

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧЕРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

На правах рукописи

Винарова Наталия Андреевна

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА
БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ/ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

14.01.23-урология

Диссертация на соискание учётной степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук

профессор Л.А. Синякова

Москва-2015

СОДЕРЖАНИЕ:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Современные аспекты хронической тазовой боли	9
1.2 История СБМП/ИЦ.....	10
1.3 Эпидемиология СБМП/ИЦ.	16
1.4 Диагностика СБМП/ИЦ.....	17
1.5 Теории развития СБМП/ИЦ.....	19
1.6 Лечение СБМП/ИЦ.....	29
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика больных и методов обследования.	36
2.2 Специальные методы исследования	41
2.3 Методика выполнения гипербарической оксигенации (ГБО) и физиотерапии (ФТ (магнитотерапии на область мочевого пузыря)).	43
2.4 Методы статистической обработки.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1 Анализ анамнестических и клинических данных больных СБМП/ИЦ.	47
3.2 Результаты уретероцистоскопии.	56
3.3 Оценка результатов бактериологического исследования на обогащенных питательных средах больных СБМП/ИЦ и РИНМП.	59
3.4 Результаты морфологического исследования биоптатов пациенток с СБМП/ИЦ и РИНМП.....	62
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СБМП/ИЦ.	66

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СБМП/ИЦ - синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит;

ПЦР- полимеразная цепная реакция;

рРНК- рибосомная рибонуклеиновая кислота;

ХТБ-хроническая тазовая боль;

СХТБ- синдром хронической тазовой боли;

СРК- синдром раздраженного кишечника;

ГАГ-гликозаминогликановый слой;

ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота;

ХП-хронический простатит;

ППС-пентозан полисульфат натрия;

РКИ-рандомизированное клиническое исследование;

ГБО- гипербарическая оксигенация;

ФТ-физиотерапия;

РИНМП-Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей;

ИППП-инфекции передающиеся половым путем;

КОЕ-колониобразующая единица;

УЗИ- ультразвуковое исследование;

ВПЧ – Вирус папилломы человека.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ), не смотря на многочисленные предпринимаемые усилия, направленные на изучение этиологии, патогенеза, и подбора рациональной терапии, остается недостаточно изученным тяжелым, изнуряющим заболеванием с крайне плохим прогнозом во всем мире. Существует множество концепций возникновения и развития СБМП/ИЦ, однако достоверно установленных причин не выявлено, в связи с чем не существует единых подходов к выбору тактики лечения.

Современные эпидемиологические исследования доказывают, что заболеваемость СБМП/ИЦ гораздо выше, чем принято считать. Среди женщин, страдающих дизурией, длительно и безуспешно принимающих антибактериальные препараты, значительный процент составляют больные с не диагностированным СБМП/ИЦ [118]. Если учесть количество не выявленных и не учтенных статистикой больных, то можно утверждать, что заболеваемость СБМП/ИЦ прогрессивно растет как в нашей стране, так и за рубежом.

Клинические симптомы СБМП/ИЦ являются типичными для инфекционного поражения мочевого пузыря. Однако, результаты исследований показывают противоречивые результаты. Новые открытия в области механизмов адгезии бактерий, их роста и персистенции в тканях хозяина дают основание предполагать возможную роль инфекционного агента в патологическом процессе СБМП/ИЦ (Kau, Hunstad, Hultgren, 2005). Исследования с использованием традиционных бактериологических методик не подтвердили связи СБМП/ИЦ с инфекцией. Возможно это связано с тем, что микроорганизмы, вызывающие это заболевание, могут требовать специальных условий культивирования или присутствовать в организме в слишком малых концентрациях, что затрудняет их выявление стандартными лабораторными методами. Благодаря прогрессу в молекулярной диагностике (ПЦР, 16S рРНК), стало возможным преодолеть ограничения бактериологического метода культивирования микроорганизмов [44, 69, 71, 76,

99]. Исходя из того, что на данный момент окончательно не установлены этиология и патогенез развития заболевания, целесообразность изучения роли инфекций в развитии данного заболевания, является весьма значимой и требует дальнейшего изучения с применением новых возможностей диагностики, и рационализации подходов лечения больных СБМП/ИЦ.

Цель исследования

Улучшить качество диагностики и результаты лечения больных СБМП/ИЦ, изучив роль инфекции в этиологии и патогенезе данного заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить этиологическую роль инфекционных агентов в развитии синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита.
2. Показать значимость метода ПЦР на ген 16S рРНК в диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита.
3. Обосновать необходимость и оценить эффективность применения препаратов фторхинолонового ряда в составе комплексного лечения больных с классической формой синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита.
4. Оценить результаты комплексного лечения больных СБМП/ИЦ при повторных обращениях.

Научная новизна

Впервые в России были применены: посев на обогащенные питательные среды с выделением качественного фрагмента ДНК, метод ПЦР на ген 16S рРНК с дальнейшим секвенированием и биоинформатическим анализом в диагностике возбудителей у больных синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом.

Практическая значимость

Внедрение новых методик диагностики пациенток с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом, позволило доказать роль инфекции в этиологии и патогенезе классической формы данного заболевания.

Применение препаратов фторхинолонового ряда в составе комплексного лечения, с учетом полученных результатов, позволило рационализировать подход к комплексному лечению, улучшить результаты лечения и качество жизни данной категории больных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 3 в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на:

- XIII Конгрессе Российского общества урологов. Доклад: “Возможная роль *Corynebacterium* spp. в этиопатогенезе язвенной формы интерстициального цистита / синдрома болезненного мочевого пузыря», Москва 2013.
- Первом всемирном конгрессе по абдоминальной и хронической тазовой боли (1st World Congress on Abdominal and Pelvic Pain). Доклад: First results of urine and bladder wall study for the patient with pelvic pain/bladder pain syndrome Амстердам, 2013
- V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы клинической гипербарической оксигенации». Доклад: Эффективность применения ГБО в комплексном лечении больных интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря Москва, 2014.
- XII Ежегодном конгрессе Международного общества по изучению СБМП/ИЦ (ESSIC). Доклад: “Possible role of *Corynebacterium* sp. in causing Hunner lesion subtype of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) and results of comprehensive treatment”, Филадельфия (США), 2014
- 34-ом конгрессе Международного общества урологов (Международного общества урологов (34th Congress of the Societe International D’urologie). Доклад: Possible Role of *Corynebacterium* Spp. in Causing Ulcerative Form of Bladder Pain

Syndrome/Interstitial Cystitis (BPS/IC) and Results of Comprehensive Treatment, Глазго (Британия), 2014

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из: введения, обзора литературы; описания общей характеристики больных и методов лечения; глав, содержащих результаты обследования и лечения больных; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 120 источников (42 отечественных и 78 зарубежных авторов).

Работа изложена на 98 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и 11 рисунков.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1.** Выявление *Corynebacterium* spp. и *Microbacterium paraoxydans* у больных с Гуннеровским поражением мочевого пузыря, подтверждает роль указанных возбудителей в этиологии и патогенезе классической формы СБМП/ИЦ.
- 2.** Применение метода ПЦР на ген 16S рРНК в диагностике возбудителей у больных СБМП/ИЦ, позволяет доказать их наличие в моче пациенток с Гуннеровским поражением, не выявленных при стандартных методах обследования.
- 3.** Отсутствие рецидивов Гуннеровского поражения мочевого пузыря и коринебактерий в моче после проведения антибактериальной терапии, свидетельствует о роли данного возбудителя в развитии СБМП/ИЦ.
- 4.** Лечение СБМП/ИЦ должно быть комплексным и включать препараты фторхинолонового ряда, что позволяет улучшить результаты лечения и качество жизни больных СБМП/ИЦ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты хронической тазовой боли

Врачи всемирных сообществ спорят над вопросами хронической тазовой боли (ХТБ), пытаются прийти к единому мнению и помочь миллионам женщин, страдающих данным недугом. Европейская, Американская, Российская, Японская, Азиатская, и многие другие ассоциации урологов изучают различные аспекты этой проблемы, разрабатывают руководства по ХТБ и публикуют методические материалы для врачей и рекомендации для больных [41, 66].

Одной из наиболее актуальных и обсуждаемых медицинских проблем на протяжении многих десятилетий остается тазовая боль у женщин. Согласно данным ВОЗ (2012), более 60% женщин ежегодно обращаются с жалобами на тазовую боль [3, 75].

ХТБ, а также расстройства мочеиспускания у женщин, представляет одну из глобальных проблем современной урологии во всем мире как репродуктивного, так и менопаузального возраста [6, 31]. Каждая третья женщина на протяжении жизни отмечала хотя бы один эпизод дизурии [18]. По данным различных авторов, около 30% женщин страдают нециклическими тазовыми болями, продолжающимися более 6 месяцев. [54, 63].

В России синдром хронической тазовой боли (СХТБ) в 73% случаев рассматривают как симптом гинекологических заболеваний, в 22% – экстрагенитальных [9, 43]. Однако, результаты исследований из Великобритании показали, что заболевания, связанные с мочевой системой, являются в 1,3 раза более частой причиной СХТБ, чем гинекологические заболевания [110]. Исследование, проведенное в Англии (Stav K., 2009), показало, что частота заболеваемости ХТБ у женщин составляет 24%. Американские ученые сообщают, что в США около 9 млн женщин страдают ХТБ [12, 26, 27, 35]. Наиболее часто, ХТБ встречается при следующих заболеваниях мочеполовой системы: СБМП/ИЦ, хроническом уретрите и хроническом абактериальном простатите.

Тазовые органы в процессе развития образуют единую анатомическую систему с общей иннервацией, крово-, лимфообращением. Анатомически обусловленное соседнее расположение тазовых органов является существенной преградой в определении и дифференциации причин ХТБ у женщин [9, 31]. Затруднения в диагностике возрастают при наличии изменений в психоэмоциональной сфере, функциональных расстройствах костно-мышечной, нервной и иммунной систем, ассоциированных с ХТБ. Эти нарушения могут быть причиной боли или являются провоцирующим и усиливающим фактором [1,6]. Дифференциальная диагностика ХТБ должна включать детальное исследование различных органов и систем с целью выявления присущей им патологии. Также, согласно современным представлениям о генезе тазовой боли ведущую роль играет тканевая гипоксия, связанная с длительными нарушениями микроциркуляции в малом тазу [1]. Изученные причины ХТБ у женщин объединяют различные гинекологические, урологические заболевания, а также заболевания кишечника и опорно-двигательного аппарата [13].

Согласно Руководству Международной Ассоциации Изучения Боли, (International Association for the Study of Pain, IASP), ХТБ, обусловленная состоянием органов мочевой системы у женщин, подразделяется на следующие синдромы: синдром промежностной боли, синдром боли в мышцах тазового дна, синдром боли в мочеиспускательном канале и синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП/ИЦ) [55, 64]. Среди заболеваний мочевого пузыря наиболее частой причиной ХТБ у женщин является СБМП/ИЦ [31].

1.2 История СБМП/ИЦ

Синдром болезненного мочевого пузыря или интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ) – одно из самых загадочных и не однозначно трактуемых заболеваний во всем мире. Это хроническое заболевание, характеризующееся учащенным мочеиспусканием, иногда достигающим 100 раз в сутки, и болью в области мочевого пузыря, малого таза, промежности, при нормальных

результатах бактериологического исследования мочи, с крайне плохим прогнозом, существенно ухудшающее качество жизни пациентов [6, 18].

Впервые термин “интерстициальный цистит” (ИЦ) был предложен в 1887 году А.Ж.С.Скене в книге, посвященной болезням женского мочеиспускательного канала и мочевого пузыря [18].

В последующем, в XX веке, с появлением цистоскопии, было обнаружено, что для ИЦ характерны некоторые специфические цистоскопические критерии, которые впервые были описаны G.L.Hunner в 1915 году, характеризующие данное поражение как “специфическая язва мочевого пузыря”, данное обстоятельство послужило основанием к введению термина “язва Гуннера” [28].

Многие годы в урологии для описания изменений в мочевом пузыре, выявляемых при данном заболевании, использовался термин “Гуннеровская язва”. Однако, «Гуннеровская язва» является не изъязвлением хронической язвой, а особым воспалительным поражением, представляющим глубокий разрыв слизистой и подслизистого слоя, спровоцированных растяжением мочевого пузыря (гидродистензией). Слово «язва» подразумевает, что она может быть выявлена при цистоскопии без гидродистензии (чего не происходит в действительности). Поэтому, термин «Гуннеровская язва» был заменен термином «Гуннеровское поражение» [34, 92].

В 1987 Американской ассоциации по изучению интерстициального цистита (American Interstitial Cystitis Association, ICA), основанной в 1984 г., «Государственным Институтом США по Изучению Артритов, Диабета, Заболеваний желудочно-кишечного тракта и Почек» (National Institutes of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) были разработаны первые диагностические критерии ИЦ, пересмотренные в 1988 г. Данные критерии, были специально разработаны для исследовательских целей, чтобы обеспечить общие основы для необходимых исследований и проводить сравнение полученных результатов. Таким образом, данные критерии никогда не

предполагались как клинические диагностические критерии. Однако, в связи с отсутствием каких-либо других клинических рекомендаций по диагностике СБМП/ИЦ, врачи широко использовали их в своей клинической практике. Впоследствии было показано, что течение заболевания у 60% пациентов с симптоматикой СБМП/ИЦ не соответствует этим строгим критериям, в результате чего заболевание у них остается не диагностированным, и они не получают надлежащего лечения. К тому моменту, когда врачи США в основном отказались от использования критериев NIDDK для клинической диагностики СБМП/ИЦ, врачи из других стран продолжали строго придерживаться их (а некоторые и до сих пор придерживаются), в связи с отсутствием качественных клинических рекомендаций. Интересно, что для критериев NIDDK наличие боли было не обязательно: это могло быть учащенное мочеиспускание [90].

Несмотря на то, что название заболевания “болезненный мочевой пузырь” было известно с 1950-х, оно было введено в стандартную терминологию только в 2002 г. Международным сообществом по недержанию мочи (International Continence Society, ICS). Характерными для болезненного мочевого пузыря были “жалобы на боль в надлобковой области, связанную с наполнением мочевого пузыря, сопровождающуюся другими симптомами, такими, как учащенное мочеиспускание в дневное и ночное время в отсутствие доказанной мочевой инфекции или другой очевидной патологии”. Термин “интерстициальный цистит” использовался при наличии у пациентов “типичных цистоскопических и гистологических признаков заболевания” [43].

Но ICS, к сожалению, не уточнялось, какие именно типичные признаки характерны для данного заболевания, что привело к использованию комбинированного термина ИЦ/СБМП или СБМП/ИЦ, потому что определение ICS не упрощало диагностику заболевания, так как врачам было сложно понять, какое различие между ИЦ и СБМП, особенно в странах, в которых цистоскопия и/или биопсия не выполняются рутинно всем пациентам J. Warren показал, что чувствительность данного определения СБМП составляет только 64% [98].

В 2007 г. Европейское сообщество по изучению СБМП/ИЦ (European Society for the Study of IC/PBS, ESSIC, с 2010 г. – International Society for the Study of BPS), разработало классификацию в соответствии с результатами цистоскопии и биопсии, объявив предпочтительным использование термина “синдром болезненного мочевого пузыря” (СБМП), считая, что данное название лучше соответствует представлениям о заболевании и современной номенклатуре болевых синдромов, чем термин «интерстициальный цистит» [70].

В 2008 г. NIDDK запустило 5-летнюю многоцентровую исследовательскую программу под названием “Мультидисциплинарный подход к изучению хронической тазовой боли” (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain, MAPP). В этом исследовательском проекте изучались, в более широкой системной перспективе как интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ), так и хронический простатит (ХП/СХТБ – синдром хронической тазовой боли), что позволило более детально продемонстрировать общие признаки у данных заболеваний [56].

На Первом Всемирном Конгрессе по изучению Хронической Тазовой и Абдоминальной боли, проходившем в июне 2013 г. (1st World Congress of Abdominal and Pelvic Pain), в котором приняло участие более 500 специалистов из 46 стран, из 10 дисциплин (урология, гинекология, хирургия, гастроэнтерологи и др.) тазовая боль рассматривалась, как междисциплинарная и многопрофильная проблема. Были представлены данные мультицентровых, рандомизированных исследований, по данным которых, тазовая боль зачастую связана с другими заболеваниями, такими как синдром раздраженного кишечника (СРК), эндометриоз, вульводения, фибромиалгия, системными заболеваниями и др. СБМП/ИЦ, может скрываться под маской данных заболеваний, сочетая в себе характерные симптомы. Пациентки могут иметь схожую симптоматику с СБМП/ИЦ, страдая, на самом деле, от другого заболевания. Недавний систематический обзор оценки распространенности СБМП/ИЦ показал, что симптомы данного заболевания, сочетаются с другими сопутствующими

заболеваниями: у 37% пациенток выявлен СРК [105], в 20-54%-гинекологическими болезнями (зачастую вульводеней и эндометриозом) [95], в 12% - с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, паническими расстройствами и др., особенно у пациенток с Гуннеровским поражением [88, 106]. Пациентки нуждаются в тщательном обследовании не только по поводу основного заболевания, но и сопутствующих заболеваний, имеющие схожие клинические признаки: эндометриоз, СРК и др.

C.L. Parsons с соавторами (2002) сообщили о наличии признаков СБМП/ИЦ у 85% гинекологических больных с хронической тазовой болью и справедливо считают данное заболевание мочевого пузыря широко распространенной и недооцененной проблемой, в связи с чем важным этапом исследования стало фенотипирование пациентов или “гипотеза снежинок” - (клиническая характеристика по типам), которая появилась в 2009 г. в отношении СБМП/ИЦ и ХП. На этой гипотезе основана пилотная система фенотипирования, разработанная Nickel, Shoskes и Irvine-Bird, известная под названием UPOINT-клинический фенотип на основе системы классификации с шестью основными областями. Целью этой пилотной системы фенотипирования стала классификация пациентов с СБМП/ИЦ по клинически значимым разделам или подтипам (фенотипам) с конечной целью оптимизации терапии и улучшения прогноза для пациентов.

Разделы UPOINT:

- Патология мочевых путей (Urinary)
- Психосоциальные проблемы (Psychosocial)
- Органоспецифические заболевания (Organ Specific)
- Инфекционные заболевания (Infection)
- Неврологические/системные заболевания (Neurologic/Systemic)
- Мышечно-спастическая боль (Tenderness) [63].

В 2011 г. Американская Урологическая Ассоциация (American Urological Society, AUA) решила включить диагноз СБМП/ИЦ в национальные рекомендации “Диагностика и лечение синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита”. В данном руководстве подчеркнута важность исключения других заболеваний в процессе диагностического поиска. Предложенное в рекомендациях определение: “Неприятное ощущение (боль, давление, дискомфорт) в области мочевого пузыря, связанное с симптомами поражения нижних мочевыводящих путей, продолжительностью более 6 недель, в отсутствии выявленной инфекции или других причин.” СБМП/ИЦ было предложено определять, как заболевание мочевого пузыря, которое следует диагностировать при выполнении 3 условий: 1) наличии симптомов поражения нижних мочевыводящих путей, таких как гиперчувствительность мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание, дискомфорт и боль в области мочевого пузыря; 2) наличии патологии мочевого пузыря, как, например, Гуннеровское поражение и/или гломеруляции; и 3) исключении конкурирующих заболеваний, таких как инфекция, злокачественные образования и камни мочевыводящих путей [90].

В обновленной версии клинических рекомендаций Европейской Ассоциации Урологов 2013 г. (EAU) по ХТБ использовался термин СБМП/ИЦ, и ему давалось следующее определение: “синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит следует диагностировать при наличии боли, давления или дискомфорта в области мочевого пузыря, при наличии хотя бы одного дополнительного симптома, такого как учащенное мочеиспускание в дневное или ночное время, исключая другие возможные причинные заболевания и после проведения, если потребуется, цистоскопии с гидродистензией и биопсией”. Термин СБМП/ИЦ сохраняется для определения Гуннеровского поражения – специфического варианта хронического воспаления мочевого пузыря [109].

Отсутствие международного консенсуса по номенклатуре и определению заболевания является актуальной проблемой, потому что единство терминологии – это основное условие для продуктивного сотрудничества в любой области медицины. Из года в год врачи усердно стараются решить загадку этиологии и патогенеза данного заболевания, чтобы подобрать эффективное лечение и помочь страдающим женщинам, но, к сожалению, пока данное заболевание остается неизлечимым. Несмотря на то, что 90% пациентов, страдающих СБМП/ИЦ, женского пола, некоторые урологи предполагают, что “мужским” эквивалентом ИЦ является бактериальный простатит [89].

1.3 Эпидемиология СБМП/ИЦ.

Знание эпидемиологии СБМП/ИЦ, распространенность болезни в популяции, а также выявление возможных факторов риска, носит в значительной степени фрагментарный характер. Возможно, самую достоверную информацию, можно получить из немногих популяционных исследований, появившихся в литературе за последние 25 лет.

