский, Р. А. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки и вульвы с системным введением фотосенсибилизатора / Л. В. Михалева, М. В. Рябов, Е. Ф. Странадко, Р. А. Дуванский // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 34-37.
81. Москвин, С. В. Основы лазерной терапии / С. В. Москвин — . — Москва–Тверь: Триада, 2016 — 896 с. – ISBN: 978-5-94789-738-8.
82. Неворотин, А. И. Введение в лазерную хирургию / А. И. Неворотин— СПб: Спец Лит, 2000 — 175 с. -ISBN: 5-263-00121-5.
83. Неймарк, А. И., Раздорская, М. В., Неймарк, Б. А., Ноздрачв, Н. А. Лечение и профилактика хронического цистита у женщин / А. И. Неймарк, М. В. Раздорская, Б. А. Неймарк, Н. А. Ноздрачв // Урология. — 2021. — № 2. — С. 50-56.
84. Нечипоренко, А. Н., Нечипоренко, Н. А., Сытый, А. А., Якимович, Г. Г. Посткоитальный цистит: диагностика и хирургическое лечение / А. Н. Нечипоренко, Н. А. Нечипоренко, А. А. Сытый, Г. Г. Якимович // Медицинские новости. — 2018. — № 12. — С. 13-17.

85. Онопко, В. Ф., Кириленко, Е. А., Баранова, Е. О., Голубева, В. С. Интерстициальный цистит или синдром болезненного мочевого пузыря: современный взгляд на проблему / В. Ф. Онопко, Е. А. Кириленко, Е. О. Баранова, В. С. Голубева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2016. — № 1. — С. 65-69.
86. Перепанова, Т. С., Хазан, П. Л., Казаченко, А. В., Малова, Ю. А. Внутреннее восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами / Т. С. Перепанова, П. Л. Хазан, А. В. Казаченко, Ю. А. Малова // Экспериментальная и клиническая урология. — 2019. — № 3. — С. 110-116.
87. Плавский, В. Ю., Третьякова, А. И., Микулич, А. В. Противомикробное действие синего света / В. Ю. Плавский, А. И. Третьякова, А. В. Микулич // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 54-57.
88. Плетнев С. Д. Лазеры в клинической медицине / 88. Плетнев С. Д. — . — Москва: Медицина, 1981 — 400 с.
89. Пушкарь, Д. Ю., Зайцев, А. В., Арефьева, О. А. Бактериофаги при рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря (интерстициальным циститом) / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Зайцев, О. А. Арефьева // Урология. — 2022. — № 3. — С. 115-118.
90. Пушкарь, Д. Ю. Функциональная урология и уродинамика / Д. Ю. Пушкарь— Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013 — 376 с. -ISBN: 978-5-9704-2371-4.
91. Раджабов, А. А., Дербенев, В. А., Исмаилов, Г. И., Спокойный, А. Л. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей / А. А. Раджабов, В. А. Дербенев, Г. И. Исмаилов, А. Л. Спокойный // Лазерная медицина. — 2017. — С. 46-49.
92. Раснер, П. И., Васильев, А. О., Пушкарь, Д. Ю. Воспалительные заболевания органов мочевой системы / П. И. Раснер, А. О. Васильев, Д. Ю. Пушкарь // Российский медицинский журнал. — 2016. — № 23. — С. 1553-1561.
93. Ройтберг, Г. Е., Асташов, В. В., Мкртчян, К. Г., Ломшаков, А. А. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров: традиционные хирургические, малоинвазивные и лазерные технологии / Г. Е.

