

Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита

А.В.Зайцев[✉], О.А.Цыбуля, М.В.Ковылина, Р.А.Ибрагимов, Д.Ю.Пушкарь

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]nauch.ot@mail.ru

Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит является прогрессирующим заболеванием мочевого пузыря, приводящим к потере его емкости и выраженным тазовым болям. Этиология остается не вполне ясной, одной из причин считается нарушение целостности и проницаемости гликозаминогликанового слоя уротелия вследствие расстройства кровообращения. Лечение остается эмпирическим и мультидоменным. В связи с развитием фиброза детрузора в комплексную терапию на ранних стадиях заболевания следует включать препараты с антифибротным действием, например Лонгидазу.

Ключевые слова: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, фиброз детрузора, фиброгенез, Лонгидаза, эффективность.

Для цитирования: Зайцев А.В., Цыбуля О.А., Ковылина М.В. и др. Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 60–64. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.60-64

Review

Bladder capacity and detrusor fibrosis as factors predicting the clinical course of the painful bladder/interstitial cystitis syndrome

A.V.Zaytsev[✉], O.A.Tsybulya, M.V.Kovylyna, A.A.Ibragimov, D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]nauch.ot@mail.ru

Abstract

Painful bladder syndrome / interstitial cystitis is a progressive disease of the bladder, leading to loss of its capacity and severe pelvic pain. Etiology remains unclear, one of the reasons is the violation of the integrity and permeability of the glycosaminoglycan layer of the urothelium due to circulatory disorders. Treatment remains empirical and multidomain. In connection with the development of detrusor fibrosis in complex therapy in the early stages of the disease should include drugs with antifibrotic action, for example, Longidaze.

Key words: painful bladder syndrome/interstitial cystitis, detrusor fibrosis, fibrogenesis, Longidaze, efficacy.

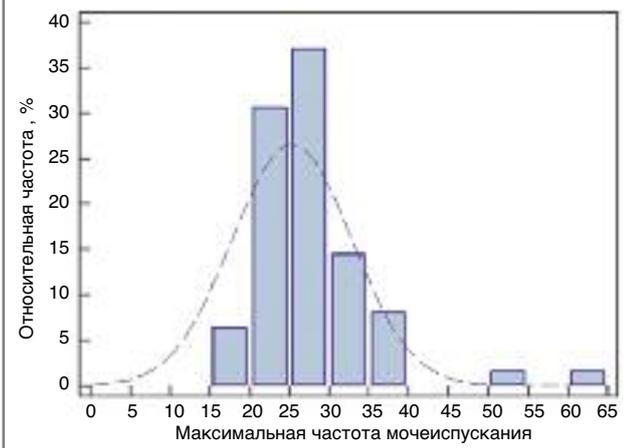
For citation: Zaytsev A.V., Tsybulya O.A., Kovylyna M.V. et al. Bladder capacity and detrusor fibrosis as factors predicting the clinical course of the painful bladder / interstitial cystitis syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 60–64. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.60-64

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 ИЦ нередко фокусирует внимание исследователей лишь на мочевом пузыре, в то время как он может быть лишь местом сосредоточения действия различных этиологических факторов. ИЦ, первоначально считавшийся заболеванием мочевого пузыря, в настоящее время подразумевает хронический болевой синдром. Понимание этого и привело к попытке пересмотреть название заболевания. В данном контексте термин СБМП был признан более удачным новым названием для ИЦ, 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/ИЦ – 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 разных видов лечения и предполагают неудачу стандартной терапии [4].

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. YKL-40 экспрессируется в разных типах клеток (например, тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах, хондроцитах и гладкомышечных клетках сосудов) [5, 6]. 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

Рис. 1. Распределение пациенток по количеству мочеиспусканий в сутки.