Первые данные об эпидемиологической распространенности СБМП/ИЦ были опубликованы в Финляндии в 1975 году Oravisto. Заболевание было выявлено в 18.1 случаев на 100, 000 женщин, также в данном исследовании было отмечено, что около 1.2 новых случая СБМП/ИЦ выявляется на 100.000 женщин в год [94]. В действительности существует лишь несколько популяционных исследований, первое из которых было опубликовано в 2002 году группой исследователей под руководством М. Leppilahti из Финляндии [103]. Европейское исследование из Вены появилось спустя 5 лет после финского, по результатам которого, распространенность СБМП/ИЦ среди австрийских женщин составила 306 на 100.000 [104]. Согласно статистическим данным ряда развитых европейских стран и США, заболеваемость составляет от 18 до 36 на 100 000 населения [57].

Рассматривая различные базы данных (сведения урологов, самооценку пациенток, письменные ответы, а также истории болезни), нельзя получить убедительный ответ о частоте встречаемости СБМП/ИЦ. Так, более 4 млн человек страдают

СБМП/ИЦ в Соединенных Штатах Америки [79]. Также имеются данные, что частота распространенности СБМП/ИЦ составляет 21 случая на 100 тыс. женщин [119]. Авторы отмечают, что заболеваемость СБМП/ИЦ гораздо выше, чем принято считать. Если учесть количество не выявленных и не учтенных статистикой больных, то можно утверждать, что заболеваемость СБМП/ИЦ прогрессивно растет как в нашей стране, так и за рубежом. В целом, самые низкие данные о распространенности составляют 4.5 на 100.000 [91], а самые высокие 12.600 [107]. Но, анализ результатов проведенных мировых исследований показал, что средняя распространенность СБМП/ИЦ составляет примерно 500 на 100.000 [57]. К сожалению, статистических данных о заболеваемости СБМП/ИЦ в России в настоящее время нет [18].

1.4 Диагностика СБМП/ИЦ

Для диагностики СБМП/ИЦ ранее, врачи пользовались диагностическими критериями, предложенными Государственным институтом здоровья США по изучению артрита, диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек (NIDDK) [Wein et al., 1990].

Эти жесткие критерии изначально формировались с исследовательскими целями и основывались на результатах консенсуса совета экспертов, а не данных доказательной медицины. Результаты недавних исследований показали, что использование критериев NIDDK приводит к неправильному установлению диагноза у 60 % пациентов с определенным или вероятным наличием СБМП/ИЦ по клиническим критериям [109].

Международное общество по изучению СБМП/ИЦ (European Society for the Study of IC/PBS – ESSIC, с 2010 г. – International Society for the Study of BPS), установило некоторые рамки: диагноз СБМП/ИЦ устанавливается на основании анамнеза хронической (более 6 месяцев) тазовой боли, ощущения давления или дискомфорта в области мочевого пузыря, в сочетании с одним или несколькими другими мочевыми симптомами (такими, как ургентное или учащенное мочеиспускание) [70].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику и исключать заболевания со схожей клинической картиной, такие как: инфекция мочевыводящих путей (ИМП), эндометриоз, аденомиоз, синдром раздраженного кишечника, опущение органов малого таза, злокачественные новообразования уrogenитального тракта, гиперактивный мочевой пузырь и др. [24, 84, 86, 106]. Дальнейшее уточнение диагноза СБМП/ИЦ проводится после проведения цистоскопии с гидродистензией и морфологического исследования биоптатов мочевого пузыря. Необходимо оценивать также наличие симптомов поражения других органов, учитывая когнитивные, поведенческие, эмоциональные и сексуальные проблемы у данной категории больных [57].

Характерными цистоскопическими признаками СБМП/ИЦ следует считать наличие в мочевом пузыре гломеруляций II-III-й степени или наличие Гуннеровского поражения (или их сочетание). Гломеруляции представляют собой подслизистые петехиальные кровоизлияния, которые выявляются при цистоскопии с максимальным наполнением мочевого пузыря (гидродистензия или гидробужирование). При II-й степени тяжести поражения мочевого пузыря это большие субмукозные кровоизлияния, а при III-й степени – диффузные, тотальные кровоизлияния в слизистую. Принято следующее определение Гуннеровского поражения, предложенное профессором M. Fall: «Окрашенная в красный цвет зона слизистой с небольшими сосудами, сходящимися радиально к центральному рубцу, покрытому отложениями фибрина или сгустком, прикрепленным к этой зоне. Это место разрывается при увеличении наполнения мочевого пузыря, отмечается петехиальное просачивание крови из зоны поражения и краев слизистой на манер водопада. После растяжения развивается довольно типичный легкий буллезный отек с различной периферической протяженностью» [34, 57].

Наиболее тяжелой формой СБМП/ИЦ, является классическая форма- с наличием Гуннеровского поражения, которая встречается, примерно у 10-20% больных [9, 18, 87].

Морфологическими изменениями СБМП/ИЦ принято считать: воспалительную инфильтрацию тканей, грануляцию ткани, мастоцитоз детрузора и/или интрафасцикулярный фиброз [57]. Хроническое воспаление в стенке мочевого пузыря характерно для обеих форм СБМП/ИЦ [32].

1.5 Теории развития СБМП/ИЦ.

Традиционное определение СБМП/ИЦ–хроническое стерильное воспаление мочевого пузыря неизвестной этиологии, для которого невозможно выделить какой-либо этиологический фактор [50, 113].

На сегодняшний день существует около 40 теорий развития данного заболевания, но конкретные этиологические причины развития СБМП/ИЦ остаются неопределенными. Наиболее изучена в этиопатогенезе заболевания роль тучных клеток, связь между количеством гистамина и числом тучных клеток [47]. Основными гипотезами развития СБМП/ИЦ являются: 1) аутоиммунная, 2) нарушение целостности уротелия и гликозаминогликанового (ГАГ) слоя, что приводит к нарушению барьерной функции уротелия и повышенной проницаемости стенки мочевого пузыря, воздействию на болевые нервные окончания и местной воспалительной реакции [96]; 3) нейрогенно-воспалительная и 4) инфекционная [58]. Также существует мнение, что среди женщин, страдающих дизурией, длительно и безуспешно принимающих антибактериальные препараты, значительный процент составляют больные с не диагностированным СБМП/ИЦ [118].

Посевы мочи на неспецифическую микрофлору в этих случаях нередко оказываются стерильными, что должно явиться основанием для углубленного обследования больных на наличие у них СБМП/ИЦ. Нередко установлению диагноза СБМП/ИЦ предшествует посещение многих врачей, которые ошибочно принимают данный симптомокомплекс за инфекционный процесс (Рогги и соавт., 2004).

Ряд авторов считают, что упорный в своем проявлении уретральный синдром должен расцениваться, как начальные признаки собственно СБМП/ИЦ, который

медленно, годами, прогрессирует и приводит к неизлечимым осложнениям (Parsons C. L., 1999). По данным большинства авторов, занимавшихся проблемой СБМП/ИЦ, время от возникновения первых симптомов болезни до постановки диагноза составляет в среднем 4-5 лет [9, 119].

Инфекционная теория - одна из самых ранних теорий происхождения СБМП/ИЦ.

Еще в 1915 г. G.Hunner высказал предположение о том, что данное заболевание возникает вследствие хронической бактериальной инфекции, которая попадает в стенку мочевого пузыря гематогенным путем. В дальнейшем предположения о роли патогенных микроорганизмов в развитии ИЦ высказывались неоднократно [57, 119].

Ранее предполагалось, что бактериальная инфекция является основной причиной патологических изменений при СБМП/ИЦ. Wilkins и соавт. предположили, что к развитию СБМП/ИЦ приводит активность бактерий, требующих специфических условий для размножения, например, таких как *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus* [82]. Domingue и соавт. продемонстрировали присутствие генов бактериальной 16S рРНК в тканях мочевого пузыря у 29% больных СБМП/ИЦ [71]. Тем не менее, в нескольких других исследованиях не удалось подтвердить эти результаты, и на сегодняшний день инфекционная теория остается дискуссионной, впрочем, как и остальные. Действительно, клинические симптомы СБМП/ИЦ являются типичными для инфекционного поражения мочевого пузыря. Внимание врачей привлекло острое и подострое начало заболевания у многих пациентов, что нехарактерно для хронических заболеваний, которым является СБМП/ИЦ. Многие пациенты помнят конкретную дату появления первых симптомов, что тоже заставляет думать в первую очередь об инфекции (K.Oravisto, 1990), поэтому в начале заболевания и врачи, и пациенты чаще всего расценивают СБМП/ИЦ, как проявление инфекции. Соответственно, лечение ИЦ в типичных случаях начинают с применения антибиотиков и уросептиков (J.Warren, 1994). Однако для подтверждения этиологической роли микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов) необходимо их обнаружение в моче

и в тканях мочевого пузыря, причем в количестве, достоверно отличном от контрольной группы здоровых лиц. J.M. Potts и соавт. (2000) при обследовании 48 женщин с симптомами хронической дизурии отметили, что у 23 (48%) пациенток с помощью культурального метода выделена *Ureaplasma urealyticum*, а при уретроцистоскопическом исследовании диагностирован ИЦ. После нескольких последовательных курсов лечения антибактериальными препаратами была отмечена 100% эрадикация возбудителя; при этом субъективные симптомы уменьшились в 3 раза, а частота позывов к мочеиспусканию - в 1,5 раза, что, по мнению авторов, свидетельствует о роли *Ureaplasma urealyticum* в генезе СБМП/ИЦ [15, 100].

Попытки доказать инфекционную этиологию заболевания восходят к раннему периоду его изучения, но они никогда не подкреплялись серьезными доказательствами (Duncan и Schaeffer, 1997), ни одна из теорий не была доказана. Hunner (Hunner, 1915) изначально предположил, что СБМП/ИЦ развивается в результате хронической бактериальной инфекции стенки мочевого пузыря вследствие гематогенного диссеминирования возбудителя. Harn (Harn, Keutel, Weaver, 1973) предположил наличие связи между СБМП/ИЦ, стрептококковым и постстрептококковым воспалением [80].

Открытие роли *Helicobacter pylori* в патогенезе хронического атрофического гастрита и язвенной болезни, а также эффективность антибиотиков для лечения язвенной болезни (Parsonnet и соавт., 1991; NIH Consensus Development Panel, 1994; Sung и соавт., 1995) способствовало убежденности исследователей СБМП/ИЦ в том, что инфекционная этиология СБМП/ИЦ не только возможна, но, наконец, будет подтверждена. Исследования самой *H. pylori* не выявили ее связи с СБМП/ИЦ (Agarwal, Dixon, 2003; [49] Atug и соавт., 2004; English и соавт., 1998; Haq, Morsy, Webb, 2004). Wilkins (Wilkins и соавт., 1989) обнаружил наличие бактерий в моче, полученной с помощью уретрального катетера, и/или в биоптатах мочевого пузыря у 12 из 20 пациентов с СБМП/ИЦ. Однако, в 8 случаях были обнаружены микроорганизмы, требовательные к

питательной среде, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* spp., и в исследовании не было контрольной группы [19, 82].

В настоящее время есть лишь небольшое количество данных о роли инфекционных агентов в патогенезе заболевания, исследователи продолжают обращаться к теории инфекционной этиологии процесса. Новые открытия в области механизмов адгезии бактерий, их роста и персистенции в тканях хозяина, формирования ими межклеточных форм, способных укрываться от защитных механизмов организма-хозяина и позволяющих размножаться внутри эпителиальных клеток – все это дает основание предполагать роль инфекционного процесса в патологическом каскаде СБМП/ИЦ (Kau, Hunstad, Hultgren, 2005). Исследовательская группа из Университета штата Мэрилэнд предложила модель СБМП/ИЦ, в которой повреждение эпителия мочевого пузыря, как, например, при бактериальном цистите, может быть первым этапом воспалительного ответа, который мы называем СБМП/ИЦ (Keay, Warren, 1998). “Логично предположить, что даже если конкретные микроорганизмы не являются причиной развития заболевания, их присутствие в организме может провоцировать иммунный ответ, вызывающий или усиливающий воспалительные процессы” (Domingue, Ghoniem, 1997). Развитие высокочувствительных, быстрых и специфичных молекулярных методов определения инфекционных агентов путем прямого секвенирования ДНК и РНК конкретного микроорганизма (Naber, 1994) привело к новому всплеску активности в поисках причинного микроорганизма или вируса. Hampson (Hampson, Christmas, Moss, 1993) не смог при помощи исследования ДНК найти признаков вовлеченности в процесс грибов или бактерий в 8 случаях СБМП/ИЦ. Haarala (Haarala и соавт., 1996) подтвердил отсутствие бактериальной ДНК в тканях мочевого пузыря 11 пациентов с СБМП/ИЦ без инфекции мочевыводящих путей в анамнезе. Domingue (Domingue и соавт., 1995) совершил провокационное открытие генов бактериальной 16S рРНК в биоптатах мочевого пузыря у 29% пациенток с СБМП/ИЦ, в отличие от контрольной группы [71]. В пилотном исследовании при помощи ПЦР гена

основного белка наружной мембраны K1. Pneumonia было обнаружено статистически значимое повышение данного возбудителя у пациентов с СБМП/ИЦ по сравнению с контрольной группой (Franke, Stratton, Mitchell, 1999). В других исследованиях при помощи ПЦР биоптатов мочевого пузыря было показано, что не культивируемые бактерии присутствуют у пациентов с СБМП/ИЦ и в контрольной группе примерно равном проценте случаев (Heritz и соавт., 1997; Keay и соавт., 1998).

Несмотря на то, что некоторые клинические проявления СБМП/ИЦ напоминали проявление инфекционного заболевания, многочисленные исследования с использованием традиционных бактериологических методик, не подтвердили связи СБМП/ИЦ с инфекцией. Было высказано предположение, что микроорганизмы, вызывающие это заболевание, могут требовать специальных условий культивирования или присутствовать в организме в слишком малых концентрациях, что затрудняет их выявление доступными лабораторными методами [78]. Благодаря прогрессу в молекулярной диагностике, стало возможным преодолеть ограничения бактериологического метода культивирования микроорганизмов. Исследователи прибегали к использованию ПЦР, клонирования и секвенирования 16S рибосомальной ДНК (рДНК), чтобы выявить микроорганизмы в биоптатах мочевого пузыря и моче пациентов с СБМП/ИЦ, но получали сомнительные результаты [44, 46, 69, 71, 76, 99]. Однако, некоторые из этих исследований показали, что в моче женщин, страдающих СБМП/ИЦ, концентрации бактерий выше, чем у здоровых женщин [44, 71, 76].

Более того, в клинических исследованиях было показано, что назначение антибиотиков иногда может приводить к уменьшению интенсивности симптомов [81, 108, 119]. Исследование, выполненное Zhang и соавт. (2010), демонстрирует не только облегчение симптомов заболевания, но также снижение уровня нанобактерий после лечения антибиотиками, что является серьезным аргументом в пользу связи СБМП/ИЦ с микробной активностью в некоторых случаях [68].

Стремительными темпами появилось понятие «микробиом», и сразу заняло своё место среди научных определений. По сути, так оно и было, ждали долго: лишь в начале нынешнего тысячелетия, а именно в 2001 году Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg) впервые предложил сам термин, определивший Микробиом, как совокупность генов всех синантропных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, оказывающих влияние на среду, в которой они существуют. В 2007 году Национальный институт здоровья США (National Institutes of Health [NIH], США) запустил 5-летний проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). Его целью стало определение всего видового и количественного состава микробиоты здорового человека путём анализа последовательности ДНК этих микроорганизмов. Полученную генетическую информацию в дальнейшем планировалось использовать, в том числе, для выяснения того, как отсутствие и наличие тех или иных микроорганизмов связано со здоровьем человека и возникновением заболеваний [16, 35, 53].

Основная проблема, с которой столкнулись исследователи при попытках анализа (секвенирования) генетического материала в биологическом образце (например, в вагинальной жидкости) «оптом», состояла в том, чтобы отличить бактериальную ДНК от всех прочих — в первую очередь от ДНК собственных клеток организма. Эту проблему удалось решить только благодаря открытию, сделанному американским учёным Карлом Ричардом Вёзе (Carl Woese) в конце XX века (1985): рибосомальная РНК (рРНК) уникальна для каждого вида ядерных и безъядерных клеток, в том числе и бактерий, и к тому же находится вне влияния естественного отбора, а потому её гены наиболее стабильны. Компонент 16S субъединицы бактериальной рРНК оказался наиболее рациональным для анализа, потому что его нет ни у эукариот, ни у архей — он характерен только для бактерий [36]. Приняв за точку отсчёта 16S рРНК, получилось отделять конкретный генетический материал одних бактерий от других. Рибосомы и РНК присутствуют во всех без исключения клетках, а также в некоторых органеллах эукариот (митохондрии, хлоропласты). Их функции всегда одинаковы (синтез

белка), а первичная структура консервативна. Так же рРНК находятся вне действия естественного отбора, поэтому молекулы эволюционируют только в результате спонтанных мутаций, и количество этих мутаций может служить критерием эволюционного расстояния между организмами. Секвенирование (выяснение последовательности нуклеотидов) участков 16S рРНК позволяет определить таксономическое положение микроорганизмов. С тех пор как исходная 16S рРНК была положена в основу филогении после описания её в 11 бактериальных филах (типах) в 1987 году, базы данных начали активно пополняться новыми разновидностями бактерий. Кроме того, помимо известных нам понятий «вид» и «штамм», появился термин «филотип». По современным представлениям, вид в микробиологии — это совокупность микроорганизмов, имеющих общее эволюционное происхождение, близкий генотип (высокую степень генетической гомологии, как правило, более 60%) и максимально близкие фенотипические характеристики. А вот штамм — это чистая культура вирусов, бактерий (или культура клеток), изолированная в определённое время в определённом месте с генетической гомологией около 100%. Совсем недавно было доказано, что из трёх филотипов гарднерелл с баквагинозом ассоциированы только два, а третий может безвредно существовать во влагалище, не вызывая бактериального вагиноза [16]. Новые данные говорят о том, что микроорганизмы, населяющие отдельные части тела, в том числе мочевыделительные пути, которые уже давно считались стерильны и у здоровых людей — могут играть определенную роль в поддержании здоровья мочевыделительной системы [115].

В 2012 году было опубликовано исследование, проведенное Huma Siddiqui и соавторами в университетской клинике Осло (Department of Biology, Centre for Ecological and Evolutionary Synthesis (CEES), University of Oslo), которыми была разработана методика изучения основных микробных популяций в моче женщин, основанная на выделении ДНК, и исследовании ПЦР гена 16S рРНК с последующим 454 секвенированием и применением анализов с использованием средств биоинформатики (Siddiqui и соавт., 2011) [53]. Исследователи показали,

что в моче здоровых женщин (ЗЖ) присутствует множество различных бактерий. Нормальная микрофлора человеческой мочи включает различные микроорганизмы, в том числе требовательные к питательной среде и анаэробные, среди них есть и условно-патогенные [53, 61,74,114]. Авторы применили эти методики в проспективном исследовании для описания микрофлоры мочи пациенток с СБМП/ИЦ. Они также провели сравнительный анализ между результатами секвенирования у пациенток с СБМП/ИЦ и ранее проведенного секвенирования у ЗЖ, чтобы определить степень различия бактериальных профилей [53]. Секвенирование 16 родов выявило, что микрофлора мочи больных СБМП/ИЦ представлена 22 разными видами микроорганизмов: на уровне рода, общее секвенирование выполнялось для выделения 31 разного рода. Род *Lactobacillus* был наиболее распространен в обоих наборах данных и составил в целом 92% секвенирований. *Gardnerella* и *Corynebacterium* были вторыми по частоте встречаемости родами бактерий с распространенностью 2 % секвенирований каждый. Другие 28 родов бактерий, обнаруженных в моче СБМП/ИЦ, составляли только 2% всей бактериальной микрофлоры мочи больных СБМП/ИЦ. Результаты 16S рРНК секвенирования демонстрируют сдвиг микроорганизмов в составе микрофлоры мочи при СБМП/ИЦ, в отличие от результатов исследования мочи ЗЖ. Сниженное разнообразие и богатство микрофлоры сопровождается более высокой популяцией бактерий рода *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Corynebacterium* у больных СБМП/ИЦ по сравнению с мочой ЗЖ. Данное исследование демонстрирует, что высокопроизводительное секвенирование микрофлоры мочи у пациентов с СБМП/ИЦ – это мощный метод, возможно, помогающий лучше понять этиологию этого загадочного заболевания. Однако, роль инфекционного процесса в патогенезе СБМП/ИЦ остается неясной (Elbadawi 1997; Elgavish и соавт., 1995). Возможно, инфекционный агент играет роль пускового фактора: он повреждает стенку мочевого пузыря, вызывая развитие аутоиммунных процессов и каскад патофизиологических реакций [52].