- Ройтберг, В. В. Асташов, К. Г. Мкртчян, А. А. Ломшаков // *Лазерная медицина*. — 2020. — № 4. — С. 62–68.
94. Рязанцев, В. Е., Машнин, И. В. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении острого почечного повреждения / В. Е. Рязанцев, И. В. Машнин // *Лазерная медицина*. — 2020. — № 4. — С. 18–23.
95. Семенков, В. Ф., Карандашов, В. И., Ковальчук, Л. В. Иммуногеронтология. Руководство для врачей / В. Ф. Семенков, В. И. Карандашов, Л. В. Ковальчук— Москва: Медицина, 2005 — 208 с. -ISBN: 5-225-04095-0.
96. Скобелкин О. К. Лазеры в хирургии / 96. Скобелкин О. К.— Москва: Медицина, 1989 — 256 с.
97. Слесаревская, М. Н., Кузьмин, И. В., Шукри, С. Х. Инфекция нижних мочевыводящих путей: новые возможности фитотерапии / М. Н. Слесаревская, И. В. Кузьмин, С. Х. Шукри // *Урология*. — 2022. — № 2. — С. 103–112.
98. Слесаревская, М. Н., Игнашов, Ю. А., Кузьмин, И. В., Шукри, С. Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение / М. Н. Слесаревская, Ю. А. Игнашов, И. В. Кузьмин, С. Х. Шукри // *Урологические ведомости*. — 2021. — № 3. — С. 195-204.
99. Слесаревская, М. Н., Соколов, А. В., Кузьмин, И. В. Лазерные технологии в лечении женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря (интерстициальным циститом). / *Актуальные проблемы лазерной медицины. Сборник научных трудов* / М. Н. Слесаревская, А. В. Соколов, И. В. Кузьмин — СПб: под редакцией Н.Н. Петрищева, 2022 — 213-225 с.
100. Степанченко, М. С., Романенко, В. И. Сравнение признаков хронического болевого синдрома при интерстициальном цистите и люмбалгии / М. С. Степанченко, В. И. Романенко // *Международный неврологический журнал*. — 2018. — № 7. — С. 42-48.
101. Странадко, Е. Ф., Дуванский, В. А., Рябов, М. В. Фотодинамическая терапия в лечении рака кожи критических анатомических локализаций / Е. Ф. Странадко, В.

- А. Дуванский, М. В. Рябов // Вестник последипломного медицинского образования. — 2019. — № 2. — С. 118-121.
102. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическая терапия. Современное состояние проблемы / Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 36-38.
103. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическая терапия рака ЛОР-органов / Е. Ф. Странадко — Москва: Медицина, 2016 — 86 с.
104. Творогов, Д. А., Добрун, М. В., Бацунов, О. К. Научное обоснование применения химиосенсибилизированной фотомодификации крови в комплексном лечении злокачественных опухолей колоректальной локализации и рака предстательной железы / Д. А. Творогов, М. В. Добрун, О. К. Бацунов // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 39-42.
105. Толстых, П. И., Клебанов, Г. И., Шехтер, А. Б. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв. / П. И. Толстых, Г. И. Клебанов, А. Б. Шехтер— Москва: Издательский дом "Эко", 2006 — 238 с.
106. Федорук, А. С., Зайцев, В. И., Степанченко, М. С., Илюк, И. И. Изменения сексуальной функции у женщин с интерстициальным циститом/хронической тазовой болью / А. С. Федорук, В. И. Зайцев, М. С. Степанченко, И. И. Илюк // Урология. — 2019. — № 1. — С. 23-28.
107. Филоненко, Е. В., Серова, Л. Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике / Е. В. Филоненко, Л. Г. Серова // Biomedical Photonics. — 2016. — № 5. — С. 26-37.
108. Хамедов, Р. Г., Горгоцкий, И. А., Шкарупа, А. Г. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при интерстициальном цистите и эректильной дисфункции / Р. Г. Хамедов, И. А. Горгоцкий, А. Г. Шкарупа // Вестник урологии. — 2022. — № 1. — С. 121-127.
109. Ходырева, Л. А., Соловьев, В. В. Методы электростимуляции и магнитной стимуляции у больных с синдромом хронической тазовой боли, гиперактивным мочевым пузырем. Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента / Л. А. Ходырева, В. В. Соловьев — Москва: Сборник научных трудов, 2020 — 217-225 с.

