

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.62-002-009.7-036-037
DOI 10.21886/2308-6424-2018-6-3-26-35
ISSN 2308-6424

Синдром болезненного мочевого пузыря /интерстициальный цистит: факторы прогноза клинического течения заболевания

А.В. Зайцев, М.Н. Шаров, О.А. Арефьева, Д.Ю. Пушкарь

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ; Москва, Россия

Введение. Природа синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита (СБМП/ИЦ) остается до конца неизвестной. СБМП (BPS/IC) хроническое заболевание, при котором в биоптатах мочевого пузыря выявляется различная степень выраженности воспаления, фиброза детрузора и мастоцитоза. Клеточные механизмы воспаления при СБМП и процессы, приводящие к повреждению ткани и фиброзу, пока еще не совсем ясны [2, 3]. Вместе с тем результаты проведенных исследований показали, что фиброз и мастоцитоз детрузора связаны с необходимостью проведения различных видов лечения и предполагают неудачу стандартной терапии.

Цель исследования. Выяснение связи анатомической емкости мочевого пузыря и фиброза детрузора с клиническим течением СБМП/ИЦ.

Материалы и методы. В университетской урологической клинике МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ с 2010 по 2014 гг. были обследованы 110 пациенток с СБМП. Выраженность болевого синдрома у пациенток оценивали по 10-бальной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). С помощью международных опросников: индекса симптомов и качества жизни больных интерстициальным циститом (Interstitial Cystitis Symptom and Problem Indexes, ICSI, ICPI) и шкалы симптомов тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий (the Pelvic Pain Urgency and Frequency Questionnaire, PUF), индекса женской сексуальной дисфункции (FSFI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) проведена оценка клинических проявлений заболевания. Всем пациенткам с лечебно-диагностической целью была выполнена цистоскопия под общей анестезией. Биопсия мочевого пузыря произведена у 36 (33%) для исключения других заболеваний мочевого пузыря и патоморфологической оценки степени воспалительного процесса и выраженности фиброза детрузора.

Результаты. Анатомическая ёмкость мочевого пузыря у 65% пациенток составила 200-350 мл, а в 5% случаев было обнаружено ее снижение до 100 мл. Средняя ёмкость мочевого пузыря составила $297 \pm 90,2$ мл. Результаты проведенного исследования позволяют считать значительное снижение анатомической емкости мочевого пузыря вследствие прогрессирующего воспаления и фиброза в стенке мочевого пузыря существенным фактором, влияющим на клиническое течение СБМП, обуславливающим выраженность, прежде всего орган - специфических симптомов заболевания. Выявлена прямая корреляция показателей характера альтеративных изменений уротелия, степени выраженности воспалительной инфильтрации и выраженности боли, симптомов дизурии, в частности, частоты мочеиспусканий и императивных позывов, качества жизни и состояния психического здоровья. Степень выраженности фиброза, наличие перинеурита и мастоцитоза имеют прямую зависимость от продолжительности заболевания.

Выводы. Сниженная емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора являются маркерами поражения мочевого пузыря при СБМП/ИЦ и характерны для определенной подгруппы пациентов, требующих проведения эндовезикального лечения в отличие от пациентов с системным фенотипом и коморбидными состояниями

Ключевые слова: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит;
фиброз детрузора; фиброгенез; бовгиалуронидаза азоксимер

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.06.2018. **Принята к публикации:** 27.08.2018.

Автор для связи: Зайцев Андрей Владимирович; тел.: +7 (926) 104-65-56; e-mail: zaitcevandrew@mail.ru

Для цитирования: Зайцев А.В., Шаров М.Н., Арефьева О.А., Пушкарь Д.Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря /интерстициальный цистит: факторы прогноза клинического течения заболевания. *Вестник урологии*. 2018;6(3):26-35. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-26-35

Interstitial Cystitis / Bladder Pain Syndrome: factors predicting the clinical course of the disease

A.V. Zaitsev, M.N. Sharov, O.A. Arefieva, D.Yu. Pushkar

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Moscow, Russian Federation

Introduction. Etiology of the Bladder pain syndrome/Interstitial cystitis (BPS/IC) remains completely unknown. BPS/IC is a chronic disease in which bladder biopsy specimens show varying degrees of inflammation's severity, detrusor fibrosis and mastocytosis. With BPS/IC, cellular mechanisms of inflammation and processes leading to tissue damage and fibrosis are still not entirely clear. However, the results of studies have shown that fibrosis and mastocytosis of the detrusor are associated with the need for various types of treatment and suggest the failure of standard therapy.

Purpose of research. The aim of the study is to determine the relationship between the anatomical capacity of the bladder and detrusor fibrosis with the clinical course of BPS/IC.

Materials and methods. 110 patients with BPS/IC were examined from 2010 to 2014 in the University Urological Clinic MSMU, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Patients' pain severity was assessed by a 10-point Visual Analogue Pain scale (VAS). Clinical manifestations of the disease were assessed using international questionnaires: an index of symptoms and quality of life of patients with interstitial cystitis (Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index; ICSI, ICPI) and scales of symptoms of pelvic pain, urgency and frequency of urination (the Urine and Frequency Questionnaire, PUF), Female Sexual Dysfunction Index (FSDI), Hospital Anxiety and Depression Scale. All patients underwent cystoscopy with general anesthesia for therapeutic and diagnostic purposes. Bladder biopsy was performed in 36 patients (33%) for the treatment of other bladder's diseases, as well as for the degree's pathological assessment of the inflammatory process and the severity of detrusor fibrosis.

Results. In 65% of patients, the anatomical capacity of the bladder was 200-350 ml, and in 5% of cases, its reduction to 100 ml was found. The average capacity of the bladder was 297 ± 90.2 ml. The results of the study suggest a significant decrease in the anatomical capacity of the bladder due to progressive inflammation and fibrosis in the bladder's wall an essential factor affecting the clinical course of the BPS/IC, causing the severity of the organ-specific symptoms of the disease. A direct correlation was found between the indicators of the nature of alterative changes in urothelia, the severity of inflammatory infiltration and the severity of pain, symptoms of dysuria, in particular, frequency of urination and imperative urges, quality of life and mental health. The severity of fibrosis, the presence of perineuritis and mastocytosis are directly dependent on the duration of the disease.