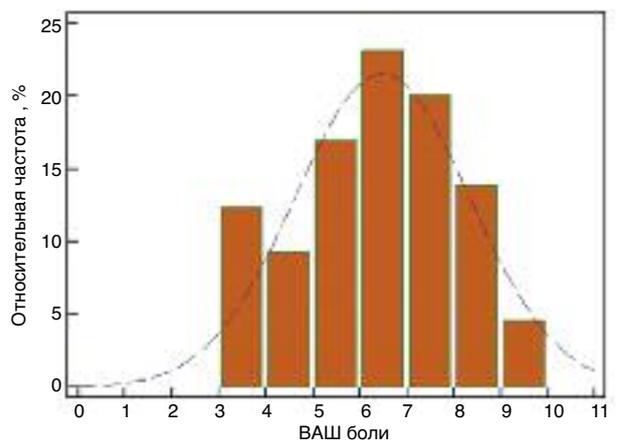
не выявлялся. Степень фиброза детрузора ассоциирована с количеством YKL-40-позитивных клеток, тучных клеток и концентрации в моче YKL-40. Емкость мочевого пузыря обратно пропорционально коррелирует с количеством YKL-40-позитивных и тучных клеток. YKL-40 обнаружен в гранулах тучных клеток при иммуноэлектронной 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 СБМП/ИЦ, секретируемый этими клетками. Вовлечение YKL-40 в воспалительный процесс в мочевом пузыре усиливает перестройку экстрацеллюлярного матрикса, приводящую к фиброгенезу [6, 7]. Существенное увеличение концентрации в сыворотке крови и моче YKL-40 у пациентов с СБМП/ИЦ, особенно с фиброзом детрузора, по сравнению со здоровыми людьми подтверждает эту теорию. По мнению авторов исследования, YKL-40 может использоваться в качестве неинвазивного биомаркера фиброза детрузора. До настоящего времени наличие фиброза детрузора можно подтвердить лишь результатами патоморфологического исследования биоптатов мочевого пузыря [8].

Снижение анатомической емкости мочевого пузыря менее 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 гидробужировании под общей анестезией, во многом определяет клинические проявления СБМП и взаимосвязана как с урологическими, так и неврологическими симптомами заболевания.

S.Walker и соавт. (2017 г.) проанализировали наличие клинической симптоматики у 110 пациенток с СБМП, перенесших гидробужирование мочевого пузыря под общей анестезией. Для оценки симптомов помимо детального изучения истории заболевания использованы являющиеся «золотым стандартом» международные опросники: индекс симптомов и качества жизни больных ИЦ – O’Leary-Sant Symptom and Problem Indexes (ICSI, ICPI) и шкала симптомов тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий – Pelvic Pain Urgency and Frequency Questionnaire

Рис. 2. Распределение пациенток по степени выраженности болевого синдрома.



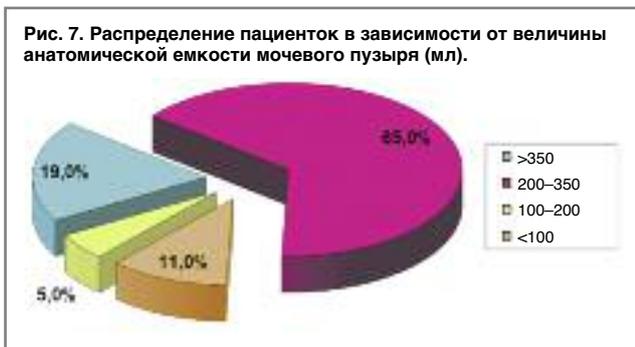
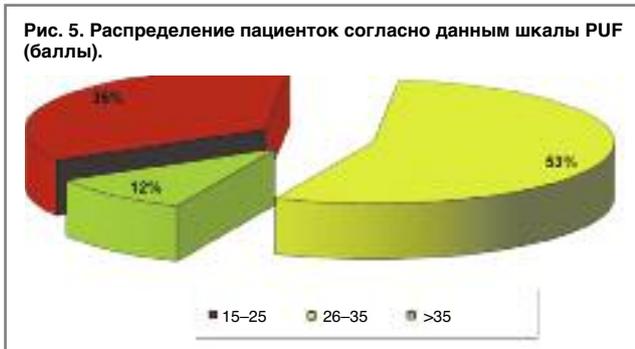
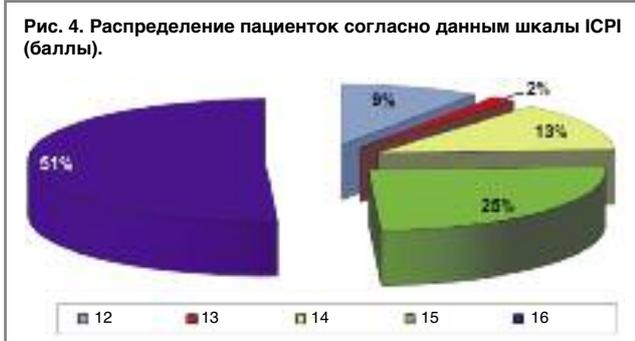
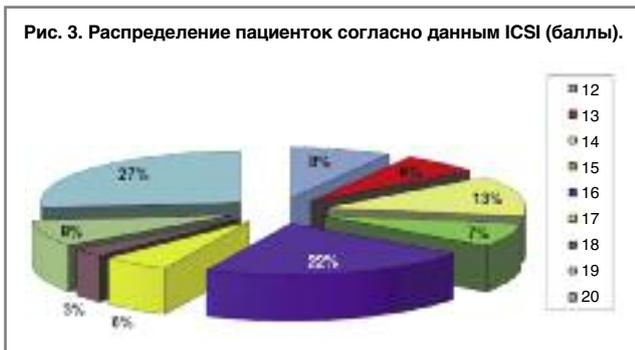
(PUF) [9]. Средний возраст пациенток составил 45,8 года, а анатомическая емкость мочевого пузыря – 857 мл. Авторы выявили существенную обратную корреляцию между емкостью мочевого пузыря и баллами по трем основным шкалам оценки СБМП: ICPI ($p=0,0014$), ICSI ($p=0,0022$) и PUF ($p=0,0009$), а также частотой мочеиспусканий ($p=0,0025$). Пациентки с большей емкостью мочевого пузыря существенно чаще сообщали о депрессии ($p=0,0059$) и синдроме раздраженного кишечника ($p=0,022$). По мнению авторов данного исследования, низкая анатомическая емкость мочевого пузыря под общей анестезией существенно коррелирует с высоким баллом симптомов согласно трем валидизированным опросникам, так же 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-центрического (мочепузырного) подтипа СБМП.