Необходимо также помнить о так называемых L-формах бактерий-изменённые формы бактерий, характеризующиеся полной или частичной потерей клеточной стенки, полиморфизмом микроструктур, формирующих колонии, сложными и многообразными механизмами воспроизводства, способностью к стабилизации и реверсии в бактериальные культуры. Они могут давать отрицательные посеы мочи, вследствие хрупкости и роли протопластов и L-форм микроорганизмов. L-формы более устойчивы к внешним воздействиям, не растут на обычных питательных средах, поэтому их очень трудно идентифицировать. Установлена возможность развития L-форм практически у всех видов микроорганизмов, участвующих в развитии пиелонефрита [22]. Было показано, что L-формы возникают спонтанно или индуцированно - под воздействием агентов, блокирующих синтез клеточной стенки: антибиотиков (пенициллины, циклосерин, цефалоспорины, ванкомицин), ферментов (лизозим, амидаза, эндопептидаза) ультрафиолетовых и рентгеновских лучей, аминокислоты глицина [8].

К одним из таких форм бактерий относится и *Corynebacterium* spp. [73]. Коринеформные бактерии представляют собой большую, таксономически разнородную, плохо изученную группу грамположительных микроорганизмов. Полиморфные палочковидные грамположительные микроорганизмы, относящиеся к классу Actinobacteria, объединенные по 16S рРНК. Палочки бывают изогнутыми, овальными, укороченными; имеют метакроматические включения. Существует более 30 видов. Проведенные хемотаксономические исследования позволили найти общие черты среди коринеформных бактерий в целом, а также дифференцировать между собой отдельных их представителей. Для выделения *Corynebacterium* spp., в чистой культуре пока нет единой питательной среды [5,17]. В настоящее время коринеформные бактерии включают 19 родов на основе хемотаксономических признаков. По мере накопления знаний таксономическое положение многих видов пересматривается. Среди представителей коринеформных бактерий имеются клинически значимые роды

или виды отдельных родов (Corynebacterium, *Microbacterium*, *Arthrobacter*, *Brevibacterium*, *Dermabacter*, *Cellulosimicrobium*, и др.)

Microbacterium paraoxydans - представитель коринеформных бактерий, открытый в 2003 году. Клинически значимые роды или виды отдельных родов: *Corynebacterium*, *Microbacterium*, *Curtobacterium*, *Leifsonia* и др., клиническое значение для человека имеют: *M. oxydans*, *M. paraoxydans*, *M. aurum*, *M. lacticum*. Чаще всего они выделялись от больных инфекционными процессами различной локализации. Для колоний *Microbacterium*, как и для всех коринебактерий, характерна вариабельная чувствительность их к антибактериальным препаратам. [39]. Некоторые умеренные фаги конвертируют нетоксигенные штаммы к токсигенности (*C. diphtheriae*, *ulcerans*, *ovis*), продуцируют токсин и имеют ген токсигенности "tox+ген". Токсичное действие *Corynebacterium* spp., реализуется на последнем этапе инфекционного процесса. Ему предшествуют этапы внедрения бактерий в организм. Инвазивность присуща всем коринебактериям, способным существовать в организме человека и животных [21]. В 1985 г. установлено, что представители *C. urealyticum* - довольно распространенные возбудители инфекций мочевых путей, в том числе острого и хронического цистита и пиелонефрита [15]. Эти бактерии очень похожи на *Corynebacterium jeikeium*. При этом у больных хроническим циститом трипельфосфаты откладываются в язвах мочевого пузыря, и возникает инкрустирующий (щелочной) цистит. Инфекции, вызываемые *Corynebacterium* spp, не имеют патогномичных клинических признаков. В зависимости от биологических особенностей разные виды коринебактерий способны поражать кожу и внутренние органы. Многие представители коринебактерий становятся причиной эндокардитов, пневмоний, септического артрита и остеомиелита, инфекций при протезировании, заболеваний мочеполовой системы [42, 67]. Факторами риска инфекции мочевых путей, вызываемой представителями *C. urealyticum*, *C. jeikeium*, служат ослабление иммунитета, урологические операции (в том числе трансплантация почки), болезни мочевых путей (в том числе инфекционные) [62].

Многих представителей *Corynebacterium* spp. при стандартном посеве мочи, как правило, выделить не удастся. Нужно использовать специальные среды и инкубировать посеvy в течение как минимум 5-7 суток. Такие посеvy показаны при наличии щелочной реакции мочи, трипельфосфатных камней, грамположительных палочек в моче и отрицательных результатах стандартного посева мочи на фоне клинической картины инфекции мочевых путей [4]. Представители коринебактерий часто бывают устойчивы к антимикробным средствам, которыми обычно лечат инфекции мочевых путей. *C. urealyticum* и *C. jeikeium* строгие патогенные аэробы, и являются мультирезистентными к антибактериальной терапии [40, 51, 93].

В связи с этим в клинической практике необходима точная идентификация бактерий данной группы, что позволит правильно и своевременно выбрать этиотропную терапию. Однако, в настоящее время фенотипическая идентификация большинства видов коринебактерий затруднена из-за отсутствия информативных диагностических схем, а также из-за дефицита оперативных сведений о роли их в патологии человека и животных [39].

1.6 Лечение СБМП/ИЦ

В связи с тем, что этиология и патогенез СБМП/ИЦ, на сегодняшний день, остаются не до конца изученными, лечение пациенток с данным заболеванием является весьма сложной задачей. Единых подходов к лечению данного заболевания не существует. Многочисленные противоречивые взгляды на причины возникновения, отсутствие единых подходов к оценке выявленных нарушений, нередко приводит к односторонней трактовке клинических проявлений и выбору неадекватной тактики лечения [23]. Однако, врачи, занимающиеся лечением пациенток именно с этим тяжелым заболеванием во всем мире, сходятся во взгляде об эффективности комплексного лечения больных СБМП/ИЦ, которое включает в себя консервативные и хирургические методы лечения, направленные на различные звенья патогенеза [9, 57].

Основными принципами лечения СБМП/ИЦ в настоящее время являются: выбор лечебной тактики должен основываться, насколько это возможно, на плацебо–контролируемых исследованиях; лечение начинают с менее инвазивных методов; планирование лечения основывается на индивидуальных особенностях пациента; применение более инвазивных методик, следует рассматривать только при отсутствии эффекта от пероральной фармакотерапии и внутрипузырного лечения; непроверенные методы лечения должны применяться в рамках клинических исследований; инвазивные оперативные методы должны применяться в последнюю очередь (за редким исключением) [34, 45]. Медикаментозное лечение СБМП/ИЦ должно быть направлено на устранение таких симптомов, как боль и дизурия, а также на профилактику развития фиброза в стенке мочевого пузыря, который приводит к снижению его емкости [18, 19].

Определенную роль в лечении пациенток с СБМП/ИЦ играет соблюдение диеты (**уровень доказательности 3, степень рекомендаций C**). Пациенткам необходимо избегать употребления таких продуктов, как острые блюда, напитки, богатые кофеином (кофе, чай), газированные напитки, алкоголь, цитрусовые, соки, томаты [72].

Основными направлениями в лечении больных СБМП/ИЦ являются пероральные медикаментозные средства, внутрипузырные инстилляциии, гидродистенция мочевого пузыря, нейростимуляция и хирургическое лечение.

Консервативное лечение:

По механизму действия основные виды неоперативного лечения СБМП/ИЦ могут быть разделены на три категории. Первой категорией являются цитопротективные методики, защищающие и восстанавливающие слой муцина в мочевом пузыре. К этим препаратам относятся полисахариды – такие как гепарин, пентозан полисульфат и, возможно, гиалуроновая кислота.

Пентозан полисульфат натрия (ППС) (**уровень доказательности 1А, степень рекомендаций А**) и внутрипузырные инстилляциии препаратов, направленные на восстановление ГАГ слоя мочевого пузыря (с целью устранения дефектов данного

слоя уротелия, создавая препятствие для проникновения токсичных компонентов мочи в стенку мочевого пузыря), получили широкое применение в лечении больных СБМП/ИЦ [10]. Вместе с тем точная природа действия ППС на мочевой пузырь окончательно не ясна. При проведении РКИ, результаты проведенного лечения пациенток больных СБМП/ИЦ, с применением ППС, существенным образом не отличались от результатов применения плацебо [34,85].

Одним из препаратов с доказанной эффективностью является Лонгидаза, которая представляет собой конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем (сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил) -1,4-этиленпиперазиний бромида). Изучение физико-химических и биологических свойств Лонгидазы в сравнении с гиалуронидазой показало значительные преимущества препарата: устойчивость к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов, пролонгированное действие, существенное снижение количества белка в дозе препарата, низкий уровень аллергенности и токсичности. Гиалуроновая кислота может восстановить недостающий ГАГ слоя [25,33].

Внутрипузырное введение гиалуроновой кислоты под общим обезболиванием является методом выбора лечения пациенток с рефрактерным СБМП/ИЦ, а также у больных, которые не переносят внутрипузырного введения под местным обезболиванием [50].

В отличие от США, в Канаде и странах Европы для инстилляций в мочевой пузырь в настоящее время нередко применяют препараты, восстанавливающие защитный ГАГ слой, такие как хондроитин сульфат, гиалуронат натрия (Уро-Гиал) или их комбинацию (**уровень доказательности 2b, степень рекомендаций В**). Недостатком этого метода является необходимость катетеризации мочевого пузыря, что повышает риск развития болевого синдрома и инфекционных осложнений [11].

Ко второй категории, относятся лекарственные препараты, которые прямо или косвенно изменяют нервную функцию – такие препараты, как ненаркотические

или наркотические анальгетики, антидепрессанты, антигистаминные, противовоспалительные, антихолинергические средства, спазмолитики.

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А)- является главным препаратом этой группы в лечении больных СБМП/ИЦ, которые используют с целью снижения выраженности симптомов заболевания. Amitriptyline - обладает рядом фармакологических свойств, таких как: центральное и периферическое антихолинергическое действие; блокада активной транспортной системы в пресинаптических нервных окончаниях; седативный эффект, преимущественно центрального механизма, однако нельзя исключить и возможное антигистаминное действие. Теоретически трициклические антидепрессанты способны вызывать преимущественно б-адренергическую стимуляцию, что приводит к улучшению накопительной функции мочевого пузыря за счет релаксации детрузора и снижению возбудимости гладкой мускулатуры [34, 57]. Также в качестве симптоматического средства большое значение из пероральных средств имеют анальгетики, начиная с нестероидных противовоспалительных средств и заканчивая опиоидными анальгетиками.

Антигистаминные препараты (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А) Антагонистом H1 гистаминовых рецепторов является гидроксизина гидрохлорид (Атаракс), который блокирует нейронную активацию тучных клеток, подавляя секрецию серотонина нейронами и тучными клетками [116].

Помимо вышеуказанных препаратов, в лечении больных СБМП/ИЦ применяется множество других лекарственных средств: иммунодепрессивные препараты, препараты для улучшения микроциркуляции, уменьшения воспалительной реакции, противоэпилептические препараты [10, 37]. Однако, зачастую сведения об эффективности лекарственных препаратов не достаточны, уровень доказательности остается низким, и риск побочных эффектов, возможно, превышает пользу от их применения [57].

Применение антибактериальных препаратов- в лечении пациенток с СБМП/ИЦ имеет **уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А**, однако, имеет ограниченную роль в лечении данного заболевания. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в США, включавшем применение препаратов: рифампицин, доксициклин, эритромицин, метронидазол, клиндамицин, амоксициллин и ципрофлоксацин, не выявило существенного терапевтического эффекта по сравнению с плацебо. Большой риск для пациенток, был связан с побочными эффектами [98].

К третьей категории лечения больных СБМП/ИЦ относят цитодеструктивные методики, разрушающие зонтичные клетки мочевого пузыря и приводящие к ремиссии после их регенерации. К этим видам лечения относится гидродистенция мочевого пузыря, инстилляциии диметилсульфоксида, хлорпактина, нитрата серебра.

Диметилсульфоксид - может ускорить всасывание других лекарственных средств, включающих гидрокортизон, гепарин, вводимых одновременно [59].

Другими эффективными методами лечения СБМП/ИЦ, являются методы гипербарической оксигенации (ГБО) (**уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А**) и различные виды физиотерапии (**уровень доказательности 3, степень рекомендаций В-С**) (сакральная нейростимуляция, иглоукалывание, магнитотерапия и др.) [66, 65, 108, 117]. Применения метода ГБО в комплексном лечении пациенток с СБМП/ИЦ позволяет положительно воздействовать на поврежденные ткани, не только уменьшая клинические проявления заболевания, но и положительно влияя на морфофункциональные изменения (способствует улучшению регенеративных способностей тканей, оказывая противовоспалительный эффект) [29]. Ишемия может приводить к функциональным расстройствам мочевого пузыря, при не выраженных морфологических изменениях [2]. Существует мнение, что ирритативная симптоматика, вызванная ишемией, может быть при других патологических изменениях, например, при инфравезикальной обструкции [7,14]. В исследовании,

оценивающим изменения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря больных СБМП/ИЦ на фоне применения ГБО было отмечено стойкое улучшение микроциркуляции в слизистой мочевого пузыря после проведенного курса лечения в барокамере [30, 38]. Результаты одного проспективного и нескольких ретроспективных исследований показали, что метод ГБО эффективен и не сопровождается значимыми осложнениями [20].

Из хирургических методов лечения, самым безопасным и эффективным, является гидродистенция или гидробуживание мочевого пузыря (**уровень доказательности 1b, степень рекомендаций A**) - проводится в комплексе с диагностической цистоскопией и биопсией для дальнейшего морфологического исследования [104, 112]. Vumrus - был первым, кто описал этот метод лечения больных СБМП/ИЦ [60]. Гидродистенция- это наполнение мочевого пузыря под внутривенным или спинальным обезболиванием, физиологическим раствором, до максимального объема под давлением 80 см водного столба, до появления линейных надрывов слизистой. Большинство исследований говорят об эффективности данного метода в 50%, однако, эффект от проведенного лечения, часто сохраняется в течение 6 месяцев [48, 77, 83, 104, 112]. Биопсия выполняется с целью гистологической верификации диагноза, и дальнейшей классификации типа СБМП/ИЦ, основанной на характерных для данного заболевания цистоскопических признаках и морфологических изменениях в тканях (Таб. 1) [57].

Таблица 1. Классификация типов ИЦ/СБМП на основании данных цистоскопии с гидродистензией, и биопсии мочевого пузыря

Цистоскопия с гидродистензией мочевого пузыря				
Биопсия	Не сделана	Нормальная	Гломеруляция	Гуннеровское поражение
Не сделана	ХХ	1Х	2Х	3Х
Нормальная	ХА	1А	2А	3А
Неубедительная	ХВ	1В	2В	3В
Позитивная	ХС	1С	2С	3С
<p>А – цистоскопия: гломеруляции II–III степени выраженности; В – с наличием или без гломеруляций; С – гистологическое исследование выявляет воспалительные инфильтраты и/или грануляционную ткань и/или детрузорный мастоцитоз и/или интрафасцикулярный фиброз. Х – цистоскопия с гидродистензией мочевого пузыря или биопсия не выполнялась</p>				

Трансуретральная резекция, лазерная или электрокоагуляция ткани мочевого пузыря показаны только при наличии Гуннеровского поражения [97].

В тяжелых случаях и при неэффективности консервативной терапии или других методов лечения, выполняют хирургические операции по частичному или полному замещению мочевого пузыря [20, 120].

Ни один из методов лечения не позволяет достичь излечения данного заболевания. Дальнейшие исследования, по изучению этиологии, патогенеза СБМП/ИЦ, могут способствовать лучшему пониманию природы заболевания и усовершенствованию способов лечения, направленных на улучшение их результатов и качества жизни больных.

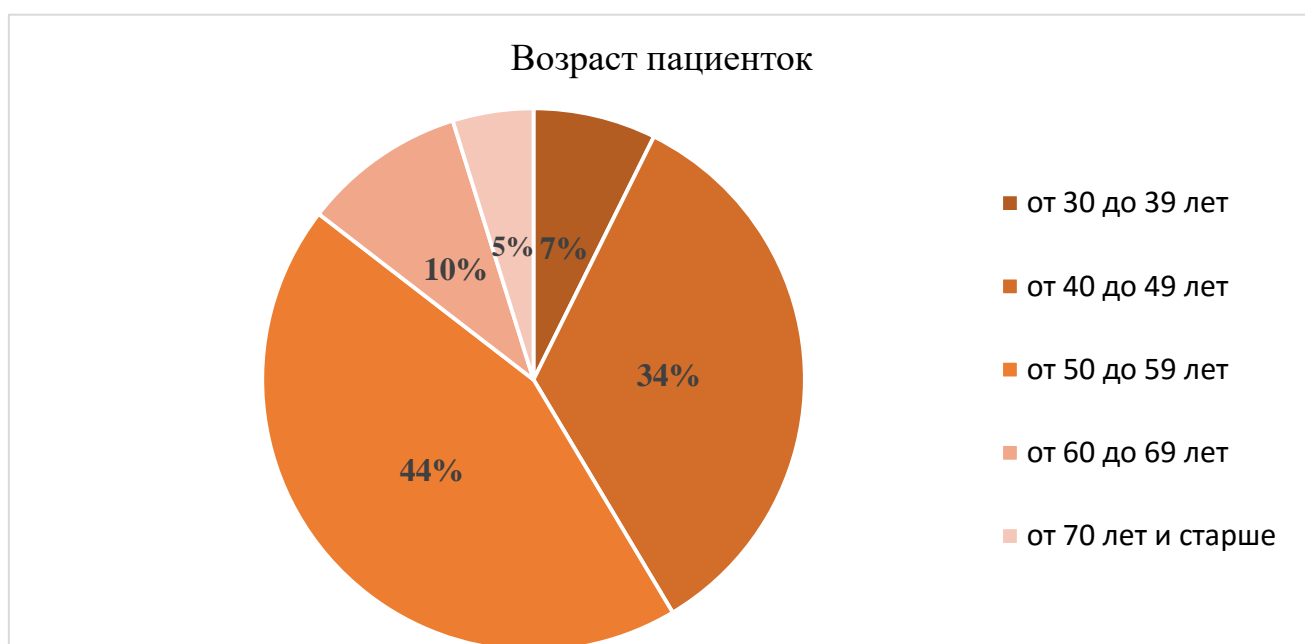
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных и методов обследования.

В клинике урологии и хирургической андрологии РМАПО г. Москвы, на базе ГКБ им. С.П.Боткина в период с 2010 по 2014 год было проведено обследование и лечение 254 пациенток со стойкой дизурией. Из которых были отобраны пациентки со стерильными посевами мочи. Пациентки были разделены на две группы.

В первую группу были включены пациентки, страдающие СБМП/ИЦ (n=41). Средний возраст пациенток данной группы, составил 52 года \pm 11 лет (от 35 до 73 лет). Основное количество пациенток, относилось к средней возрастной группе, представленных на рисунке 2.

Рисунок 2. Распределение пациенток с СБМП/ИЦ по возрастным группам.



Вторая группа явилась контрольной, в нее были включены женщины, страдающие РИНМП (n= 37), возраст которых составил от 18 до 48 лет (средний возраст 27 лет \pm 8 лет). Средняя продолжительность заболевания до обращения в клинику составляла от 2 до 10 лет, а частота рецидивов в год колебалась от 2 до 9 раз.

Всем пациенткам проводился тщательный сбор анамнеза, что позволяло выявить продолжительность клинической симптоматики, акцентируя внимание на конкретных жалобах, оценить характер и локализацию боли, частоту мочеиспусканий, выявить сопутствующие заболевания (гинекологические, неврологические, проктологические и др.), а также, оценить ранее проводимое лечение.

У больных СБМП/ИЦ при сборе анамнеза внимательно изучался характер боли, её локализация и интенсивность. Немаловажным фактором являлась связь боли с актом мочеиспускания и другими факторами. При сборе анамнеза, оценивались: продолжительность заболевания, провоцирующие факторы (прием раздражающей пищи, переохлаждение, половой контакт, стрессовые ситуации и др.), отдельное внимание уделялось гинекологическому анамнезу, ранее перенесенным гинекологическим заболеваниям и хирургическим вмешательствам на органах малого таза и брюшной полости, наличие инфекций, передающихся половым путем в анамнезе, результаты ранее проводимых лабораторных и инструментальных методов обследования, а также данные о проводимом ранее лечении и его результатах до обращения в нашу клинику. При наличии сопутствующих заболеваний (гинекологических, неврологических, гастроэнтерологических и др.), пациентки предоставляли заключения соответствующих специалистов.

С целью более детальной оценки частоты и объема порций мочи, относительно объема потребляемой жидкости, обязательным условием диагностического поиска, являлось заполнение дневников мочеиспускания, рекомендованное всем пациенткам с СБМП/ИЦ и РИНМП, как минимум, в течении двух суток до и после обследования и лечения. Для сравнения интенсивности клинических проявлений и эффективности проведенного лечения, пациенткам предлагалось заполнение опросника “Шкала симптомов тазовой боли, императивного учащенного мочеиспускания” С.L.Parsons, применяемого во всем мире с 2002 г. (таблица 2).