Conclusions. Reduced bladder capacity and detrusor fibrosis are markers of bladder damage in BPS/IC. These changes are characteristic of a certain patients' subgroup who require endovesical treatment, unlike patients with a systemic phenotype and comorbid conditions.

Key words: bladder pain syndrome/interstitial cystitis; detrusor fibrosis; fibrogenesis; bovgialuronidase azoxymere

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 04.06.2018. **Accepted:** 27.08.2018.

For correspondence: Andrey V. Zaitsev; tel.: +7 (926) 104-65-56; e-mail: zaitcevandrew@mail.ru

For citation: Zaitsev A.V., Sharov M.N., Arefieva O.A., Pushkar D.Yu. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: factors predicting the clinical course of the disease. *Urology Herald*. 2018;6(3):26-35. (In Russ.). DOI: 10.21886/2306-6424-2018-6-3-26-35

Введение

Природа синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита (СБМП/ИЦ) остается до конца неизвестной. Среди этиологических факторов рассматриваются аутоиммунные, аллергические, инфекционные, неврологические, сосудистые заболевания, а также инфильтрация стенки мочевого пузыря повышенным количеством

тучных клеток, повреждение защитного слоя муцина и воздействие на стенку мочевого пузыря токсических субстанций, содержащихся в моче. Многообразие симптомов и различия в восприимчивости пациентов к лечению указывают на полиэтиологичность заболевания [1]. Название «интерстициальный цистит» нередко фокусирует внимание исследователей лишь на мочевом пузыре, в то время он может быть лишь местом сосредоточения действия различных этиологи-

ческих факторов. Интерстициальный цистит, первоначально считавшийся заболеванием мочевого пузыря, в настоящее время подразумевает хронический болевой синдром. Понимание этого и привело в настоящей попытке пересмотреть название заболевания. В данном контексте термин синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) был признан более удачным новым названием для интерстициального цистита, поскольку это название находится в одном ряду с названиями других тазовых болевых синдромов и не противоречит клиническим проявлениям данного синдрома и знаниям его патофизиологии.

СБМП (BPS / IC) хроническое заболевание, при котором в биоптатах мочевого пузыря выявляется различная степень выраженности воспаления, фиброза детрузора и мастоцитоза. Клеточные механизмы воспаления при СБМП и процессы, приводящие к повреждению ткани и фиброзу, пока еще не совсем ясны [2, 3]. Вместе с тем результаты проведенных исследований показали, что фиброз и мастоцитоз детрузора связаны с необходимостью проведения различных видов лечения и предполагают неудачу стандартной терапии [4].

Выбор лечебной тактики должен основываться, насколько это возможно, на плацебо-контролируемых исследованиях; лечение начинают с менее инвазивных методов; планировать лечение на основании индивидуальных особенностей пациента; рассматривать применение более инвазивных методик только при отсутствии эффекта от преоральной фармакотерапии и внутрипузырного лечения; непроверенные методы лечения должны применяться в рамках клинических исследований; инвазивные оперативные методы должны применяться в последнюю очередь, за редким исключением.

Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации (AUA, 2011) лечение СБМП/ИЦ следует начинать с наиболее консервативных методик, а в случае их неэффективности переходить к менее консервативным методам. Вид лечения зависит от тяжести симптомов заболевания и предпочтений самого пациента. По истечению клинически значимого периода применение неэффективных методик прекращают. В интересах пациента следует проводить многоплановую, симультанную терапию. Это, прежде всего, относится к лечению тазовой боли, когда нередко необходим мультидисциплинарный подход. При неэффективности различных методов лечения следует провести пересмотр лечебной тактики и, возможно, клинического диагноза [5].

Пациентов, страдающих СБМП/ИЦ необходимо информировать о нормальной функции мочевого пузыря, характере заболевания, существующих методах лечения их риске, поведенческой терапии, средствах борьбы со стрессом, приводящим к усилению симптоматики. Вторым направлением в лечении СБМП/ИЦ является применение мануальной терапии (воздействие на тазовые, абдоминальные и бедренные мышечные триггерные точки, протяженные мышечные контрактуры и рубцы). Вместе с тем, назначение

упражнений, направленных на укрепление мышц тазового дна (например, гимнастика по Кегелю), является противопоказанным. Пероральная фармакотерапия заключается в назначении трициклических антидепрессантов (амитриптилин), антигистаминных препаратов (гидроксизина гидрохлорид) и блокаторов H-2 рецепторов (циметедин), а также пентозанполисульфата (Elmiron®). Для внутрипузырной фармакотерапии рекомендованы диметилсульфоксид (ДМСО), гепарин и лидокаин в сочетании с кортикостероидами. В отличие от США, в Канаде и странах Европы для инстилляции в мочевой пузырь в настоящее время нередко применяют препараты, восстанавливающие защитный гликозаминогликановый слой: хондроитин-сульфат (Gepan®), гиалуронат натрия (Cystistat®, Уро-гиал) или их комбинацию (Ialuril®).

Третьим направлением (уровнем) в лечении СБМП/ИЦ является цистоскопия под общей анестезией с гидробуживанием мочевого пузыря. При выявлении участков Гуннеровского поражения выполняют их коагуляцию (гольмиевый лазер, электрокоагуляция) и/или введение в подслизистый слой триамцинолона.

К четвертому направлению лечения относятся различные методики нейростимуляции, включая имплантацию постоянного нейростимулятора. В урологической клинике МГМСУ, а также в ряде медицинских центров Европы на протяжении длительного времени применяют метод эндовезикального ионофореза (эндовезикального введения лекарственных препаратов под действием электрического постоянного тока).

Назначение циклоспорина А и внутридетрузорное введение ботулинического токсина типа А (botulinum toxin А, ВТХ-А) рассматриваются как пятое направление лечения СБМП/ИЦ.