В университетской урологической клинике ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России с 2010 по 2014 г. были обследованы 110 пациенток с СБМП. Хроническая тазовая боль и учащенное, болезненное мочеиспускание являются ведущими симптомами СБМП. Согласно заполняемому дневнику мочеиспусканий максимальное количество мочеиспусканий в сутки у обследуемых пациенток составило 65, а минимальное – 14 (в среднем $25,32 \pm 7,5$), 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-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли (рис. 2). Среднее значение уровня боли по ВАШ составляло $6,9 \pm 1,7$ балла, при этом 4 и 13% пациенток отметили максимально возможный балл (9 и 10 соответственно).

С помощью международных опросников ICSI, ICPI и PUF мы смогли в совокупности оценить выраженность симптомов дизурии и боли. Медиана индекса ICSI составила 14 баллов, максимальный показатель – 20, минимальный – 10 (рис. 3). Как видно из рис. 3, у 27% пациенток наблюдалась максимальная выраженность СБМП, согласно количеству набранных баллов по опроснику. Следует также отметить, что императивные позывы беспокоили 95% обследованных пациенток, при этом 50% из них испытывали их постоянно.

Качество жизни пациенток было проанализировано с помощью индекса ICPI. Все пациентки набрали более 10 баллов, что характерно для больных с СБМП. Медиана



по шкале ICPI составила 14 баллов, минимум – 10, максимум – 16. Как видно из рис. 4, 51% пациенток набрали максимальное количество баллов, у них клинические проявления заболевания приводят к резкому затруднению социальной адаптации.

Шкала PUF 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).

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 с 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 разную степень 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 – HADS), распределение пациенток по этому показателю представлено на рис. 6. У 55% пациенток с СБМП помимо симптомов основного заболевания отмечаются тяжелые депрессивные и тревожные расстройства. Средний балл по шкале HADS составил 17,09 балла (доверительный интервал 16,15–18,03), медиана – 19,0 балла, минимум – 4,0, максимум – 21,0 балла.

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 оболочки 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 емкость мочевого пузыря у 65% пациенток составила 200–350 мл, а в 5% случаев было обнаружено ее снижение до 100 мл. Средняя емкость мочевого пузыря составила 297±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.