Таблица 2. Шкала симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания С.Л.Parsons

Pelvic pain and urgency frequency patient symptom score

	0	1	2	3	4	Symptom score
1. Сколько раз в день вы мочитесь?	3-6	7-10	11-14	15-19	20+	+
2а Сколько раз вы мочитесь за ночь	0	1	2	3	4+	+
в. Если вы мочитесь ночью, то насколько сильно это беспокоит Вас?	никогда	иногда	обычно	Всегда		
3. Вы сексуально активны? Да нет						
4. Если Вы сексуально активны, то возникают или возникали ли у Вас боли во время или после полового акта?	никогда	иногда	обычно	Всегда		+
Если Вас беспокоят боли, то стали ли вы избегать половых контактов?	Никогда	Иногда	Обычно	Всегда		
5. Вас беспокоит боль в области мочевого пузыря, малого таза, влагалища, промежности, уретры?	Никогда	Иногда	Обычно	Всегда		+
6. Сохраняются ли у Вас императивные позывы к мочеиспусканию?	Никогда	Иногда	Обычно	Всегда		
7а. Если Вас беспокоят боли, обычно их интенсивность		Незначительная	Умеренная	Выраженная		
Б. Наличие болевого симптома беспокоит Вас?	Никогда	Иногда	Обычно	Всегда		
8а Если у Вас имеется императивные позывы к мочеиспусканию, то обычно они	Никогда	незначительная	Умеренная	выраженная		
Б. Наличие ургентного мочеиспускания беспокоит Вас?	никогда	иногда	Обычно	Всегда		

Обследование всех пациенток было комплексным, и проводилось в соответствии с общепринятыми мировыми рекомендациями. Лабораторные исследования включали в себя: клинический и биохимический анализы крови, клинический и бактериологический анализ мочи с определением вида, степенью бактериурии и чувствительности к антибиотикам. Последний выполнялся на догоспитальном этапе, до начала / или спустя 7 суток после окончания антибактериальной терапии по стандартной методике. Обследование на наличие ИППП было обязательным на догоспитальном этапе для обеих групп пациенток, и включало в себя соскоб из 3 точек: уретра, цервикальный канал и влагалище, для выявления следующих возбудителей: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, ВПЧ высокого онкогенного риска, *Cytomegalovirus*, вирус Эпштейн-Барр.

Инструментальные методы обследования включали в себя ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы с определением остаточной мочи и органов малого таза с доплерографией, а также урофлоуметрию, с целью исключения наличия анатомических изменений, инфравезикальной обструкции, нейрогенных расстройств мочевого пузыря и новообразований.

Одним из наиболее важных диагностических исследований больных, являлось выполнение цистоскопии, проводимой всем пациенткам обеих групп. Однако, если пациенткам с РИНМП цистоскопия проводилась под местным обезболиванием (гелем для наружного применения Катеджель с лидокаином и хлоргексидином (*Lidocainum* + *Chlorhexidinum*)), пациенткам с СБМП/ИЦ, в связи с наличием выраженного болевого синдрома, необходимостью выполнения мультифокальной биопсии, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению СБМП/ИЦ (ESSIC), исследование выполнялось под общим (внутривенным или спинальным) обезболиванием. Цистоскопия проводилась с применением эндоскопов оптикой 30° и 70° фирмы Karl Storz в условиях эндоскопической операционной.

Перед проведением исследования выполнялась оценка расположения наружного отверстия мочеиспускательного канала (наличия влагалищной эктопии уретры), цисто-, ректоцеле. Первым этапом проводился диагностический осмотр уретры и мочевого пузыря с целью исключения наличия новообразований, специфического поражения и других заболеваний мочевого пузыря. Основной задачей анализа цистоскопической картины являлась оценка слизистой мочевого пузыря (сосудистого рисунка, наличие участков гиперемии, кровоизлияний), у пациенток с РИНМП пристальное внимание уделялось зоне треугольника Лъето.

Критериями, позволяющими включить пациенток в группу больных СБМП/ИЦ, являлось наличие характерных для данного заболевания цистоскопических признаков: гломеруляций – подслизистых петехиальных кровоизлияний более чем в трех квадрантах, при II степени тяжести поражения мочевого пузыря это – большие субмукозные кровоизлияния (ecchymosis), а при III степени – диффузные, тотальные кровоизлияния в слизистую; наличие Гуннеровского поражения-участка слизистой, красного цвета с небольшими сосудами, сходящимися радиально к центральному рубцу, с усилением кровоточивости при наполнении мочевого пузыря. После введения цистоскопа в полость мочевого пузыря, в стерильную емкость собиралась средняя порция мочи. Посев мочи, проводился по стандартной методике на универсальные, стандартные питательные среды (5% кровяной агар, питательный агар, Агар Сабуро), в микробиологической лаборатории ГКБ им. С.П. Боткина в первые часы после забора материала.

Больным СБМП/ИЦ, после выполнения цистоскопии с лечебно-диагностической целью, выполнялась гидродестенция: наполнение мочевого пузыря физиологическим раствором до максимального объема под давлением 80см водного столба до появления линейных надрывов слизистой, с последующей экспозицией 5-10 минут. Пациенткам с Гуннеровским поражением, выполнялась электрокоагуляция поражённых, кровоточащих участков.

Гистологическое исследование препаратов.

Морфологическое исследование биоптатов мочевого пузыря позволяет определить диагноз, тем самым исключая ряд поражений, имеющих схожую клиническую симптоматику. После опорожнения мочевого пузыря и его повторного наполнения, выполнялась щипковая биопсия стенки мочевого пузыря (с помощью биопсийных щипцов) до глубоких слоев (мышечного). Пациенткам, диагноз которых ранее был подтвержден гистологически, биопсия не выполнялась. Биоптаты слизистой мочевого пузыря, помещали в 10% раствор буферизованного формалина, для гистологического исследования (после заливки парафином и получения парафиновых блоков, выполнялись срезы размерами 5-7 мкм, которые в последующем окрашивали гематоксилин-эозином и азкарэозином). Исследование проводилось в отделении патоморфологии ГКБ им. С.П. Боткина.

Пациенткам с РИНМП щипковая биопсия выполнялась из измененных участков слизистой оболочки мочевого пузыря, с целью морфологической верификации диагноза, в случае длительного анамнеза, и отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии.

2.2 Специальные методы исследования

Начиная с 2012 года совместно с институтом биохимии им. А.Н.Баха, в лаборатории биохимии стрессов микроорганизмов, выполнялось бактериологическое исследование мочи, проводимое аналогично на стандартных, а также, на обогащенных питательных средах (мясо-пептонный бульон, триптический соевый бульон (TSB - богат аминокислотами, витаминами и содержит несколько субстратов для роста микроорганизмов) с добавлением раствора Твина (полисорбат, является эмульгатором и солюбилизатором жиров) и Циклической аденозинмонофосфата (сАМР увеличивает экспрессию большого количества генов, включая некоторые ферменты, ответственные за запасание энергии независимо от глюкозы). При выделении культуры, проводилась ее

световая микроскопия, с использованием светового микроскопа при 200 кратном увеличении.

Необходимо отметить, что для идентификации наличия бактерий, с целью дальнейшей обработки и выделения ДНК, проводилось реактивация, их выращивание в жидкой питательной среде, в аэрофильных и микроаэрофильных условиях (с целью выявления аэробного и анаэробного типа бактерий). После реактивации и выделения качественных микробных фрагментов ДНК, проводилось увеличение малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале методом ПЦР на ген 16S рРНК. Далее проводилось секвенирование полученного возбудителя и биоинформатический анализ последовательности, с целью идентификации рода бактерий. Таким образом, план работы с биоматериалом пациенток с СБМП/ИЦ (более наглядно представленный на рисунке 1), выглядел так:

1. Выделение чистой культуры микроорганизмов
2. Выделение ДНК
3. Постановка ПЦР на ген 16S рРНК
4. Выполнение электрофореза с возбудителем, полученным на ПЦР (разделение фрагментов ДНК по размеру (длине) и форме. Силы электрического поля, прикладываемого к образцам, заставляют фрагменты ДНК мигрировать через гель).
5. Экстрагирование возбудителя из геля, (если его концентрация оказывается меньше, чем 50 нг/мкл, то необходимо повторить шаги 2-5 до накопления необходимого количества продукта).
6. Секвенирование полученного возбудителя (определение аминокислотной или нуклеотидной последовательности ДНК или РНК. В результате секвенирования получали формальное описание первичной структуры линейной макромолекулы в виде последовательности мономеров в текстовом виде).

7. Проведение биоинформатического анализа полученной последовательности в программе BLAST

Рисунок 1. План работы с биоматериалом пациенток с СБМП/ИЦ.



Контрольное бактериологическое исследование мочи проводилось после курса лечения через 6-8 и 14-18 месяцев.

2.3 Методика выполнения гипербарической оксигенации (ГБО) и физиотерапии (ФТ (магнитотерапии на область мочевого пузыря)).

Всем пациенткам проводилось комплексное лечение, включающее послеоперационный курс гипербарической оксигенации (ГБО) и физиотерапии

(ФТ) - магнитотерапии на область мочевого пузыря. Сеансы проводились только пациенткам с СБМП/ИЦ, так как данные методики уже доказали свою эффективность в составе комплексного лечения пациенток с данным тяжелым заболеванием. Для исключения противопоказаний со стороны органов дыхания, всем пациенткам на догоспитальном этапе проводилась рентгенография органов грудной клетки/флюорография. Также, перед началом сеансов ГБО, все пациентки были осмотрены терапевтом, гинекологом а при необходимости и оториноларингологом. Сеансы ГБО назначались в послеоперационном периоде (1-е сутки), в отделении гипербарической оксигенации ГКБ им. С.П.Боткина с использованием барокамеры БЛКС-303МК. Курс включал 7-10 сеансов по 60 минут, в режиме изопрессии при рабочем давлении 1,8-2 АТА, проводимых 5 раз в неделю.

Противопоказаниями являлись:

- наличие в анамнезе эпилепсии (или каких-либо других судорожных припадков)
- наличие остаточных полостей (каверны, абсцессы и воздушные кисты) в легких
- простуда, нарушение проходимости евстахиевых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой (полипы и воспалительные процессы в носоглотке, среднем ухе, придаточных пазухах носа, аномалии развития и т. п.)
- клаустрофобия
- тяжелые формы гипертонической болезни
- наличие повышенной чувствительности к кислороду

Сеансы магнитотерапии на область мочевого пузыря также начинались в послеоперационном периоде и проводились с помощью приборов "Полюс-101" и "Ум-6", снабженных индукторами-соленоидами различного диаметра.

Пациенткам на область мочевого пузыря устанавливали контактно или с воздушным зазором 0,5 - 1,5 см один или два работающих индуктора. Продолжительность воздействия МП на одну область тела от 15 до 20 мин, курс лечения 7-10 процедур.

Противопоказаниями являлись:

- злокачественные заболевания,

- сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации,
- лихорадочные состояния,
- острые воспалительные заболевания,
- склонность к кровотечениям,
- активный туберкулез легких,
- наличие вживленных стимуляторов сердца

2.4 Методы статистической обработки

Обработка полученных количественных величин проводилась методом вариационной статистики в программе Statistica for Windows 8.0:

1. Среднее значение ($M_{cp.}$) по формуле:

$$M_{cp.} = \sum Mi/n,$$

где Mi -величина индивидуального признака, n -число наблюдений;

2. Стандартное отклонение (δ):

$$\delta = \sqrt{\sum di^2 / n - 1}$$

где di^2 – квадрат разницы отдельного показателя от $M_{cp.}$;

3. Ошибка среднего значения (m):

$$m = \delta / \sqrt{n},$$

Значимость различия при сравнении выборок между отдельными группами, оценивалось по критерию Стьюдента (T)

$$T = \frac{M_{cp.1} - M_{cp.2}}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где $M_{cp.1}$ - $M_{cp.2}$ -значения средних величин каждой из выборок, $m_1^2 + m_2^2$, значения квадратов ошибок средних значений сравниваемых групп.

Критический уровень значимости статистической достоверности принимался равным $p \leq 0,05$ по таблице Стьюдента.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1 Анализ анамнестических и клинических данных больных СБМП/ИЦ.

В группу наблюдения, обследования и лечения, из 41 больной СБМП/ИЦ были включены пациентки, обратившиеся в клинику с ранее установленным диагнозом - 15 пациенток (36,6%), а также пациентки с клиническими проявлениями СБМП/ИЦ, и характерными изменениями, выявленные при цистоскопии (Гуннеровское поражение и/или гломеруляции) - 26 пациенток (63,4%), проведённой в клинике урологии и хирургической андрологии РМАПО, на базе ГКБ им. С.П.Боткина. При отборе пациенток в группу исследования с клиническими проявлениями и предположительным диагнозом СБМП/ИЦ, мы руководствовались рекомендациями Международного общества по изучению СБМП/ИЦ (International Society for the Study of BPS).

По результатам проведенного анализа данных анамнеза, было выявлено, что средняя продолжительность клинических проявлений СБМП/ИЦ к моменту обращения в клинику, составляла в среднем 6 лет (от 4 до 9 лет). Пациентки длительное время наблюдались в различных учреждениях, у урологов, гинекологов, с разнообразными диагнозами: хронический рецидивирующий цистит, гиперактивный мочевой пузырь, и др. Вероятнее всего, ошибки в диагностике были связаны с недооценкой жалоб пациенток на наличие болей при наполнении мочевого пузыря, не соблюдением рекомендаций по заполнению дневников мочеиспусканий, не соблюдением методики выполнения цистоскопии (без анестезии, отсутствием выполнения биопсии). Наиболее частые диагнозы, с которыми наблюдались пациентки, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее частые диагнозы, с которыми наблюдались больные СБМП/ИЦ.

Диагноз	Количество пациенток
Хронический рецидивирующий цистит	33 (80,5%)
Гиперактивный мочевой пузырь	3 (7,3%)
Хронический уретрит	5 (12,2 %)

Также 22 (53,6%) пациентки из данной группы, наблюдались по поводу других неврологических заболеваний: 16 (39%) по поводу гинекологических (эндометриоз, аденомиоз, вагиноз и др), и 6 (14,6 %) по поводу гастроэнтерологических (СРК, дивертикулез толстой и сигмовидной кишки).

В результате несвоевременно установленного диагноза, пациентки получали неадекватную терапию: антибактериальную, противовоспалительную, инстилляции различных препаратов в мочевой пузырь, терапию м-холинолитиками), которая, соответственно, не облегчала симптоматику, нося лишь временный, не существенный эффект.

Вторая группа была сформирована в качестве контрольной, с целью сравнительного анализа анамнестических данных и результатов бактериологического обследования В нее были включены 37 женщин страдающие РИНМП.

При первичном обращении, все пациентки, отобранные в группы исследования, предъявляли жалобы на: учащенное мочеиспускание малыми порциями, императивны позывы к мочеиспусканию, боль (> 6 месяцев), преимущественно в области мочевого пузыря. Некоторые пациентки отмечали наличие боли в области уретры, паховой области, а также в области влагалища и прямой кишки. У большинства пациенток отмечалось сочетание нескольких жалоб (таблица 4).

Таблица 4. Характеристика и распространенность жалоб пациенток с СБМП/ИЦ и РИНМП.

Симптомы	Частота встречаемости симптомов у больных СБМП/ИЦ (n=41)	Частота встречаемости симптомов у больных РИНМП (n=37)
Поллакурия	41 (100 %)	28 (75,7%)
Императивные позывы	31 (75,6 %)	10 (27 %)
Ноктурия	41 (100 %)	3 (8,1 %)
Боль, в:	41 (100%)	31 (83,8%)
-мочевом пузыре (при наполнении)	32 (78,1 %)	2 (6,5 %)
-уретре	4 (9,6 %)	19 (61,3 %)
-паховой области	2 (4,9 %)	6 (19,3%)
-области влагалища	1 (2,5 %)	3 (9,7%)
-области прямой кишки	2 (4,9 %)	1 (3,2%)
Жжение в мочеиспускательном канале, при мочеиспускании, в конце акта мочеиспускания	2 (4,9%)	32 (86,5%)
Прерывистое мочеиспускание	3 (7,3%)	1 (2,7%)
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	4 (9,7 %)	1 (2,7%)

Из представленной таблицы видно, что основными жалобами больных СБМП/ИЦ были учащенное мочеиспускание, максимально достигающее 53 раз в сутки, а также боль- у 41 (100%) пациенток, преимущественно в мочевом пузыре, при его наполнении- у 32 (78,1 %) больных. Все пациентки отмечали усиление боли по мере наполнения мочевого пузыря и осязаемое уменьшение, или полное

купирование болевой симптоматики после акта мочеиспускания. Императивные позывы отмечала 31 (75,6 %) пациентка, которые также были связаны с возникающей болью. Анализируя полученные данные, мы установили, что наиболее выраженная клиническая симптоматика (выраженность боли, частота и объем мочеиспусканий), была выявлена у пациенток с Гуннеровским поражением.

При оценке дневников мочеиспускания и значений по шкале симптомов тазовой боли императивного учащенного мочеиспускания L.Parsons (заполняемые пациентками в день госпитализации и до выполнения каких-либо манипуляций), при первичном обращении, было установлено, что средний эффективный объем мочевого пузыря составил 69,4 мл, средняя частота мочеиспусканий-31,6 мл, средний показатель по шкале Parsons составил - 23,8 балла (от 15 до 30) у больных СБМП/ИЦ. Отсутствие сексуальной жизни отмечали практически все пациентки, в том числе молодой и средней возрастных групп, отмечая выраженные клинические проявления диспареунии.

В группе больных РИНМП, основными жалобами также являлись учащенное мочеиспускание- у 28 (75,7%) пациенток, боль в уретре - у 19 (61,1%) пациенток, а боль в мочевом пузыре отмечали лишь 2 (6,5 %) больных. Жжение в мочеиспускательном канале, при мочеиспускании, в конце акта мочеиспускания отметили 32 (86,5%) пациентки, что было нехарактерно для больных СБМП/ИЦ-2 (4,9%).

Пациентки с СБМП/ИЦ, не могли установить точную первичную причину возникновения жалоб, однако, ухудшение состояния, проявляющееся в большей степени в учащении частоты мочеиспускания, пациентки связывали с употреблением определённой пищи, половым контактом, наличием стрессовой ситуации, переохлаждением, представленными в таблице 5.

Таблица 5. Провоцирующие факторы усиления клинической симптоматики больных СБМП/ИЦ.

Причина ухудшения состояния	Количество пациенток (n=41)
Стресс	24 (61%)
Употребление раздражающей пищи	27 (65,9%)
Половой контакт	8 (19%)
Переохлаждение	4 (9,8%)
Отсутствие какой-либо причины	14 (34,1%)

Известным фактом, остается тот, что СБМП/ИЦ, может скрываться под маской других заболеваний, сочетая в себе характерные клинические проявления. Или наоборот, пациентки могут иметь схожую симптоматику с СБМП/ИЦ, страдая, на самом деле, от другого заболевания. (Peters K., Girdler B., Carrico D., Ibrahim I., Diokno A., 2008), (Nordling, J., Van de Merwe, J.P., Bouchelouche, P., 2012).

При анализе данных анамнеза больных из I группы, наиболее распространёнными среди сопутствующих заболеваний являлись гинекологические - у 29 (70,7%) пациенток. Нарушение кровообращения в стенке мочевого пузыря, возникающие вследствие его сдавления (миомы матки) и нарушения оттока мочи (цистоцеле), является серьезным фактором риска для пациенток с СБМП/ИЦ. Наиболее распространенными из которых являлись: эндометриоз- у 10 (34,5%) пациенток (из которых у 7 (24,2%) пациенток был аденомиоз). Заболевания органов эндокринной системы и ЖКТ фигурировали 14 (34,1%) и у 17 (41,5%) пациенток соответственно, наиболее часто встречались: аутоиммунный тиреоидит- у 5 (35,7%) пациенток синдром раздраженного кишечника - у 7 (41,2%) пациенток. По поводу хронических заболеваний, пациентки наблюдались и обследовались у соответствующих специалистов, однако, диагноз СБМП/ИЦ, был установлен только у 15 (36,6%)- из всех пациенток, обратившихся к нам в клинику. В анамнезе 19 (46,3%) пациенток ранее выполнялись оперативные вмешательства по поводу кист яичников, фибромиомы матки, спаечного процесса в малом тазу, а

также хирургические вмешательства: аппендэктомия, холицистэктомия, пластика пупочной грыжи. В анамнезе одной пациентке, в связи с выраженным болевым синдромом, выполнялось удаление копчика (кокцигэктомия).

Сопутствующие заболевания и ранее перенесенные оперативные вмешательства, подробно представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сопутствующие заболевания и ранее перенесенные хирургические вмешательства у больных СБМП/ИЦ.