Следует отметить, что в связи с отсутствием роста микрофлоры при бактериологическом исследовании у большинства больных СБМП/ИЦ и недоказанностью инфекционной теории его возникновения, длительное применение антибиотиков является неоправданным. Вместе с тем при выполнении эндовезикальных процедур и цистоскопии проводится антимикробная профилактика развития мочевой инфекции, при этом предпочтение отдается препаратам, обладающих доказанной эффективностью при однократном применении (например, фосфомицина трометамол).

У ограниченного контингента больных с потерянностью емкости мочевого пузыря, наличием мучительных тазовых болей и выраженной дизурией возможно выполнение ортотопической пластики мочевого пузыря, суправезикальной деривации мочи с - или без цистэктомии.

По мере накопления клинического опыта необходима критическая оценка эффективности и безопасности существовавших ранее и появляющихся новых методов лечения СБМП/ИЦ. Медикаментозное лечение, безусловно, имеет ряд преимуществ, однако эффективность медикаментозной терапии всецело зависит от совершенствования наших знаний об этиологии и патогенезе данного заболевания.

Материалы и методы

В университетской урологической клинике МГМСУ им. А.И. Семашко МЗ РФ с 2010 по 2014 гг. были обследованы 110 пациенток с СБМП. Хроническая тазовая боль и учащенное, болезненное мочеиспускание являются ведущими симптомами СБМП. Согласно заполнявшемуся дневнику мочеиспусканий максимальное количество мочеиспусканий в сутки у обследуемых пациенток составило 65, а минимальное –

14 (в ср. $25,32 \pm 7,5$), при этом их беспокоили мочеиспускания, как в дневное, так и в ночное время суток практически в равном количестве (в среднем каждый час) (рис. 1).

Выраженность болевого синдрома у пациенток оценивали по 10-бальной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) (рис. 2). Среднее значение уровня боли по ВАШ составляло $6,9 \pm 1,7$ баллов, при этом 4% и 13% пациенток отметили максимально возможный балл (9 и 10 соответственно).

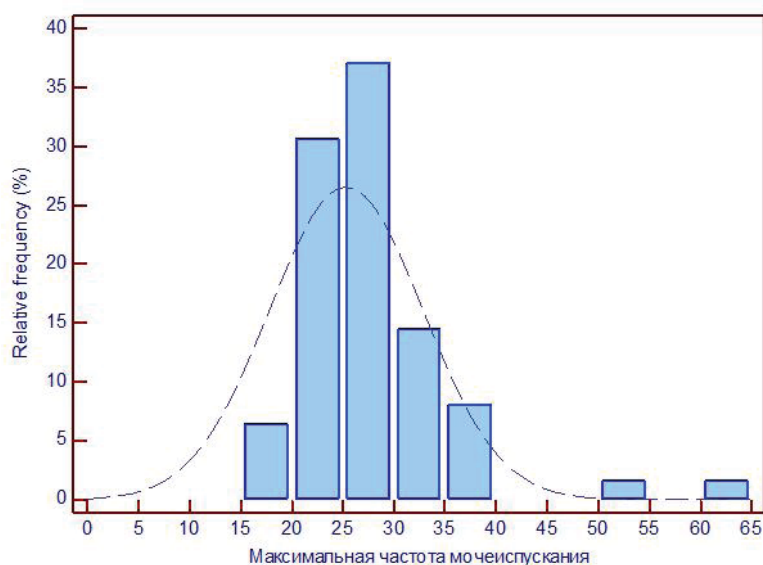


Рисунок 1. Гистограмма. Распределение пациенток по количеству мочеиспусканий в сутки.
Figure 1. Histogram. Distribution of patients by the number of urination per day.

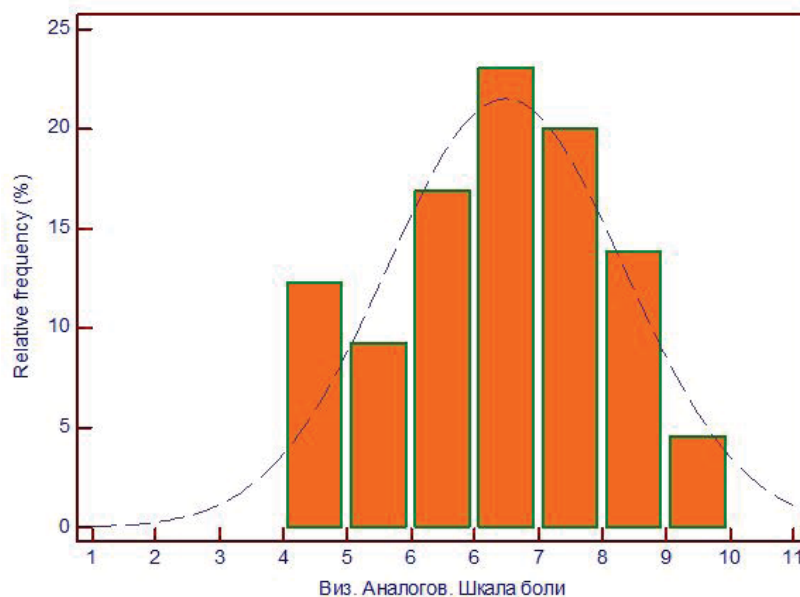


Рисунок 1. Гистограмма. Распределение пациенток по степени выраженности болевого синдрома.
Figure 2. Histogram. Distribution of patient's pain syndrome on degree of expressiveness.

С помощью международных опросников: индекса симптомов и качества жизни больных интерстициальным циститом (Interstitial Cystitis Symptom and Problem Indexes, ICSI, ICPI) и шкалы симптомов тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий (the Pelvic Pain Urgency and Frequency Questionnaire, PUF) мы смогли в совокупности оценить выраженность симптомов дизурии и боли. Медиана индекса симптомов интерстициального цистита и качества жизни (O'Leary Sant IC) составила - 14 баллов, максимальный показатель - 20, минимальный - 10 (рис. 3). Как видно из диаграммы №3 у 27% пациенток наблюдалась максимальная выраженность СБМП, согласно количеству набранных баллов по опроснику. Следует так же отметить, что императивные позывы беспокоили 95% обследованных пациенток, при этом 50% из них испытывали их постоянно.