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 с СБМП [10, 11]. Патоморфологические изменения у больных с СБМП/ИЦ имеют прямую зависимость от степени выраженности изменений слизистой оболочки 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 являются 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, необходимо включения в комплексную терапию препаратов с противовоспалительным, антифиброзным действием не вызывает сомнений. Для лечения склеротического процесса в мочевом пузыре необходимо комплексное воздействие как на сформировавшуюся соединительную ткань, так и на иммунновоспалительный процесс, вызывающий ее формирование.

Клиника урологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова располагает опытом применения с этой целью отечественного комплексного лекарственного препарата Лонгидаза® (ООО «НПО Петровакс Фарм»), представляющего собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем поли-N-оксидом (активированным производным N-окси полиэтиленпиперазина). Лонгидаза® – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Однако терапевтический эффект препарата Лонгидаза®, 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 [12, 13]. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. присвоила препарату Лонгидаза® международное непатентованное наименование: препарат зарегистрирован под международным непатентованным наименованием бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidase azoximer) [14]. 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 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим 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 (1 инъекция внутримышечно в 2 мл 0,5% раствора Новокаина через 5 дней, 10 раз) 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 увеличились у 21 (70%) пациентки, при этом в 8 (26,7%) случаях прекратилась ноктурия. Терапевтический эффект оказался стойким и сохранился на протяжении 6 мес у 25 (83,3%) больных. Показатель максимального цистометрического объема в основной группе больных уве-

личился на $54,2 \pm 0,05$ мл. Показатель детрузорного давления уменьшился до $14,41 \pm 0,03$ см H_2O (см водного столба). Величина показателя эластичности детрузора увеличилась сразу после курса лечения ($+4,71 \pm 0,007$ мл/см H_2O), а через 6 мес составила $49,83 \pm 0,08$ мл/см H_2O , что выше исходного на $5,42 \pm 0,08$ мл/см H_2O . При применении препарата Лонгидаза® не отмечено местных и общих побочных, а также аллергических реакций.

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

Литература/References

1. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 60–7.
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.
3. Forrest JB, Moldwin R. Diagnostic options for early identification and management of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1926–34.
4. Richter B, Hesse U, Hansen AB et al. 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: 660–7.
5. 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: 21082–95.
6. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172–209.
7. Letuve S, Kozhich A, Arouche N et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008; 181: 5167–73.
8. Richter B et al. 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: 371–83. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03640
9. Walker SJ, Zambon J, Andersson KE et al. Bladder Capacity is a Biomarker for a Bladder Centric versus Systemic Manifestation in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* 2017. pii: S0022-5347(17)30230-6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.022. [Epub ahead of print.]
10. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л. и др. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. *PMЖ*. 2010; 18 (381): 1084–9. / Zaitsev A.V., Pushkar D.Iu., Korsunskaja I.L. i dr. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenia sindroma bolezennogo mochevogo puzyria/interstitsialnogo tsistita. *RMZh*. 2010; 18 (381): 1084–9. [in Russian]
11. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Ковылина М.В. и др. Гистоморфология уротелия при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря. *Вестн. ВолГМУ*, 2011; 2: 94–7. / Pushkar D.Iu., Zaitsev A.V., Kovylyna M.V. i dr. Gistomorfologija urotelija pri vospalitelnykh zabolevaniakh mochevogo puzyria. *Vestn. VolGMU*, 2011; 2: 94–7. [in Russian]
12. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Лонгидаза в лечении больных интерстициальным циститом. *Урология*. 2007; 5: 35–7. / Pushkar D.Iu., Zaitsev A.V. Longidaza v lechenii bolnykh interstitsialnym tsistitom. *Urologija*. 2007; 5: 35–7. [in Russian]
13. 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. 2013; 16: 8–12. / Kovylyna M.V., Zaitsev A.V., Ibragimov R.A., Korsunskaja I.L. Rol fermentnykh preparatov v kompleksnom lechenii bolnykh s sindromom bolezennogo mochevogo puzyria/interstitsialnym tsistitom. *Effektivnaia farmakoterapija*. 2013; 16: 8–12. [in Russian]
14. WHO Drug Information 2015; 29: 3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: nauch.ot@mail.ru

Кыбуля Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. лаборант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Ковылина Марта Владимировна – канд. мед. наук, рук. лаб. уроморфологии каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Ибрагимов Руслан Алиевич – канд. мед. наук, аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», главный уролог Минздрава России