Сопутствующие заболевания/ хирургические вмешательства	Количество пациенток	%
Гинекологические заболевания:		
ВСЕГО:	29	70,7
-Эндометриоз/аденомиоз	10/7	34,5
-Миома матки малых размеров	5	17,2
-Пропалс тазовых органов (цисто-, ректоцеле)	5 2	17,2 6,9
-Киста яичника		
Заболевания желудочно-кишечного тракта:		
ВСЕГО:	17	41,5
-Синдром раздраженного кишечника (СРК)	7 3	41,2 17,6
-Дивертикулез	5	29,4
-Хронический геморрой	2	11,8
-Язвенная болезнь 12-ти перстной кишки (в анамнезе)		
Аллергические заболевания	9	22
Ревматоидные заболевания	3	7,3
Эндокринологические заболевания		
ВСЕГО:	14	34,1
-Узловой зоб	3	21,4
-Эутиреоз	4	28,6
-Аутоиммунный тиреоидит	5	35,7
-Сахарный диабет 2 типа	2	14,3
Неврологические заболевания травмы поясничной области, грыжи, протрузии дисков, остеохондроз поясничного отдела позвоночника	9	22
Оперативные вмешательства на органах малого таза, брюшной полости		
ВСЕГО:	19	46,3
-Надвлагалищная ампутация матки	4	21
-Удаление яичника	3	15,8
-Аппендэктомия, диагностическая лапароскопия, холицистэктомия и др.	12	63,2

При анализе гинекологического анамнеза пациенток II группы, преобладали такие диагнозы как: хронический сальпингоофорит (22,4%) и эктопия шейки матки (14,7%). Эндометриоз встречался у 8,1% пациенток.

Далее проводилась оценка лабораторных показателей, основанная на общепринятых методиках исследования крови и мочи. Показатели общего анализа мочи, пациенток с СБМП/ИЦ в основном, демонстрировали либо отсутствие каких-либо изменений, либо колебались в пределах допустимых значений: лейкоцитурия не превышала 6-8 лейкоцитов в поле зрения, отмечалась у 9 (22%) пациенток с СБМП/ИЦ, и у 13 (35,1%) пациенток с РИНМП.

При оценке результатов бактериологического исследования мочи, выполненного на догоспитальном этапе, у 6 пациенток с СБМП/ИЦ и у 12 с РИНМП, был выявлен рост микрофлоры *E.coli*, *Enterococcus fecalis* и/или *Staphylococcus aureus* в клинически незначимом титре: 10^2 - 10^3 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл).

В анамнезе 26 (70,3 %) пациенток с РИНМП, имели место ранее перенесённые ИППП, что крайне редко встречалось у больных с СБМП/ИЦ- у 6 (14,6%). Основными возбудителями являлись: *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium*. Помимо перечисленных, в группе пациенток с РИНМП, встречались хламидийная инфекция и ВПЧ высокого онкогенного риска. Все ИППП, были исключены при обращении к нам в клинику.

Таблица 7. Сопутствующие ИППП в анамнезе пациенток

Возбудитель	Пациентки с СБМП	Пациентки с РИНМП
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	3	18
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	16
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	6
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	2
ВПЧ 16, 18	0	10

3.3 Анализ результатов УЗИ, урофлоуметрии.

Ультразвуковое исследование мочевыделительной системы, с определением остаточной мочи, выполнялось пациенткам обеих групп, либо на догоспитальном этапе, либо после госпитализации в стационар на аппарате фирмы Philips IU 22. Пациенткам с СБМП/ИЦ выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерографией. Признаки венозного тазового полнокровия, были выявлены у 2 (4,8%) пациенток. Наличие грубых структурных изменений верхних мочевых путей, признаков новообразований, дивертикулов мочевого пузыря не было выявлено ни у одной из пациенток. Однако, у больных с СБМП/ИЦ, оценка состояния мочевого пузыря была затруднительна из-за недостаточного его наполнения. Анатомо-функциональные изменения верхних мочевых путей, выявленные у пациенток из группы СБМП/ИЦ и РИНМП, представленных в таблице 8.

Таблица 8. Анатомо-функциональные изменения верхних мочевых путей.

Характерные изменения	Количество пациенток с СБМП/ИЦ	Количество пациенток с РИНМП
Признаки нарушения уродинамики	2	2
Наличие конкрементов почки	1	11
Аномалии развития верхних мочевых путей	1	5

Конкременты почек, были представлены максимальным размером до 5 мм, локализовавшиеся, в большинстве, в средней или нижней группах чашечек, не неся в себе существенной угрозы к возникновению нарушения оттока мочи.

Урофлоуметрия выполнялась пациенткам из группы СБМП/ИЦ с целью исключения нейрогенных расстройств. Результаты исследования свидетельствовали о нарушениях эвакуаторной функции мочевого пузыря лишь у

3 (7,3%) больных СБМП/ИЦ, максимальная скорость потока мочи которых составила $8,8 \pm 3,8$ мл/сек. Однако, проведение данного исследования, целесообразно лишь при сохраненной резервуарной функции мочевого пузыря, в связи с чем, данное исследование было неинформативным у 23 (56,1%) пациенток из-за выраженности клинических проявлений (поллакиурии, императивный позыв, малый объем порций мочеиспускания).

3.2 Результаты уретероцистоскопии.

Выполнение цистоскопии под общим обезболиванием (внутривенным или эпидуральным), с дальнейшей гидродистензией - являлись важнейшим диагностическим этапом обследования пациенток с СБМП/ИЦ. Признаки умеренно выраженного цисто-, ректоцеле, были выявлены у 6 (14,6%) пациенток, старшей возрастной группы. При осмотре шейки мочевого пузыря псевдополипы были выявлены у 4 пациенток (9,75 %). Основное внимание уделялось состоянию слизистой мочевого пузыря, с целью выявления характерных признаков СБМП/ИЦ: гломеруляций и Гуннеровского поражения, а также с целью исключения других заболеваний. Классическая форма СБМП/ИЦ (с наличием Гуннеровского поражения слизистой), была выявлена у 14 пациенток, что составило 34,2%, у 6 (42,9%) из которых, имели место множественные поражения (2-3) (Рис. 3 а, б.). У одной пациентки, было выявлено 6 поражений, локализовавшихся в области задней стенки, с переходом на верхушку, в области верхушки и левой боковой стенки. Во всех случаях поражения локализовались в области верхушки или боковых стенках мочевого пузыря. Данным пациенткам выполнялась электрокоагуляция Гуннеровских поражений. У пациенток с классической формой СБМП/ИЦ, помимо Гуннеровского поражения, имели место гломеруляции. Только гломеруляции (без признаков Гуннеровского поражения мочевого пузыря) были выявлены у 27 (65,8%), обследованных пациенток (Рис. 4 а, б.).

Рис.3. Гуннеровское поражение мочевого пузыря, выявленное при цистоскопии у больных СБМП/ИЦ: а). Пациентка Н., 56 лет; б). Пациентка Б., 47 лет.

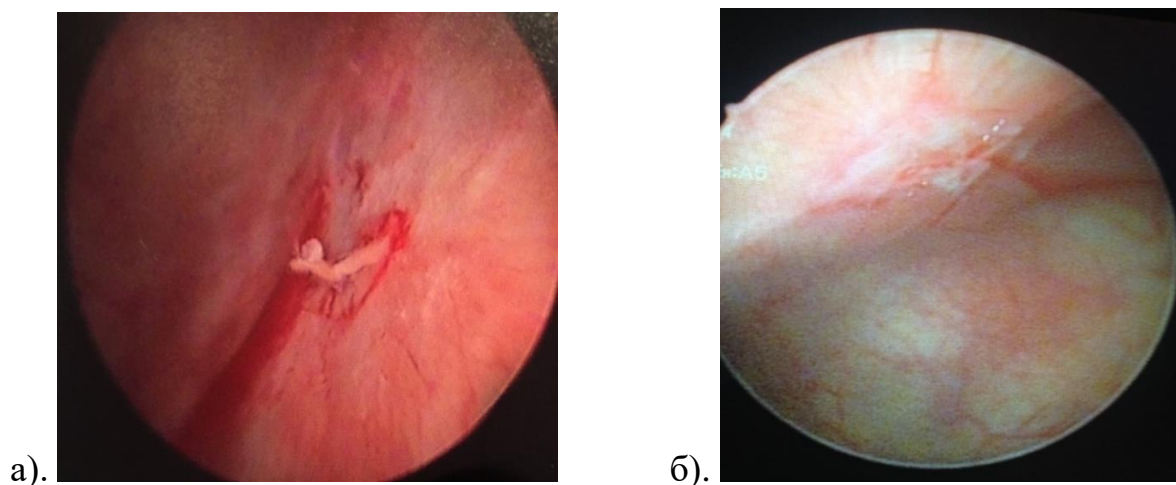
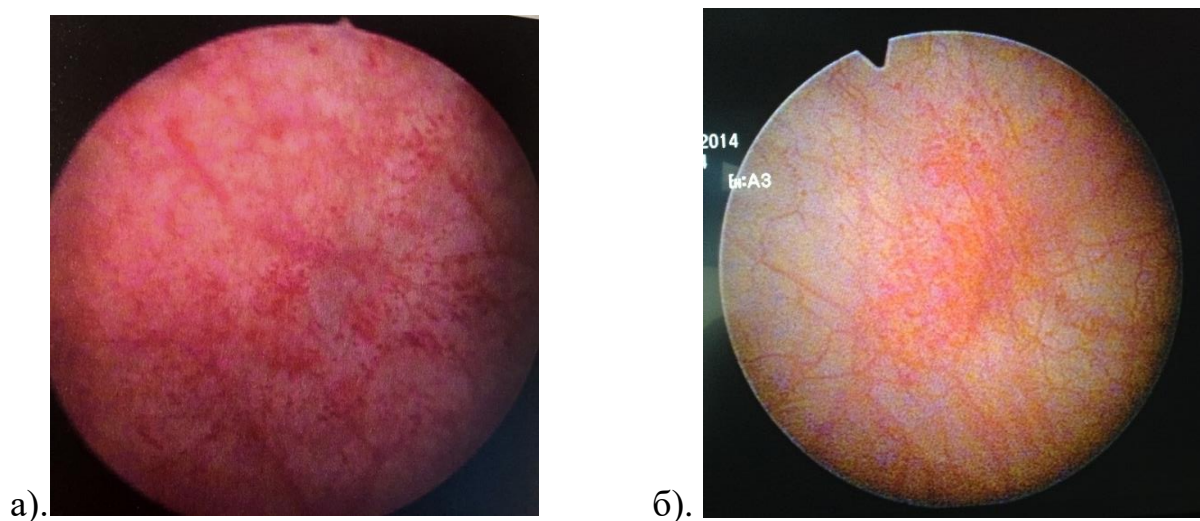


Рис. 4. Гломеруляции слизистой мочевого пузыря, выявленные при цистоскопии у больной СБМП/ИЦ П., 59 лет



Оценка состояния слизистой мочевого пузыря проводилась с помощью классификация типов СБМП/ИЦ на основании данных цистоскопии с гидродистензией, и биопсии мочевого пузыря, рекомендованной Международным обществом по изучению СБМП/ИЦ (приведенной в разделе материалы и методы). Таким образом, гломеруляции были выявлены у всех больных СБМП/ИЦ, у большинства из которых, а именно у 34 (82,9%), изменения слизистой по типу гломеруляций, были расценены, как III степень (разрывы

слизистой с/без кровотечения), у 7 пациенток (17,1%) – как II степень (обширные подслизистые кровоизлияния).

Анатомическая емкость мочевого пузыря, установленная при цистоскопии под общей анестезией, составила: 100-200 мл у 3 (7,3%) больных; 210-300 мл - у 17 (41,5%); 310-350 мл- у 15 (36,6%); 360-400мл – у 5(12,2%); более 400 мл- у 1 (2,4%) пациентки.

У больных из II группы анатомические изменения расположения уретры (“вагинализация”), были отмечены у 12 (32,4%) пациенток. Цистоскопические признаки патологических изменений слизистой были выявлены у 29 (78,4%) пациенток. Картина, характерная по внешним признакам для лейкоплакии (белесоватая бляшка с приподнятыми краями и четким, ровным контуром), была выявлена в 12 (41,4%) случаях, наиболее часто локализовавшаяся в области треугольника Льео, межмочеточниковой складке и в шейке мочевого пузыря. Остальными изменениями являлись гранулярные изменения слизистой и псевдополипозом шейки мочевого пузыря. У 5 (13,8%) больных РИНМП, были выявлены изменения слизистой по типу просовидных бугорков, в связи с чем, пациенткам проводилось дальнейшее обследование на наличие специфического процесса, однако, диагноз туберкулез не был подтвержден ни у одной из пациенток (таблица 9).

Таблица 9. Анатомические и цистоскопические изменения у пациенток с СБМП/ИЦ, РИНМП.

Выявленное изменение	Пациентки с СБМП (n=41)	Пациентки с РИНМП (n=37)
Влагалищная эктопия уретры (вагинализация)	3 (7,3%)	12 (32,4%)
Цисто-, ректоцеле	6 (14,6%)	11 (5,2%)
Псевдополипоз шейки мочевого пузыря	4 (9,75%)	5 (17,2%)
Характерные признаки	Гуннеровское поражение-14 (34,2%) Гломеруляции-34(82,9%) I степени-0 II степени-7 (17, 1%) III степени-34 (82, 9%)	Лейкоплакия-12 (41,4%) Шеечный цистит- 8 (27,6%)
Просовидные бугорки	0	4 (13,8%)
Всего пациенток с выявленными изменениями слизистой:	41 (100%)	29 (78,4%)
Отсутствие изменений	0	8 (21,%)

3.3 Оценка результатов бактериологического исследования на обогащенных питательных средах больных СБМП/ИЦ и РИНМП.

Средняя порция мочи, собранная в момент введения цистоскопа, в течение первых суток доставлялась в микробиологическую лабораторию ГКБ им. С.П.Боткина и с 2012 года, в лабораторию биохимии стрессов микроорганизмов института биохимии им. А.Н.Баха.

Учитывая данные современных исследований и предположений, о том, что микроорганизмы, вызывающие СБМП/ИЦ, могут требовать специальных условий культивирования или присутствовать в материале в малых концентрациях, что

затрудняет их выявление стандартными лабораторными методами, в лаборатории биохимии стрессов микроорганизмов института биохимии им. А.Н.Баха, помимо посева на стандартные питательные среды, проводился посев мочи на обогащенные (жидкие) питательные среды, в аэрофильных и микроаэрофильных условиях (с целью выявления аэробного и анаэробного типа бактерий). Всего, с 2012 года, было произведен посев мочи 18 пациенток с СБМП/ИЦ и 24 - пациенток с РИНМП, в качестве контрольной группы.

При посеве мочи больных обеих групп на стандартные (плотные) питательные среды, роста микрофлоры не было выявлено ни в одном случае, в обеих лабораториях. Все посева были стерильны.

При посеве на обогащенные питательные среды из мочи 16 пациенток с РИНМП был выявлен рост *E.Coli*, *Enterococcus fecalis*, *Klebsiella spp.* в титре 10^3 - 10^4 КОЕ. Из мочи 7 пациенток СБМП/ИЦ, также был выявлен рост *Enterococcus fecalis* в титре 10^3 - 10^4 КОЕ. У 9 пациенток после выполнения реактивации и посева в микроаэрофильных условиях были получены культуры клеток овоидной и булавовидной кокковой формы бактерий (Рис. 5 и Рис. 6). Было отмечено, что выделенные бактерий являются медленнорастущими (их рост отмечался, лишь на 5-14 сутки), а также их рост был отмечен только в микроаэрофильных условиях. Анализируя полученные данных нами было установлено, что роста подобных микроорганизмов не было получено при обработке материала больных РИНМП ни в одном случае, а также у 9 остальных пациенток с СБМП/ИЦ.

Рис. 5. Микроскопия культуры клеток бактерий булавовидной кокковой формы, выделенной из мочи больной СБМП/ИЦ; (x 200)



Рис. 6. Микроскопия культуры клеток бактерий овоидной формы, выделенной из мочи больной СБМП/ИЦ; (x200)



После выявления наличия бактерий, выделения качественного фрагмента ДНК чистой культуры, увеличения малых концентраций определённых фрагментов микробной ДНК, методом ПЦР выполнялось дальнейшее секвенирование гена 16S рРНК и биоинформатический анализ полученной последовательности с целью идентификации рода бактерий.

В результате секвенирования полученной бактерии и проведения биоинформатического анализа полученной последовательности, было установлено, что данными бактериями являются: представители **Corynebacterium spp.**- у 2 пациенток и **Microbacterium paraoxydans**- у 7 пациенток - представитель коринеформных бактерий.

При дальнейшей обработке полученных данных и выявлении связи между выделенными бактериями было установлено: отрицательными результатами бактериологического исследования методом ПЦР на ген 16S рРНК с дальнейшим секвенированием и биоинформатическим анализом, были у всех пациенток с РИНМП, а также у 9 (50%) пациенток с СБМП/ИЦ, у 7 (41,2%) из которых при цистоскопии и гидродистенции, были выявлены только гломеруляции, и у 2 (17,6%) пациенток- Гуннеровское поражение. Положительные результаты, с выявлением и ростом **Corynebacterium spp.** и **Microbacterium paraoxydans**,

были получены из материала 9 (50%) больных СБМП/ИЦ, у которых была установлена классическая форма СБМП/ИЦ (с Гуннеровским поражением (таблица 10).

Таблица 10. Анализ выявленных возбудителей на обогащенных питательных средах с дальнейшей ПЦР гена 16S рРНК, секвенированием и биоинформатическим анализом.

Возбудитель	Пациентки с СБМП Всего пациенток-18		Пациентки с РИНМП
	Гломеруляции- 7	Гуннеровское поражение- 11	Всего пациенток-24
E.Coli	0	0	4
Enterococcus fecalis	5	2	8
Klebsiella spp.	0	0	2
Streptococcus spp.	1	0	2
Microbacterium paraoxydans	0	7	0
Corynebacterium spp.	0	2	0
Отсутствие роста возбудителей	1	2	8

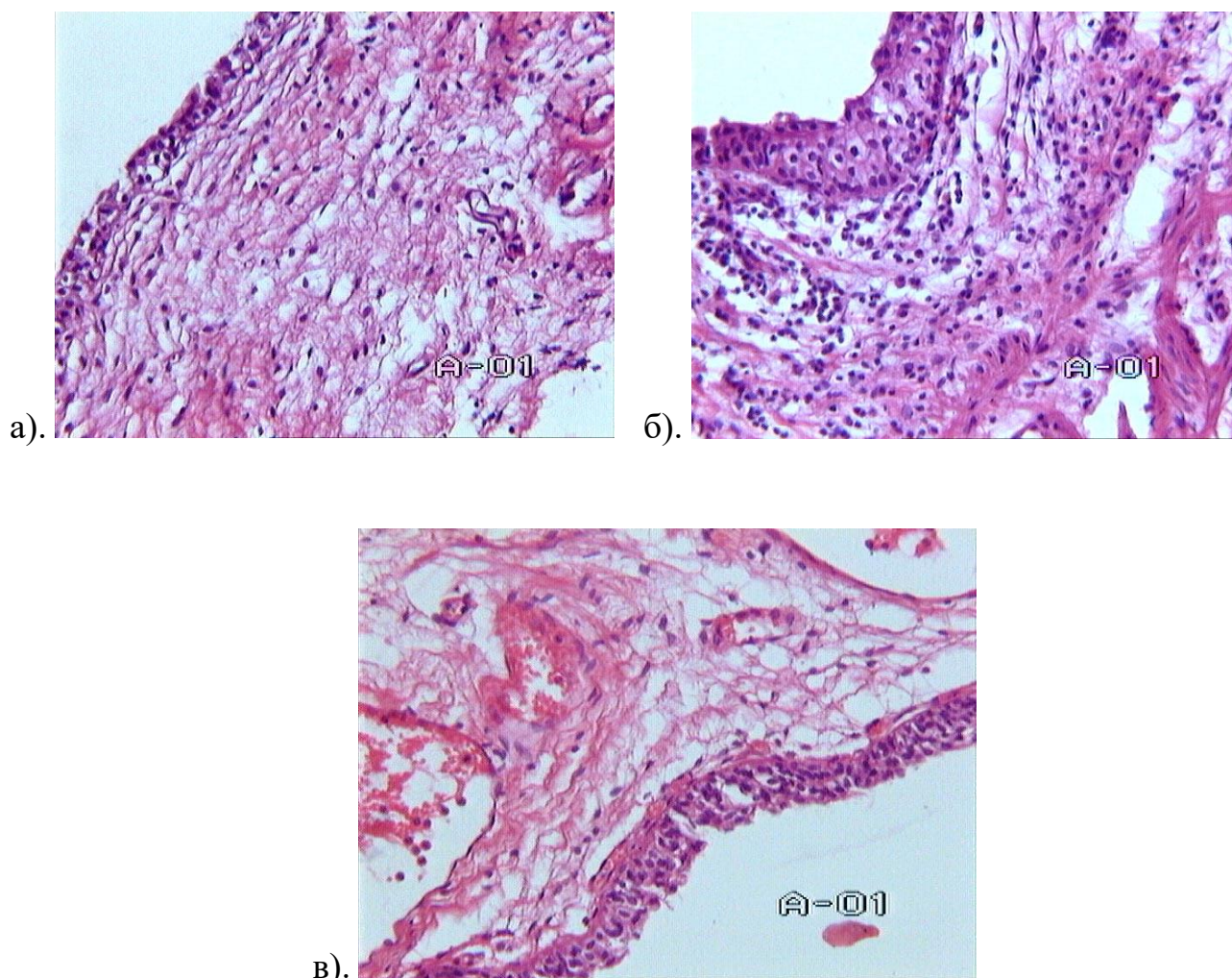
3.4 Результаты морфологического исследования биоптатов пациенток с СБМП/ИЦ и РИНМП

Воспалительная инфильтрация, гиперплазия уротелия, наличие фиброно-склеротической ткани с отсутствием эпителиальных клеток, а также плоскоклеточная метаплазия эпителия–дисрегуляторные процессы, свидетельствующие о существовании эпителия в “стесненных” условиях, были выявлены у больных СБМП/ИЦ.