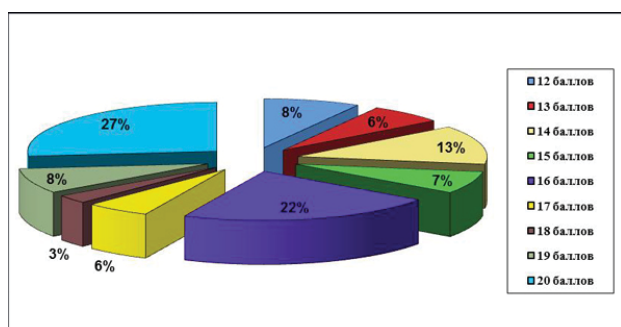


Рисунок 3. Диаграмма. Распределение пациенток согласно данным опросника «Индекс симптомов интерстициального цистита и качества жизни» (Interstitial Cystitis Symptom and Problem Indexes).

Figure 3. Diagram. Distribution of patients according to data of the questionnaire «Interstitial Cystitis Symptom and Problem Indexes».

Качество жизни пациенток было проанализировано с помощью индекса качества жизни больных с интерстициальным циститом (ICPI). Все пациентки набрали более 10 баллов, что характерно для пациентов СБМП. Медиана по шкале ICPI составила 14 баллов, минимум - 10, максимум - 16. Как видно из рисунка 4, 51% пациенток набрали максимальное количество баллов, у них клинические проявления заболевания приводят к резкому затруднению социальной адаптации.

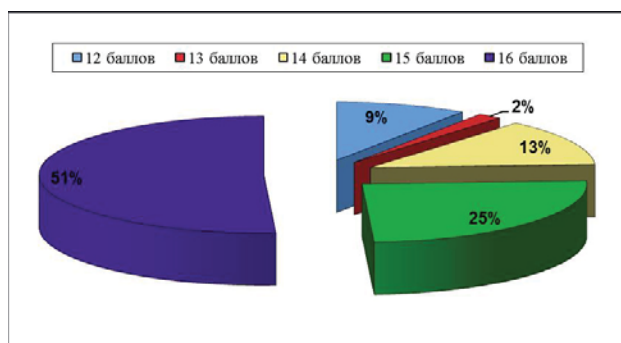


Рисунок 4. Диаграмма. Распределение пациенток согласно данным шкалы «Индекс качества жизни больных интерстициальным циститом (ICPI)».

Figure 4. Diagram. Distribution of patients with according to the ICPI scale.

Шкала симптомов тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий (PUF score) помимо симптомов дизурии дополнительно касается качества жизни больных и их сексуальной активности на фоне заболевания. Согласно указанному опроснику, средний балл составил 22, минимальный - 15, максимальный - 38 (рис. 5).

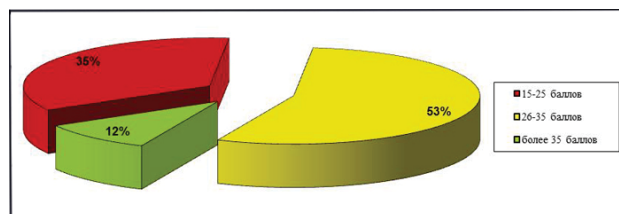


Рисунок 5. Диаграмма. Распределение пациенток согласно данным шкалы «Симптомы тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий (PUF)».
Figure 5. Diagram. Distribution of patients with according to the PUF scale.

Важный аспект качества жизни пациенток, страдающих заболеваниями мочеполовых органов и/или нарушениями функции тазового дна, - сексуальная функция. Для оценки сексуальной функции пациенток был использован индекс женской сексуальной дисфункции (FSFI). Согласно этому опроснику 38% пациенток СБМП были сексуально неактивны, из них 60% обследованных избегали половых контактов вследствие выраженности симптомов СБМП, главным образом по причине наличия диспареунии. Среди 62% сексуально активных больных 53% имели различной степени выраженности сексуальную дисфункцию.

При проведении оценки состояния пациенток, страдающих СБМП, необходимо уделять пристальное внимание изучению их психологического статуса. Для оценки этого статуса использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), распределение пациенток по этому показателю представлено на рисунке 6. У 55% пациенток с СБМП помимо симптомов основного заболевания отмечают-ся тяжёлые депрессивные и тревожные расстройства.

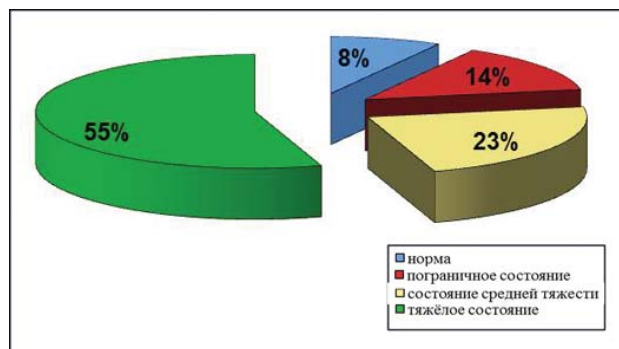


Рисунок 6. Диаграмма. Распределение пациенток согласно данным «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)».

Figure 6. Diagram. Distribution of patients with according to the HADS scale.

Средний балл по шкале HADS составил 17,09 (ДИ 16,15-18,03) балла, медиана – 19,0 баллов, минимум – 4,0, максимум – 21,0 баллов.