110. Хосровян, А. М., Шветский, Ф. М., Ширяев, В. С. Применение методики внутривенного лазерного облучения крови в современной клинической медицине у больных реанимационного профиля / А. М. Хосровян, Ф. М. Шветский, В. С. Ширяев // Лазерная медицина. — 2021. — № 3S. — С. 64-67.
111. Шахназаров, Н. А., Касымов, Б. Г., Муратов, Т. М., Зинченко, С. В. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена / Н. А. Шахназаров, Б. Г. Касымов, Т. М. Муратов, С. В. Зинченко // Лазерная медицина. — 2021. — № 3. — С. 29-33.
112. Шин, Е. Ф., Дуванский, В. А., Елисеенко, В. И. Фотодинамическая терапия экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей / Е. Ф. Шин, В. А. Дуванский, В. И. Елисеенко // Лазерная медицина. — 2018. — № 3. — С. 30-34.
113. Ширяев, В. С., Карандашов, В. И., Александрова, В. П. Воздействие оптоэлектронных устройств в синем диапазоне на организм человека. Обзор литературы / В. С. Ширяев, В. И. Карандашов, В. П. Александрова // Лазерная медицина. — 2022. — № 1. — С. 37-42.
114. Шолан, Р. Ф., Гараев, Г. Ш., Насруллаева, Г. М. Интерстициальный цистит: синдром болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан, Г. Ш. Гараев, Г. М. Насруллаева // Казанский медицинский журнал. — 2018. — № 1. — С. 84-91.
115. Шолан, Р. Ф. Локальный иммунный ответ у пациентов с классическим и незвенным типом интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Инфекция и иммунитет. — 2021. — № 6. — С. 1101-1107.
116. Шолан, Р. Ф. Взаимосвязь потенциальных биомаркеров интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Российский медицинский журнал. — 2021. — № 3. — С. 257-264.
117. Шолан, Р. Ф., Гасымов, Э. К. Электронно-микроскопическая характеристика слизистой оболочки мочевого пузыря при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря в эксперименте / Р. Ф. Шолан, Э. К. Гасымов // Урология. — 2020. — № 4. — С. 14-17.
118. Шолан, Р. Ф. Диагностическое значение фактора роста нервов и С-реактивного белка у пациентов с интерстициальным циститом/синдромом болезненного

мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Урологические ведомости. — 2020. — № 1. — С. 61-66.

119. Шолан, Р. Ф. Значение цистоскопии в оценке интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). — 2021. — № 2. — С. 198-204.

120. Шолан, Р. Ф. Изменение цитокинов и уротелиальных факторов мочи при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Российский иммунологический журнал. — 2021. — № 1. — С. 77-84

121. Шолан, Р. Ф. Нейроиммунные межклеточные взаимоотношения в мочевом пузыре при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Медицинская иммунология. — 2020. — № 5. — С. 879-886.

122. Шолан, Р. Ф. Особенности иммунопатогенеза интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Иммунология. — 2020. — № 3. — С. 274-279.

123. Шолан, Р. Ф. Результаты патоморфологического анализа стенки мочевого пузыря при интерстициальном цистите или синдроме болезненного мочевого пузыря в эксперименте / Р. Ф. Шолан // Морфологические ведомости. — 2020. — № 4. — С. 55-60.

124. Шолан, Р. Ф. Уровень биомаркеров воспаления при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря / Р. Ф. Шолан // Вопросы урологии и андрологии. — 2019. — № 4. — С. 30-35.

125. Шубина, Ю. В. Комплексный обзор диагностики, лечения и контроля урологического синдрома хронической тазовой боли / Ю. В. Шубина // Вселенная мозга. — 2020. — № 3. — С. 67-71.

126. Ягудаев Д. М. Внутриполостная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря и аденомы предстательной железы. Автореферат диссертации доктора медицинских наук. / Москва, 2008. — 43 с.

127. Ягудаев, Д. М., Сорокатый, А. Е., Мартов, А. Г. Фотодинамическая терапия аденомы предстательной железы / Д. М. Ягудаев, А. Е. Сорокатый, А. Г. Мартов // Урология. — 2007. — № 4. — С. 34–37.

128. Яковлева, С. В., Суворова, М. П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии / С. В. Яковлева, М. П. Суворова // Урология. — 2021. — № 4. — С. 97–105.
129. Alekseev A.A., Kozlova M.N. Changes in the immune system depending on the stage of burn disease and the area of thermal destruction. Immunoglobulin replacement therapy with gabriglobin. / International Journal of Recent Scientific Research. - 2017. - Vol. 8. - Issue. 2. - P. 15653-15662.
130. Beerepoot M.A. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. / J Urol. - 2013. - 190: 1981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867306131>.
131. Beltrame T., Ferraresi C., Parizotto N.A., Bagnato V.S., Hughson R.L. Light-emitting diode therapy (photobiomodulation) effects on oxygen uptake and cardiac output dynamics during moderate exercise transitions: a randomized, crossover, double-blind, and placebo-controlled study. / Lasers Med. Sci. – 2018. – № 33(5). – P. 1065-1071.
132. Bernada I., Berroa F., Maria Pilar Gil. Diagnóstico a primera vista Infección crónica en la mano. / Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. - 2017. - Vol. 35. - № 2. - P. 125-126.
133. Damiano. R. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. / Eur Urol. - 2011. - 59: 645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272992142>.
134. Falagas M.E. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. / J Infect. - 2009. - 58: 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195714111>.
135. Fihn. S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. / N Engl J Med. - 2003. - 349: 259. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867610109>.
136. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. / Dis Mon. - 2003. - 49: 53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601337101>.