При патоморфологическом исследовании биоптатов слизистой мочевого пузыря больных I группы плоскоклеточная метаплазия эпителия была выявлена в 12 (29,3%) случаях, гиперплазия уротелия отмечалась у- 36 (87.8%) пациенток, фиброно-склеротические изменения всех слоев стенки мочевого пузыря - у 27 (64,3%), а гипертрофия мышечного слоя – у 33 (85%), воспалительная

инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки у 21 (51,2%) больной (Рис.7, а, б, в).

Рис.7. Микроскопия биоптата слизистой мочевого пузыря больной Б., 53 лет, с СБМП/ИЦ. Окраска гематоксилином и эозином х 200 а) склероз подслизистого слоя; б) воспалительный инфильтрат; в). Гиперплазия уротелия.



Пример гистологического заключения № 4353/26305 -12

Пациентка Ч., 41 г.

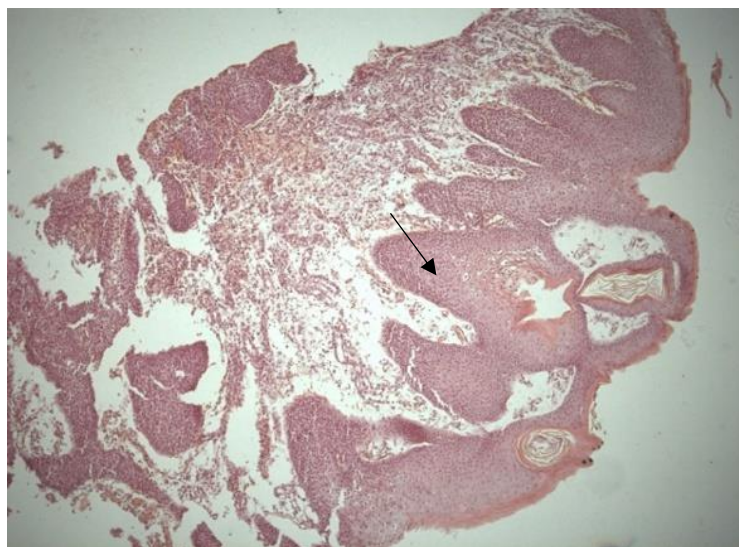
В стенке мочевого пузыря выраженные явления плоскоклеточной метаплазии с начальными признаками ороговения уротелия, базальная мембрана несколько утолщена, гомогенизирована, собственная пластинка слизистой оболочки умеренно склерозирована, обильно инфильтрирована лимфогистиоцитарными

элементами с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, и плазматических клеток. Мышечная пластинка собственной пластинки слизистой оболочки умеренно гипертрофирована, подслизистый слой склерозирован, инфильтрирован лимфогистиоцитарными элементами с примесью плазматических клеток.

Заключение: продуктивный, диффузный, интерстициальный цистит с незначительно выраженными признаками обострения и аллергизации.

По данным гистологического исследования биоптатов слизистой мочевого пузыря пациенток с РИНМП, морфологические изменения, были выявлены у 31(83,8%) пациенток: плоскоклеточная метаплазия с участками кератинизации (лейкоплакия)-14 (45,2%) (рис. 8); истончение слизистой мочевого пузыря с явлениями паракератоза- у 8 (25,8%) больных; признаки хронического цистита (лимфоидная инфильтрация, очаговая гиперплазия) –у 9 (29 %) больных.

Рис. 8. Плоскоклеточная метаплазия с участками кератинизации (лейкоплакия мочевого пузыря). Увеличение x 100, окраска гематоксилин-эозином.



Таким образом, результаты гистологического исследования позволили достоверно исключить наличие онкологического и специфического процессов, подтвердить предполагаемые диагнозы, что также позволило включить пациенток в основную и контрольную группы.

В заключении данной главы, следует еще раз отметить, что диагностика пациенток с СБМП/ИЦ, является сложной задачей, поэтому, пациентки должны наблюдаться в специализированных учреждениях, занимающихся этим тяжелым недугом. Применение углубленных методик диагностики (выполнения реактивации, выделения микробной ДНК, применения метода ПЦР на ген 16S рРНК с дальнейшим секвенированием и биоинформатическим анализом), СБМП/ИЦ позволило выявить коринеформные бактерии только у больных с классической форм СБМП/ИЦ, не выявленных при стандартных методах обследования.

Полученные данные говорят о патогенетической роли инфекции в развитии классической формы СБМП/ИЦ, что требует расширения диагностического поиска данной категории больных и необходимости включения антибактериальных препаратов в состав комплексного лечения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СБМП/ИЦ.

Учитывая многообразие симптомов, полиэтиологичность заболевания, лечение пациенток с данным тяжелым заболеванием было направлено на различные звенья патогенеза.

Пациентки уже отмечали положительный эффект после проведения первого этапа лечения: выполнения цистоскопии с гидродистензией в первые сутки после удаления катетера.

Из консервативной терапии, на 2-3 сутки послеоперационного периода, при сохраняющемся учащенном мочеиспускании и ургентных позывах к мочеиспусканию, назначался солифенацин сулкат (Везикар 5 мг), а также пикамилон по 0,05 мг x 3 раза в день с целью улучшения микроциркуляции.

После проведения 7-10 сеансов ГБО и ФТ, пациентками вновь заполнялись дневники мочеиспускания за 2 суток до выписки из стационара, при анализе которых было отмечено значительное улучшение показателей. Было отмечено уменьшение количества мочеиспусканий в течение суток в среднем до $24.3 \pm 0,7$ раз, и увеличение среднего эффективного объема до $124,6 \pm 26$ мл. После проведенной гидродистензии, сеансов ГБО и ФТ, все пациентки отмечали значимое уменьшение интенсивности боли, либо ее купирование. Среднее значение индекса симптомов СБМП/ИЦ по шкале L.Parsons, снизилось с 23,84 до 14.4 баллов (6-21 балл). Наглядно результаты представлены на рисунке 9.

Рис. 9. Анализ динамики клинических проявлений СБМП/ИЦ у пациенток при госпитализации и после проведенного гидробужирования, сеансов ГБО и ФТО к моменту выписки из стационара.



При выписке из стационара пациенткам назначались препараты, направленные на изменение нервной функции (амитриптилин, атаракс) на 4 месяца. Однако, 7(17,1%) пациенток отметили непереносимость последних, вследствие появления побочных явлений (вялость, сонливость, заторможенность). Данным пациенткам препараты были заменены на: антидепрессант Trazodonum (Триттико) по схеме ½ таблетки (150 мг 1 таб) на ночь 3-7 дней, затем по 1 таблетке на ночь-2 недели, затем 1 таблетка x 2 раза в день от 2 до 4 месяцев; антигистаминные препараты: Ципрогептадин (Перитол) по схеме: 2 мг x 1 раз в день, постепенно увеличивая дозу до 4 мг 3 раза в день 3-4 недели, и к концу лечения, снижение дозы до исходной. И затем, Кетотифен (Задитен) по 0,5-1 мг x 2 раза в сутки 2-3 месяца. При сохраняющемся учащенном мочеиспускании и urgentных позывах к мочеиспусканию, пациенткам назначался солифенацина сукцинат (Везикар) по 5 мг на 3 месяца. Рекомендовался курс терапии, направленной на восстановление гликозаминогликанового слоя уротелия: пентозан полисульфат по 100 мг 3 раза в день на 6-12 месяцев; Гиалуронидаза с Азоксимера бромидом (Лонгидаза 3000 ME) внутримышечно 1 раз в 5-7 дней № 10; курс инстилляций в мочевой пузырь

гепарина или препарата Уро-Гиал на фоне приема Канефрона, по схеме 4 инстиляции 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц № 4-6.

После получения результатов бактериологического исследования мочи, подтверждения наличия возбудителя, пациенткам назначался курс антибактериальной терапии. Учитывая тот факт, что для всех коринебактерий, характерна, как правило, резистентность практически ко всем антибактериальным препаратам кроме препаратов фторхинолонового ряда и гликопептидов (Ванкомицин), а также доказанную высокую активность препаратов фторхинолонового ряда в отношении *Corynebacterium spp.* и *Microbacterium spp.*, пациенткам с выявленными возбудителями назначались антибактериальные препараты Ципрофлоксацин по 500 мг x 2 раза в день или Левофлоксацин 500 мг x 1 раз в день на 7-10 дней.

Анализ результатов проведенного лечения проводился при повторной плановой госпитализации пациенток через 6-8 месяцев для выполнения гидродистенции и проведения курса ГБО, ФТ. Положительный эффект сохранялся у пациенток по сравнению с первичным обращением в клинику. Однако, рецидивирование болевой симптоматики, в среднем, было отмечено пациентками через 4-5 месяцев после предыдущей госпитализации. Также, отмечалась некоторая отрицательная динамика относительно результатов клинического исследования, полученных при выписке из стационара. Средняя частота мочеиспусканий в сутки составила $26,3 \pm 0,8$ мочеиспусканий (в 1,2 раза реже относительно первичной госпитализации). Средний эффективный объем мочевого пузыря составил $94,6 \pm 16$ мл (в 1,4 раза больше). Индекс симптомов по шкале L.Parsons $20,1 \pm 3,6$ баллов.

При выполнении повторной цистоскопии под общим обезболиванием, с гидродистенцией, признаки рецидива Гуннеровского поражения были выявлены у 4 пациенток из 14 выявленных ранее. Важно отметить, что данным пациенткам не выполнялось бактериологическое исследование мочи с выделением бактерии, микробной ДНК методом ПЦР на ген 16S рРНК, дальнейшим секвенированием, при первичном обращении, а также не назначался курс антибактериальной

терапии, в составе комплексной терапии. У 2-х пациенток с Гуннеровским поражением было подтверждено наличие *Corynebacterium* spp., а у 2-х пациенток, результат оказался отрицательным.

При оценке состояния слизистой мочевого пузыря у 12 пациенток (29,3%) (ранее 34 (82,9%)), были выявлены изменения слизистой по типу гломеруляций III степени. У 29 (70,7%) (ранее 7 (17,1%)) пациенток - II и I степени. После повторного курса ГБО и ФТ, средняя частота мочеиспусканий составила $18,5 \pm 1,5$ раз, а средний эффективный объем увеличился до $143,2 \pm 24$ мл. Снижение индекса симптомов по шкале L.Pasons до $14,1 \pm 2,8$ балла. (Рис.10)

Рис. 10. Сравнительный анализ динамики клинических проявлений симптомов СБМП/ИЦ пациенток до/после проведенного первичного лечения, через 6 месяцев после выписки, после повторного гидробуживания, сеансов ГБО и ФТ.



После повторного гидробуживания, курса ГБО и ФТ, при выписке пациенткам вновь рекомендовался курс комплексной терапии. Всем пациенткам с рецидивом

Гуннеровского поражения слизистой, независимо от результатов бактериологического исследования, назначался курс антибактериальной терапии (препараты фторхинолонового ряда). Также пациенткам была рекомендована повторная госпитализация через 6-8 месяцев для выполнения гидробужирования, сеансов ГБО и ФТ. Однако, через данный промежуток времени, пациентки отмечали удовлетворенность и стабильность клинического состояния, отсутствие выраженной болевой симптоматики, что способствовало увеличению безрецидивного периода до 8-10 месяцев. У 2 пациенток, удалось добиться 12-ти месячной регрессии после повторного обращения.

Оценить объективность исследования и эффективность клинического лечения, проведенного пациенткам с СБМП/ИЦ, через период 14-18 месяцев, удалось у всех пациенток.

В момент госпитализации средняя частота мочеиспусканий в сутки составила $20,8 \pm 5,1$ мочеиспусканий. Средний эффективный объем мочевого пузыря составил $110,7 \pm 31,6$ мл. Индекс симптомов по шкале L.Parsons $19,7 \pm 4,5$ баллов.

При выполнении плановой, повторной цистоскопии, по стандартной методике, с дальнейшей гидродистензией больных СБМП/ИЦ, анатомическая емкость мочевого пузыря, составила 100-200 мл - ни у одной пациентки; 210-300 мл - у 10 (24,4%); 310-350 мл - у 20 (48,8%); 360-400 мл - у 8 (19,5%); более 400 мл - у 3 (7,3%) больных.

Признаков рецидива Гуннеровского поражения не было выявлено ни у одной из пациенток (из ранее выявленных 14). Изменения слизистой по типу гломеруляций III степени были выявлены у 6 (14,6) пациенток, а II и I степени - у 35 (85,4%) пациенток с СБМП/ИЦ: 14 и 21 соответственно.

Далее, пациенткам проводилась терапия по стандартной схеме (сеансы ГБО, ФТ). В среднем, частота мочеиспусканий составила $16,7 \pm 3,9$ раз, а средний эффективный объем увеличился до $221,2 \pm 24$ мл. Снижение индекса симптомов по шкале L.Pasons до $14,3 \pm 3,8$ балла.

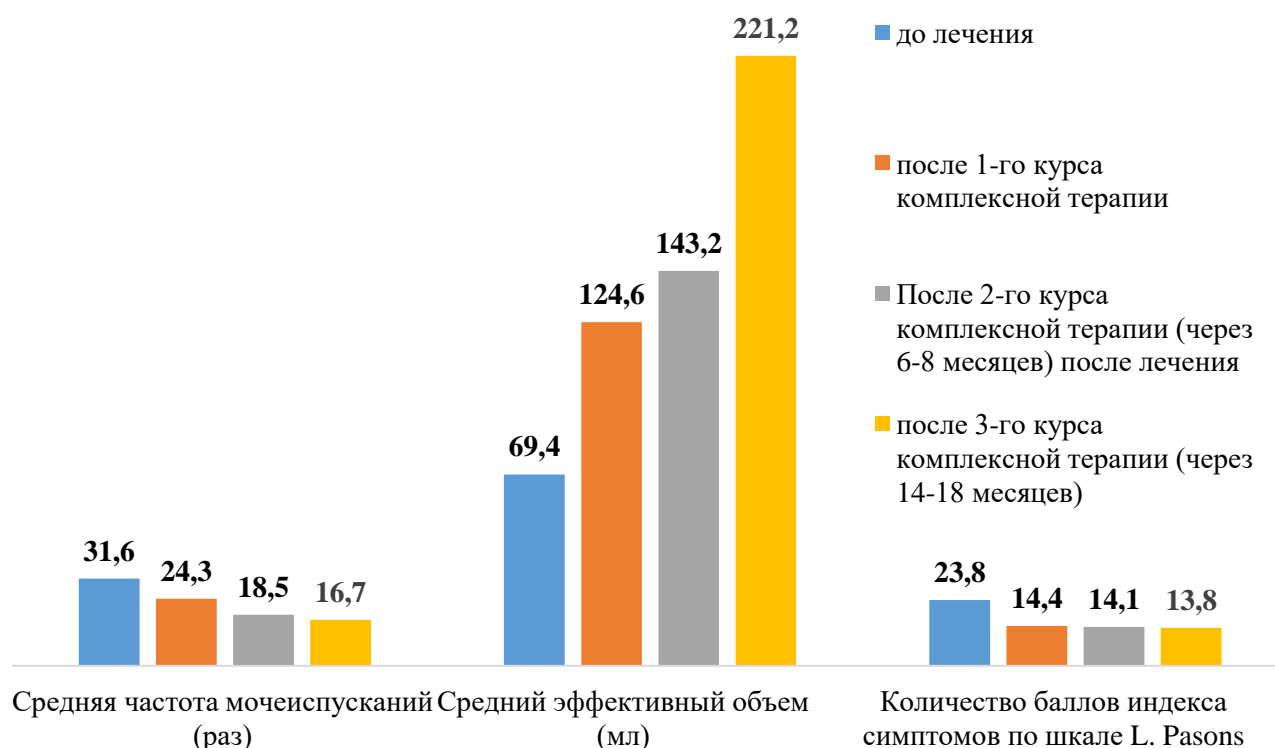
Сравнительные данные клинических показателей до и после лечения в различные сроки лечения, представлены в таблице 11 и на рисунке 11.

Таблица 11. Сравнительные данные показателей мочеиспусканий и индекс симптомов по шкале L.Parsons до и после лечения больных СБМП/ИЦ за период 6-8 и 14-18 месяцев (от первичной госпитализации).

Обращение, данные.	Средняя частота мочеиспусканий (раз)	Средний эффективный объем (мл)	Количество баллов индекса симптомов по шкале L. Parsons
1 госпитализация (первичное обращение)	31.6	69.4	23.8
При выписке, после проведенного гидробужирования, сеансов ГБО, ФТ (при выписке)	24.3	124.6	14.4
2 госпитализация (через 6-8 месяцев после начала лечения)	26.3	94.6	20.1
При выписке, после проведенного повторного гидробужирования, сеансов ГБО, ФТ	18.5	143.2	14.1
3 госпитализация (через 14-18 месяцев после начала лечения, после 2 курсов комплексного лечения)	20.8	110.7	19.7
При выписке, после проведенного 3 гидробужирования, сеансов ГБО, ФТ.	16.7	221.2	14.3

$p < 0,05$

Рисунок 11. Сравнительные данные показателей мочеиспусканий и индекса симптомов по шкале L.Parsons до и после лечения больных СБМП/ИЦ за период 6-8 и 14-18 месяцев (от первичной госпитализации)



Таким образом, через 14-18 месяцев после проведения комплексного лечения больных СБМП/ИЦ, с применением ГБО, ФТ на область мочевого пузыря, медикаментозной терапии, а также антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда, количество мочеиспусканий уменьшилось в 1.9 раза, а средний эффективный объем, увеличился в 3.2 раза, относительно данных при первичной госпитализации и показателей до проведения лечения. Важно отметить, что анатомическая емкость мочевого пузыря, установленная при цистоскопии под общей анестезией, у 3 (7,3%) пациенток с СБМП/ИЦ при первичной госпитализации составляла 100-200 мл. С учетом резко сниженной ёмкости мочевого пузыря, частых позывы к мочеиспусканию (до 53 раз в сутки), обсуждался вопрос о необходимости и целесообразности выполнения увеличительной пластики мочевого пузыря данным пациенткам. У всех пациенток была выявлена классическая форма поражения мочевого пузыря. Однако, после проведения комплексного лечения, при повторных

госпитализациях (через 6/8-14/18 месяцев), рецидива Гуннеровского поражения выявлено не было. Боль была купирована, частота мочеиспусканий снизилась с 50-53 до 26-30 раз в сутки, объемы порций мочеиспускания увеличились с 10-40 мл до 70-140 мл (средняя порция $84 \pm 9,4$ мл). А при выполнении гидродистенции, отмечалось увеличение анатомической емкости мочевого пузыря с максимальной в 150 мл, до 250-300 мл. Таким образом, хирургические операции по частичному или полному замещению стенок или удалению мочевого пузыря не выполнялось ни одной пациентке.

Выявленная цистоскопическая картина и изменение анатомической емкости мочевого пузыря на ранних сроках наблюдения пациенток, представлены в таблице 12.

Таблица 12. Изменение анатомической ёмкости и цистоскопической картины в разные сроки наблюдения.

	Первичное обращение (количество пациенток)	Через 6-8 месяцев (количество пациенток)	Через 14-18 месяцев (количество пациенток)
Гуннеровское поражение	14	4 (рецидив)	0
Гломеруляции:			
I ст.	0	9	21
II ст.	7	20	14
III ст.	34	12	6
Анатомическая емкость мочевого пузыря (мл)	Количество пациенток		
100-200	3	1	0
210-300	17	12	10
310-350	15	19	20
360-400	5	6	8
Более 400	1	3	3

Из представленной таблицы видно, что через 14-18 месяцев после обращения, отмечалось значимое улучшения цистоскопической картины. Рецидива Гуннеровского поражения не было выявлено ни у одной из пациенток. Также немаловажным фактом является тот, что при контрольном исследовании мочи методом ПЦР, роста *Corynebacterium spp.* и *Microbacterium spp.* у данных пациенток выявлено не было, что говорит об эффективности проведенного лечения. Гломеруляции III степени, встречались реже в 5,7 раз реже, чем при первичной госпитализации, а I степени, были выявлены у 21 пациентки, тогда как, при первичной цистоскопии- ни у одной. Оценивая анатомическую емкость в момент гидродистенции в диапазоне 100-250 и 260-400, отмечается ее увеличения в 1,5-2 раза через 14-18 месяцев, что соответственно, позволило увеличить средний эффективный объем, и уменьшить частоту мочеиспусканий.