Всем пациенткам с лечебно-диагностической целью была выполнена цистоскопия под общей анестезией. Биопсия мочевого пузыря произведена у 36 (33%) для исключения других заболеваний мочевого пузыря и патоморфологической оценки степени воспалительного процесса и выраженности фиброза детрузора. При цистоскопической картине Гуннеровских поражений во всех случаях в биоптатах выявлялась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда с явлениями метаплазии эпителия и отека собственной пластинки слизистой оболочки, а фиброзно-склеротические изменения в большинстве случаев затрагивали все слои стенки мочевого пузыря. При наличии выраженных изменений слизистой мочевого пузыря, визуализации участков Гуннеровского поражения у 60 (54%) пациенток проводилась их лазерная или электрокоагуляция. Цистоскопия под общей анестезией позволяет оценить также анатомическую емкость мочевого пузыря что невозможно сделать при обычной цистоскопии в амбулаторных условиях. Анатомическая ёмкость мочевого пузыря у 65% пациенток составила 200-350 мл, а в 5% случаев было обнаружено ее снижение до 100 мл. Средняя ёмкость мочевого пузыря составила $297 \pm 90,2$ мл (рис. 7). Следует отметить, что при длительно существующем «язвенном» цистите эффективный объем мочеиспусканий у пациенток был не более 10 - 20 мл, в то время как у этих же пациенток интраоперационно анатомическая емкость достигала 400 мл. Известно, что в норме у женщин анатомическая емкость мочевого пузыря равняется 800 -1000 мл.

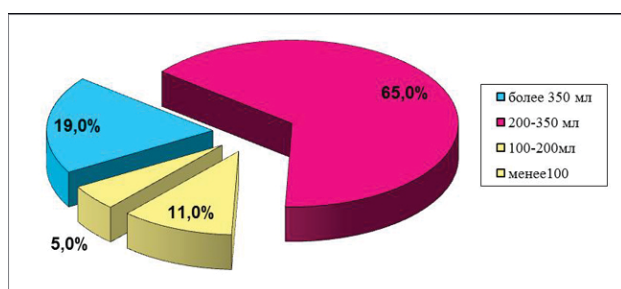


Рисунок 7. Диаграмма. Распределение пациенток в зависимости от величины анатомической ёмкости мочевого пузыря

Figure 7. Diagram. Distribution of patients depending on size of bladder anatomical capacity.

Результаты

Результаты проведенного исследования позволяют считать значительное снижение анатомической емкости мочевого пузыря вследствие прогрессирующего воспаления и фиброза в стенке мочевого пузыря существенным фактором, влияющим на клиническое течение СБМП, обуславливающим выраженность, прежде всего орган - специфических симптомов заболевания.

Ранее нами были опубликованы результаты патоморфологических исследований биоптатов мочевого пузыря у больных СБМП [6,7]. Патоморфологические изменения у больных СБМП/ИЦ имеют прямую зависимость от степени выраженности изменений слизистой мочевого пузыря, выявленных при цистоскопии. Выявлена прямая корреляция показателей характера альтеративных изменений уротелия, степени выраженности воспалительной инфильтрации и выраженности боли, симптомов дизурии, в частности, частоты мочеиспусканий и императивных позывов, качества жизни и состояния психического здоровья. Степень выраженности фиброза, наличие периневрита и мастоцитоза имеют прямую зависимость от продолжительности заболевания.

Пока этиология СБМП остается до конца неизвестной, лечение его является во многом эмпирическим. В лечении СБМП решающим фактором успеха является разработка и проведение многоплановой терапии. С учетом результатов патоморфологических исследований, свидетельствующих о преобладании явлений фиброзно-склеротического процесса в стенке мочевого пузыря у пациенток с СБМП, особенно в случаях наличия Гуннеровских поражений, необходимость включения в комплексную терапию препаратов с противосклеротическим, антифиброзным действием не вызывает сомнений. Для лечения склеротического процесса в мочевом пузыре необходимо комплексное воздействие, как на сформировавшуюся соединительную ткань, так и на иммуно-воспалительный процесс, вызывающий ее формирование.

Клиника урологии МГМСУ располагает опытом применения с этой целью отечественного комплексного лекарственного препарата Лонгидаза (ООО «НПО Петровакс Фарм»), представляющий собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем Поли-н-оксидом (активированным производным N – окиси полиэтиленпиперазина), аналогом иммуномодулятора Полиоксидония. Лонгидаза – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, но терапевтический эффект Лонгидазы, как ферментного препарата, значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных [8,9]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2015 году присвоила препарату Лонгидаза международное непатентованное наименование (МНН), Лонгидаза зарегистрирована ВОЗ под МНН бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidase azoximer) [10]. В проведенное ранее исследование нами были включены 60 больных в возрасте от 18 до 50 лет с СБМП/ИЦ, которые были разделены случайным образом на две группы, сопоставимые по основным прогностиче-

ским признакам: опытная (30 человек) и контрольная (30 человек). Оценка эффективности лечения определяется в соответствии с положительной динамикой основных диагностических критериев (клинических и лабораторных), параметров иммунного статуса больных, а также эндоскопической картины и емкости мочевого пузыря. При этом отличия в исходах расценивались как влияние лонгидазы. Лечение препаратом лонгидаза 3000 МЕ в основной группе больных продолжалось в течение 50 дней (одна инъекция внутримышечно в 2 мл 0,5 % раствора новокаина через 5 дней, № 10) на фоне базисной терапии. Пациенты контрольной группы получали только базисную терапию.

На фоне проведения комплексной терапии с использованием препарата лонгидаза у 11 (36,7%) больных исчезли боли, интервал между мочеиспусканиями и его эффективный объем увеличился у 21 (70%) пациентки, при этом в 8 (26,7%) случаях прекратилась ноктурия. Терапевтический эффект оказался стойким и сохранился на протяжении 6 месяцев у 25 (83,3%) больных. Показатель максимального цистометрического объема (V цист. макс) в основной группе больных увеличился на $54,2 \pm 0,05$ мл. Показатель детрузорного давления (Р дет.) уменьшился до $14,41 \pm 0,03$ см H₂O. Величина показателя эластичности детрузора увеличилась сразу после курса лечения ($+4,71 \pm 0,007$ мл/см H₂O), а через 6 месяцев составила $49,83 \pm 0,08$ мл/см H₂O, что выше исходного на $5,42 \pm 0,08$ мл/см H₂O. При применении препарата лонгидаза не отмечено местных и общих побочных, а также аллергических реакций.