137. Gagyor I. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. / *BMJ*. - 2015. - 351. - 6544. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698878112>.
138. Garza F.Z.C., Born M, Hilbers P.A. Visible Blue Light Therapy. / *Current medicinal Chemistry*. - 2018. - Vol. 25. - P.1-14.
139. Hepner K.A., Watkins K.E., Elliott M.N. Suicidal ideation among patients with bladder pain syndrome interstitial cystitis. / *Urology*. - 2012. - 80 (2): 280-285.
140. Hooton, T.M. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. / *JAMA*. - 2012. - 307: 583. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318279122>.
141. Huttner A. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. / *J Antimicrob Chemother*. - 2015. - 70. - 2456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066581119>.
142. Jones C.A., Nyberg L., Epidemiology of interstitial cystitis. / *Urology*. - 1997. - 49 (5A Suppl.). - P. 2-5.
143. Jerauld A., Wormuth L., Carlson B. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: new approaches to therapy. / *US Pharmacist*. - 2016. - 41 (9). P. 29-33.
144. Kranjcec B. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. / *World J Urol* - 2014. - 32. - 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633128141>.
145. Karwicka M., Pucelik B., Gonet M., Elas M., Dąbrowski J.M. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model. / *Sci Rep*. - 2019. - Vol. 9(1): 44-47.
146. Kronenberg A. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomiseddouble-blind trial. // *BMJ*. - 2017. - 359: j4784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113968114>.
147. Lifshitz E. Outpatient urine culture: does collection technique matter? / *Arch Intern Med*. - 2000. - 160: 2537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979067108>.

148. Madersbacher H. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans - a review. / *Neurourol Urodyn.* - 2013. – 32. - 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782909143>.
149. Mirkin Ya.B, Karapetyan A.V., Shumov S.Yu, Interstitsialnyy tsistit: diskussia o patogeneze, diagnostike i lechenii. Chast 1 – patogebez. / *Eksperimental'naya i klinicheskayz urologiya* . – 2017. - № 4. – P. 96-100.
150. Pankova N.B., Karandashov V.I., Karganov M.Yu. Phototherapy in the blue range of visible spectrum: the possibilities of optimization of the functional state of the cardiorespiratory system in humans under extreme conditions. / *Advances Health Sciences Research*. Published by Atlantis Press. – 2019. – Vol. 17. - P.181-184.
151. Rudenko N. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo-controlled study. / *Arzneimittelforschung.* - 2005. - 55: 420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080282145>.
152. Sant G.R., Hanno P.M. Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. / *Urology.* - 2001. – 57. – P. 82-88.
153. Sirinian E. Azevedo K. Payne C.K. Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments. / *J Urol* - 2005. - 173: 835-40.
154. Stuani Vitor de Toledo, Adriana Campos Passanezi, Sant Ana Sebastião, Luiz Aguiar Gregghi Mariana. Recurrent pyogenic granuloma treatment by feeder vessel cauterization with high power diode laser. / *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.* - 2017. - Vol. 29, I. 4. - P. 390-394.
155. Van Buul L.W. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. / *J Am Med Dir Assoc.* - 2018. - 19: 757. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910137105>.
156. Vik I. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women. A double-blind, randomized non-inferiority trial. / *PLoS Med.* - 2018. - 15: e1002569. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763434113>.
157. Wagenlehner F.M. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated

Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. / *Urol Int.* - 2018. - 101: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231252115>.

158. Wagenlehner F.M. Uncomplicated urinary tract infections. / *Dtsch Arztebl Int.* - 2011. - 108. - 415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776311102>.

159. Walton J.C., Weil Z.M., Nelson R.J. Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. / *Front. Neuroendocrinol.* – 2011. – Vol. 32(3). – P. 303-319.