Клинический случай:

Больная: Д., 36 лет история болезни №10714

Анамнез morbi: Со слов больной, около 8-9 лет отмечала жалобы на: учащенное мочеиспускание, уменьшение объёма порций мочеиспускания, боль в мочевом пузыре, усиливающуюся по мере его наполнения. Пациентка наблюдалась в различных лечебных учреждениях, с диагнозом: хронический рецидивирующий цистит. Лечилась у уролога поликлиники по м/ж, получала антибактериальную, противовоспалительную терапию. Однако, симптоматика и жалобы больной прогрессировали, а лечение было неэффективным. В сентябре 2012 года обратилась в ГКБ им С.П. Боткина, с жалобами на боль в мочевом пузыре, усиливающуюся при его наполнении, учащенное мочеиспускание малыми порциями от 20 до 90 мл, до 28 раз в сутки.

27.09.12 Была выполнена цистоскопия под общим обезболиванием. Гидродистенция мочевого пузыря, щипковая биопсия. По задней стенке, с переходом на верхушку, было выявлено два Гуннеровских поражения, в связи с чем, была произведена их электрокоагуляция. Максимальная анатомическая емкость составила 250 мл

Цистоскоп свободно проведен по уретре, остаточной мочи нет. Слизистая уретры не изменена. Псевдополипов не обнаружено. Остаточной мочи нет. Мочевой пузырь наполнен до 200 мл. Слизистая мочевого пузыря гиперемирована, инъецирована сосудами. Устья целевидные, расположены типично, отмечается выброс светлой мочи. При дальнейшем наполнении, отмечаются множественные гломеруляции (боковые, задняя стенка). Также, в области задней стенки, с переходом на верхушку, выявлено два Гуннеровских поражения. Выполнена щипковая биопсия. Мочевой пузырь наполнен максимально до 250 мл (максимальна анатомическая емкость), гидродистенция с экспозицией 7 минут. Далее цистоскоп заменен на резектоскоп. Выполнена электорокоагуляция Гуннеровских поражений.

Гистологическое заключение № 38291: фрагменты дистрофического вакуолированного пласта зрелого многослойного плоского неороговевающего эпителия без подлежащей ткани. Диффузная воспалительная инфильтрация, местами- очаговая лимфоидная инфильтрация. Участки покровного эпителия с механической деформацией клеток и полосок с метаплазией и гиперплазией. Заключение: Интерстициальный цистит.

Пациентке было проведено 10 сеансов ГБО и ФТ- магнитотерапии на область мочевого пузыря. На фоне лечения была отмечена положительная динамика (боль была купирована, увеличились интервалы между мочеиспусканиями, увеличились объемы порций мочеиспускания). Была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение урологом по месту жительства. Пациентке был рекомендован курс комплексной терапии, а также, в амбулаторном режиме, было выполнено 6 внутривезикулярных инстилляций препарата Уро-Гиал, однако, выраженного эффекта пациенткой отмечено не было.

Через 6 месяцев после выписки, в марте, пациентка вновь была госпитализирована в клинику с жалобами на: боль в мочевом пузыре,

усиливающиеся при наполнении, учащенное мочеиспускание малыми порциями от 30 до 100 мл, до 23 раз.

16.03.13 под спинальной анестезией, выполнена цистоскопия под спинальной анестезией, гидродистенция мочевого пузыря. Был выявлен рецидив Гуннеровского поражения. Выполнена электрокоагуляция.

Цистоскоп свободно проведен по уретре, слизистая уретры не изменена. Псевдополипов не обнаружено. Остаточной мочи нет. Мочевой пузырь наполнен до 250 мл. На задней стенке с переходом на верхушку-белесоватый рубец от ранее проводимой коагуляции Гуннеровских поражений. При дальнейшем наполнении до 300 мл, выявлены гломеруляции, по задней и боковым стенкам, в области задней стенки- рецидив Гуннеровского поражения с признаками кровотечения. Выполнена его электрокоагуляция.

Пациентке проведен курс комплексного лечения (7 сеансов ГБО, ФТ). По данным проведенного углубленного бактериологического исследования мочи методом ПЦР на ген 16S рРНК, у пациентки была выделена *Microbacterium paraoxydans*. в связи с чем, был назначен курс терапии фторхинолонами.

Далее госпитализация пациентки была через 8 месяцев (через 14 месяцев от первичной госпитализации). Пациентка предъявляла жалобы на: учащенное мочеиспускание малыми порциями до 18 раза в сутки. Объемы порций при мочеиспускании от 50 до 170 мл. Болевой симптоматики, пациенткой отмечено не было.

24.11.2013г. – выполнена цистоскопия под внутривенным обезболиванием, гидродистенция мочевого пузыря. Рецидива, новых Гуннеровских поражений выявлено не выявлено. Максимальная анатомическая емкость составила 400 мл.

В первые сутки, после удаления катетера, начата комплексное лечения, терапия, направленная на различные звенья патогенеза с включением фторхинолонов, на фоне которой: максимальный интервал между

мочеиспусканиями, по данным дневника мочеиспускания составил 3ч.30 мин., максимальная порция увеличилась со 170 до 260 мл, уменьшилась частота мочеиспусканий с 18 до 15 раз.

При контрольном углубленном бактериологическом исследовании мочи ПЦР на ген 16S рРНК-роста *Microbacterium paraoxydans* выявлено не было.

Пациентке была рекомендована госпитализация в сентябре 2014 года, однако, с учетом стабильного состояния, пациентка была госпитализирована спустя 12 месяцев, в ноябре 2014 г. Пациентка отмечала отсутствие боли в мочевом пузыре, частота мочеиспускания составляла 13-14 раз в сутки, минимальная порция 110 мл, максимально 220 мл. При цистоскопии под наркозом, Гуннеровских дефектов выявлено не было. Максимальная анатомическая емкость составила 400 мл. При контрольном углубленном бактериологическом исследовании мочи методом ПЦР на ген 16S рРНК, роста возбудителя выявлено не было. При выписке, максимальная порция составила 320 мл, частота 11-12 раз.

Таким образом, на фоне лечения, частота мочеиспускания снизилась с 27-28 до 11-12, порции увеличились с 20-90 до 170-320 мл, анатомическая емкость увеличилась с 250 до 400 мл. Также отмечалась стабилизация состояния, купирование болевой симптоматики и увеличение безрецидивного периода с 6 до 12 месяцев.

Таким образом, учитывая данные литературы и результаты нашей работы добиться положительных результатов лечения больных СБМП/ИЦ, можно только благодаря применению комплексного лечения, направленного на различные звенья патогенеза. Отсутствие рецидивов Гуннеровского поражения и возбудителей в моче при повторных госпитализациях, говорят об эффективности применения фторхинолонов в составе комплексного лечения больных СБМП/ИЦ. С учетом чувствительности выявленных возбудителей к препаратам фторхинолонового ряда, препараты данной группы должны являться препаратами выбора в лечении больных СБМП/ИЦ. Фторхинолоны должны быть включены в

состав комплексной терапии и применяться длительным курсом 7-10 дней, что особенно показано пациенткам с классической формой СБМП/ИЦ. Комплексное лечение с применением фторхинолонов, позволяет стабилизировать состояние пациенток, уменьшить потребность в частом использовании инвазивных методик лечения (гидродистенции, коагуляции Гуннеровских поражений), увеличить безрецидивный период, улучшить качество жизни данных пациенток и прогноз этого тяжёлого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные о роли инфекционного агента в этиологии и патогенезе СБМП/ИЦ являются весьма противоречивыми. Однако, учитывая возможность, того, что микроорганизмы, вызывающие это заболевание, могут требовать специальных условий культивирования или присутствовать в организме в слишком малых концентрациях, что затрудняет их выявление стандартными лабораторными методами, благодаря прогрессу в молекулярной диагностике (ПЦР, 16S рРНК), стало возможным преодолеть ограничения бактериологического метода культивирования микроорганизмов (Keay S., и соавт., 2008)

В исследование, проведенном на кафедре урологии и хирургической андрологии РМАПО, на базе ГКБ им. С. П. Боткина было проведено обследование и лечение 254 женщин со стойкой дизурией. Пациентки были разделены на 2 группы, в первую из которых, была включена 41 больная СБМП/ИЦ. Средний возраст пациенток данной группы, составил 52 года \pm 11 лет (от 35 до 73 лет). У 15 (36,6%) пациенток диагноз был установлен до обращения в клинику, а 26 (63,4%) пациенткам с клиническими проявлениями СБМП/ИЦ и характерными изменениями, выявленными при обследовании (Гуннеровское поражение и/или гломеруляции) – диагноз был установлен в нашей клинике. Средняя продолжительность клинических проявлений больных СБМП/ИЦ к моменту обращения в клинику, составляла в среднем 6 лет (от 4 до 9 лет). Пациентки длительное время наблюдались в различных учреждениях, с разнообразными диагнозами, в большинстве своем с диагнозом хронический рецидивирующий цистит- 33 (80,5%) пациентки. В результате несвоевременно установленного диагноза, пациентки получали неадекватную терапию, лечение было неэффективным.

Вторая группа была контрольной, с целью сравнительного анализа анамнестических данных и результатов бактериологического обследования. В нее были включены женщины, страдающие РИНМП (n= 37), возраст которых

составил от 18 до 48 лет (средний возраст 27 лет \pm 8 лет). Диагноз был подтвержден данными: анамнеза (частые рецидивы); лабораторных анализов (лейкоцитурия, бактериурия, ИППП в анамнезе); инструментальных методов обследования и морфологического исследования (пациенткам выполнялась цистоскопия с щипковой биопсией из измененных участков слизистой оболочки мочевого пузыря). Средняя продолжительность заболевания до обращения в клинику составляла от 2 до 10 лет, а частота рецидивов в год колебалась от 2 до 9 раз.

Основными жалобами всех пациенток с СБМП/ИЦ (100%) являлись: поллакурия, ноктурия и боль различной локализации, встречающаяся у всех пациенток. Преимущественно пациентки отмечали наличие боли в мочевом пузыре по мере его наполнения-32 (78,1 %) пациентки. Императивные позывы, возникающие вследствие боли, имели место у 31 (75,6 %) больной.

При анализе данных анамнеза больных СБМП/ИЦ среди сопутствующих заболеваний наиболее распространёнными являлись: гинекологические - у 29 (70,7%) пациенток, заболевания органов эндокринной системы и ЖКТ - у 14 (34,1%) и 17 (41,5%) соответственно. Оперативные вмешательства на органах малого таза, брюшной полости фигурировали в анамнезе 19 (46,3%) больных.

Общеклинические показатели данных анализов и методов исследования, не выявили значимых изменений у пациенток с СБМП/ИЦ. По данным выполненного УЗИ органов малого таза с доплерографией, признаки венозного тазового полнокровия, были выявлены у 2 (4,8%) пациенток. При анализе данных УЗИ мочевыделительной системы, наличия грубых структурных изменений верхних мочевых путей, признаков новообразований, дивертикулов мочевого пузыря не было выявлено ни у одной из пациенток.

Важным диагностическим исследованием, выполняемое всем пациенткам с СБМП/ИЦ, являлась цистоскопия под общим обезболиванием (внутривенным или эпидуральным). При первичном обращении классическая форма СБМП/ИЦ была

выявлена у 14 (34,2%), у 27 (65,8%), обследованных пациенток были выявлены гломеруляции, без признаков Гуннеровского поражения.

Одним из основных этапов работы являлось бактериологическое исследование мочи больных СБМП/ИЦ. Посевы мочи проводились всем пациенткам обеих групп на стандартные питательные среды, и были стерильными в 100%.

Учитывая возможную роль инфекционного агента в развитии СБМП/ИЦ, мы решили более углубленно подойти к диагностике пациенток с данным заболеванием. Начиная с 2012 года в лаборатории биохимии стрессов микроорганизмов института биохимии им. А.Н.Баха, выполнен посев мочи 18 пациенток с СБМП/ИЦ, и 24 пациенток с РИНМП, в качестве контрольной группы на стандартные питательные среды, а также, посев на обогащенные (жидкие) питательные среды с дальнейшей идентификацией наличия бактерий, выделения качественного фрагмента ДНК чистой культуры, обработкой методом ПЦР, секвенированием гена 16S рРНК и биоинформатическим анализом полученной последовательности с целью идентификации рода бактерий.

В результате исследования, посевы мочи пациенток обеих групп на стандартные питательные среды, были стерильны в 100%.

При посеве мочи на обогащенные питательные среды больных РИНМП, отсутствие роста возбудителей было выявлено у 8 (33,3%) пациенток. Рост возбудителей в статистически не значимом титре был выявлен у 16 (66,7%) пациенток: *E.Coli* – у 4, *Enterococcus fecalis* – у 8, *Klebsiella spp.* и *Streptococcus spp.* – у 4 пациенток.

Среди 18 больных СБМП/ИЦ, при посеве на обогащенные питательные среды у 7 (38,9%) пациенток был выявлен рост *Enterococcus fecalis* в статистически не значимом титре. После выполнения реактивации и посева мочи в микроаэрофильных условиях, были получены культуры медленно растущих бактерий у 9 (50%) пациенток с СБМП/ИЦ, причем роста данных возбудителей не было выявлено у ни у одной из пациенток из контрольной группы (100 %), а

также у остальных 9 (50%) пациенток с СБМП/ИЦ, из которых у 7 (41,2%) при цистоскопии и гидродистенции, были выявлены только гломеруляции, и у 2 (17,6%) пациенток-Гуннеровское поражение.

После выделения микробной ДНК, применения метода ПЦР на ген 16S рРНК с дальнейшим секвенированием и биоинформатическим анализом, положительные результаты, с выявлением и ростом *Corynebacterium* spp. и *Microbacterium paraoxydans*, были получены из материала 9 (50%) больных СБМП/ИЦ, причем у всех пациенток, при цистоскопии, была установлена классическая форма СБМП/ИЦ (с Гуннеровским поражением). Таким образом, из 11 пациенток с Гуннеровским поражением, рост возбудителей был выявлен у 9 (81,8%).

Представители коринебактерий представляют собой плохо изученную таксономическую группу и становятся причиной различных инфекционных заболеваний (De Zoysa A., Efstratiou A., 2006). С учетом того, что коринебактерии являются мультирезистентными к антибактериальной терапии, но обладают высокой чувствительностью к препаратам фторхинолонового ряда (Черкасов С.В., 2010; Alina O., 2012), пациенткам с выделенными возбудителями (*Corynebacterium* spp. и *Microbacterium paraoxydans*), мы включили препараты Ципрофлоксацин/Левифлоксацин в алгоритм комплексного лечения больных.

В результате исследования больных СБМП/ИЦ, проведения комплексного лечения (с применением гидробуживания, ГБО, ФТ на область мочевого пузыря, комплексной терапии, включающей антибактериальные препараты фторхинолонового ряда) и длительного наблюдения (14-18 месяцев), у всех пациенток мы отметили, увеличение безрецидивного периода до 8-10 месяцев, уменьшение количества мочеиспусканий в 1.9 раз, увеличение среднего эффективного объема в 3.2 раза, относительно данных при первичной госпитализации до лечения. После проведенного лечения, через 14-18 месяцев, отмечено значимое улучшения цистоскопической картины у всех пациенток: рецидива Гуннеровского поражения не было выявлено ни у одной из пациенток (100%). Гломеруляции III степени, встречались реже в 5,7 раз реже, чем при

первичной госпитализации, увеличение анатомической емкости в 1,5-2 раза, позволило увеличить средний эффективный объем, уменьшить частоту мочеиспусканий, и избежать выполнения заместительной пластики мочевого пузыря.

При контрольном исследовании мочи больных СБМП/ИЦ специальными методами, роста *Corynebacterium spp.* и *Microbacterium spp.* не было выявлено ни у одной из пациенток, что свидетельствует об эффективности проведенного комплексного лечения больных СБМП/ИЦ с применением препаратов фторхинолонового ряда.

Эффективность применения препаратов фторхинолонового ряда, в составе комплексной терапии, является целесообразным этапом в лечении пациенток с данным тяжелейшим заболеванием. Комплексное лечение больных СБМП/ИЦ способствует улучшению клинических показателей и цистоскопической картины, уменьшению клинических проявлений, а также увеличению безрецидивного периода, что позволяет значительно улучшить прогноз заболевания и качество жизни данной категории больных.

ВЫВОДЫ

- 1). Идентификация *Corynebacterium spp.* и *Microbacterium spp.* в моче 81,8% исследованных пациенток с классической формой СБМП/ИЦ, не выявление данных возбудителей у пациенток без Гуннеровского поражения и больных РИНМП, говорят о патогенетической роли данных возбудителей в развитии, именно, классической формы заболевания.
- 2). Стерильные посевы мочи при применении стандартных бактериологических методов и идентификация возбудителей на специальных питательных средах, с выделением качественного фрагмента ДНК, исследованием методом ПЦР на ген 16S рРНК, дальнейшим секвенированием и биоинформатическим анализом у пациенток с классической формой СБМП/ИЦ говорят о необходимости включения указанного метода диагностики в алгоритм обследования данных больных.
- 3). Отсутствие рецидива Гуннеровского поражения мочевого пузыря при повторных цистоскопиях под общим обезболиванием у всех больных СБМП/ИЦ с ранее имевшимися поражениями после проведения комплексного лечения с применением препаратов фторхинолонового ряда, а также отсутствие *Corynebacterium spp.* и *Microbacterium spp.* в моче данных больных при повторных исследованиях, говорит об эффективности применения фторхинолонов в составе комплексного лечения данных пациенток.
- 4). Комплексное лечение больных СБМП/ИЦ позволяет добиться: купирования боли у 100% пациенток, уменьшения частоты мочеиспускания в 1,9 раз, увеличения среднего эффективного объема мочевого пузыря в 3,2 раза, относительно первичной госпитализации через 14-18 месяцев, а также увеличения безрецидивного периода до 10-12 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом полиэтиологичности развития СБМП/ИЦ, лечение данного заболевания должно быть комплексным и направленным на различные звенья патогенеза.
2. Комплексное лечение больных СБМП/ИЦ должно включать антибактериальную терапию. Препаратами выбора с учётом выявленного этиологического агента у больных с Гуннеровским поражением мочевого пузыря, являются препараты фторхинолонового ряда.
3. Учитывая ошибки и особенности диагностики, неоднозначность подходов к лечению СБМП/ИЦ пациентки должны направляться, наблюдаться и получать адекватное лечение в специальных учреждениях занимающихся данной проблемой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аккер Л.В. Синдром хронических тазовых болей в урогинекологии/ Аккер Л.В., Неймарк А.И.// -М.: Медицинское информационное агентство, 2009.- 240 с.
2. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания/ Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиев. // - М.: Литтерра, 2006.-С. 33-41.
3. Багин В.Н. Диагностика и лечение синдрома тазовых болей у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями гениталий: дис....канд.мед.наук.-М., 2008.- 132 с.
4. Баратов М.О. К Вопросу О Детальной Классификации Коринебактерий. / Баратов М.О., Ахмедов М.М., Сакидибиров О.П// Проблемы Развития Апк Региона. - 2010. № 4.- С. 72-76.
5. Баратов М.О. Питательная среда для культивирования Коринебактерий./ Баратов М.О., Ахмедов М.М., Сакидибиров О.П// Ветеринарный врач.-2014.- №5.- С. 44-48.
6. Белова Н.А., Крупин В.Н., и др. Хроническая тазовая боль. Руководство для врачей 2007; с. 10-268.
7. Вишневский А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения. Автореф. Ис....канд.мед.наук. М., 1998
8. Гусев М. В. Микробиология. / Гусев М. В., Минеева Л. А.// Академия. - 2003.- № 4.- С. 421-464.
9. Зайцев А.В. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин. Дисс. ... д-ра мед. наук., М., 1999.
10. Зайцев А.В. Лонгидаза 3000 МЕ для инъекций в лечении больных интерстициальным циститом. / Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю.// Урология.- 2007.-№ 5.-С. 35-78.

11. Зайцев А.В. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря интерстициального цистита./ Зайцев А.В.// Урология сегодня.- 2011.-№ 6 (16).- С. 10-11.
12. Ивашкин В.Т. Нервные механизмы болевой чувствительности. / Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002.- № 4.- С. 16-21.
13. Интернет сайт Chronic pelvic pain. American Congress of Obstetricians and Gynecologists.URL:http://www.acog.org/publications/patient_education/bp099.cfm., 2011.
14. Колбасов Д.Н. Гипербарическая оксигенация в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Дис....канд.мед.наук., М., 2009.- С 68-123.
15. Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин. Дис. ... канд. мед. наук., М., 2005.- С.144.
16. Костин И.Н. Микробиом человека: наш второй геном. Значение и результаты международного исследовательского проекта «Микробиом человека» / Костин И.Н., Куванкина Л.Ю.// Status Praesens, (Москва) 2013.- №5.-С. 9-15.
17. Кудрявцева Л.В. Нормоценоз. Бактериальный вагиноз. Комплексная лабораторная диагностика бактериального вагиноза: современное состояние проблемы. / Кудрявцева Л.В., Гуцин А.Е.// Лабораторная служба. - 2013.- № 1.- С. 3-24.
18. Лоран О.Б. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин. / Лоран О.Б., Зайцев А.В., Липский В.С.// Саратов.- Приволжское книжное издательство.- 2001.С. 5-101.
19. Лоран О.Б. Медикаментозное лечение интерстициального цистита. /Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. // Медицинский Совет. -2008.- №1-2.-С. 20-26.
20. Матье Д. Гипербарическая медицина: практическое руководство/ пер. с англ. - М.: Бином. Лаборатории знаний, 2009. – С. 347-350.