Результаты проведенного сравнительного исследования показали положительное влияние Лонгидазы за счет регресса иммуно-воспалительного процесса и увеличения эластичности детрузора, а также на такие показатели как уровень боли, интервал между мочеиспусканиями и эффективный объем мочевого пузыря. Наличие двух лекарственных форм этого препарата (для в/м введения и в виде ректальных свечей) дает широкие возможности для его применения в комплексном лечении пациентов этой группы [12].

Обсуждение

В данном исследовании мы стремились уточнить взаимосвязь между анатомической емкостью мочевого пузыря у пациентов с СБМП/ИЦ и клиническими проявлениями заболевания. Известно, что СБМП/ИЦ является гетерогенным синдромом, включающим в себя различные фенотипические подгруппы пациентов с соответствующими патогенетическими путями развития болезни. Некоторые факторы, приводящие к дисрегуляции и хронической тазовой боли не связаны со снижением емкости мочевого пузыря. Результаты показали, что психосоциальные факторы риска и диссоциативная патология позитивно коррелируют с анатомической емкостью мочевого пузыря.

Частота развития СБМП/ИЦ увеличивается с возрастом и пациентки с более тяжелым фенотипом за-

болевания (например, с Гуннеровскими поражениями мочевого пузыря) старше и имеют сниженную емкость мочевого пузыря. Возраст, продолжительность заболевания могут быть связанными со структурными изменениями в мочевом пузыре и воспалением. Помимо возраста, малая емкость мочевого пузыря существенно коррелировала с высокими показателями шкал оценки боли, urgency и частоты мочеиспусканий. Следует согласиться с рядом исследователей, считающих СБМП/ИЦ со снижением емкости и Гуннеровскими поражениями отдельным клиническим подтипом заболевания.

Результаты пилотного исследования Colaco M. с соавт. (2014), показали, что у пациентов со сниженной анатомической емкостью мочевого пузыря (≤ 400 мл) профиль экспрессии генов в образцах слизистой оболочки мочевого пузыря отличается от показателей пациентов с емкостью >400 мл и людей в контрольной группе [11]. Профиль экспрессии генов в образцах из мочевого пузыря пациентов со сниженной емкостью был повышенным при воспалении и иммунном ответе, а снижение профиля экспрессии ключевых генов наблюдается в процессе поддержания барьерной функции уротелия. Таким образом, сниженная емкость мочевого пузыря может представлять отличительный признак, важный как в диагностике, так и в лечении данной подгруппы пациентов с СБМП/ИЦ.

Среди изученных неврологических симптомов и синдромов выявлена существенная положительная корреляция между увеличенной емкостью мочевого пузыря и диагнозом депрессия ($p = 0.0059$). Депрессия является общепризнанным коморбидным фактором при СБМП/ИЦ. В последующем анализе групп пациентов показана ассоциация именно боли с симптомами депрессии, а не с симптомами расстройства мочеиспускания. В клинических и научных исследованиях боль и расстройства мочеиспускания необходимо изучать и оценивать отдельно [12]. При обследовании 16185 пациентов с IC/BPS (ср. возраст 46 лет) и 32370 людей в контрольной группе частота депрессии, тревоги и инсомнии выявлялась значительно чаще в основной группе [13]. В другом исследовании, проведенном в рамках проекта Multidisciplinary Approach to Pelvic Pain (MAPP), также сообщалось, что среди неврологических синдромов, ассоциированных с СБМП/ИЦ, преобладают депрессия и тревога [14].

Продолжаются исследования, направленные на поиск биомаркеров СБМП. Представляют интерес полученные данные о значении гликопротеина YKL-40. Гликопротеин YKL-40 играет роль в процессах воспаления, усиливает трансформацию экстрацеллюлярного матрикса и фиброгенез в тканях человеческого организма. YKL-40 экспрессируется в различных типах клеток (например, тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах, хондроцитах и гладкомышечных клетках сосудов) [15, 16]. Чрезмерная продукция YKL-40 может быть причиной накопления матрикса, приводящего к фиброзу ткани. Обнаружено увеличение концентрации YKL-40 в сыворотке крови и моче пациентов с СБМП. В частности, уровень данного гликопротеина

был выше у пациентов с фиброзом детрузора по сравнению с теми, у которых он не выявлялся. Степень фиброза детрузора ассоциирована с количеством YKL-40-позитивных клеток, тучных клеток и концентрации в моче YKL-40. Емкость мочевого пузыря обратно пропорционально коррелирует с количеством YKL-40-позитивных и тучных клеток. YKL-40 обнаружен в гранулах тучных клеток при иммуноэлектронной микроскопии детрузора мочевого пузыря. Согласно этим данным тучные клетки экспрессируют и, вероятно, секретируют YKL-40 при СБМП. Тучные клетки содержат в гранулах различные медиаторы (например, цитокины, лейкотриены, гистамин, гепарин) и могут синтезировать YKL-40. Поскольку тучные клетки экспрессируют YKL-40 и существенно связаны с фиброзом детрузора, предполагалось, что YKL-40 может рассматриваться как воспалительный медиатор при BPS / IC, секретируемый этими клетками. Вовлечение YKL-40 в воспалительный процесс в мочевом пузыре усиливает перестройку экстрацеллюлярного матрикса, приводящее к фиброгенезу [17]. Существенное увеличение концентрации в сыворотке крови и моче YKL-40 у пациентов с BPS / IC, особенно с фиброзом детрузора по сравнению со здоровыми людьми подтверждает эту теорию. По мнению авторов исследования, YKL-40 может использоваться в качестве не инвазивного биомаркера фиброза детрузора. До настоящего времени наличие фиброза детрузора можно подтвердить лишь результатами патоморфологического исследования биоптатов мочевого пузыря [18].

Снижение анатомической емкости мочевого пузыря <400 мл также свидетельствует о нарушении эластичности его стенки и косвенно подтверждает наличие фиброза. Диагноз СБМП представляет значительные трудности в связи с гетерогенностью симптоматики заболевания и множеством сопутствующих коморбидных состояний. Ряд исследователей справедливо считают, что анатомическая емкость мочевого пузыря, установленная при его гидробуживании под общей анестезией, во многом определяет клинические проявления СБМП и взаимосвязана как с урологическими, так и неврологическими симптомами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peekers R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome / interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur. Urol.* 2008;53(1);60–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.019
2. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology.* 2007;69(Suppl.4); 34–40. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1109
3. Forrest JB, Moldwin R. Diagnostic options for early identification and management of interstitial cystitis / painful bladder syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62(12);1926–1934. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01931.x
4. Richter B, Hesse U, Hansen AB, Horn T, Mortensen SO, Nordling J. Bladder pain syndrome / interstitial cystitis

Walker S.J. с соавт. (2017) проанализировали наличие клинической симптоматики у 110 пациенток с СБМП, перенесших гидробуживание мочевого пузыря под общей анестезией. Для оценки симптомов, помимо детального изучения истории заболевания, использованы являющиеся «золотым стандартом» международные опросники: O'Leary/Sant Voiding & Pain Indices (ICPI & ICSI) и the Pelvic Pain Urgency and Frequency Questionnaire (PUF) [19]. Средний возраст пациенток составил 45,8 лет, а анатомическая емкость мочевого пузыря - 857 мл. Авторы выявили существенную обратную корреляцию между емкостью мочевого пузыря и баллами по трем основным шкалам оценки СБМП: ICPI ($p=0.0014$), ICSI ($p=0.0022$) и PUF ($p=0.0009$), а также частотой мочеиспусканий ($p=0.0025$). Пациентки с большей емкостью мочевого пузыря существенно чаще сообщали о депрессии (0.0059), и синдроме раздраженного кишечника СРК (IBS) ($p=0.022$). По мнению авторов данного исследования, низкая анатомическая емкость мочевого пузыря под общей анестезией существенно коррелирует с высоким баллом симптомов согласно трем валидизированным опросникам также, как и с частотой мочеиспусканий, но не ассоциирована с депрессией или другими системными болевыми синдромами. Результаты свидетельствуют, что низкая емкость мочевого пузыря является маркером манифестации орган центрального (моче пузырярного) подтипа СБМП (IC/BPS).

Заключение

Сниженная емкость мочевого пузыря при цистоскопии под общей анестезией ассоциирована с высокими показателями основных валидизированных международных опросников, оценивающих клинические проявления СБМП/ИЦ, в тоже время частота мочеиспусканий не связана с депрессией или другими системными болевыми синдромами. Сниженная емкость мочевого пузыря является маркером поражения, в основном, мочевого пузыря при СБМП/ИЦ и характерна для определенной подгруппы пациентов, требующих проведения эндовезикального лечения в отличие от пациентов с системным фенотипом и коморбидными состояниями.

REFERENCES

1. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peekers R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome / interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur. Urol.* 2008;53(1);60–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.019
2. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology.* 2007;69(Suppl.4); 34–40. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1109
3. Forrest JB, Moldwin R. Diagnostic options for early identification and management of interstitial cystitis / painful bladder syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62(12);1926–1934. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01931.x
4. Richter B, Hesse U, Hansen AB, Horn T, Mortensen SO, Nordling J. Bladder pain syndrome / interstitial cystitis