21. Методы определения токсигенности у штаммов *Corynebacteriae diphtheria*. / Ценева Г.Я., Краевая Л.А., Габриелям С.А., Щедеркина Е.Е.// Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра Со РАМН. - 2005.-№ 7.-С. 182-186.
22. Могутов А.В. Особенности антибактериальной терапии пиелонефритов. / Могутов А.В.// Русский медицинский журнал. - 2003.- №24.-С. 1336-1339.
23. Неймарк А.И. Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство/ А. И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Ю.С. Кондратьева. // Гэотар-Медиа, 2010.-С. 8-12.
24. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Сочетание интерстициального цистита и аденомиоза у женщин, страдающих синдромом хронической тазовой боли. Материалы XII съезда Российского общества урологов. – М., 2012.- С. 408.
25. Некрасов А.В. Физико-химические принципы создания Лонгидазы. /Некрасов А.В., Пучкова И.Г., Карапутадзе Н.Т.// Иммунология. -2006.- № 2.- С.114–118.
26. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом./ Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Верясов В.Н., Ванько Л.В.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004.- №6 (137).- С. 646-649.
27. Пальцев М.А. Патологическая анатомия и молекулярная диагностика. / Пальцев М.А., Северин Е.С., Иванов А.А.// Архив патологии. – 2006.- №4.-С. 38.
28. Переверзев А.С. Клиническая урология: Монография. –Харьков: Факт. - 2000.-С. 114-115.
29. Плесовский А.М. Лучевые повреждения мочевого пузыря и интерстициальный цистит: клинико-морфологическое обоснование роли ГБО. /А.М. Плесовский// Дисс...канд.мед.наук, М., 2013.- С. 83-90.
30. Пушкарь Д.Ю. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита./ Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Гавриленко А.П. Мацаев А.Б., Касян Г.Р., Фарманов Р.Ф.// Урология. - 2010.-№1.-С. 22-24.

31. Пушкарь Д.Ю. Тазовые расстройства у женщин. / Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М.// М.: МЕД пресс-информ.- 2006.- С. 37-98.
32. Ретроспективный анализ морфологических исследований у больных интерстициальным циститом. / Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Гундорова Л.В., Ковылина М.В.// Урология, 2005. - № 4.- С.53-56.
33. Роль ферментных препаратов в комплексном лечении больных с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом. / Ковылина М.В., Зайцев А.В., Ибрагимов Р.А., Корсунская И.Л.// Эффективная Фармакотерапия. Урология и Нефрология. - 2013.- №2 (16).- С 10-22.
34. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. / Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л., Ковылина М.В., Цыбуля О.А.// Русский медицинский журнал. - 2010. - № 1.- С 1084-1089.
35. Стрижаков А.Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. / Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.// Медицина. - 1996.- С. 280-330.
36. Тихомиров А.Л. Лучше поздно, чем никогда. / Тихомиров А.Л., Батаева А.Е.// Русский медицинский журнал.-2013.- № 1(21).- с. 26–30.
37. Ткачук В.Н. Восстановление микроциркуляции в стенке мочевого пузыря с помощью препарата “Сулодексид” у больных интерстициальным циститом. / Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х.// Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- СПб.-2002.-№ 1(4).- С.74-75.
38. Фарманов Р.Ф. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении интерстициального цистита у женщин. / Фарманов Р.Ф.// Дисс...канд.мед.наук, М.: 2010.- С. 58-95.
39. Фенотипическая идентификация бактерий рода *Corynebacterium*. / Ценева Г.Я., Краева Л.А. Манина Ж.Н. Демина Ю.В.// Методические Рекомендации МР 4.2.0020-11: издание официальное Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека М.- 2011.- С. 5-47.

40. Черкасов С.В. Антибиотикорезистентность коринеформных бактерий репродуктивного тракта женщин. / Черкасов С.В., Гладышева И.В.// Антибиотики и Химиотерапия. - 2010.-№9(10).- С.45-49.
41. Шелкова Н.В. Патоморфологический анализ, диагностика и коррекция сочетанной урогенитальной патологии (циститов и эндометритов), осложненной синдромом хронической тазовой боли. автореф. дис...д-ра мед. наук. / Шелкова Н.В. - Барнаул, 2014.
42. Этиологическое значение *Corynebacterium Non Diphtheria* у больных с различной патологией. / Краева Л.А., Манина Ж.Н., Ценева Г.Я., Радченко А.Г.// Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунобиологии.- 2007.- №5.-С. 3-7.
43. A new classification is needed for pelvic pain syndromes—are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? / Abrams P., Baranowski A., Berger R.E., Fall M., Hanno P., Wesselmann U.// J. Urology.- 2006.-№ 175.- P. 1989–1990.
44. A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls./ Keay S., Schwalbe R.S., Trifillis A.L., Lovchik J.C., Jacobs S., Warren J.W.// Urology.- 1995.- № 45(2).-P. 223–229.
45. A review of the 4th International Consultation On Incontinence. / Hanno P, Nordling J, van Ophoven A. Lin A., Ueda T., Nyberg L.// 2008., 5–8 July Paris, France.
46. Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome./ Al-Hadithi H.N., Williams H., Hart C.A., Frazer M., Adams E.J., Richmond D.H., Tincello D.G.// J Urology/- 2005.-№ 174(1).-P. 151–154.
47. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy./ Peeters S.T., Heemsbergen W.D., van Putten W.L., Slot .A., Tabak H., Mens J.W., Lebesque J.V., Koper P.C.// International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics.- 2005.- №61(4).- P. 1019-1034.

48. Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis./ Yamada T., Murayama T., Andoh M.// International Journal of Urology.- 2003.-№10.- P. 463–469.
49. Agarwal M.I. A study to detect Helicobacter pylori in fresh and archival specimens from patients with interstitial cystitis, using amplification methods./ Agarwal M.I., Dixon R.A.// BJU International.- 2003.- №91(9).- P.814-816.
50. Ahmad I. Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. / Ahmad I., Sarath-Krishna N., Meddings R.N.// J Pelvic Floor Dysfunctions.- 2007.-№ 14(9).-P. 764-773.
51. Alina O. Mechanisms of antibiotic resistance in Corynebacterium spp. causing infections in people antibiotic resistant bacteria./ Alina O. //A Continuous Challenge in the New Millennium.- 2012.- P.387-401.
52. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis./ Siddiqui H., Lagesen K., Nederbragt A.J., Jeansson S.L., Jakobsen K.S.// BMC Microbiology.- 2012.-№ 12(9).- P. 205.
53. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons./ Siddiqui H., Nederbragt A.J., Lagesen K., Jeansson S.L., Jakobsen K.S.// BMC Microbiology.- 2011.-№ 11.- P. 244.
54. Ballieres M. Epidemiology of chronic pelvic pain./ Ballieres M. Zondervan KT, Barlow D.H.// Clinical Obstetrics and Gynecology .- 2000.-№ 14.- P. 403 – 414.
55. Baloch S. Diagnostic laparoscopic findings in chronic pelvic pain./ Baloch S., Khaskheli M.N., Malik A.M.// College of Physicians and Surgeons Pakistan.-2013.- № 23(3).-P. 190-193.
56. Baranowski A.P. Chronic pelvic pain./ Baranowski A.P.// Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.- 2009.-№ 23(4).-P. 593-610.
57. Bladder Pain Syndrome. / Nordling, J., Wyndaele J.J., Van de Merwe, J.P., Bouchelouche, P., Cervigni, M., Fall, M. (Eds.)// A Guide for Clinicians.- 2012.- P. 11-295.

58. Bouchelouche K. Recent developments in the management of interstitial cystitis./ Bouchelouche K., Nordling J.// *Current Opinion in Urology*.-2003.- №13(4).-P.309-13.
59. BPS and relate disorders./ Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D. Jr, Wein A.J.// *Campbell's urology*. Philadelphia: Elsevier.-2002. - P. 631-670.
60. Bumpus H. C. Jr. Interstitial cystitis: its treatment by over distention of the bladder./ Bumpus H. C. Jr.// *Medical Clinics of North America*.-1930.-№ 13.-P.1495–1498.
61. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection./ Nelson D.E., Van Der Pol B., Dong Q., Revanna K.V., Fan B., Easwaran S., Sodergren E., Weinstock G.M., Diao L., Fortenberry J.D.// *PLoS One*.-2010.-№ 5(11). P. e. 14116.
62. Chronic cystitis caused by *Corynebacterium Urealyticum* detected by polymerase chain reaction./ Simoons-Smit A.M., Savelkoul P.H., Newling D.W., Vandenbroucke-Grauls C.M.// *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*.-2000.- № 12.- P. 949-952.
63. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. / Mathias S.D., Kuppermann M., Liberman R.F., Lippschutz R.C., Steege J.F.// *Obstetrics & Gynecology*.- 1996.-№ 87.- P 321–327.
64. Clemens J.Q. Comparison of economic impact of chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis/painful bladder syndrome/ Clemens J.Q., Markossian T., Calhoun E.A. // *Urology*. – 2009.-№73 (4).-P743-746.
65. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review./ Giannantoni A., Bini V., Dmochowski R., Hanno P., Nickel J.C., Proietti S., Wyndaele J.J.// *European Urology*.- 2012.- №61(1).-P.-29-53.
66. Current management and future perspectives of over- active bladder (OAB) pharmacotherapy/ Dobrek Ł1, Juszczak K, Wyczółkowski M, Thor PJ.// *Acta poloniae pharmaceutica* .-2009.-№6(68).-P.807-821.
67. De Zoysa A. *Corynebacterium Spp.* / De Zoysa A., Efstratiou A. // *Principles and Practice of Clinical Bacteriology*, Second Edition. - 2006. - P. 113-128.

68. Decreased nanobacteria levels and symptoms of nanobacteria-associated interstitial cystitis/painful bladder syndrome after tetracycline treatment./ Zhang Q.H., Shen X.C., Zhou Z.S., Chen Z.W., Lu G.S., Song B.// International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.- 2010.-№ 21(1).- P.103–109.
69. Detection of eubacteria in interstitial cystitis by 16S rDNA amplification./ Heritz D.M., Lacroix J.M., Batra S.D., Jarvi K.A., Beheshti B., Mittelman M.W.// Urology.- 1997.-№ 158(6).-P.2291–2295.
70. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC Proposal. / van de Merwe J.P., Nordling J., Bouchelouche P., Bouchelouche K., Cervigni M., Daha L.K., Elneil S., Fall M., Hohlbrugger G., Irwin P., Mortensen S., van Ophoven A., Osborne J.L., Peeker R., Richter B., Riedl C., Sairanen J., Tinzl M., Wyndaele J.J.// European Urology.-2008.-№ 53(1).-P. 60–67.
71. Dormant microbes in interstitial cystitis./ Domingue G.J., Ghoniem G.M., Bost K.L., Fermin C., Human L.G. // Urology.-1995.-№153(4).-P. 1321–1326.
72. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis./ Shorter B., Lesser M., Moldwin R.M., Kushner L.// Urology.- 2007.- №178(1).- P. 145-152.
73. Enhancement of L-Serine Production by *Corynebacterium glutamicum* SYPS-062 Directly from Sucrose// Xiaomei Z. ,Hui Li, Wenfang Dou., Xin Xu, Zhenghong Xu// Tropical journal of pharmaceutical research.-2014.-№ 13 (12).- 2011-2014.
74. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder./ Wolfe A.J., Toh E., Shibata N., Rong R., Kenton K., Fitzgerald M., Mueller E.R., Schreckenberger P., Dong Q., Nelson D.E.// Journal of Clinical Microbiology.-2012.- №50(4).-P. 1376–1383.
75. Garratt A.M. Reliability and constructali dity of self-report questionnaires for patients with pelvic girdle pain./ Garratt A.M., Krogstad J.E. Grotle G.// Physical Therapy.- 2012.-№92(1).-P.111-123.
76. Haarala M. Urinary bacterial flora of women with urethral syndrome and interstitial cystitis./ Haarala M., Kiilholma P., Lehtonen O.P.// Gynecologic and Obstetric Investigation.- 1999.-№47(1).-P 42–44.

77. Hanno P.M. Conservative therapy of interstitial cystitis./ Hanno P.M., Wein A.J.// *Seminars in Urologic Oncology*.-1991.-№9.-P. 143–147.
78. Hanno P.M. Diagnosis of interstitial cystitis. /Hanno P.M.// *Urologic Clinics of North America*.-1994.-№21(1).-P. 63–66.
79. Hanno P.M. Interstitial cystitis-epidemiology, diagnostic criteria, clinical markers./ Hanno P.// *MRev Urology*.- 2002.-№ 4(1).-P.-3-8.
80. Harn S.D. Immunologic and histologic evaluation of the urinary bladder wall after group a streptococcal infection. / Harn S.D., Keutel H.J., Weaver R.G. // *Investigative urology*.-1973. - №11 (1). - P. 55-64.
81. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine./ Smith S.D., Wheeler M.A., Foster H.E. Jr, Weiss R.M.// *Urology*.- 1997.-№ 158(3 Pt 1).- P. 703–708.
82. Interstitial cystitis and the urethral syndrome: a possible answer/ Wilkins E.G., Payne S.R., Pead P. J., Moss S.T., Maskell R.M.// *Br J Urol*. 1989 Jul; 64(1):39-44.
83. Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distension./ Dunn M., Ramsden P.D., Roberts J.B., Smith J.C., Smith P.J.// *British Journal of Urology*.-1977.-№49.-P. 641–645.
84. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. / Nickel J.C., Tripp D.A., Pontari M., Moldwin R., Mayer R., Carr L.K., Doggweiler R., Yang C.C., Mishra N., Nordling J.J.// *Urology*.- 2010.-№ 184(4).-P. 1358–1363.
85. Interstitial cystitis: bladder pain and beyond./Theoharides T.C, Whitmore K., Stanford E., Moldwin R., O'Leary M.P.// *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.- 2008.- №9(17).- P. 2979-2994.
86. Interstitial cystitis: cost, treatment and co-morbidities in an employed population./ Wu E.Q., Birnbaum H., Mareva M., Parece A., Huang Z., Mallett D., Taitel H.// *Pharmacoeconomics*.- 2006.-№ 24(1).- P. 55–65.

87. Koziol J.A. Discrimination between the ulcerous and the non-ulcerous forms of interstitial cystitis by non-invasive findings./ Koziol J.A., Adams H.P., Frutos A.// *Urology*.- 1996.-№ 155(1).-P. 87-90.
88. Mauro C. Gynecological disorders in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients./ Mauro C., Natale F.// *International Urology and Nephrology*.- 2014.-№ 21(1).- 85-88.
89. Meijlink J.M. International Painful Bladder Foundation Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. / Meijlink J.M.// *An overview of Diagnosis & Treatment*.- 2013.- Vol.10.-P. 11-17.
90. Meijlink J.M. Interstitial cystitis and the painful bladder: A brief history of nomenclature, definitions and criteria./ Meijlink J.M.// *International Journal of Urology*.- 2014.-№ 21.- P. 4-12.
91. Miki M. Interstitial cystitis in Japan./ Miki M., Yamada T./ *BJU International*// 2000.- №86.- P. 634-637.
92. Nordling J. Global concepts of bladder pain syndrome (interstitial cystitis)./ Nordling J., Fall M., Hanno P.// *World Journal of Urology*.- 2012.-№ 30(4).-P. 457-464 .
93. Olender A. Antibiotic resistance and detection of the most common mechanism of resistance (Mlsb) of opportunistic *Corynebacterium*. / Olender A.// *Chemotherapy*.- 2014.-№ 4.- P. 294-306.
94. Oravisto K.J. Epidemiology of interstitial cystitis./ Oravisto K.J.// *Ann Chir Gynaecol Fenn.*- 1975.-№ 64(2).- P. 75-77.
95. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis and vulvodynia: a clinical correlation./ Peters K., Girdler B., Carrico D., Ibrahim I., Diokno A.// *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*.- 2008.- №19(5).- P. 665-669.
96. Parsons C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynecological chronic pelvic pain. *BJUInt*. 2011 Feb; 107(3):370-5.

97. Peeker R. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis./ Peeker R., Aldenborg F., Fall M.// International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction .- 2000.- №11.- P. 290–295.
98. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis./ Warren J.W., Horne L.M., Hebel J.R., Marvel R.P., Keay S.K., Chai T.C.// Urology.- 2000.-№ 163.-P. 1685–1688.
99. Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16S rRNA genes in interstitial cystitis and control patient bladder biopsies./ Keay S., Zhang C.O., Baldwin B.R., Jacobs S.C., Warren J.W.// Urology.-1998.-№ 159(1).- P.280–283.
100. Potts J.M. Association of chronic urinary symptoms in women and Ureaplasma urealyticum. / Potts J.M., Ward A.M., Rackley R.R.// Urology.-2000.-№ 55(4).- P. 486-489.
101. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health-screening project./ Temml C., Wehrberger C., Riedl C., Ponholzer A., Marszalek M., Madersbacher S.// European Urology.- 2007.-№51(3).- P. 803-808.
102. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in managed care population. / Clemens J.Q., Meenan R.T., Rosetti M.C., Gao S.Y., Calhoun E.A. // Urology.- 2005.- №173 (1).-P. 98-102.
103. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland./ Leppilahti M., Tammela T.L., Huhtala H., Auvinen A.// Urology.- 2002.-№ 168(1).- P.139-143.
104. Prolonged hydro-distention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year./ Glemain P., Riviere C., Lenormand L., Karam G., Bouchot O., Buzelin J.M.// European Urology.-2002.-№ 41.-P. 79–84.
105. Risk of irritable bowel syndrome and depression in women with interstitial cystitis: a case-control study. / Novi J.M., Jeronis S., Srinivas S., Srinivasan R., Morgan M. A., Arya L.A.// Urology.- 2005.-№ 174(3).- P. 937-940.

106. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis./ Sonal G., Abhishek S., Richard L., Ashutosh K. T.// *Therapeutic Advances in Urology*.-2011.-№3(1).- P. 19–33.
107. Rosenberg M. T. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office./ Rosenberg M. T., Hazzard M.// *Urology*.- 2005.- № 174(6).- P. 2231-2234.
108. Sacral neuro modulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial./ Whitmore K.E., Payne C.K., Diokno A.C., Lukban J.C.// *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*.- 2003.-№ 14.- P.305–309.
109. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society./ Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A// *Neurourol Urodyn*.- 2002.-№ 21(2).-P. 167-78.
110. Structure-activity relationship studies for the peptide portion of the bladder epithelial cell antiproliferative factor from interstitial cystitis patients./ Kaczmarek P., Keay S.K., Tocci G.M., Koch K.R., Zhang C.O., Barchi J.J. Jr, Grkovic D., Guo L., Michejda C.J.// *Journal of Medicinal Chemistry*.- 2008.-№ 51(19).-P. 5974-5983
111. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. /Engeler D. S., Baranowski A.P., Dinis-Oliveira P., Elneil S., Hughes J., Messelink E.J., van Ophoven A., Williams A.C.// *European Urology*.- 2013.-№ 64(3).-P. 431-439.
112. The efficacy of hydrodistention of the bladder for interstitial cystitis. / Tomoe H., Kobayashi H., Nakazawa H., Toma H.// *J. Interstitial Cystitis*.- 2004.-№ 2.-P. 24–31.
113. The management of interstitial cystitis or painful bladder syndrome in women. / Marinkovic S.P., Moldwin R., Gillen L.M., Stanton S.L.// *British Medical Journal*.- 2009.-№ 339(7).- P. 337-342.
114. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens./ Dong Q., Nelson D.E., Toh E., Diao L., Gao X, Fortenberry J.D., Van Der Pol B.// *PLoS One*.- 2011.-№ 6(5).-P. 197-199.

115. The microbiome of the urinary tract-a role beyond infection/ Whiteside S.A., Razvi. H., Dave S., Reid G., Burton J.P.// *Nat Rev Urol.* 2015; 12(2):81-90.
116. Theoharides T. C. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis./ Theoharides T. C.; Sant G. R.// *Urology.*- 1997.-№ 49.- P. 108-110.
117. Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with interstitial cystitis./ O'Reilly B.A., Dwyer P.L., Hawthorne G., Cleaver S., Thomas E., Rosamilia A., Fynes M.// *Urology.*-2004.- №172.-P. 1880–1883.
118. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. / Warren J.W., Brown V., Jacobs S., Horne L., Langenberg P., Greenberg P.// *Urology.*- 2008.- № 71(6).- P. 1085–1090.
119. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? /Burkhard F.C., Blick N., Hochreiter W.W, Studer U.E.// *J Urology.*- 2004.-№ 172(1).- P. 232–235.
- Van Ophoven A. Long-term results of trigon preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis./ Van Ophoven A., Oberpenning F., Hertle L.// *Urology.*- 2002.-№ 167.-P. 603–607