- in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int.* 2010;105(5): 660–667. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08847.x
5. AUA Clinical Guidelines. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Published 2011; Amended 2014 Режим доступа: [https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-\(2011-amended-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-(2011-amended-2014))
 6. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л., Ковылина М.В., Цыбуля О.А. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/ интерстициального цистита. *РМЖ.* 2010;18(381); 1084–1089.
 7. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Ковылина М.В., Цыбуля О.А., Васильев А.О. Гистоморфология уротелия при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря. *Вестник ВолГМУ.* 2011;2:94–97.
 8. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Лонгидаза в лечении больных интерстициальным циститом. *Урология.* 2007;5:35–37.
 9. Ковылина М.В., Зайцев А.В., Ибрагимов Р.А., Корсунская И.Л. Роль ферментных препаратов в комплексном лечении больных с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология.* 2013;2(16):8–12.
 10. WHO Drug Information Vol. 29, No. 3, 2015 - Recommended International Nonproprietary Names, List 74. (2015; 130 pages) Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22124en/>
 11. Colaco M, Koslov DS, Keys T, Evans RJ, Badlani GH, Andersson KE, Walker SJ. Correlation of gene expression with bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2014;192(4):1123–1129. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.047
 12. Griffith JW, Stephens-Shields AJ, Hou X, Naliboff BD, Pontari M, Edwards TC, Williams DA, Clemens JQ, Afari N, Tu F, Lloyd RB, Patrick DL, Mullins C, Kusek JW, Sutcliffe S, Hong BA, Lai HH, Krieger JN, Bradley CS, Kim J, Landis JR. Pain and urinary symptoms should not be combined into a single score: psychometric findings from the MAPP Research Network. *J Urol.* 2016;195(4P1):949–954. DOI: 10.1016/j.juro.2015.11.012
 13. Chuang YC, Weng SF, Hsu YW, et al. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: a nationwide population-based study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(2):275–281. DOI: 10.1007/s11255-014-0908-6
 14. Krieger JN, Stephens AJ, Landis JR, Clemens JQ, Kreder K, Lai HH, Afari N, Rodríguez L, Schaeffer A, Mackey S, Andriole GL, Williams DA; MAPP Research Network. Relationship between chronic nonurological associated somatic syndromes and symptom severity in urological chronic pelvic pain syndromes: baseline evaluation of the MAPP study. *J Urol.* 2015;193(4):1254–1262. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.086
 15. Bigg HF, Wait R, Rowan AD, Cawston TE. The mammalian chitinase-like lectin, YKL-40, binds specifically to type I collagen and modulates the rate of type I collagen fibril formation. *J. Biol. Chem.* 2006;281(30):21082–21095. DOI: 10.1074/jbc.M601153200
 16. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer. *Dan. Med. Bull.* 2006;53(2):172–209. PMID: 17087877
 17. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret MC, Kiener PA, Aubier M, Coyle AJ, Pretolani M. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J. Immunol.* 2008; 181(7): 5167–5173. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.5167
 - in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int.* 2010;105(5): 660–667. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08847.x
 5. AUA Clinical Guidelines. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Published 2011; Amended 2014. Access mode: [https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-\(2011-amended-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-(2011-amended-2014))
 6. Zaitsev A., Pushkar DYU, Korsunskaya IL, Kovylyna MV, Tsybulya OA. Modern aspects of diagnosis and treatment of painful bladder syndrome / interstitial cystitis. *RMJ.* 2010; 18 (381); 1084–1089. (In Russ.)
 7. Pushkar DYU, Zaitsev AV, Kovylyna MV, Tsybulya OA, Vasilyev AO. Urothelial Histomorphology in inflammatory diseases of the bladder. *Bulletin of Volgograd State Medical University.* 2011;2:94–97. (In Russ.)
 8. Pushkar DYU, Zaitsev AV. Longidase in the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urologia.* 2007; 5: 35–37. (In Russ.)
 9. Kovylyna MV, Zaytsev AV, Ibragimov RA, Korsunskaya IL. Enzymatic drugs for combination treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2013;2 (16): 8–12. (In Russ.)
 10. WHO Drug Information Vol. 29, No. 3, 2015 - Recommended International Nonproprietary Names, List 74. (2015; 130 pages) Access mode: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22124en/>
 11. Colaco M, Koslov DS, Keys T, Evans RJ, Badlani GH, Andersson KE, Walker SJ. Correlation of gene expression with bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2014;192(4):1123–1129. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.047
 12. Griffith JW, Stephens-Shields AJ, Hou X, Naliboff BD, Pontari M, Edwards TC, Williams DA, Clemens JQ, Afari N, Tu F, Lloyd RB, Patrick DL, Mullins C, Kusek JW, Sutcliffe S, Hong BA, Lai HH, Krieger JN, Bradley CS, Kim J, Landis JR. Pain and urinary symptoms should not be combined into a single score: psychometric findings from the MAPP Research Network. *J Urol.* 2016;195(4P1):949–954. DOI: 10.1016/j.juro.2015.11.012
 13. Chuang YC, Weng SF, Hsu YW, et al. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: a nationwide population-based study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(2):275–281. DOI: 10.1007/s11255-014-0908-6
 14. Krieger JN, Stephens AJ, Landis JR, Clemens JQ, Kreder K, Lai HH, Afari N, Rodríguez L, Schaeffer A, Mackey S, Andriole GL, Williams DA; MAPP Research Network. Relationship between chronic nonurological associated somatic syndromes and symptom severity in urological chronic pelvic pain syndromes: baseline evaluation of the MAPP study. *J Urol.* 2015;193(4):1254–1262. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.086
 15. Bigg HF, Wait R, Rowan AD, Cawston TE. The mammalian chitinase-like lectin, YKL-40, binds specifically to type I collagen and modulates the rate of type I collagen fibril formation. *J. Biol. Chem.* 2006;281(30):21082–21095. DOI: 10.1074/jbc.M601153200
 16. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer. *Dan. Med. Bull.* 2006;53(2):172–209. PMID: 17087877
 17. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret MC, Kiener PA, Aubier M, Coyle AJ, Pretolani M. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J. Immunol.* 2008; 181(7); 5167–5173. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.5167

18. Richter B, Roslind A, Hesse U, Nordling J, Johansen JS, Horn T, Hansen AB. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology*. 2010;57(3):371–383. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03640.x
19. Walker SJ, Zambon J, Andersson KE, Langefeld CD, Matthews CA, Badlani G, Bowman H, Evans RJ. Bladder Capacity is a Biomarker for a Bladder Centric versus Systemic Manifestation in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2017;198(2):369–375. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.022.

Сведения об авторах

Зайцев Андрей Владимирович – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-3044-1424
e-mail: zaitcevandrew@mail.ru

Шаров Михаил Николаевич – д.м.н., профессор; профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; руководитель Многопрофильного Центра и специализированного неврологического отделения ГКБ №50 им. С.И. Спасокукоцкого ДЗ г. Москвы

Арефьева Оксана Анатольевна – к.м.н., старший лаборант кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-2309-2094
e-mail: oksadoc@yandex.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – Член-корр. РАН, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии, руководитель клиники урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; главный уролог Министерства здравоохранения РФ; главный ученый секретарь и член президиума Российского общества урологов
ORCID iD: 0000-0002-6096-5723
e-mail: pushkardm@mail.ru

18. Richter B, Roslind A, Hesse U, Nordling J, Johansen JS, Horn T, Hansen AB. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology*. 2010;57(3):371–383. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03640.x
19. Walker SJ, Zambon J, Andersson KE, Langefeld CD, Matthews CA, Badlani G, Bowman H, Evans RJ. Bladder Capacity is a Biomarker for a Bladder Centric versus Systemic Manifestation in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2017;198(2):369–375. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.022.

Information about the authors

Andrey V. Zaytsev – M.D., Ph.D.(M), Full Professor; Professor of the Department of Urology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
ORCID iD 0000-0003-3044-1424
e-mail: zaitcevandrew@mail.ru

Mikhail N. Sharov – M.D., Ph.D.(M), Full Professor; Professor of the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chief of the Multidisciplinary Center and Specialized Neurological Division, City Clinical Hospital № 50 n. a. S.I. Spasokukotsky

Oksana A. Arefieva – M.D., Ph.D. (M) doctoral candidate; Senior Laboratory Assistant of the Department of Urology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
ORCID iD 0000-0003-2309-2094
e-mail: oksadoc@yandex.ru

Dmitry Yu. Pushkar` – M.D., Ph.D.(M), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Full Professor; Head of the Department of Urology, Chief of Urology Clinic, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chief Urologist of the Russian Federation Ministry of Healthcare; Chief Scientific Secretary and Member of the Presidium of the Russian Society of Urology
ORCID iD: 0000-0002-6096-5723
e-mail: pushkardm@mail.ru